

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

“Análisis de la evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor en pacientes no medicados y en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, considerando las implicaciones biológicas y clínicas que se han propuesto.”

Nombre del /los estudiantes:

Vanessa Chaves Díaz

Tutor(a):

Clemencia Cruz Dyachkov

Sede: Aranjuez

Mayo, 2026

I. Resumen

La depresión se convierte en una condición de salud grave cuando dura mucho tiempo con intensidad moderada o severa, este problema de salud se denomina trastorno depresivo mayor (TDM). Constituye una enfermedad psiquiátrica debilitante que afecta a millones de personas alrededor del mundo. Se ha puesto interés en integrar otros sistemas fisiológicos y biológicos, que puedan influir en la fisiopatología, la hipótesis de la microbiota intestinal es de gran importancia por su capacidad de interacción con procesos neurobiológicos, inmunológicos y metabólicos. Los medicamentos, principalmente, los que se toman por vía oral, tienen relación en la composición y función de la microbiota intestinal. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son la clase de antidepresivos más prescrita y suelen ser el tratamiento de primera línea.

El objetivo general de la presente investigación es analizar con base en la literatura científica, la evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor en pacientes no medicados y en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, considerando las implicaciones biológicas y clínicas que se han propuesto. La investigación se desarrolló como un tipo de estudio de investigación bibliográfica con un enfoque de tipo cualitativa descriptiva, con base en la recopilación, análisis y síntesis crítica de la literatura científica existente.

Los resultados muestran el vínculo entre la fisiopatología del TDM y la microbiota intestinal a través del eje microbiota-intestino-cerebro involucrando mecanismos neuronales, neuroendocrinos, inmunológicos e inflamatorios. Se observaron variaciones en la microbiota intestinal de pacientes no medicados y aquellos bajo tratamientos con ISRS. Por último, se identificaron taxones bacterianos y metabolitos potencialmente asociados a la respuesta y sintomatología depresiva. Se concluye que, por medio de la evidencia presentada se reconoce a la microbiota intestinal como un componente clave de modelo integrador del TDM.

II. Agradecimientos

Primeramente, a Dios, porque solamente él sabe cuáles días parecía imposible pero siempre, me dio la fuerza necesaria para seguir adelante.

A mi familia, mi apoyo incondicional, fortaleza y calma durante este y mis años de carrera. No lo hubiese logrado sin ustedes a mi lado, siempre.

A mis amigos de vida, que precisamente surgieron de esta etapa universitaria, gracias por su soporte y consejos que me hicieron crecer académica y personalmente.

A mi tutora, Dra. Clemencia Cruz Dyachkov, por brindarme su aprendizaje profesional, paciencia, y orientación en este proceso.

III. Dedicatoria

A mis padres, Flory Díaz Castillo y Willy Chaves Martínez, gracias por brindarme la oportunidad de avanzar académicamente, por su guía constante con amor y respeto, por sus oraciones, por NUNCA dudar de mí, y ser mi hombro en momentos felices y tristes desde que tengo uso de razón, este logro, es de ustedes.

A mis hermanos, Mónica Chaves Díaz y Erick Chaves Díaz, definitivamente, hacen mis días más felices, su apoyo incondicional en todas mis etapas, juntos, hace que la vida sea más llevadera y bonita, recuerden, siempre seremos los tres.

A mi abuela, Engracia Martínez Lobo, que, con su amor inmenso y orgullo, me abrazó el corazón para seguir siempre adelante. A mis ángeles en el cielo, Abuelos Manuel y Andrés, Abuela Margarita, Tíos Ronny y Miguel, Tía Lourdes. A mi amor de cuatro patitas. Gracias por cuidarme. Siempre permanecerán en mi corazón y memoria.

Por último, a mí misma, por qué lo hice con miedo, feliz, con dudas, riendo o llorando. Pero lo hice, este es un recordatorio de que eres más capaz de lo que crees.

“El amor es paciente, es bondadoso. El amor no es envidioso ni jactancioso ni orgulloso. No se comporta con rudeza, no es egoísta, no se enoja fácilmente, no guarda rencor. El amor no se deleita en la maldad, sino que se regocija con la verdad. Todo lo disculpa, todo lo cree, todo lo espera, todo lo soporta.” 1 corintios 13:4-7.

IV. Tabla de Contenidos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	15
1.1 Introducción.....	16
1.2 Planteamiento del problema	18
1.3 Objetivos.....	20
1.3.1 Objetivo General.....	20
1.3.2 Objetivos Específicos	20
1.4 Justificación	21
1.5 Antecedentes de la Investigación.....	26
1.5.1 Antecedentes Históricos	26
1.5.2. Antecedentes Internacionales	34
1.5.3. Antecedentes Nacionales	44
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	49
2.1. Trastorno depresivo mayor a nivel mundial.	50
2.1.1. Trastorno Depresivo mayor en Costa Rica.....	52
2.1.2. Riesgos.....	53
2.2. Sistema Nervioso (SN)	56
2.3. Trastornos Depresivos	57
2.3.1. Trastorno depresivo mayor.....	58
2.4. Etiología e hipótesis patogénicas.....	58
2.4.1. Factores genéticos.....	60
2.4.2. Factores de esfuerzo	60
2.4.3. Comorbilidades.....	61
2.4.4. Factores epigenéticos.....	61
2.4.5. Disbiosis intestinal.....	62
2.4.6. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	63
2.4.7. Hipótesis de neurotransmisores y receptores.....	63
2.4.7.1. Desequilibrio emocional.....	63
2.4.7.2. Neurotransmisores	64
2.4.7.3. Serotonina (5-HT).....	65
2.4.7.4. Noradrenalina (NE)	67

2.4.7.5. Dopamina (DA).....	67
2.4.7.6. Glutamato (Glu).....	68
2.5. Síntomas de los criterios diagnósticos.....	69
2.6. Criterios Diagnósticos	71
2.7. Tratamiento farmacológico.....	73
2.7.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.....	75
2.8. Desarrollo y curso según abordaje.....	79
2.9. Microbiota intestinal.....	80
2.9.1. Composición y proporción de la microbiota intestinal.....	82
2.9.2. Diversidad Alfa y Beta	84
2.10. Funciones de la microbiota intestinal	85
2.10.1. Función digestiva y metabólica	85
2.10.2. Función inmunológica y protectora.....	85
2.10.3. Función neuroendocrina	86
2.11. Caracterización de la microbiota intestinal.....	87
2.11.1. Genotipificación del microbioma intestinal.....	88
2.12. Eubiosis y Disbiosis intestinal.....	88
2.12.1. Barrera y Permeabilidad intestinal	89
2.13. Factores que afectan la microbiota intestinal	89
2.13.1. Dieta.....	89
2.13.2. Uso de antibióticos	90
2.13.3. Estrés	91
2.14. Eje Microbiota-Intestino- Cerebro (Eje MGB)	91
2.14.1. Vías de comunicación clave del eje MGB.....	91
2.14.2. Sistema Nervioso Autónomo y Entérico (SNA y SNE)	91
2.14.3. Sistema Neuro- Inmune.....	93
2.14.4. Sistema Neuro- Endocrino.....	94
2.15. Mecanismos biológicos que conectan la microbiota intestinal y el TDM.....	95
2.15.1. Vía Neuronal.....	95
2.15.2. Activación del eje HPA.....	96
2.15.3. Vías Inmunitarias.....	96

2.15.4. Neurotransmisores y función metabólica	97
2.16. Metabolitos y sus funciones	97
2.17. Modulación de la microbiota intestinal	102
2.17.1. Probióticos	102
2.17.2. Prebióticos	102
2.17.3. Trasplante de microbiota fecal (TFM).....	103
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	104
3.1. Enfoque metodológico.....	105
3.2. Tipo de investigación.....	106
3.3. Fuentes de información	106
3.4. Criterios de búsqueda	107
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	110
3.6 Algoritmo.....	112
3.7 Clasificación según nivel evidencia	113
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	116
4.1. Describir con base en la literatura el papel de la microbiota intestinal en el eje intestino–cerebro y su vínculo potencial con el trastorno depresivo mayor.	117
4.1.1. Papel del nervio vago (NV) y estrés crónico impredecible (UCMS)	126
4.1.2. Rol de la vagotomía subdiafragmática (SDV) en el fenotipo tipo depresivo y la administración de lipopolisacáridos (LPS).....	128
4.1.3. Inflamación sistémica y neuro inflamación.....	130
4.1.4. Papel neuro endocrino e inmunitario neural.....	133
4.1.5. Modelos de estrés leve inesperado crónico (CUMS) y dexametasona (DEX) inducen fenotipos similares a la depresión.	135
4.1.6. Metabolitos microbianos implicados en la fisiopatología del TDM.	137
4.1.7. Influencia microbiana en otros metabolitos.....	138
4.1.8. Participación de los Neurotransmisores	139
4.2. Examinar las implicaciones que han sido reportadas sobre las variaciones en la microbiota intestinal en pacientes con TDM, tanto sin tratamiento como bajo uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	143
4.2.1. Pacientes con TDM sin la exposición de ISRS.	150
4.2.1.1. Diversidad Alfa y Beta (α y β).....	150

4.2.1.2. Abundancias relativas de las especies	151
4.2.2. Pacientes con TDM bajo el uso de ISRS	156
4.2.2.1. Diversidad Alfa y Beta (α y β).....	156
4.2.2.2. Composición de especies.....	157
4.2.2.3. Abundancias relativas de las especies	158
4.3. Identificar los géneros, especies y metabolitos bacterianos que han sido señalados en estudios como posiblemente asociados a la interacción entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, microbiota intestinal y depresión.....	163
4.3.1. Composición taxonómica reportada y metabolitos implicados	169
4.3.2. Composición taxonómica reportada bajo el uso de ISRS.....	173
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	179
5.1. Conclusiones.....	180
5.2. Recomendaciones	181
CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	184
ANEXO A	199

Lista de Tablas

Tabla 1. Criterios de los síntomas en trastorno depresivo mayor que aportan al diagnóstico del trastorno depresivo mayor.....	71
Tabla 2. Grupos farmacológicos indicados para el trastorno depresivo mayor	74
Tabla 3. Mecanismo de acción, dosis y efectos adversos de los ISRS.	78
Tabla 4. Características principales de las partes anatómicas del tracto gastrointestinal.	81
Tabla 5. Composición y proporción de la microbiota intestinal.....	83
Tabla 6. Principales neurotransmisores sintetizados por la microbiota intestinal y sus funciones en el eje cerebro-intestino	92
Tabla 7. Meta bióticos neuro activos de la microbiota intestinal en un organismo sano y sus efectos sobre la depresión y la depresión metabólica.	97
Tabla 8. Criterios de Búsqueda.....	108
Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión.....	111
Tabla 10. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.....	114
Tabla 11. Mecanismos que apoyan la teoría del papel de la microbiota intestinal en el eje intestino cerebro y su vínculo potencial con el TDM.....	117
Tabla 12. Variaciones reportadas en la microbiota intestinal en pacientes con TDM, tanto sin tratamiento como bajo uso de ISRS.....	143

Tabla 13. Géneros, especies y metabolitos bacterianos señalados como posibles asociados a la interacción entre ISRS, microbiota intestinal y depresión.....	163
---	-----

V. Lista de Figuras

Figura 1. Clasificación de los Neurotransmisores.....	65
Figura 2. Mapa de esquema de las hipótesis para explicar la patogénesis del TDM.	69
Figura 3. Mecanismo de Acción de los ISRS.	76
Figura 4. Diferencias en la composición de la microbiota dependiendo del lugar anatómico.	82
Figura 5. Ejemplos de la taxonomía bacteriana en la microbiota intestinal.	83
Figura 6. La vía de comunicación homeostática bidireccional a lo largo del eje intestino-cerebro utiliza vías neuronales, hormonales e inmunológicas.	95
Figura 7. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda	113
Figura 8. La transferencia de microbiota intestinal de ratones con estrés crónico induce una rápida activación del nervio vago y cambios en las vías de neurotransmisores en el tronco encefálico.....	126
Figura 9. Correlación de taxones identificados.	153
Figura 10. Análisis de vías metabólicas entre el grupo Control y el Grupo de seguimiento.	157
Figura 11. Abundancia relativa de los principales géneros fecales durante el estudio por clase de medicamento.....	159

VI. Lista de gráficos

Gráfico 1. Prevalencia en el año 2021 de episodios depresivos mayores entre adultos estadounidenses de 18 años o más, 2023.....	51
Gráfico 2. Prevalencia en el año 2021 de episodios depresivos mayores entre adolescentes estadounidenses de 18 años o más, 2023.....	52
Gráfico 3. Las tres principales causas de muerte entre personas de 15 a 29 años, según sexo. Nivel global. Datos 2021, 2025.....	54
Gráfico 4. Costa Rica: casos de suicidios por año, período 2000-2023, 2025.	54
Gráfico 5. Tasa y números absolutos de suicidio por sexo y año (por 100 mil habitantes), período 2018-2022, 2025.....	55
Gráfico 6. Costa Rica: incidencia de casos de suicidios por año según grupos de edad, período 2018-2023, 2025.....	56

VII. Lista de abreviaturas

TDM: Trastorno depresivo mayor

GBD: Carga Mundial de Morbilidad

AVD: Años vividos con discapacidad

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

OMS: Organización Mundial de la Salud

FDA: Food and Drug Administration

CPP: Centro Centroamericano de población

INEC: Instituto Nacional de estadística y censo

NHANES: Encuesta de Salud y Nutrición

NICE: Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención

VM: Vulnerabilidad Materna

sMV: Separación por vulnerabilidad materna

cMV: Manejo de control por vulnerabilidad materna

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición.

DSM 5: Manual Diagnóstico de los trastornos mentales

CDRS-R: Escala de Calificación de depresión infantil revisada

SCID-I: Entrevista Clínica estructurada para los trastornos del eje I

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina

IMAO-A: Inhibidores de la monoamino oxidasa A

MAO-A: Receptores de la amino oxidasa A

SN: Sistema Nervioso

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNE: Sistema Nervioso Entérico

SNSimp: Sistema Nervioso Simpático

SNPS: Sistema Nervioso Parasimpático

SNSom: Sistema Nervioso Somático

PVN: Núcleo paraventricular hipotalámico

rsFC: Conectividad funcional en estado de reposo

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

NT: Neurotransmisores

5-HT: Serotonina

SERT: Transportador de serotonina

NE: Noradrenalina

NETT: Transportador de noradrenalina

DA: Dopamina

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

Glu: Glutamato

HPA: Eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal

CRH: Hormona liberadora de Corticotropina

ACTH: Hormona cortico trópica suprarrenal hipofisiaria

GCs: Glucocorticoides

AVP: Vasopresina Arginina

TH: Hormona tiroides

IL: Interleucinas

PCLO: Trafico de vesiculas presinapticas

GRIK5: Receptor ionotropico de glutamato

GRM5: Receptor metabotropico de glutamato

eNMDARs: Receptores extracelulares de N-metil-D-aspartato

Ach: Receptor de acetilcolina

nAchRs: Receptores de acetilcolina nicotnicos neuronales

AMPC: Adenosín monofosfato cíclico

CYP-2D6: Citocromo P450- 2D6

CYP3A4: Citocrmo P450- 3A4

TGI: Tejido Gastro intestinal

UFC: Unidad formadora de colonias

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

AGCR: Ácidos grasis de cadena ramificada

Eje MGB: Eje Microbiota intestino cerebro

PYY: Peptido tirosina-tirosina

GLP-1: Péptido similar al glucagón

ITS: Espaciador transcrito interno

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos

MAMPs: Patrones moleculares asociados a microbios

NK: Células Natural Killer

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones

TLRs: Receptores tipo Toll

AhR: Receptor de hidrocarburos arilicos

APC: Células presentadoras de antígenos

Th0: Linfocitos T vírgenes

Tregs: Linfocitos T reguladores

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

ECC: Entero endocrinas

LPS: Lipopolisacarido

HDAC: Histonas desacetilasas

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

TFM: Trasplante de microbiota fecal

GALT: Tejido linfoide asociado al intestino

SNPs: Polimorfismos de nucleótido único

GWAS: Estudio de asociación de genoma completo

WGS: Secuenciación de genoma completo

ARNr 16S: ARN ribosomal 16S

NGS: next-generation sequencing

VNS: Estimulación del nervio vago

tVNS: Estimulación del nervio vago transcutáneo

UCMS: Estrés crónico leve impredecible

NTS: Núcleo del tracto solitario

DG: Giro dentado

SDV: Vagotomía subdiafragmática

mPFC: Corteza prefrontal medial

BHE: Barrera hematoencefálica

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1

IDO1: Indolamina 2,3-dioxigenasa 1

TLR3: Toll 3 (TLR3)

TLR4: Receptor tipo Toll 4

hs-CRP: Proteína C reactiva de alta sensibilidad

HAMD-17: Escala de Calificación de Depresión de Hamilton 17

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

NLRP3: Proteína receptora tipo dominio de unión a nucleótidos 3

GR: Receptores de glucocorticoides

IgA: Inmunoglobulina A

DEX: Dexametasona

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial

P2Y12: Receptor implicado en la inflamación y función glial

NSPCs: Células madre neurales/progenitoras

FFAR2 y FFAR3: Receptores de ácidos grasos libres-2 y 3

GPCR: Proteínas G

BA: Ácidos biliares

PERMANOVA: Multivariante permutacional de la varianza

IMC: Índice de masa corporal

DP: Diversidad filogenética

NMDS: Análisis de escalado multidimensional no métrico

PCoA: Análisis principal de coordenadas

DMM: Enfoque de mezclas multinomiales de Dirichlet

KEGG: Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto

LEfSe: Análisis discriminante lineal

KO: KEGG Orthology

K01190: β - glucuronidasa

K12373: Quinasa hexosa

CoA: Coenzima A

DDI: Disbiosis depresiva

UPGMA: Método de promedio emparejado no ponderado

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9

R: Grupo remitente

NorDCA: Ácido 23-nordeoxicólico

TLCA: Ácido taurolitocólico

GLCA: Ácido glicolitocólico

LCA-3S: Ácido litolólico 3-sulfato

CA: Ácido cólico

CDA: Ácido quenodesoxicólico

DCA: Ácido desoxicólico

UDCA: Ácido ursodesoxicólico

I3PA: Ácido indol-3-propiónico

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) representa uno de los principales problemas de salud mental a nivel mundial, lo que constituye una enfermedad psiquiátrica debilitante que afecta a millones de personas alrededor del mundo. Esto debido a su alta prevalencia, su impacto funcional y su aporte significativo a la carga global de enfermedad (GBD), deterioro en la calidad de vida, riesgo de comorbilidades médicas, aumento del riesgo de morbilidad principalmente asociado a un número amplio de muertes por suicidio al año. Por lo que, se posiciona como principal causa de discapacidad a nivel mundial¹⁻³.

En Costa Rica, los trastornos mentales han conllevado una preocupación que escala en aumento para los sistemas de salud, poniendo en evidencia el aumento en consultas, incapacidades laborales y alta demanda del tratamiento farmacológico. Según la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) los diagnósticos por depresión mayor son la mayor causa de ausentismo laboral por razones de salud mental, relacionado a lo anterior, durante los periodos 2014 a 2018 se atendieron alrededor de más de 200. 000 usuarios por atenciones asociadas a depresión y lesiones autoinfligidas⁴.

El TDM no es solamente un simple trastorno mental o enfermedad cerebral, si no, que, a su vez, es una enfermedad sistémica, donde tradicionalmente su abordaje se ha basado en factores psicológicos y neuroquímicos, sin embargo, en años recientes se ha puesto en interés el integrar otros sistemas fisiológicos y biológicos, que puedan influir en la fisiopatología. Lo que ha permitido ampliar la comprensión del trastorno más allá del sistema nervioso central, integrando la interacción del cerebro y otros sistemas del organismo⁵.

En este mismo ámbito, la hipótesis de la microbiota intestinal ha surgido como un área de investigación relevante, debido a su habilidad de interacción con procesos neurobiológicos, inmunológicos y metabólicos. Debido a su campo emergente se plantea por medio de la evidencia disponible la posible vinculación entre la depresión mayor y los trastornos del estado del ánimo, participando así el eje microbiota-intestino-cerebro (MGB) siendo la vía bidireccional de mensajes entre el cerebro e intestino. De esta manera, se

comprende nuevas perspectivas para el estudio del trastorno depresivo mayor en un enfoque más integrador⁵.

Mediante esta investigación, se busca una revisión crítica, de la evidencia que evalúa como el TDM en pacientes no medicados y en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) muestra relación con la microbiota intestinal, que tan consistentes son esos hallazgos, y que implicaciones se recalcan para la práctica clínica farmacéutica.

1.2 Planteamiento del problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el TDM, afecta alrededor de 21 millones de personas alrededor del mundo, atribuyendo a que menos del 25% tienen acceso a tratamientos específicos y se advierte que cada una de cinco personas llegará a presentar un cuadro depresivo a lo largo de su vida, aumentando exponencialmente dicho número si se presentan otros factores como comorbilidades o situaciones de estrés, entre otros. El inicio es relativamente temprano, y que lleve a la cronicidad y a la recurrencia hace que se sitúe en una de las principales causas de discapacidad, representando un 4,3% de la carga global de enfermedad como se menciona anteriormente⁶.

Las personas con TDM presentan tasas elevadas de comorbilidad y mortalidad, por lo que la asociación entre el TDM, las enfermedades físicas, mentales y la conducta suicida es considerable, sin dejar de lado, el impacto funcional y en la productividad, lo cual ha supuesto una representación de los costes asociados al TDM. A pesar de lo anterior mencionado, el infradiagnóstico e infratratamiento continúa representando un problema en su abordaje. Su impacto en la salud pública y calidad de vida ha impulsado al descubrimiento de enfoques que permitan comprender mejor los mecanismos implicados en su desarrollo⁶.

En este contexto, durante un largo periodo se consideró que el cerebro era un órgano que funcionaba de manera aislada con total independencia del resto del cuerpo, en la actualidad, se respalda ampliamente la existencia de una interacción cerebro-cuerpo compleja, bidireccional, e integradora. En este ámbito, se ha reconocido diferentes sistemas en esta relación, o la interacción entre la psicología, el sistema nervioso, endocrino e inmunológico^{1,5,7}.

Lo que lleva a que, debe notarse una estructura que puede servir como un todo para responder y participar en otros órganos, además de modular el funcionamiento y del bienestar adecuado del cerebro, el intestino. En este sentido, muchos autores consideran al intestino como el “segundo cerebro”. Bajo este enfoque, la microbiota intestinal resulta relevante siendo un elemento de interés ubicado en este órgano con funciones pleiotrópicas y vitales,

no solamente a nivel local sino, sistémico. Los autores han explicado un eje MGB, para la compleja relación entre ambos elementos^{1,5,7}.

En este sentido, resulta importante, el comprender cómo la microbiota intestinal modula la actividad cerebral y, a su vez, cómo el cerebro afecta la composición y función microbiana, permite explicar fenómenos clínicos que integran síntomas digestivos y neuropsiquiátricos, y abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al microbiota y al TDM^{1,5,7}.

Sin embargo, a pesar del creciente interés, en esta relación, la evidencia científica disponible continúa siendo limitada e inconsistente. Los estudios existentes muestran una alta variabilidad y heterogeneidad metodológica, aún se encuentran en fase de transición desde la investigación experimental hacia la aplicación clínica consolidada, lo que sugiere ensayos clínicos controlados, multicéntricos y con desenlaces clínicos y neurobiológicos estandarizados que permitan validar la eficacia, seguridad y sostenibilidad^{1,5,7}.

Adicionalmente, se incorporan algunos vacíos en la comprensión de como el estado del paciente, particularmente como la ausencia de tratamiento farmacológico o con el uso de ISRS pueden participar en la relación entre el TDM y la microbiota intestinal. La falta análisis integrador de los estudios que engloben simultáneamente el TDM, microbiota intestinal y tratamiento con ISRS limita la interpretación integradora^{1,5,7}.

Finalmente, se prioriza la necesidad de analizar de manera crítica los avances científicos disponibles con el fin de clarificar y comprender la relación entre TDM y microbiota intestinal considerando las variaciones entre pacientes no medicados y aquellos bajo tratamiento con ISRS, considerando las implicaciones biológicas y clínicas que se han propuesto, mencionado lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué ha reportado la literatura científica acerca de la posible relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor en pacientes no medicados y en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar, con base en la literatura científica, la evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor en pacientes no medicados y en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, considerando las implicaciones biológicas y clínicas que se han propuesto.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Describir con base en la literatura el papel de la microbiota intestinal en el eje intestino–cerebro y su vínculo potencial con el trastorno depresivo mayor.

2. Examinar las implicaciones que han sido reportadas sobre las variaciones en la microbiota intestinal en pacientes con TDM, tanto sin tratamiento como bajo uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

3. Identificar los géneros, especies y metabolitos bacterianos que han sido señalados en estudios como posiblemente asociados a la interacción entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, microbiota intestinal y depresión.

1.4 Justificación

La comprensión de la medicina microbiana ha evolucionado por lo que cada vez alcanza mayor proyección y atención por parte de los investigadores, dentro de los hallazgos, se ha propuesto una relación entre la microbiota y numerosos trastornos de salud. El cuerpo humano hospeda una diversa cantidad de microorganismos, entre ellos, las bacterias desempeñan un papel fundamental; otros microbios como virus, parásitos y hongos también forman parte del organismo⁸.

En conjunto, estas comunidades microbianas conforman la microbiota humana presente en distintas áreas del cuerpo desde la piel, las vías respiratorias superiores, el intestino y el tracto genital. La microbiota intestinal es muy variada y su densidad varía a lo largo del tracto gastrointestinal, no obstante, su diversidad se puede ver fácilmente alterada por factores exógenos y endógenos como fármacos, dieta, estado de salud, higiene, enfermedades y microorganismos ambientales⁸.

Los avances más recientes en el estudio de la microbiota humana, ha mejorado la comprensión de las comunidades microbianas que habitan en el cuerpo humano, hasta ahora se ha evidenciado por medio de estudios que las interacciones entre microorganismos y huésped no solamente se basan hacia un solo órgano, sino que también integra una comunicación interreinos que conecta de manera natural distintos órganos. Es por esto, el hecho que se investigue extensamente su participación en la relación de la homeostasis en muchos órganos incluyendo el tracto gastrointestinal de manera local, así como los pulmones y el cerebro de manera sistémica⁸.

La relación entre la diversidad de la microbiota intestinal y la función cerebral se ha centrado en la atención de la comunidad científica y médica, estudios han sugerido la existencia de la increíble interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro, lo que implica sistemas de señalización neurológica y endocrina. Dicho descubrimiento de la relación bidireccional se refleja en el término “eje MGB”⁸.

La comunicación del sistema se basa en cuatro niveles diferentes los cuales son: neuro atómico, neuroendocrino, inmunológico y un nivel que comprende neurotransmisores (NT) neuropéptidos y productos derivados del microbioma. Cada nivel plasma una faceta única de interacción que colabora con la funcionalidad general del sistema. La alteración de los niveles mencionados en el eje contribuye en la aparición de diversos trastornos y dentro de la dimensión neuroanatómica, operan dos vías distintas, directa e indirecta^{8,9}.

La principal vía y la más directa que une el tracto gastrointestinal con el cerebro involucra al nervio vago, y el sistema nervioso autónomo (SNA), por otro lado, la vía secundaria e indirecta engloba el sistema nervioso entérico (SNE) y el sistema nervioso autónomo (SNA) estas vías neuroanatómicas están críticamente implicadas en diversos trastornos psiquiátricos, lo cual se confirma con gran cantidad de datos experimentales y clínicos que resaltan el papel de la disbiosis intestinal y alteraciones de dicho eje, en procesos neurodegenerativos tales como trastornos relacionados con el estrés entre ellos el TDM^{8,9}.

El TDM es uno de los trastornos psiquiátricos más graves y frecuentes del mundo, que se caracteriza por tristeza persistente, pérdida de interés o placer, además de una amplia gama de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y del comportamiento, lo que altera las actividades diarias y el funcionamiento psicosocial. Dichos síntomas incluyen llanto, irritabilidad, retraimiento social, falta de libido, fatiga, la disminución de la actividad, la pérdida del interés y el disfrute de las actividades en la vida cotidiana, además, de los sentimientos de culpa e inutilidad. También, se encuentran a la baja los sentimientos de autoestima, existe una pérdida de la confianza, sentimientos de impotencia, y en una gran parte de la población que padece la depresión mayor se presenta una ideación suicida, intentos de autolesión o suicidio³.

La etiología de la depresión mayor es compleja y puede tener origen genético, fisiológico, hormonal o ser provocada por factores que involucren estrés, factores psicológicos y sociales, ya que investigaciones se han centrado tanto en las aminas biogénicas (serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA)) así como interacciones de la

vulnerabilidad genética con el ambiente y el estrés crónico que provoca un deterioro en las neuronas que impide el funcionamiento adecuado del sistema nervioso central³.

A nivel mundial el TDM afecta alrededor de 21 millones de personas en todo el mundo. Se ha evidenciado que con la pandemia del COVID-19 ha incrementado la carga depresiva en este panorama. Datos de la carga global (GBD) en 204 países indican que a lo largo del 2020 el aislamiento social y el confinamiento relacionado incremento a un 27,6% los casos de TDM. Por medio de las estadísticas se indica que el predominio de dicho trastorno es diverso alrededor del mundo, países como Japón y Estados Unidos muestran una prevalencia del 3% al 16,9% respectivamente. Para los demás países su prevalencia se posiciona entre un rango de alrededor de 8% a 12%³.

Desde 2008, la OMS, la ha catalogado como la tercera causa principal de carga de morbilidad, y se estima que ocupe el primer lugar para 2030. En 2016, el Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo demostró que la depresión causó 34,1 millones de años vividos con discapacidad (AVD), lo que la sitúa como la quinta causa principal de AVD¹⁰.

En cuanto a género, este trastorno afecta al doble de mujeres en comparación con los hombres. En países como México según la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica revela que aproximadamente el 8,8% de la población ha presentado al menos un cuadro depresivo a lo largo de su vida, lo que incrementa el uso de los servicios de salud y una disminución de oportunidad laboral, lo cual lo anterior se observa en un 5% de las mujeres y 2% de los hombres que presentan cuadros depresivos³.

En Costa Rica, la depresión es el evento de salud mental más frecuente, según los datos de notificación obligatoria reportados por la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud para el periodo 2018-2022. Entre las tasas de incidencia más altas de depresión notificadas en el mismo periodo, se percibe el sexo femenino resaltando en el año 2019 la tasa más alta, donde se supera en un 366,6 en comparación con la tasa en hombres¹¹.

La diferencia de género en la incidencia de la depresión es un fenómeno observado a nivel global y ha sido documentado en numerosos estudios. Si bien, es importante saber que las tasas de incidencia que se notificadas se sustentan en casos de depresión que han sido diagnosticados y reportados ante el sistema de salud, por lo que existe la posibilidad que existan casos de depresión no diagnosticados o no reportados, lo que podría subestimar la incidencia verdaderamente real de dicha condición¹¹.

El grupo etario donde la depresión presenta las tasas más altas de incidencia es a partir de los 40 años, aunque también se expone evidencia en jóvenes entre los 15-19 años. De igual forma, es importante mencionar que, en el 2019 existen las mayores tasas de incidencia por grupo de edad, destacando inclusive valores entre los 700 a 500 casos notificados por 100 000 habitantes¹¹.

Según la CCSS, los diagnósticos por depresión son la mayor causa de ausentismos laborales en función de abordar la salud mental, en el año 2013, se realizó 17,650 boletas de incapacidad por depresión a 11,682 asegurados, lo anterior indica que los costarricenses estuvieron incapacitados 108,800 días por esta patología, (en promedio, seis días de incapacidad por episodio) y esto le implicó a la institución una erogación de ¢1,658 millones. De la mano con lo descrito anteriormente, durante el periodo 2014 a 2018 se atendieron 200, 630 usuarios por atenciones asociadas con depresión y, por concepto de lesiones autoinfligidas en el mismo periodo se atendieron 20,330 usuarios⁴.

A nivel nacional, se afronta retos significativos en torno al estado de situación de este ámbito que certifica la incidencia de diversos trastornos mentales, así como el impacto de factores socioeconómicos y culturales que afectan el bienestar de las personas ciudadanas. La Política Nacional de Salud Mental (2024-2034) surge en un contexto donde la salud mental se ha convertido en un tema indispensable para mejorar la calidad de vida de la población⁴.

El objetivo general de la política radica en establecer estrategias y acciones sólidas para la promoción, prevención, atención, rehabilitación, e inclusión social en el ámbito de la salud

mental, así mismo, los ejes estratégicos se centran en tres áreas clave: la creación de entornos protectores y promotores de la salud mental; el abordaje intersectorial para la prevención, detección y atención de las afecciones de salud mental, y un enfoque integral hacia el comportamiento suicida¹¹.

Por otro lado, dentro de los países con mayor número de publicaciones sobre depresión se destacan Estados Unidos y China, donde los investigadores provenientes de dichos países publicaron la mayor cantidad de artículos. Los puntos de investigación más trascendentales en el campo de la depresión radican en: manejo de la depresión en atención primaria, intervención para prevenir la depresión, patogénesis de la depresión, comorbilidad de la depresión y otras enfermedades, riesgos de la depresión, estudios de neuroimagen de la depresión y tratamiento antidepressivo¹⁰.

Actualmente las intervenciones farmacológicas se consideran la opción terapéutica más relevante para la depresión, de este modo, los medicamentos, principalmente, los que se toman por vía oral, tienen gran efecto en la composición y función de la microbiana intestinal. El uso de antidepressivos es significativo, principalmente en las zonas occidentales y sigue un orden de crecimiento en varios países, según datos de la Encuesta de Salud y Nutrición (NHANES) en el 2017, se mostró que una de cada ocho personas menores de 12 años en Estados Unidos menciono haber tomado antidepressivos durante el mes anterior^{12,13}.

El uso de antidepressivos incrementó casi un 65% en un periodo de tiempo de 15 años, y alrededor del 60% de la población de Estados Unidos indico su permanencia con el tratamiento durante más de dos años. Asociaciones importantes, por ejemplo; El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) del Reino Unido, y la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, a su vez, la comprensión de guías clínicas recomienda el uso de antidepressivos para el trastorno depresivo mayor solos o en conjunto con psicoterapia, los ISRS son la clase de antidepressivos más prescrita y suelen ser el tratamiento de primera línea^{12,13}.

Algunos ejemplos de ISRS incluyen fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina. El mecanismo de acción de los ISRS es específico para la serotonina, inhibiendo su recaptación, lo que resulta en una mayor actividad serotoninérgica. Los ISRS inhiben el transportador de serotonina (SERT) en la terminal axónica presináptica, permitiendo que una mayor cantidad de 5-HT permanezca en la hendidura sináptica, de modo que los receptores postsinápticos se estimulan durante un período más duradero¹³.

1.5 Antecedentes de la Investigación

1.5.1 Antecedentes Históricos

Vásquez F., *et al.* (2000) España, con el título “Depresión: diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX” el objetivo general del artículo es ofrecer una revisión exhaustiva de los avances que, hasta finales del siglo XX se había logrado en diagnóstico, modelos teóricos, y tratamiento de la depresión con el fin de describir cómo ha evolucionado la conceptualización de la depresión y su impacto en intervenciones disponibles¹⁴.

En cuanto a metodología, el artículo se basa en una revisión teórica, donde los autores recopilan y analizan literatura empírica y teórica sobre la depresión mayor en términos de diagnóstico, modelos explicativos y tratamiento hasta finales del siglo XX. No se basa en un estudio empírico con datos originales si no, síntesis crítica de una investigación existente. En conclusiones los autores destacan que la depresión, por tanto, cada vez es un trastorno que se puede diagnosticar con mejor precisión, ser tratada con más eficacia y es mejor conocida a nivel teórico, el progreso en este campo en la segunda mitad del siglo XX ha sido impresionante, no obstante, falta avanzar en diversas áreas¹⁴.

Su aporte a la investigación se centra en que proporciona un marco histórico- científico claro sobre el estado del conocimiento acerca de la depresión al cierre del siglo XX. Permite comprender como se ha llegado hasta modelos actuales de diagnóstico y tratamiento, cuáles han sido mitos o vacíos y ofrece una base sólida para futuras investigaciones¹⁴.

Söderholm J., *et al.* (2001) Canadá, llevaron a cabo el artículo “Stress and intestinal barrier function” con el objetivo general de revisar y sintetizar los conocimientos disponibles

acerca de cómo el estrés tanto psicológico como físico afecta la función de la barrera intestinal (mucosa) en el intestino delgado y colon¹⁵.

La metodología consistió en una revisión narrativa que reúne estudios experimentales en modelos animales y algunos hallazgos humanos que abordan efectos del estrés sobre la permeabilidad intestinal, secreción de iones/agua y función epitelial. La evidencia de varios estudios indica que, en este proceso, los mastocitos de la mucosa juegan un papel importante, posiblemente activados a través de neuronas que liberan hormona liberadora de corticotropina (CRH) y/o acetilcolina¹⁵.

La relevancia del dicho antecedente se centra en exponer la idea donde el estrés puede comprometer la barrera intestinal, lo cual abre un camino para la hipótesis, de que, perturbaciones intestinales pueden afectar procesos sistémicos incluyendo neuroendocrinos relevantes para los trastornos del ánimo. Establece a su vez, mecanismos fisiológicos como aumento de permeabilidad, activación de mastocitos, mediación por CRH que puede servir de base para comprender como la microbiota intestinal se relaciona con la salud mental¹⁵.

Wagner K., *et al.* (2003) Estados Unidos, implementaron el artículo “Efficacy of Sertraline in the Treatment of Children and Adolescents With Major Depressive Disorder Two Randomized Controlled Trials” con el objetivo general de evaluar la eficacia y seguridad de la sertralina en comparación con placebo en el tratamiento de pacientes pediátricos con TDM¹⁶.

Se realizó dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 53 hospitales, centros de medicina general y centros académicos en Estados Unidos, India, Canadá, Costa Rica y México entre diciembre de 1999 y mayo de 2001, Trescientos setenta y seis niños y adolescentes de 6 a 17 años con TDM según lo definido por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición. Los pacientes tratados con sertralina experimentaron una mejoría estadísticamente significativa mayor que los pacientes del grupo placebo en la puntuación total de la Escala de Calificación de Depresión Infantil Revisada (CDRS-R), con base en una disminución del 40 % en la

puntuación total ajustada de la escala CDRS-R al final del estudio. El 69 % tratados con sertralina, en comparación con el 59 % del grupo placebo, se consideraron respondedores¹⁶.

La importancia del artículo radica en mostrar la evidencia del perfil de seguridad de los pacientes tratados con sertralina con una mejoría estadísticamente significativa frente a un grupo placebo. Al aportar datos sobre eficacia y seguridad sirve como base sólida en la guía psiquiátrica en población infantil y adolescente respecto a tratamiento farmacológico de la depresión¹⁶.

Brummer R. (2005) Suecia, efectuó el artículo “Nutritional modulation of the “brain–gut axis” con el objetivo general de revisar y sintetizar el marco conceptual del eje “cerebro intestino” y examinar como la modulación nutricional a través de dieta, nutrientes, y microbiota intestinal, puede influir en los mecanismos de comunicación entre el intestino y cerebro¹⁷.

La metodología se basó en una revisión narrativa de la literatura científica por medio de un análisis crítico de estudios existentes en fisiología, neuro gastroenterología, nutrición y psicobiología que abordan el eje intestino-cerebro. Se concluye que el eje intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional complejo que integra señales desde el intestino (incluyendo motilidad, secreciones, microbiota, sistema inmune) hacia el cerebro y viceversa. Así mismo también plantea que la modulación nutricional tiene el potencial de alterar tanto la función gastrointestinal como los estados cognitivo- emocionales¹⁷.

La relevancia del antecedente implica la comprensión conceptual importante entre nutrición, microbiota intestinal y salud mental, de esta manera ofrece información necesaria para relacionar alteraciones intestinales/microbianas con mecanismos de estrés, inflamación, señalización cerebral que son altamente pertinentes para la fisiopatología de la depresión, a su vez resalta la necesidad de intervención de investigaciones clínicas lo cual permite fortalecer dicha relación¹⁷.

Ley R., *et al.* (2006) Estados Unidos, realizaron un artículo con el siguiente título “Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine” con el objetivo general de sintetizar y proponer un marco conceptual para entender los factores que determinan la composición, función y diversificación de la microbiota intestinal humana¹⁸.

La metodología se basó en la verificación de la literatura previa sobre microbiota intestinal, ecología microbiana, evolución y dinámicas huésped-microbio que consiste en examinar estudios existentes de ecología, evolución, microbiología intestinal; de esta manera se integra plantear patrones, hipótesis y marcos conceptuales. La diversidad microbiana del intestino humano es el resultado de la coevolución entre las comunidades microbianas y sus huéspedes. La estructura peculiar de la diversidad microbiana en el intestino humano fue el resultado de la selección natural que opera en dos niveles; "de arriba hacia abajo" la comunidad favorece a las sociedades estables con un alto grado de redundancia funcional y "de abajo hacia arriba" es la presión de selección que impulsa a las células microbianas a especializarse funcionalmente¹⁸.

Este antecedente contribuye al razonamiento más integrador dando hincapié del por qué la microbiota intestinal humana va más allá de simplemente preguntarse “¿qué bacterias hay?” si no, realmente replantearse el por qué están ahí, como evolucionaron, y que procesos ecológicos determinan. A su vez, introduce la noción de que la microbiota intestinal debe verse como un ecosistema dinámico, sujeto a procesos ecológicos semejantes a los de otros ambientes naturales¹⁸.

Kennedy S., *et al.* (2006) Canadá, efectuaron un estudio titulado “Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis” con el objetivo general de comparar el escitalopram con otros antidepresivos para evaluar la eficacia relativa de estos agentes¹⁹.

La metodología se basó en un metaanálisis de estudios aleatorizados, doble ciego. La población, pacientes de al menos 18 años, tomando en cuenta los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), para el trastorno depresivo mayor. En el metaanálisis, el escitalopram presentó mayor eficacia que los comparadores (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina XR), según la evaluación de la Escala de calificación de depresión de Montgomery y Asberg (MADRS) en una serie de comparaciones de criterios de valoración que incluyó la variación en las puntuaciones de eficacia con respecto al inicio, en las tasas de respuesta y remisión¹⁹.

Este antecedente aporta relevancia al identificar fármacos como el escitalopram demostró sistemáticamente una mayor eficacia, según la MADRS, en una serie de comparaciones de criterios de valoración que incorporó el cambio en las puntuaciones desde el inicio y en las tasas de respuesta y remisión, respecto a otros ISRS convencionales¹⁹.

McFarland. (2010) Estados Unidos, ejecuto un estudio llamado “Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients” por medio del objetivo general proporcionar orientación a médicos y pacientes sobre cómo usar adecuadamente *Saccharomyces boulardii* como probiótico terapéutico y revisar la evidencia de eficacia y seguridad de *Saccharomyces boulardii* para diversas indicaciones de enfermedades en adultos (diarrea asociada a antibióticos, *enfermedad por Clostridium difficile*, diarrea del viajero, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal u otros tipos de diarrea)²⁰.

Su metodología consistió en una revisión sistemática de la literatura con analisis cuantitativo (meta analisis) orientada en evaluar la evidencia clínica disponible sobre el uso de *Saccharomyces boulardii* en adultos. Se utilizó fuentes de datos como PubMed, MEDLINE y fuentes secundarias. Este articulo dedujo que el uso de *Saccharomyces boulardii* como probiótico terapéutico está respaldado por sus mecanismos de acción, farmacocinética y eficacia de modelos animales y ensayos clínicos. El perfil de seguridad general de *Saccharomyces boulardii* es beneficioso y se puede recomendar hacia diversas enfermedades²⁰.

Por medio de este antecedente se aporta la evidencia de eficacia y seguridad de *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) para diversas indicaciones de enfermedades en adultos en base a los ensayos clínicos aleatorizados revisados por pares y estudios preclínicos de la literatura médica publicada²⁰.

P. Bercik., *et al.* (2012) Canadá, con el título “Microbes and the gut-brain axis” desarrollaron un estudio que tiene como objetivo general resumir el conocimiento actual sobre el papel de los microbios, incluidos los comensales, los probióticos y los patógenos gastrointestinales, en las vías de comunicación ascendentes en el eje intestino-cerebro²¹.

Su metodología se basa en una revisión bibliográfica sobre el papel de los microbios intestinales como moduladores de la comunicación entre intestino y cerebro. Este estudio indicó que es probable que los mecanismos de comunicación sean múltiples e involucren vías neuronales, humorales e inflamatorias, según el huésped y factores ambientales. Los estudios en animales serán cruciales para continuar proporcionando información mecanicista y estudios de prueba de concepto. Sin embargo, es necesario que los conceptos generados en los modelos animales se traduzcan al ser humano en el futuro²¹.

Este antecedente aporta una idea consolidada sobre el eje-intestino-cerebro como una comunidad bidireccional donde la microbiota intestinal no es solo un acompañador pasivo, si no un modular participativo de funciones neurológicas y gastrointestinales²¹.

Davenport E., *et al.* (2015) Estados Unidos, desarrollaron el artículo de investigación llamado “Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota” el cual tiene como objetivo general examinar el papel de la genética del huésped en la determinación de la composición del microbioma intestinal en una población aislada que vive en la comunidad: los huteritas²².

La metodología se basa en un estudio observacional, transversal y de asociación genética, con una población que viven y comen de manera comunitaria. Se genotipo 200, 000

polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en los participantes, se midió la composición de la microbiota intestinal de cada individuo mediante secuenciación del gen ARN ribosomal 16S (16S rRNA) en muestras fecales, a su vez se tomó muestras en dos temporadas diferentes para capturar variaciones estacionales. Se realizó un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) para asociar los SNPs con la abundancia de diferentes taxones bacterianos. Se concluye que la genética del hospedador influye en la composición de la microbiota intestinal, se identificó varias asociaciones entre SNPs humanos y abundancia de distintos grupos bacterianos demostrando que ciertos taxones están parcialmente determinados por variación genética²².

La relevancia del estudio se basa en ser uno de los primeros estudios en aplicar un enfoque de GWAS para relacionar la genética humana con la composición de la microbiota intestinal, de esta manera aporta evidencia directa de que no solo el ambiente (como dieta) sino también la variación genética individual puede explicar variaciones en la microbiota, además, por medio de las asociaciones de SNPs y abundancias bacterianas se abre la puerta para entender los mecanismos genéticos por los cuales el hospedador regula la microbiota²².

Foster J., *et al.* (2016) Estados Unidos, publicaron un artículo titulado “Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience” con el objetivo general de revisar y sintetizar el estado emergente de la investigación sobre como la microbiota intestinal se asocia en la función cerebral, el comportamiento y la salud mental. Los autores destacan el papel del denominado “eje MGB” en áreas de neurociencia y neuropsicofarmacología, así como su posible relevancia para futuras estrategias terapéuticas²³.

La metodología consistió en una revisión crítica de la literatura que incluyó estudios en animales y los primeros trabajos en humanos que exploran la asociación entre la microbiota intestinal y la función cerebral y conductual. Se examinó avances en técnicas de secuenciación de microbiota, modelos de ratón germ-free, intervenciones con antibióticos, trasplante de microbiota fecal y mecanismos propuestos. Se concluye que existe evidencia en modelos animales que sugiere una relación entre la microbiota intestinal, el comportamiento, la respuesta del estrés, ansiedad y algunos aspectos de la función cognitiva.

Los trasplantes de microbiota fecal y el uso de antibióticos han demostrado que la modificación de la composición microbiana puede influir en el neurodesarrollo. En humanos la evidencia es limitada pero creciente ya que existe asociaciones entre alteraciones de la microbiota y trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad)²³.

Este antecedente resulta relevante ya que integra y analiza evidencia científica que respalda una relación potencial entre la microbiota intestinal, la función cerebral, el comportamiento y neurodesarrollo, a su vez, se destaca el carácter emergente del campo que crece rápidamente y abre nuevas posibilidades para la comprensión de trastorno neuropsiquiátricos, a su vez muestra sistemas fisiológicos que participan en la comunicación del intestino-cerebro²³.

Rossi M., *et al.* (2016) Italia, implementaron el artículo con el nombre “Mining metagenomic whole genome sequences revealed subdominant but constant *Lactobacillus* population in the human gut microbiota” con el objetivo general de caracterizar longitudinalmente los lactobacilos fecales de un sujeto sano durante un período de dos años²⁴.

Este estudio analizó longitudinalmente las especies y cepas *de Lactobacillus* presentes en las heces de un sujeto sano mediante el análisis de datos de secuenciación del genoma completo (WGS), con el fin de identificar miembros de las poblaciones permanentes o transitorias. En tres momentos (0, 670 y 700 días), se identificaron 58 especies diferentes, 16 de las cuales se detectaron por primera vez en heces humanas *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus ruminis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus acidophilus*. Se concluye que, a pesar de la limitación del estudio longitudinal en un solo sujeto, los resultados presentados indican la presencia de una comunidad estable de lactobacilos, con una biodiversidad amplia y poco estudiada²⁴.

El aporte de este antecedente consiste en que la baja concentración de la mayoría de las especies sugiere un papel subdominante en el ecosistema colónico. Este nuevo hallazgo plantea nuevas preguntas. Un desafío importante es determinar la región específica del tracto

gastrointestinal donde esta gran variedad de especies *de Lactobacillus* se replica y crece, para discernir si son residentes nativos del colon o si llegan a él desprendiéndose de sitios anteriores que colonizan. Esto puede marcar la diferencia en la relación entre la microbiota y el sistema inmunitario, ya que, en este último caso, los lactobacilos pueden interactuar activamente con el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), ejerciendo propiedades inmunomoduladoras relevantes²⁴.

1.5.2. Antecedentes Internacionales

Krych L., *et al.* (2013) Dinamarca, con el siguiente título “Quantitatively Different, yet Qualitatively Alike: A Meta-Analysis of the Mouse Core Gut Microbiome with a View towards the Human Gut Microbiome” indica como objetivo general identificar diferencias y similitudes inter e intraindividuales entre la composición de la microbiota intestinal de cepas particulares de ratones y humanos²⁵.

Se utilizó una metodología análisis multivariante no paramétrico de similitud. En cuanto a la población del estudio se basó en 88 ratones y 128 perfiles de microbiota intestinal humanos (16 individuos, cada uno muestreado dos veces en 6 semanas y cada muestra secuenciada 4 veces) determinados mediante piro secuenciación del gen 454/FLX Titanium (Roche) del gen ARNr 16S codificado por etiquetas. Este estudio encontró diferencias cuantitativas distintivas en la abundancia relativa de la mayoría de los grupos taxonómicos entre las categorías examinadas. La microbiota intestinal de ratones y humanos es cuantitativamente diferente (en términos de abundancia de filos y especies específicas) pero comparte un gran núcleo cualitativamente similar²⁵.

La contribución de este antecedente radica en brindar una comparación más amplia de consorcios transgénicos entre humanos y ratones de laboratorio, al mostrar que, a pesar de las inmensas diferencias en la abundancia relativa bacteriana, tanto las muestras fecales de ratón, cecales y humanas comparten en gran medida, no solo representantes del mismo filo, sino también una fracción sustancial de géneros comunes. Lo que reivindica a los ratones como modelo experimental humano²⁵.

Jakubovski E., *et al.* (2015) Estados Unidos, implementó un estudio llamado “Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder” el cual tiene como objetivo general determinar si existe evidencia en ensayos clínicos con ISRS en el trastorno depresivo mayor que sugiera que dosis más altas se asocian con un mejor pronóstico²⁶.

Su metodología se basó en un metaanálisis y meta regresión para examinar la relación entre la dosis objetivo de ISRS en los ensayos clínicos y la eficacia (y tolerabilidad) medidas del tratamiento con ISRS en comparación con placebo. La población se basó en 1707 estudios. Los estudios incluidos informaron 49 grupos de tratamiento activo que incluyó a 10 039 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor. El estudio demostró que dosis más altas de ISRS parecen ser ligeramente más eficaces en el trastorno depresivo mayor. Este beneficio parece estabilizarse alrededor de 250 mg de equivalentes de Imipramina (50 mg de fluoxetina). El ligero aumento de los beneficios de los ISRS a dosis más altas se ve contrarrestado en parte por una menor tolerabilidad a dosis altas²⁶.

Este antecedente aporta una comprensión de como por medio de un metaanálisis se representa una asociación significativa entre dosis más altas de ISRS y una mayor eficacia medida de los ISRS en ensayos controlados con placebo. Esta asociación significativa entre la dosis de ISRS y la eficacia medida se demostró en 1) un metaanálisis longitudinal de modelos mixtos, 2) una meta regresión de criterios de valoración y 3) un análisis estratificado de subgrupos por dosis²⁶.

Kaiser R., *et al.* (2015) Estados Unidos, elaboraron un artículo con el nombre “Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder” con el objetivo general de investigar la disfunción de la red en el TDM a través de un metaanálisis de estudios de conectividad funcional en estado de reposo (rsFC)²⁷.

Su metodología se basó en un meta analisis de estudios publicados de rsFC voxelwise basados en semillas que comparaban individuos con TDM con controles sanos. La población estudiada fue de 556 individuos con TDM y 518 controles sanos. La conectividad reducida

dentro de los sistemas de control frontoparietal y el desequilibrio en la conectividad entre los sistemas de control y las redes implicadas en la atención interna o externa podrían reflejar sesgos depresivos hacia los pensamientos internos a costa de la interacción con el mundo externo²⁷.

Este antecedente aporta hallazgos que proporcionan una base empírica para un modelo neurocognitivo en el que la disfunción de la red subyace a las anomalías cognitivas y afectivas fundamentales en la depresión²⁷.

Wallace C. (2017) Canadá, desarrolló un estudio con el nombre “The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review” con el objetivo general de analizar el cuerpo actual de investigación que evalúa los efectos de los probióticos sobre los síntomas de depresión en humanos²⁸.

Su metodología se basó en una búsqueda computarizada sistemática, por medio de una selección de estudios empleando el proceso PRISMA. La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó mediante la Escala de Jadad, un sistema de puntuación ampliamente utilizado que evalúa de forma independiente la calidad metodológica de los ensayos en tres medidas: aleatorización, cegamiento y retiros/abandonos. El estudio concluyó que la evidencia de que los probióticos alivian los síntomas depresivos es convincente, pero se justifican ensayos controlados doble ciego aleatorizados adicionales en poblaciones clínicas para evaluar más a fondo la eficacia²⁸.

Este antecedente aporta a la investigación una valoración consolidada en cuanto a los síntomas depresivos en humanos; de esta manera diez estudios cumplieron con los criterios y se analizaron para determinar los efectos sobre el estado de ánimo, la ansiedad y la cognición. Cinco estudios evaluaron los síntomas del estado de ánimo, siete estudios evaluaron los síntomas de ansiedad y tres estudios evaluaron la cognición²⁸.

Huang., *et al.* (2018) China, por medio de un estudio titulado “Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder” tuvo como

objetivo general aclarar los cambios de Firmicutes en pacientes con depresión y sus efectos relacionados²⁹.

Se empleó una metodología transversal y el tamaño de la muestra es comparativamente pequeño. La población del estudio consistió en 30 pacientes con depresión de los cuales 27 cumplieron con los criterios de estudio y formaron parte del grupo de TDM, además de 27 sujetos sanos como grupo de controles sanos según la edad y el sexo del grupo de TDM. Ambos grupos son residentes. Se recolectó muestras fecales para su identificación mediante secuenciación del gen ARNr 16S y análisis bioinformático. Este estudio encontró que existe un trastorno significativo de la microbiota intestinal en los pacientes con TDM, donde Firmicutes disminuyó significativamente. La disminución de Firmicutes podría estar asociada a una menor producción de ácidos grasos de cadena corta lo que se ha propuesto como posible mecanismo relacionado con procesos inflamatorios de bajo grado observados en pacientes con depresión²⁹.

Este antecedente aporta evidencia empírica directa en humanos que respalda la evidencia de variaciones específicas en la microbiota intestinal asociadas al TDM, particularmente una disminución del filo Firmicutes, así mismo una comprensión en como los índices de diversidad alfa de los pacientes con TDM son más bajos que los de los controles sanos. Hay un total de 13 biomarcadores taxonómicos con valor $P < 0.01$ de Firmicutes. Así como diferencias en 17 vías de la enciclopedia de genes y genomas Kyoto (KEGG) entre los dos grupos²⁹.

Ramsteijn A., *et al.* (2018) Países Bajos, por medio de un estudio titulado “Antidepressant treatment modulates the gut microbiome and metabolome during pregnancy and lactation in rats with a depressive-like phenotype” tuvo como objetivo general investigar si un fenotipo de tipo depresivo, el tratamiento con antidepresivos ISRS y su combinación afectan la composición y función de la comunidad microbiana durante el embarazo y el período posparto³⁰.

Se utilizó una metodología longitudinal. La población de estudio empleó un modelo de vulnerabilidad materna (VM) en ratas en combinación con estrés temprano por separación materna (sMV) o manejo de control (cMV). Las ratas hembra adultas sMV y cMV fueron tratadas diariamente con fluoxetina (FLX), un ISRS o vehículo (Veh) de uso común durante el embarazo y la lactancia. Se recolectó muestras fecales semanales para la secuenciación del gen 16S rRNA. Este estudio indica una relación importante entre el uso de antidepresivos durante el período perinatal y la disponibilidad de metabolitos fecales maternos en ratas sMV, posiblemente a través de cambios paralelos en el microbioma intestinal materno. La fluoxetina (FLX) alteró algunas características clave de la transición del embarazo a la lactancia, pero solo en mujeres expuestas al estrés de la vida temprana (sMV-Veh vs sMV-FLX)³⁰.

El antecedente de dicho estudio permite ver cómo la diversidad, estructura y composición de la comunidad bacteriana fecal difirió entre el embarazo y la lactancia. Los cambios en la composición de la microbiota fueron acompañados por cambios en la disponibilidad de metabolitos fecales³⁰.

Ali, A., Hendawy A. (2018) Estados Unidos, por medio de su estudio titulado “So, Antidepressant Drugs have Serious Adverse Effects, but what are the Alternatives?” con el objetivo general de descubrir las consecuencias adversas más importantes de los fármacos antidepresivos: efecto cancerígeno, obesidad, efecto diabetogénico y efecto cardio tóxico³¹.

Su metodología se basó en una revisión bibliográfica, estudios más relevantes que describen los efectos adversos de los antidepresivos. También explora brevemente la literatura en busca de informes recientes sobre alternativas para el tratamiento de la depresión. Este estudio indicó que la mayoría de los antidepresivos, de todas las categorías y generaciones, presentan diversos efectos adversos que difieren entre sí. Además, la contribución de los antidepresivos al estrés oxidativo, la inflamación y la citotoxicidad empeora el pronóstico de la depresión y contribuye a una serie de problemas de salud altamente mórbidos en algunos pacientes³¹.

Como antecedente su importancia implica en representar una descripción completa del estado actual del conocimiento sobre los efectos adversos de los antidepresivos y los tratamientos alternativos disponibles³¹.

Horne, R., Foster J. (2018) Canadá, establecieron el estudio designado “Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder” con el objetivo general de analizar la relación entre el síndrome metabólico comórbido y la depresión, centrándonos en biomarcadores como la leptina y grelina, en combinación con la evaluación de la composición de la microbiota intestinal, como una herramienta potencial para identificar diferencias individuales en la población con depresión³².

La metodología se basa en una revisión bibliográfica, se recopiló y analizo literatura previa sobre estudios en modelos animales utilizando modelos de ratón libres de gérmenes, ratones expuestos a antibióticos y ratones sanos libres de patógenos específicos, así como estudios en humanos con depresión explorando como varía la composición del microbioma intestinal entre personas con TDM y controles sanos. Los autores concluyen que al medir los niveles de leptina y grelina, considerando el sexo y el IMC, y en relación con la composición de la microbiota intestinal y la sintomatología del TDM, los investigadores podrán estratificar a la población clínica en subgrupos más homogéneos³².

La relevancia del artículo se apoya en existe una necesidad particular, en el caso del trastorno depresivo mayor y otras enfermedades mentales, de identificar biomarcadores que permitan estratificar a los pacientes en grupos más homogéneos para brindar un mejor tratamiento y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Las medidas periféricas de la comunicación bidireccional entre el huésped y la microbiota tienen un importante valor traslacional como biomarcadores³².

Lyte M., *et al.* (2019) Estados Unidos, diseñaron un estudio con el nombre “Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects” con el objetivo general de evaluar como la administración crónica de fluoxetina afecta la

estructura microbiana en ratones y analizar si dichos cambios están relacionados con efectos secundarios de la fluoxetina³³.

Su metodología se basa en un estudio experimental in vivo con veinte ratones macho. Se demostró la capacidad de la fluoxetina para afectar la estructura de la comunidad microbiana de una manera definida, la posibilidad de que la restauración de la estructura normal mediante el uso de probióticos pueda proporcionar un medio por el cual se pueda mejorar los efectos secundarios clínicos negativos de la fluoxetina que conducen al incumplimiento del paciente en el tratamiento de la depresión³³.

El estudio demostró que los ratones a los cuales se le administró por vía oral fluoxetina presentan alteraciones específicas en la estructura de la comunidad microbiana concomitantes a alteraciones en la masa corporal, así como al desarrollo de un comportamiento leve similar a la ansiedad. Como este estudio se llevó a cabo para examinar el posible papel de la microbiota como factor contribuyente en el desarrollo de los efectos secundarios no deseados del uso de fluoxetina en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la ansiedad en humanos, este informe ha proporcionado la primera evidencia inicial conocida de la implicación de un género específico, *Lactobacillus*, implicado en la regulación de la masa corporal³³.

Lukic I., *et al.* (2019) Israel, muestra un estudio denominado “Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior” con el objetivo general de investigar si se puede identificar taxones bacterianos específicos que se alteren por medio de los antidepresivos probados, suponiendo que tales alteraciones pueden subrayar sus efectos antidepresivos comunes³⁴.

Emplea una metodología experimental en modelo animal con múltiples enfoques combinados, el cual utilizaron ratones macho BALB/c. Los ratones fueron tratados crónicamente con uno de cinco antidepresivos (fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, duloxetina o desipramina), y se analizó la microbiota intestinal utilizando secuenciación del gen de 16s rRNA. Los antidepresivos redujeron la riqueza y aumentaron la diversidad beta

de las bacterias intestinales, en comparación con los controles. A nivel de género, los antidepresivos redujeron la abundancia de *Ruminococcus*, *Adlercreutzia* y una alfaproteobacteria no clasificada³⁴.

La importancia de dicho antecedente se centra en que los resultados demuestran que varios tipos de antidepresivos alteran la composición de la microbiota intestinal e implican además un papel de *R. flavefaciens* en el alivio de conductas similares a la depresión. Además, *R. flavefaciens* afecta a las redes génicas del cerebro, lo que sugiere un mecanismo para la regulación microbiana de la eficacia del tratamiento con antidepresivos³⁴.

McGovern A., *et al.* (2019) Australia, Nueva Zelanda. Realizaron el artículo con el título “A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome” con el objetivo general proporcionar una revisión de la literatura sobre los efectos de las concentraciones fisiológicamente relevantes de los ISRS en la microbiota intestinal y las implicaciones que esto podría tener en su eficacia en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo³⁵.

La metodología se basó en calcular una estimación de las concentraciones de inhibidores de la recaptación de serotonina en el intestino basándose en las propiedades farmacocinéticas y de tránsito gastrointestinal de los ISRS. Se recopiló literatura sobre las propiedades antimicrobianas in vivo e in vitro de los ISRS, y se examinó las concentraciones intestinales estimadas en el contexto de estos datos. La evidencia in vivo con modelos animales muestra un efecto antimicrobiano de los ISRS. El examen de las concentraciones fisiológicas estimadas de ISRS en el tracto gastrointestinal recogidas de estudios in vitro sugiere que la comunidad microbiana tanto del intestino delgado como del colon está expuesta a los ISRS al menos 4 horas al día en concentraciones que probablemente ejerzan un efecto antimicrobiano³⁵.

Este antecedente aporta relevancia al tema de investigación ya que se brinda evidencia sustancial de que los ISRS pueden afectar la estructura comunitaria del microbioma intestinal. Si bien no hay investigaciones directas de la disbiosis intestinal inducida por ISRS

en humanos, hay una cantidad considerable de investigaciones que investigan las propiedades antimicrobianas de los ISRS³⁵.

Bharwani A., *et al.* (2020) Canadá, efectuaron un estudio con el título “Gut Microbiome Patterns Associated With Treatment Response in Patients With Major Depressive Disorder: Changements du microbiote intestinal associés à la réponse au traitement chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur” con el objetivo explorar los efectos de los medicamentos antidepresivos en la microbiota intestinal estableciendo un fenotipo intestinal del TDM de referencia³⁶.

Presentó una metodología longitudinal prospectiva en humanos. La población que se analizó participantes que tenían entre 18 y 60 años con TDM, se hizo seguimiento a los participantes con diagnóstico primario de TDM (n = 15) que no estaban medicados. Se recogieron muestras de heces antes del inicio del tratamiento y a los 3 y 6 meses posteriores. Se empleó la secuenciación de ARNr 16S para analizar el perfil de la comunidad microbiana intestinal. Al analizar la función de la respuesta al tratamiento, los pacientes del grupo de respondedor mostraron mayor diversidad filogenética que los no respondedores. A los 3 meses, 35 Unidades Taxonómicas Operativas (OTUs) tenían diferencias significativas entre grupos y a los 6 meses, 42 OTUs eran significativamente diferentes entre respondedores y no respondedores³⁶.

La importancia de este antecedente precisa en que dichas observaciones indican que los medicamentos antidepresivos alteran la microbiota intestinal de los pacientes con TDM, con efectos dispares en los respondedores frente a los no respondedores. Esto apoya el concepto de fenotipo microbiota asociado a la respuesta al tratamiento en el TDM³⁶.

Dethloff F., *et al.* (2020) Estados Unidos, muestran un estudio titulado “Paroxetine Administration Affects Microbiota and Bile Acid Levels in Mice” con el objetivo general evaluar si la administración de paroxetina produce cambios en la microbiota intestinal y en metabolitos involucrados y analizar si dichas alteraciones se relacionan con efectos conductuales tipo antidepresivo observados en modelos murino³⁷.

La metodología se basó en un estudio experimental en animales. La población consistió en animales experimentales (ratones DBA/2J). En dicho artículo se concluyó que la paroxetina mostro efectos antidepresivos/ ansiolíticos en los ratones, los que se les trato con paroxetina indicaron “mayor tiempo de afrontamiento activo “en la prueba de natación forzada (indicativo de menor conducta de desesperanza) comparado con los controles³⁷.

Este antecedente aporta importancia por medio de una comprensión que vincula la farmacología antidepresiva con cambios microbianos y metabólicos en el intestino ofreciendo evidencia experimental de que los antidepresivos pueden llegar a afectar la microbiota intestinal³⁷.

Erdoğan C., *et al.* (2020) Turquía, efectuaron un estudio que tiene por nombre “Comparison of the Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action on Efficacy, Cognitive Functions and Side Effects” con el objetivo general de comparar los efectos de la agomelatina y los ISRS sobre los síntomas de depresión, funciones cognitivas, impulsividad, tendencia suicida, patrón de sueño y efectos secundarios³⁸.

Representa una metodología cuantitativa de estudio longitudinal con seguimiento naturalista. La población estudiada fueron pacientes con depresión iniciados en ISRS (30) o agomelatina (30) de forma ambulatoria. Todos los pacientes fueron evaluados con SCID-I y el Cuestionario Sociodemográfico el primer día del tratamiento, para evaluar los efectos adversos se utilizó la escala de depresión de Hamilton (HAM-D), escala de probabilidad de suicidio (SPS), escala de conducta impulsiva (UPPS), entre otras. Los pacientes tratados con ISRS mostraron una mejor respuesta al tratamiento y mayor tasa de remisión al final del primer mes. La mejoría en las funciones cognitivas se correlaciono con la disminución de síntomas depresivos. Los ISRS provocaron más efectos adversos autonómicos y sexuales en comparación con la agomelatina³⁸.

La importancia del antecedente consiste en aportar una evidencia comparativa directa entre los ISRS y la agomelatina lo cual implica el conocimiento sobre como distintos

mecanismos de acción afecta no solamente la sintomatología depresiva si no también variables cognitivas y de seguridad³⁸.

Halverson, T., Alagiakrishnan K. (2020) Canadá, efectuaron un artículo con el título “Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders” con el objetivo general de analizar la evidencia disponible sobre el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo, progresión, y tratamiento de los trastornos neurocognitivos y de salud mental evaluando la disbiosis y el impacto de los fármacos psicotrópicos³⁹.

La metodología se basa en una revisión exploratoria sobre el efecto de la microbiota intestinal en los trastornos neurocognitivos y de salud mental. Se halló evidencia creciente sobre la conexión de la microbiota intestinal en la fisiopatología de los trastornos neurocognitivos y de salud mental. Este manuscrito también analiza cómo los psicotrópicos empleados para tratar estas afecciones pueden tener un efecto antimicrobiano sobre la microbiota intestinal, y el potencial de nuevas estrategias de manejo con probióticos y trasplante fecal³⁹.

El alcance del antecedente radica en que dicha comprensión puede revelar la necesidad de un enfoque relacionado con el intestino en estos trastornos, así como abrir la puerta al papel de la gestión de la microbiota intestinal, estas observaciones en estudios con animales y humanos han demostrado la existencia de una asociación entre la disbiosis intestinal, a través del eje MGB, y diversos trastornos mentales y neurocognitivos. Además, los psicofármacos utilizados para tratar estos trastornos mentales pueden afectar la microbiota intestinal debido a sus efectos antimicrobianos³⁹.

1.5.3. Antecedentes Nacionales

Sánchez, L., Marín A. (2015) Costa Rica, llevaron a cabo una revisión bibliográfica con el título “Depresión en adultos mayores de Costa Rica: situación y factores de riesgo en centros diurnos” con el objetivo de determinar la prevalencia de depresión mediante el Test de Yesavage y factores de riesgo como nivel educativo y riesgo social, en los beneficiarios de la Asociación de Ancianos de Cubujuquí de Heredia⁴⁰.

Se documentó en el centro de estudio 46 beneficiarios a los cuales se les aplicó el Test de Yesavage, el Test de Gijón para valorar su condición social, además de otras variables como sexo, edad y nivel educativo. La conclusión de la revisión indicó que en Costa Rica no existe un control óptimo sobre la depresión en adultos mayores en centros diurnos. Se debe considerar la intervención temprana para diagnosticar la depresión y mantener un control epidemiológico óptimo, como primer paso en el abordaje de esta enfermedad⁴⁰.

La relevancia del antecedente radica en que aporta evidencia contextualizada en Costa Rica sobre depresión en adultos mayores, una población vulnerable frecuentemente subdiagnosticada, al identificar factores de riesgo biológicos, psicológicos y sociales que influyen en su desarrollo; lo que permite comprender mejor la naturaleza multifactorial del trastorno depresivo⁴⁰.

Zuñiga A., *et al.* (2023) Costa Rica, realizaron una revisión bibliográfica con el siguiente título “Importancia del microbioma en la salud humana y aplicaciones médicas”. Con el objetivo de realizar una recopilación de información científica sobre estudios relevantes que describan la relación microbiota-salud humana, en casos donde el organismo se ve afectado, así como opciones terapéuticas y perspectivas futuras⁴¹.

La metodología se basa en un análisis de estudios (revisión documental) de artículos en inglés y español a partir de los años 1979 y 2021. Como conclusión el artículo destaca como los estudios del microbioma será parte fundamental del campo médico, y que además existe evidencia considerable que las características de la microbiota están asociadas con la salud humana, algunas patologías y procesamiento de fármacos. Es un reto diseñar tratamientos y métodos de diagnóstico que sean seguros y confiables. Sería importante estudiar con más detalles los efectos de otro tipo de organismos en el microbioma, como hongos, virus, arqueas y protozoarios⁴¹.

El antecedente aporta a la investigación el comprender que la microbiota posee repercusiones importantes en la salud humana y el estudio ayuda a comprender y tratar

enfermedades como obesidad, diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales y patologías neurológicas⁴¹.

Chaves. K., Camacho M. (2022) Costa Rica, efectuaron un estudio con el título “Microbiota intestinal y su influencia en el comportamiento”. Con el objetivo de analizar la relación entre la microbiota intestinal y el comportamiento humano, describiendo mecanismos eje intestino-cerebro, efectos sobre el proceso como el estrés, ansiedad, cognición y trastornos neurológicos⁴².

El tipo de metodología resulta en una revisión narrativa de estudios previos con búsqueda de literatura científica relevante sobre microbiota eje intestino- cerebro y comportamiento. Las principales conclusiones que abordó el estudio indica como la microbiota participa en funciones neuronales (mielinización, neurogénesis, modulación micro glial) además de que las alteraciones de esta pueden afectar el conocimiento incluyendo el estrés, ansiedad, cognición y trastorno neurológicos⁴².

La importancia de dicho antecedente radica en que se resalta la importancia del estudio de la microbiota intestinal para comprender la salud cerebral y el comportamiento humano, por su parte, se sugiere que intervenir en la microbiota puede ofrecer oportunidades terapéuticas para trastornos neurológicos o del comportamiento⁴².

Sequeira A., *et al.* (2022) Costa Rica, llevaron cabo el artículo llamado “La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos”. Con el objetivo general de presentar datos epidemiológicos más recientes de depresión en Costa Rica y el mundo, así como revisar de manera breve los mecanismos fisiológicos y los factores ambientales involucrados⁴³.

Su metodología se centra en una revisión narrativa de literatura, hacia una recopilación, análisis e integración crítica de información científica existente sobre depresión mayor. Los autores concluyen que la acumulación crónica de estresores psicosociales sobre los que se tiene poco control, más el sedentarismo, una mala alimentación y pocos espacios de

esparcimiento le confieren a nuestro estilo de vida actual un alto potencial depresogénico. Actividades que incluyan ejercicio, interacciones sociales significativas, actividades recreativas, exposición a ambientes naturales, una dieta balanceada y rutinas saludables representarían una estrategia altamente eficaz para el manejo de la depresión y el mejoramiento de la salud integral⁴³.

La importancia de dicho antecedente ya que integra datos específicos de Costa Rica sobre la depresión mayor, lo cual suele estar menos documentado que en otros países, a su vez, al combinar la magnitud del problema (prevalencia, carga de enfermedad) con mecanismos biológicos (estrés crónico, neurotrofinas, HPA) hace que el artículo ofrezca una visión más completa de la depresión que va más allá de lo clínico tradicional⁴³.

Abdelnour A., Saenz C. (2018) Costa Rica, efectuaron el artículo llamado “Microbiota y salud”. Con el objetivo de describir la microbiota y su relación con la salud humana, dando énfasis en cómo las alteraciones del ecosistema microbiano se vincula con diversas patologías⁴⁴.

Se trata de una revisión narrativa/ descriptiva de la literatura sobre microbiota y salud. Los autores recopilaron información sobre investigaciones previas, revisiones y bases de datos sobre microbiota intestinal y otros factores como disbiosis. Los autores concluyen que si bien se conoce más sobre la modificación de la microbiota intestinal, aún hay aspectos por definir, como el momento idóneo del uso del prebiótico, probióticos, simbiótico o trasplante microbiota fecal; la cepa, dosis y tiempo de administración, y la indicación del uso (terapéutico o profiláctico)⁴⁴.

El artículo “Microbiota y Salud” aporta una relevancia clínica y científica significativa ya que aborda de forma integral la importancia de la microbiota humana en la homeostasis y el desarrollo de enfermedades crónicas, el valor radica en introducir al ámbito clínico un tema de gran impacto a nivel mundial, comprendiendo cómo los microorganismos que habitan en el cuerpo humano influyen en procesos metabólicos, inmunológicos y neuropsiquiátricos. Es

esperable que los estudios clínicos que se están llevando a cabo permitan responder muchas de estas interrogantes. El futuro se ve esperanzador y excitante⁴⁴.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

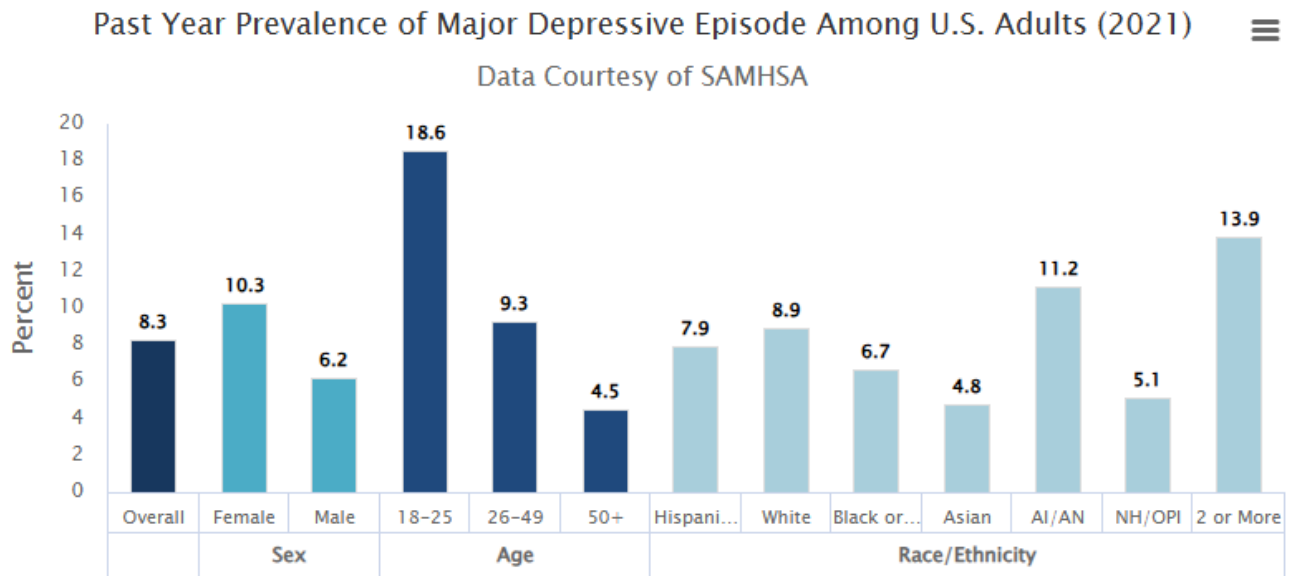
2.1. Trastorno depresivo mayor a nivel mundial.

En adolescentes y adultos jóvenes durante la época de 1990, se estima que se reportó alrededor de 45,09 millones de casos, siguiendo un orden lógico y asumiendo la tendencia en el aumento en el año 2021, la cifra creció considerablemente a 70,40 millones de casos, lo que potencia aún más la carga del trastorno a lo largo del tiempo. En 1990, propiamente en adolescentes, se indicó 28,80 millones de casos prevalecientes que se elevó a 45,04 millones en 2021. La prevalencia global del TDM en 2021 siguió un curso considerablemente mayor en mujeres con aproximadamente 27 millones de casos en contraste con 17 millones de casos en torno a los hombres⁴⁵.

En base a la distribución regional, en la mayor parte de las regiones los casos crecieron drásticamente durante el mismo periodo (2021). El incremento más relevante se observó en Asia subsahariana oriental con un incremento del 183,58% de la incidencia del trastorno lo cual pone en evidencia la gran carga de este en el Sur de Asia. De igual importancia, en Groenlandia se definió la tasa de prevalencia más alta de la enfermedad con 9488,39 casos seguido de Estados Unidos con 6374,02 casos por cada 100 000 habitantes. Es decir, las tasas de prevalencia argumentan que incluso en países altamente desarrollados el trastorno depresivo mayor sigue siendo un problema mundial y de salud pública⁴⁵.

Según National Institute of Mental Health, se estima que 21 millones de adultos en Estados Unidos sufrieron al menos un episodio depresivo mayor. Esta cifra representa el 8,3 % de todos los adultos estadounidenses. La prevalencia de episodios depresivos mayores fue mayor entre las mujeres adultas (10,3%) en comparación con los hombres (6,2%). La prevalencia de adultos con un episodio depresivo mayor fue más alta entre los individuos de 18 a 25 años (18,6%)⁴⁶.

Gráfico 1. Prevalencia en el año 2021 de episodios depresivos mayores entre adultos estadounidenses de 18 años o más, 2023.



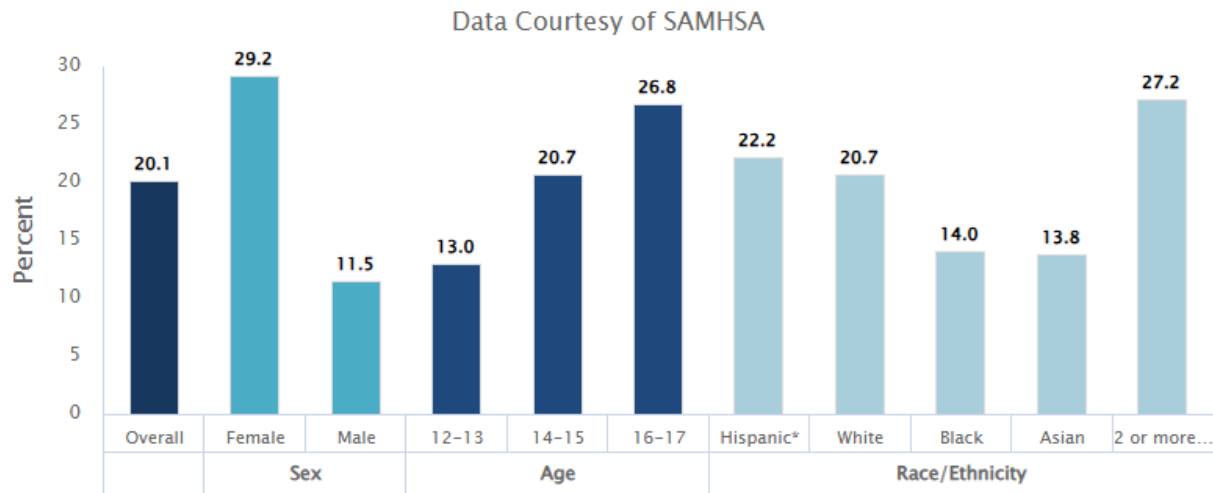
AI/ AN: Indio americano. NH/OPI: Nativo hawaiano.

Fuente: Gráfico tomado de National Institute of Mental Health. Con el título “Depresión mayor”, 2023.

Se estima que 5 millones de adolescentes de 12 a 17 años en Estados Unidos sufrieron al menos un episodio depresivo mayor. Esta cifra representa el 20,1 % de la población estadounidense de 12 a 17 años. La prevalencia de episodios depresivos mayores fue mayor entre las mujeres adolescentes (29,2%) en comparación con los hombres (11,5%). La prevalencia de episodios depresivos mayores fue mayor entre los adolescentes que informaron tener dos o más razas (27,2%)⁴⁶.

Gráfico 2. Prevalencia en el año 2021 de episodios depresivos mayores entre adolescentes estadounidenses de 18 años o más, 2023

Past Year Prevalence of Major Depressive Episode Among U.S. Adolescents (2021) ≡



AI/ AN: indio americano. NH/OPI: Nativo hawaiano.

Fuente: Grafico tomado de National Institute of Mental Health. Con el título “Depresión mayor”, 2023.

2.1.1. Trastorno Depresivo mayor en Costa Rica

Propiamente en Costa Rica, no se ha manifestado estudios poblaciones que apoyen la incidencia, se sabe que el Ministerio de Salud cumple con un registro de datos de enfermedades por su impacto en la salud pública, pero debido a dificultades metodológicas no se tiene acceso de forma concisa a la prevalencia en el país. Sin embargo, si se cuenta con el comportamiento dinámico en los últimos años. Conforme a los datos de las proyecciones de crecimiento poblacional por el Centro Centroamericano de Población (CPP) y el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) el porcentaje de datos se alternó entre un 1,08% a 1,14% lo que se traduce a 51, 451 casos en 2014 y 56, 563 casos en 2017 respectivamente⁴⁰.

De esta manera, la tendencia resultó ser notoria tres veces más en mujeres que en hombres, con un abordaje de 0,80 a 0,84% y 0,28 a 0,30% respectivamente, lo cual existen diversos factores de los cuales se puede atribuir dicha razón. En este caso entran diferencias biológicas (componentes hormonales) en los mecanismos involucrados en la depresión, por

otro lado, la población masculina del país tiene arraigada la costumbre de asistir a servicios de salud en torno al autocuidado, lo que contribuye a una subrepresentación en el número de casos. La exposición a elementos ambientales como el estrés psicosocial prevalece más en mujeres al experimentar desde desventajas socioeconómicas hasta inequidad educativa⁴⁰.

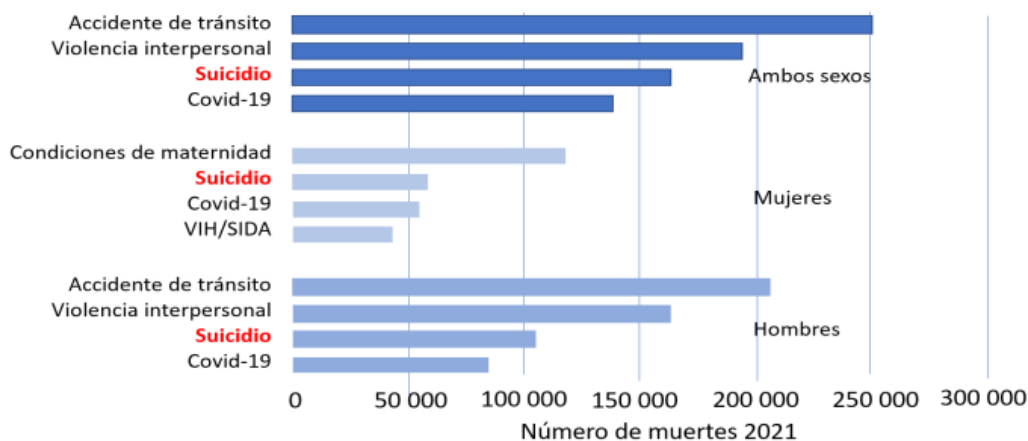
En cuanto a las zonas urbanas más pobladas del país lo que corresponde a San José, Heredia, Alajuela presenta una tendencia más alta de casos (1547, 1132, y 1072 por cada 100 00 habitantes para el periodo de 2014-2017). No obstante, en zonas más rurales se mostró una conducta más reducida de casos (666, 540, 501 por cada 100 000 habitantes en Cartago, Guanacaste y Limón) con excepción de Puntarenas (provincia rural y periférica) la cual no cumple con este comportamiento con una tasa promedio de 1072 casos⁴⁰.

En cuanto a la pandemia del COVID-19 un estudio preliminar indicó que en Costa Rica se notificó un incremento del 51% de las personas que comunican la sintomatología depresiva entre los meses de marzo y octubre de 2020 (10% - 61% respectivamente), por medio del impacto de la oleada de incrementos debido a la pandemia un estudio de prevalencia y carga mundial de trastornos depresivos en 2021, plasmo la subida global de los casos en 204 países, de esta manera el país representó un 35,2% respecto al año 2020 otorgando un aumento de 7,6 % mayor al estimado global de un 2,6 %⁴⁰.

2.1.2. Riesgos

La posibilidad de un intento de suicidio permanece todo el tiempo que duran los episodios de depresión mayor. El mayor factor de riesgo se basa de manera sistemática en los antecedentes de intentos o amenazas de suicidio, pero habría que recordar que la mayoría de los suicidios consumados no se han precedido de intentos fallidos. Otras características consideradas por factores de riesgo de suicidio son: ser varón, estar soltero o vivir solo y tener intensos sentimientos de desesperanza. Según la OMS, cada año, aproximadamente más de 703,000 personas se quitan la vida por intentos de suicidio, lo que atribuye a una muerte cada 40 segundos. En las mujeres, el suicidio fue la segunda causa principal de muerte en este grupo de edad, y en los hombres, la tercera⁴⁷.

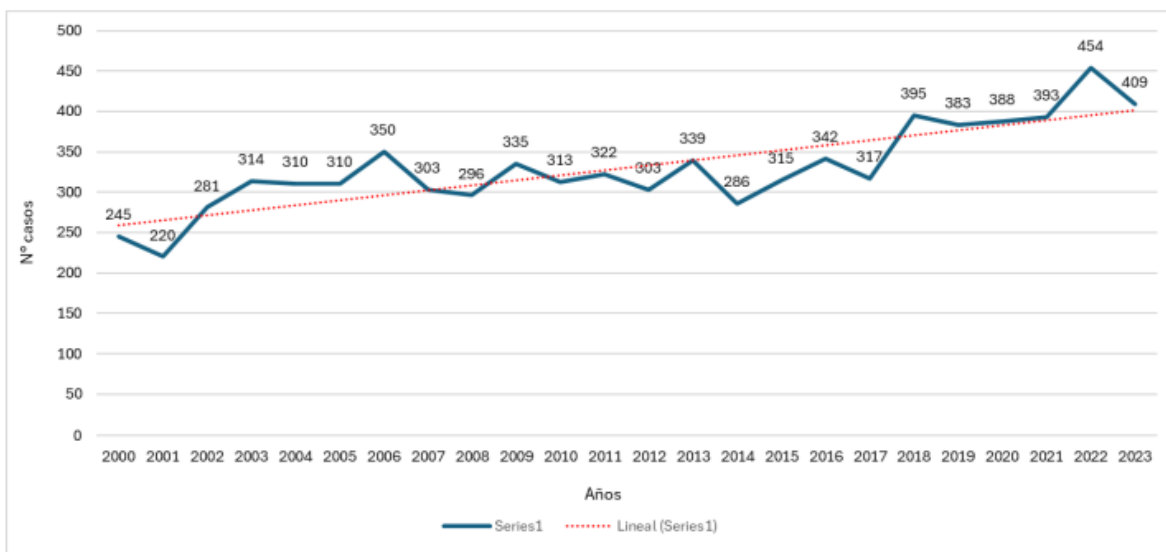
Gráfico 3. Las tres principales causas de muerte entre personas de 15 a 29 años, según sexo. Nivel global. Datos 2021, 2025.



Fuente: Gráfico tomado de Informe anual de casos de suicidios del año 2024 según propuesta metodológica de análisis, 2025.

A continuación, se observa el comportamiento de los casos de suicidio en el periodo 2000-2003, en donde la tendencia lejos de ser lineal mantiene el patrón de aumento a nivel global y de América Latina⁴⁷:

Gráfico 4. Costa Rica: casos de suicidios por año, período 2000-2023, 2025.

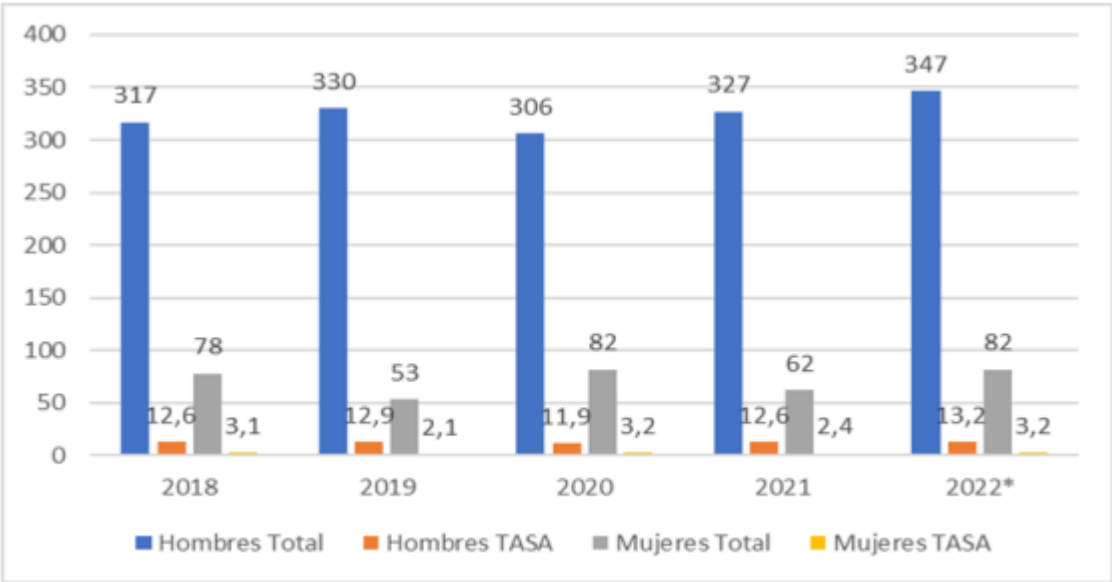


Fuente: Gráfico tomado de Informe anual de casos de suicidios del año 2024 según propuesta metodológica de análisis, 2025.

Con el mismo compartimiento a nivel global, en América, las tasas de suicidio en hombres resultan superiores en las observadas respecto a mujeres, plasmando el 79% de todas las defunciones por suicidio. En promedio, la razón hombre-mujer ajustada según la edad, era de 3,8 en la Región y 4,0 en América Latina y el Caribe. A nivel subregional, América Central, el Caribe hispano y México presentaban la razón hombre-mujer, ajustada según la edad, más alta: 4,2⁴⁷.

Según datos del Ministerio de Salud, en los años 2000 y 2020, se registró aproximadamente 6,638 muertes por suicidio, de las cuales 84% representan a hombres y solo el 16% a mujeres, este comportamiento se ha mantenido en los años recientes; en el 2022, se alcanzó un récord histórico con 429 suicidios, y la tasa fue mayor en hombres (13,2 por cada 100,000 habitantes) respecto a mujeres (3,2 por cada 100,000 habitantes)⁴⁷.

Gráfico 5. Tasa y números absolutos de suicidio por sexo y año (por 100 mil habitantes), período 2018-2022, 2025.



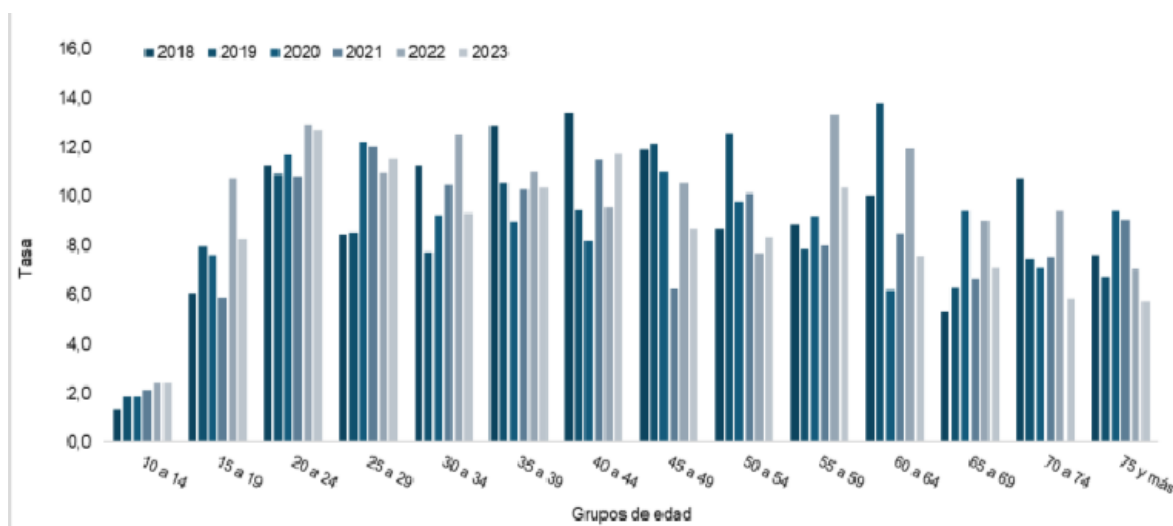
Fuente: Grafico tomado de Salud Mental, 2025.

En el mismo informe se señala que, las edades con mayor porcentaje de suicidios corresponden entre los 25 y 44 años con un 36,8% de los casos, de esta manera, el método más utilizado destaca la asfixia la cual, contribuyo a la categoría más frecuente con un 39,7 de los casos. De esta manera, en los años 2018 a 2023 el grupo de edad con mayor incidencia

es el comprendido entre los 20 y 39 años, dando una tendencia estable o ligeramente en aumento, lo que indica que es el grupo más propenso⁴⁷.

El grupo de edad de los 40 a 59 años tiene un segundo lugar en incidencia, su tendencia es estable con pequeñas fluctuaciones, seguido las personas de 60 años y más lo cual se indica una incidencia menor, aun así, constante, lo cual se puede relacionar con factores como aislamiento, enfermedades crónicas o falta de apoyo social. Es importante considerar que el conjunto de edades entre los 15 y 19 años siendo el más joven, tiene un peso significativo, ya que, la tendencia parece ligeramente creciente, lo cual es preocupante por el impacto en adolescentes⁴⁷.

Gráfico 6. Costa Rica: incidencia de casos de suicidios por año según grupos de edad, período 2018-2023, 2025.



Fuente: Gráfico tomado de Informe anual de casos de suicidios del año 2024 según propuesta metodológica de análisis, 2025.

2.2. Sistema Nervioso (SN)

Como punto de partida, el SN recibe información de diversas secciones, tanto internas como externas y la codifica, procesa, integra y elabora respuestas a partir de efectores. Desde el punto de vista anatómico se divide en Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP). El SNC procesa la información y genera las órdenes. Se compone de dos partes fundamentales: encéfalo y médula espinal. El SNP une al SNC con los diferentes

órganos del cuerpo, este se encarga de transmitir la información al SNC y de enviar las respuestas hacia la periferia, es decir, hacia las zonas distales del cuerpo. Las estructuras que lo componen son: nervios y los ganglios nerviosos⁴⁹.

Por otra parte, desde el punto de vista funcional o fisiológico, el SN se divide en Sistema Nervioso Somático (SNSom) y Sistema Nervioso Autónomo (SNA) ambos constan de vías aferentes y eferentes. El SNSom está involucrado con los movimientos voluntarios, y tiene vías sensoriales y motoras. El SNA controla movimientos involuntarios y se divide en Sistema Nervioso Simpático (SNSimp) Parasimpático (SNPS) y Entérico (SNE)⁴⁹.

El Sistema Nervioso Simpático se relaciona con las reacciones de alerta, lucha y huida, mientras que el Sistema Nervioso Parasimpático es lo contrario, ya que se relaciona con situaciones de relajación. El SNE es el encargado de la digestión, consiste en una red importante de 50 millones de neuronas que envuelven el tracto gastrointestinal desde esófago hasta el recto. Las alteraciones complejas y heterogéneas en la estructura, neuro plasticidad y función cerebral, así como las contribuciones genéticas, epigenéticas y ambientales, puede llegar a influir los trastornos depresivos⁴⁹.

2.3. Trastornos Depresivos

Según el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) los trastornos depresivos se clasifican de la siguiente manera: trastornos de desregulación disruptiva del estado del ánimo, trastorno de depresión mayor (se toma en cuenta el episodio depresivo mayor), trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por una sustancia o medicamento, trastorno depresivo por una afección médica, trastorno depresivo especificado y no especificado. La singularidad de todos los trastornos mencionados radica en un ánimo triste, vacío o irritabilidad, incluyendo cambios somáticos y cognitivos que repercuten la capacidad funcional del individuo, sin embargo, la diferencia se sustenta en duración, presentación temporal o etiología⁵⁰.

2.3.1. Trastorno depresivo mayor

La depresión se convierte en una condición de salud grave cuando dura mucho tiempo con intensidad moderada o severa, este problema de salud se denomina TDM que también se conoce como depresión clínica, las personas que experimentan TDM, los episodios depresivos tienden a reaparecer con mayor gravedad y menor capacidad de repuesta a tratamientos convencionales⁵⁰.

El TDM corresponde a episodios concisos de al menos dos semanas de duración, aunque generalmente la mayoría de los episodios suelen durar más tiempo, lo cual induce a cambios determinantes en el afecto, cognición, funciones neurovegetativas y remisiones interepisódicas. Su diagnóstico puede ir basado en el suceso de un solo episodio, aunque por lo general en la mayoría de los casos el trastorno suele ser recurrente⁵⁰.

Es importante tomar en cuenta la diferencia entre la tristeza normal y la tristeza del episodio depresivo mayor. El duelo suele llevar a una gran tristeza profunda pero generalmente no induce a un episodio depresivo mayor, cuando ocurren a la vez, los síntomas depresivos y el deterioro funcional suele más grave y el pronóstico es más desfavorable que el duelo que no se acompaña de trastorno depresivo mayor. A su vez, se puede diagnosticar una forma más crónica de depresión, el trastorno depresivo persistente (distimia), cuando las alteraciones del estado de ánimo duran al menos dos años en los adultos o un año en niños⁵⁰.

2.4. Etiología e hipótesis patogénicas.

Se ha desarrollado varias hipótesis para la comprensión de la patogénesis del TDM, incluyendo: hipótesis de disfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) el cual se le ha atribuido como patogénesis de la depresión, esto porque el eje se activa por los factores estresantes que pueden presentarse en la vida de las personas, el estrés psicológico puede causar cambios cognitivos y emocionales. El aumento en su actividad suele relucir como una de las alteraciones neurobiológicas en personas deprimidas, se ha investigado que un factor principal por el cual se da su aumento es la elevación en la producción de la CRH⁵¹.

Dicho esto, se libera la hormona cortico trópica suprarrenal hipofisiaria (ACTH) en respuesta a la CRH, que ocasiona la liberación o aumento de citocinas proinflamatorias, por ejemplo los niveles altos de glucocorticoides (GCs) que se liberan en respuesta al estrés, se ha evidenciado que resulta perjudicial para las neuronas en varias regiones cerebrales, así mismo, el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) secreta CRH y vasopresina arginina (AVP) cuando el eje HPA se activa por tensión, la hipófisis anterior es estimulada por CRH y AVP para la producción de ACTH, que aumenta la liberación de GCs en torrente sanguíneo⁵¹.

La hormona tiroidea (TH) y el estrógeno también están implicados en las funciones de dicho eje, al interrumpirse la retroalimentación negativa del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la depresión, eleva los niveles de cortisol lo que a su vez provoca inflamación periférica, lo que deriva a consecuencias a nivel intestinal, ya que desregulan la microbiota intestinal normal⁵¹.

La hipótesis de las monoaminas debido a la deficiencia funcional de 5-HT, DA y NE son la principal patogénesis del TDM, hipótesis inflamatorias se refiere a una sobre activación en el eje HPA, que da por resultado la liberación de citocinas pro inflamatorias y disminución de las antiinflamatorias, lo que da por resultado una inflamación periférica y se asocia a la depresión ya que se da un aumento de las interleucinas (IL) IL-1 e IL-6 y disminución en la IL-4 e IL-10, estos factores proinflamatorios cruzan la barrera hematoencefálica hacia el cerebro, activando la microglía con liberación de nitrógeno y oxígeno reactivos que dañan las células del epitelio lo que provoca enfermedades mentales⁵¹.

Así como hipótesis genéticas y epigenéticas de las anomalías, hipótesis de la remodelación estructural y funcional del cerebro, e hipótesis de la psicología social, no obstante, ninguna de las mismas por si sola puede explicar la base patológica del TDM, mientras que muchos de los mecanismos propuestos por estas hipótesis interactúan entre sí⁵¹.

2.4.1. Factores genéticos

Por medio de la creciente investigación en familias, gemelos o adopciones se ha planteado como los factores genéticos son relevantes en cuanto a la aparición del trastorno depresivo mayor, al ser una enfermedad genéticamente diversa presenta una estimación en porcentaje de heredabilidad de un 30 a 50%.⁴¹ “Los familiares de primer grado de los pacientes con trastorno depresivo mayor tienen un riesgo dos a cuatro veces mayor que el de la población general. El riesgo relativo parece ser mayor en las formas de inicio temprano y recurrentes. La heredabilidad es de aproximadamente el 40 %, y los rasgos neuróticos de la personalidad cuentan en proporción considerable para esta asociación genética^{50,51}.”

De esta manera más de 100 loci genéticos como los asociados con el tráfico de vesículas presinápticas (PCLO), la neurotransmisión dopaminérgica (un objetivo principal de antipsicóticos), la subunidad tipo kainato del receptor ionotrópico de glutamato 5 (GRIK5), el receptor metabotrópico de glutamato 5 (GRM5), así como la señalización neuronal de calcio como la subunidad alfa1 E del canal dependiente de voltaje de calcio (CACNA1E) y la subunidad auxiliar alfa2 delta1 dependiente de voltaje de calcio (CACNA2D1) se vinculan con un mayor riesgo de TDM por medio de la asociación genómica a nivel genómico^{50,51}.

En el estudio del transcriptoma del TDM humano resaltan defectos en los niveles de transcripción de somatostatina (SST) en la corteza cingulada anterior y la amígdala del subgénero de pacientes con TDM, los niveles de SST están implicados directamente en los procesos celulares que afectan la salida sináptica de circuitos neuronales intermedios^{50,51}.

2.4.2. Factores de esfuerzo

Las influencias ambientales como estrés, suele influir significativamente en el desarrollo del trastorno de manera independiente o en torno a factores genéticos. Los sucesos de diversos eventos adversos de la vida cotidiana pueden llegar a incrementar el desarrollo del TDM, por lo que, un episodio depresivo mayor siempre va de la mano de un evento traumático o estresante, como por ejemplo la pérdida de un trabajo, divorcio, o pérdida de un ser querido pueden provocar el inicio del mismo⁵¹.

El mecanismo patológico exacto del por qué el estrés social propicia una de las posibles causas de la aparición de la enfermedad aún no conoce propiamente, por el hecho de la complicación de separar los factores sociales de los factores genéticos de los pacientes. Se ha reportado que los cambios en la estructura y función de las neuronas pueden desarrollarse bajo el estrés crónico y dar pie a la posible aparición del TDM⁵¹.

Se ha visto como el estrés conduce a un aumento prolongado de los GCs, lo que provoca cambios estructurales sinápticos y remodelación, y la hiperactividad inducida por el estrés del eje HPA provoca un desequilibrio de retroalimentación negativa del eje HPA, que también está relacionado con la depresión. Así mismo el daño a la microglía y los astrocitos sugieren la importancia de las células gliales en el desarrollo de comportamientos similares a la depresión inducidos por factores ambientales en ratones⁵¹.

2.4.3. Comorbilidades

La presencia de comorbilidades fisiológicas y psicológicas en pacientes con depresión muestra la relación entre la salud física y mental, lo que contribuye a una mejor comprensión del TDM. El hecho de que un paciente desarrolle la presencia de TDM, genera un factor de riesgo para diversas enfermedades, por ejemplo; Neurodegenerativas: (Demencia, Alzheimer o Enfermedad de Parkinson); Cardiovasculares (Enfermedad Coronaria Isquémica las Arterias Coronarias o Infarto Agudo de Miocardio); Metabólicas o Endocrinas (Obesidad en mujeres y diabetes en hombres) y algunas enfermedades autoinmunes. La relación entre el inicio del TDM y varias enfermedades es compleja y potencialmente bidireccional por naturaleza⁵¹.

2.4.4. Factores epigenéticos

La epigenética se refiere al estudio del cambio externo del ADN sin un cambio a nivel de las secuencias de nucleótidos en el ADN, afectando la función del gen, el comportamiento y la producción de proteínas, el cambio se debe por la adición de algunas moléculas y compuestos químicos de las moléculas de ADN, dichos compuestos se denominan genoma epigenético, donde el ADN se enrolla alrededor de los octógonos de las histonas para formar la unidad de cromatina⁵².

Se ha demostrado que los factores ambientales o fisiológicos externos e internos, como el estrés psicológico continuo, condiciones ambientales adversas, trauma psicológico, estilo y patrón de alimentación, exposición a contaminantes ambientales, malos hábitos como fumar, uso de ciertos medicamentos, exposición a enfermedades, interactúan con el material genético de los individuos y provocan cambios a nivel epigenético⁵².

Esto se detecta mediante técnicas epigenéticas que dan lugar a variaciones en la expresión génica con capacidad transgeneracional, sin que ello implique una variación en la secuencia del ADN. Estas variaciones se producen por algunos mecanismos de cambios epigenéticos como al aumentar o disminuir las tasas de metilación del ADN, así como alterar la formación de histonas alrededor del ADN, lo que afecta la expresión de algunas proteínas, así como los niveles de hormonas que contribuyen a los episodios depresivos que varían de acuerdo de las condiciones y factores del entorno, nutrición y actividad física⁵².

2.4.5. Disbiosis intestinal

Las causas del TDM abarcan al sistema endocrino, sistema inmune, sistema metabólico y a los neurotransmisores. La disbiosis de la microbiota intestinal puede influir en estos sistemas a través del eje cerebro-intestino, afectar al SNC, favoreciendo el desarrollo de la depresión. El TDM se asocia con disbiosis intestinal la cual consta de una alteración en la diversidad microbiana debido a la alteración del equilibrio de la microbiota y los cambios funcionales correspondientes. Concretamente se caracteriza por una reducción de la diversidad microbiana y un sobrecrecimiento de lipopolisacáridos gramnegativos (LPS) que producen Proteobacterias¹².

Se ha señalado cómo un desequilibrio en el número de microorganismos que componen la microbiota intestinal, son varios los factores estudiados que pueden causar un desequilibrio en la microbiota intestinal. Estos se clasifican en factores específicos del individuo como antecedentes genéticos o el propio estado de salud, y en factores externos o ambientales como la dieta o el uso de medicamentos, siendo estos últimos los más influyentes. Así como los metabolitos que los microorganismos liberan, puede tener una repercusión a nivel de la función cerebral, a través del eje cerebro-intestino, asociándose con el desarrollo de depresión¹².

Cabe mencionar que esta asociación aún no está clara del todo, de forma que aún se está investigando si la disbiosis es un factor causal propiamente de la depresión o se limita a ser una consecuencia más de los cambios patológicos que produce la depresión en el individuo¹².

2.4.6. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Se trata de una molécula crítica que muestra efectos importantes en la neurogénesis, crecimiento neuronal, maduración, supervivencia, neuro plasticidad y los niveles más altos se asocian con una mejor salud mental. Se describe como regulador de la neurogénesis y los síntomas depresivos surgen por dicha disminución de la concentración de BDNF, lo que conlleva a un incremento de la apoptosis neuronal. De esta manera las terapias antidepresivas de largo plazo conllevan a los objetivos de: aumentar los factores neurotróficos, incluido el BDNF, estimular la neurogénesis, reducir la apoptosis neuronal del hipocampo y mejorar el estado de ánimo y la cognición^{1,5}.

En investigaciones se atribuye a que los pacientes deprimidos no solo presentan neurogénesis dañado sino, a su vez, crecimiento alterado de neuralgias, plasticidad sináptica reducida, función de mielina deteriorada y una disminución en la neuro plasticidad total. La hipótesis de neuro plasticidad sugiere que los síntomas depresivos se presentan de la neuro plasticidad dañada que surge de factores de riesgo como desequilibrio de neurotransmisores e insuficiente BDNF^{1,5}.

2.4.7. Hipótesis de neurotransmisores y receptores

2.4.7.1. Desequilibrio emocional

Un papel esencial respecto a la transmisión de la información por medio del SNC y SNP lo constituyen los NT, estas pequeñas moléculas son cruciales para comunicar mensajes neuronales sensoriales, motores e integradores, afectando diversas funciones tales como las emociones, pensamientos, recuerdos, movimientos y patrones del sueño. Dichas sustancias químicas ejercen papeles esenciales en el funcionamiento del cerebro aportando la regulación en el crecimiento, diferenciación y supervivencia neuronal. La depresión se encuentra ligada a alteraciones en el equilibrio de los neurotransmisores^{53,54}.

La hipótesis monoaminérgica sostiene que los estados de ánimo positivos, como la felicidad, depende en gran medida de la actividad de los receptores monoamínicos: 5-HT, NE y DA. En consecuencia, los niveles anormales de NT proporcionan la desregulación de las funciones cerebrales, lo que conduce a distintas enfermedades físicas, psicóticas y neurodegenerativas, se ha visto como la aparición de síntomas depresivos se atribuye a una disminución en la disponibilidad de estos NT, la restauración de los mismos tendrá efectos antidepressivos. En estudios de neuroimagen se ha indicado en pacientes no tratados con diagnóstico de depresión mayor, prevalece una alta densidad global de los receptores de monoamino oxidasa A (MAO-A) enzima que metaboliza 5-HT y NE, que genera niveles bajos de monoaminas^{53,54}.

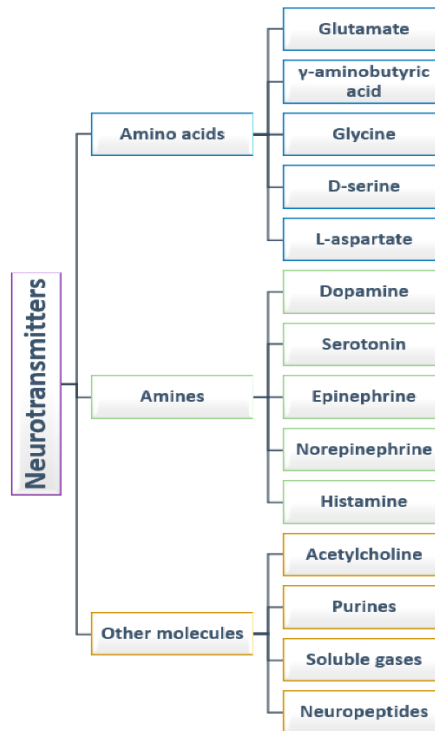
2.4.7.2. Neurotransmisores

Los NT son moléculas responsables de amplificar, transmitir y convertir señales en las células desempeñando un papel esencial en la función cerebral, el comportamiento y procesos cognitivos. Desde 1921, se han descrito más de 200 mensajeros químicos con estas características, sin embargo, el número total de NT no se ha determinado con precisión, esto porque, nuevas biomoléculas que exhiben neuro actividad se añaden continuamente a la lista creciente de neurotransmisores⁵³.

Para que un compuesto con actividad neuro activa sea clasificado como neurotransmisor debe cumplir con ciertos criterios: (i) ser sintetizado y liberado por la misma neurona además de almacenarse en la terminal presináptica; (ii) inducir un comportamiento específico en la neurona postsináptica; (iii) su administración exógena debe producir el mismo efecto; y (iv) su acción inducida sobre la célula postsináptica puede ser detenida por un mecanismo específico⁵³.

Por lo tanto, se han reconocido y estudiado varios tipos de NT en relación con su acción sobre la salud cerebral. Las siguientes subsecciones clasifican a grandes rasgos los NT, en canónicos (las moléculas pequeñas que se aceptan ampliamente como NT) y no canónicos (compuestos neuro activos que recientemente se han clasificado como NT y que siguen siendo controvertidos)⁵³.

Figura 1. Clasificación de los Neurotransmisores.



Fuente: Imagen tomada de Neurotransmitters - Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System⁵³.

La teoría tradicional de la monoamina explica que además de los factores patológicos asociados, el déficit en los neurotransmisores monoamónicos como 5-HT, DA, y NE contribuyen en gran parte en la causa de la depresión clínica. De esta manera, por medio de la razón en base a la respuesta de este mecanismo, se desarrollan los ISRS que han demostrado ser la terapia de elección en la depresión clínica, los cuales se constituyeron en base al mecanismo farmacológico que se descubrió accidentalmente que actuaban como antidepresivos. De esta manera, resulta influyente señalar que los astrocitos expresan el transportador de NE (NETT) y el SERT que son los objetivos de los antidepresivos tradicionales⁵¹.

2.4.7.3. Serotonina (5-HT)

El triptófano se convierte, a lo largo de la vía de serotonina por medio de la actividad de la hidrolasa de triptófano (TPH), que es una enzima limitante de la vía, el cual se deriva dos variantes (TPH1, TPH2). El resultado obtenido, 5-hidroxitriptofano (5-HTP) se convierte

además en serotonina (o 5-hidroxitriptamina, 5-HT) gracias a la actividad del triptófano descarboxilasa. Existen dos reservas diferentes de 5-HT en el cuerpo (cerebro y periferia).

Las células entero-cromafines del intestino son responsables de sintetizar la mayor parte de la 5-HT circulante, expresan TPH1, que es una fuente de 5-HT periférica, aproximadamente el 95% del 5-HT total del cuerpo se encuentra en el intestino, y el 5% restante se ubica en el cerebro, la principal fuente de 5-HT en el cerebro corresponde a neuronas del núcleo del rafo en el mesencéfalo, que manifiestan TPH2, y se liberan terminales de 5-HT a todas las partes del cerebro modulando aspectos del comportamiento^{51,55}.

5-HT, se describe como un neurotransmisor excitador del SNC, comúnmente conocido como la “hormona de la felicidad” por su efecto regulador en el estado del ánimo y la conducta, neuromodulador clave que posee funciones fundamentales en la neuro plasticidad. Se ha documentado la específica relación entre la 5-HT y el mecanismo fisiopatológico que implica la depresión mayor. De esta manera, se explica que la hipótesis serotoninérgica relata que la disminución del nivel de 5-HT es un factor de riesgo para la depresión. Siguiendo la misma línea, se ha visto como los niveles bajos de 5-HT y L- triptófano (precursor de 5-HT) tanto en sangre como en las plaquetas se encuentran en personas deprimidas^{51,55}.

2.4.7.3.1. Vía de la Quinurenina

No solo el triptófano se transforma en 5-HT, ya que, una parte importante del triptófano disponible se deriva a la producción de otro neurotransmisor, llamado quinurenina, implicado en la salud mental, y que conduce a la síntesis de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) vital para procesos biológicos. Esta vía empieza por la transformación del triptófano en N-formilquinurenina por la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO1, IDO2) o triptófano 2,3-dioxigenasa (ODD) que se convierte en quinurena. IDO1, es una enzima que limita la velocidad de síntesis de quinurenina por fuera del hígado, tomando en cuenta intestino y cerebro, ODD, se expone principalmente en tejido hepático^{51,55}.

La diferencia con la 5-HT, es que, la quinurenina posee la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y se metabolizada en productos neuro activos, por ejemplo; el ácido quinurénico y quinolínico, mientras que el primero se basa en la neuro protección el

segundo tiene efectos neuro tóxicos. De esta manera la cantidad y el balance de ambos metabolitos se involucra con desordenes psiquiátricos incluyendo la depresión^{51,55}.

2.4.7.3.2. Vía del indol

Aparte del uso del triptófano y su conversión por medio de las vías de 5-HT y quinurenina, la microbiota puede metabolizar el triptófano en otra biomolécula conocida como indol, que presenta funciones importantes en procesos fundamentales para la comunicación y supervivencia bacteriana, y que, a su vez, influye en la fisiología humana, aproximadamente el 5% del triptófano ingerido se emplea por microbios intestinales en el intestino grueso para su metabolismo^{51,55}.

2.4.7.4. Noradrenalina (NE)

Es un neurotransmisor que se encuentra vinculado con motivación, el estado de alerta y vigilia, el nivel de conciencia, la percepción de los impulsos sensitivos, la regulación del sueño, del apetito y de la conducta sexual y la neuro modulación de los mecanismos de recompensa, aprendizaje y memoria, funciones que usualmente están alterados en el paciente deprimido. Las neuronas noradrenérgicas están ubicadas en el locus coeruleus, posicionado en el piso del cuarto ventrículo, y en el área tegmental lateral y desde allí proyectan sus conexiones al tálamo, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral⁵⁶.

En los estados depresivos se señala una desregulación de las descargas de noradrenalina del locus coeruleus lo que permite manifestar las anomalías en sus funciones dentro del nivel central y periférico. En esta línea, en el estrés crónico, el hipotálamo, secreta CRH que al interactuar sobre el locus coeruleus eleva la síntesis de noradrenalina y en el mismo sentido disminuye la utilización de cambios adaptativos de individuo lo cual se interpreta en un incremento en la concentración del neurotransmisor. Dicho modelo de estrés crónico examina cambios en el sistema noradrenérgico: reducción de la densidad de los beta-adrenorreceptores, aumento en la densidad de los receptores alfa-1 y alfa-2 y disminución de la respuesta del adenosín monofosfato cíclico (AMPC)⁵⁶.

2.4.7.5. Dopamina (DA)

Dopamina, importante en todas las respuestas nerviosas que están relacionadas con la expresión de las emociones. La evidencia fortalecida ha resaltado como cada vez más

pacientes con depresión presenta una reducción en cuanto a la neurotransmisión dopaminérgica, los astrocitos ubicados en habénula lateral están implicados en la regulación del comportamiento semejante a la depresión, en cambio, el circuito de recompensa esta mediado por el cuerpo estriado. La zona dorsolateral del cuerpo estriado se encuentra ligada con la búsqueda de sustancias, drogas y adicción; fenómenos que se encuentran vinculados con diversos trastornos psiquiátricos⁵¹.

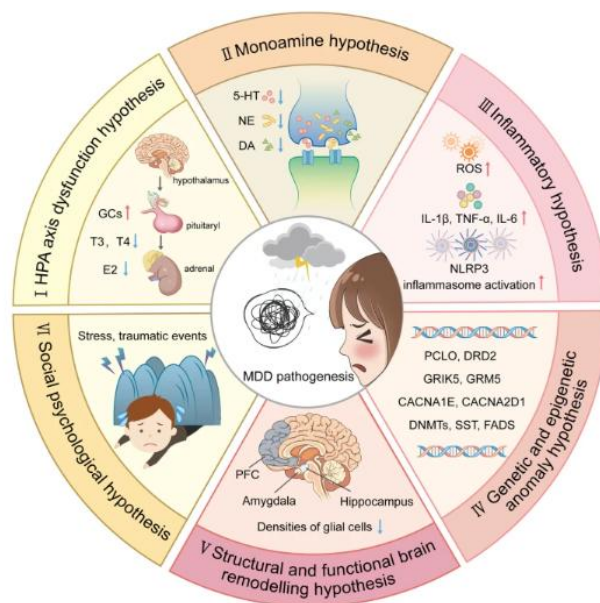
Como representante principal de vía de insumo hacia los ganglios basales, tanto el cuerpo estriado como los núcleos asociados muestran gran vinculación respecto a la morbilidad psiquiátrica, por otra parte, el estrés crónico puede contribuir a disminuir los niveles de dopamina en sistemas cerebrales como el cuerpo estriado y el hipocampo. Respecto a señalización dopaminérgica mediada por los receptores de dopamina D2 se indica que concentraciones de glutamina aumenta ante lesiones dopaminérgicas y se disminuye cuando se encuentran niveles de dopamina incrementados, de esta manera la señalización de dopamina resulta relevante en la comunicación bidireccional de astrocitos y neuronas que permanecen dentro del cuerpo estriado⁵¹.

2.4.7.6. Glutamato (Glu)

Corresponde al principal neurotransmisor excitador del SNC, se libera por las neuronas mediante exocitosis activando los receptores extracelulares de N-metil-D-aspartato (eNMDARs) en las neuronas, lo que conlleva a la pérdida sináptica. El glutamato exosináptico aporta al metabolismo de neuronas y astrocitos, cuando el mismo es absorbido por los astrocitos, puede convertirse en un sustrato para la síntesis de glutamina o ser metabolizado por astrocitos y neuronas. El Glu extracelular ayuda la captación de glucosa por medio de los astrocitos e inhibe la captación de la misma por parte de las neuronas⁵¹.

De esta manera, el glutamato se considera una señal importante que media la interacción entre las neuronas centrales y astrocitos. Su homeostasis y neurotransmisión juegan un papel fundamental en el inicio de la depresión y ansiedad. Se ha demostrado que los niveles de Glu en muestras en pacientes con depresión grave se encuentran elevados⁵¹.

Figura 2. Mapa de esquema de las hipótesis para explicar la patogénesis del TDM.



Fuente: Imagen tomada de Trastorno depresivo mayor: hipótesis, mecanismo, prevención y tratamiento⁵¹.

2.5. Síntomas de los criterios diagnósticos

Los síntomas implicados en los criterios del trastorno depresivo mayor deberían aparecer a menudo cada día para analizarse, a excepción del cambio de peso, y la ideación suicida. A su vez, debería de existir ánimo deprimido la mayor parte del día y casi cada día. De esta manera, los síntomas más relevantes de presentación son insomnio y fatiga, el trastorno se infra diagnostica si no identifica adecuadamente los otros síntomas depresivos relacionados. Se indica, que al inicio el paciente pueda negar que este triste, sin embargo, la tristeza podría relucir en procesos como la entrevista o interpretar la expresión facial y la conducta del paciente⁵⁰.

En los pacientes que se enfocan en una queja somática, los clínicos determinan si el malestar se debe a síntomas depresivos específicos. La fatiga y la alteración del sueño se presenta en una alta proporción de los casos, por otro lado, las alteraciones psicomotoras son menos frecuentes, pero indica una mayor gravedad global, así como la presencia de culpa delirante o casi delirante⁵⁰.

La señal principal del episodio depresivo mayor radica en un periodo de tiempo de al menos dos semanas en el cual persiste un ánimo depresivo o pérdida de interés, placer en casi todas las actividades. En niños y adolescentes, el ánimo suele ser más irritable y malhumorado más que un ánimo triste o abatido. Esta forma de presentación debería diferenciarse de los patrones de irritabilidad ante la frustración⁵⁰.

El paciente debe experimentar al menos cuatro o cinco síntomas adicionales en una lista que abarca cambios en el apetito o el peso, cambios en la actividad psicomotora, energía disminuida, sentimientos de inutilidad o de culpa, dificultad para pensar, para concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos constantes de muerte o ideación suicida, ideas o intentos de suicidio⁵⁰.

Se parte del hecho de que para un síntoma cuente como parte de un trastorno depresivo mayor, tiene que ser nuevo y tiene que haber empeorado en comparación con el estado de la persona antes del episodio. El episodio debe acompañarse de un malestar clínicamente significativo o de una alteración del funcionamiento social, ocupacional o de otras áreas importantes. En algunos pacientes con episodios leves, el funcionamiento puede parecer normal, pero requiere un esfuerzo notablemente elevado⁵⁰.

La evaluación de los síntomas de un episodio depresivo mayor se convierte más difícil cuando el paciente, además, tiene una afección médica general (p. ej., cáncer, infarto cerebral, infarto de miocardio, diabetes, embarazo). Algunos de los signos y síntomas de los criterios del episodio depresivo mayor son idénticos a los de esas afecciones médicas generales (p. ej., la pérdida de peso en la diabetes sin tratar, la fatiga en el cáncer, la hipersomnia al comienzo del embarazo, el insomnio en el embarazo avanzado o en el posparto)⁵⁰.

Tales síntomas cuentan para el diagnóstico del episodio depresivo mayor, excepto cuando son clara y totalmente atribuibles a la afección médica general. En esos casos se deberían evaluar con especial cuidado los síntomas no vegetativos de disforia, anhedonia, culpa o inutilidad, la alteración de la concentración o la indecisión, y los pensamientos de suicidio⁵⁰.

2.6. Criterios Diagnósticos

A continuación, el DSM-5 establece que para que un paciente sea diagnosticado con trastorno depresivo mayor, éste debe de tener al menos cinco o más de los siguientes síntomas, todos los días, o casi todos los días, durante un periodo de 2 semanas⁵⁰:

Tabla 1. Criterios de los síntomas en trastorno depresivo mayor que aportan al diagnóstico del trastorno depresivo mayor.

Descripción	Criterio
Animo depresivo o perdida de interés o del placer en casi todas las actividades durante dos semanas.	A
Animo que describe como deprimido, triste, desesperanzado, desanimado, o por los suelos la mayor parte del día, casi todos los días. Algunos pacientes enfatizan las quejas somáticas (p. ej., dolores y sufrimientos corporales) en lugar de manifestar sentimientos de tristeza.	A1
Pérdida del interés o del placer, al menos en algún grado. Los pacientes pueden referir que se sienten menos interesados por los hobbies, "que no les importan", o que no sienten placer en las actividades que antes consideraban placenteras	A2
La alteración del apetito puede producirse en forma de disminución o de aumento. Cuando los cambios del apetito son graves (en cualquier dirección), hay un pérdida o ganancia significativa de peso. (p. ej.,	A3

<p>modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes)</p> <p>*En niños considerar el fracaso para el aumento de peso esperado</p>	
<p>Las alteraciones del sueño se pueden presentar en forma de dificultad para dormir o de sueño excesivo (insomnio o hipersomnias casi todos los días)</p>	A4
<p>Los cambios psicomotores incluyen la agitación (la incapacidad para sentarse y estar quieto, caminar de un lado a otro, retorcerse las manos, o tocarse o frotarse la piel, la ropa) y la lentificación (discurso, pensamiento y movimientos corporales ralentizados)</p> <p>*Observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento</p>	A5
<p>Frecuentes la disminución de la energía, el cansancio y la fatiga</p>	A6
<p>Sentimiento de inutilidad o de culpa que se presenta en el episodio depresivo mayor puede incluir evaluaciones negativas, fuera de la realidad, de la propia valía, preocupaciones de culpa y rumiaciones sobre pequeños errores del pasado</p>	A7
<p>Incapacidad para pensar, concentrarse o tomar pequeñas decisiones</p>	A8

Son frecuentes los pensamientos de muerte, la ideación suicida recurrente, intentos de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.	A9
Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.	B
El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica	C

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁵⁰.

Nota: Los Criterios A-C forman un episodio de depresión mayor. Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo⁵⁰.

Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia individual⁵⁰.

2.7. Tratamiento farmacológico

Los antidepresivos son fármacos direccionados a mejorar los síntomas asociados a la depresión y existen distintos tipos según varíe su estructura química y mecanismo de acción. Se presenta un periodo de latencia al comienzo de los efectos terapéuticos que puede ser en un periodo de dos a cuatro semanas. Se ha documentado ampliamente la eficacia del tratamiento farmacológico, aun así, existe la controversia de cual antidepresivo es más idóneo. Generalmente entre más gravedad de los síntomas se experimente, más beneficio

aporta el tratamiento farmacológico. A continuación, se describe, algunos grupos de fármacos indicados para el tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor^{6,57,58}:

Tabla 2. Grupos farmacológicos indicados para el trastorno depresivo mayor

Grupo farmacológico	Características	Ejemplos
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)	Inhiben la recaptación del neurotransmisor serotonina. Bastante seguros en caso de sobredosis.	Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram.
Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)	Inhiben la acción catalizadora de la monoamino oxidasa. Su uso es irreversible porque ejercen una acción inhibitoria duradera (2 semanas). Puede causar efectos secundarios graves como debilidad, vértigo, cefalea y temblores. Hay medicamentos y alimentos que pueden causar una reacción peligrosa	IMAO no selectivos: Tranilcipromina IMAO selectivo MAO-A: Moclobemida
Antidepresivos tricíclicos	Es importante solicitar electrocardiograma y estudios de presión arterial previos a su administración. Los efectos clínicos de estos medicamentos usualmente no se ven antes de quince días y la adherencia frecuentemente es minada por los efectos anticolinérgicos (constipación, sequedad de	Imipramina, Clomipramina, Trimipramina Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina.

	mucosas orales, dificultades de acomodación visual), gastritis y aumento de peso.	
--	---	--

Fuente: elaboración propia, con base en la referencia^{57,58}.

Desde mediados del siglo de la década de los 50, donde se descubrió los primeros antidepresivos por serendipia (IMAO y antidepresivos tricíclicos) y desde finales de la época de los 80, donde se lanzó al mercado los ISRS, hubo un gran desarrollo de distintos grupos de antidepresivos:

- Los duales inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y su metabolito, la desvenlafaxina, duloxetine)^{6,57,58}.
- Los duales inhibidores de recaptación de noradrenalina y dopamina: El prototipo es el bupropión. Su acción noradrenérgica puede provocar hiperactividad, inquietud e insomnio^{6,57,58}.
- Los duales antagonistas de los receptores alfa 2 presinápticos (mirtazapina), el agonista de receptores melatonérgicos (agomelatina)^{6,57,58}.
- Los llamados multimodales (vilazodona y vortioxetina), el modulador alostérico del receptor GABA-A (brexanolona, indicada para la depresión post-parto)^{6,57,58}.
- El antagonista del receptor NMDA (esketamina, indicada para depresión resistente con ideación o conducta suicida)^{6,57,58}.

Dicho esto, se interesa poner foco en los ISRS, destacados en su evidencia como fármacos de primera elección para el trastorno depresivo mayor, tomando en cuenta de su efectividad, seguridad y tolerabilidad. Los ISRS incluyen: fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina y paroxetina^{6,57,58}.

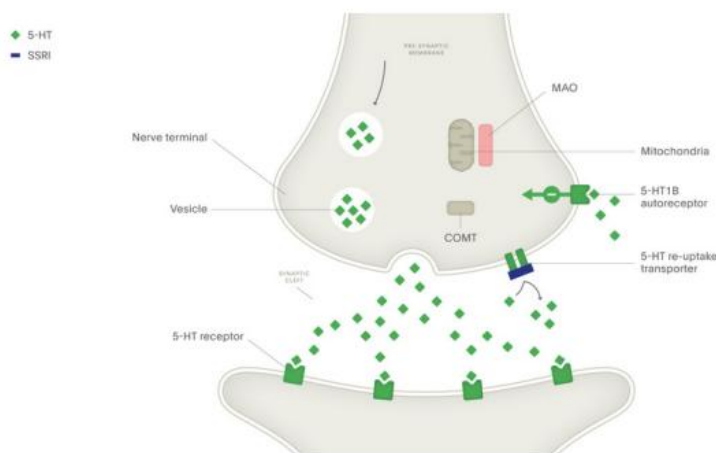
2.7.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es una monoamina biógena que cumple diversas funciones tanto en el sistema nervioso central y periférico. Los ISRS ejercen su efecto terapéutico al bloquear el transportador presináptico de serotonina, lo que incrementa

su disponibilidad en la hendidura sináptica, lo que conduce a niveles más altos de serotonina en el cerebro⁵⁹.

El mecanismo de acción de los ISRS se fundamenta en la inhibición de los transportadores 5-HT ubicados en las terminaciones presinápticas. Como primera acción realiza la inhibición de 5-HT, amentando los niveles de 5-HT hasta siete veces. Dicha concentración elevada de 5-HT, logra la activación de una variedad de receptores 5-HT postsinápticos en varias zonas del cerebro, con resultados en los cambios de señalización serotoninérgica, lo cual se cree que mitiga las condiciones de depresión. Por su parte, las altas concentraciones de 5-HT conllevan con un mecanismo de retroalimentación negativa que involucra 5-HT y autorreceptores, que regulan los niveles de 5-HT en la hendidura sináptica. De esta manera, una alta concentración endógena de los niveles de 5-HT puede ser idóneo para inhibir los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales (nAChRs)⁶⁰.

Figura 3. Mecanismo de Acción de los ISRS.



Fuente: Imagen tomada de Study on Antidepressant Drug to Cure Depression⁶⁰.

En época de los 80 se pronunció en el mercado el primer ISRS que cambió el tratamiento farmacológico del TDM, la fluoxetina, aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, seguido por la sertralina en 1991, la paroxetina en 1993, citalopram en 1998 y escitalopram en el 2002. La fluvoxamina nunca fue aprobada para el trastorno depresivo mayor, pero fue aprobada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo en 1993⁵⁸.

Como se menciona anteriormente, hoy en día se encuentran disponibles seis ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram) son un grupo de moléculas estructuralmente distintas, los que comparten el mismo mecanismo de acción de bloqueo de SERT, aun así, difieren en su acción secundaria sobre otros receptores, otorgándoles pequeñas diferencias en los efectos clínicos, terapéuticos y secundarios^{60,61}.

Cada ISRS presenta una farmacocinética, farmacodinamia, perfil de efectos secundarios y eficacia únicos, lo que determina su idoneidad para un nicho clínico específico. La elección del ISRS adecuado depende de cada paciente y de si los efectos secundarios pueden aprovecharse como efectos terapéuticos secundarios. Este grupo de fármacos químicamente único que presenta alta absorción por vía oral, su metabolismo ocurre por el hígado y su excreción ocurre en la orina, adicional, posee una vida media más prolongada^{60,61,62}.

La vida media de los ISRS en estado estacionario depende de cada fármaco. Por ejemplo, la vida media de la fluoxetina oscila entre uno y cuatro días. La paroxetina tiene una vida media de aproximadamente 21 horas y el citalopram, de aproximadamente 26 horas. La sertralina y el citalopram presentan una farmacocinética lineal, mientras que la fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina presentan una farmacocinética no lineal⁶².

Los ISRS se metabolizan mediante el sistema del citocromo P450 en el hígado. La fluvoxamina, la fluoxetina y la sertralina inhiben en gran medida ciertas enzimas del citocromo P450, lo que puede provocar más interacciones farmacológicas que las observadas con el citalopram y el escitalopram se debe tener precaución al prescribir estos fármacos a pacientes con alteración en la eliminación de medicamentos debido a hepatopatía, nefropatía o edad avanzada. La fluoxetina tiene la vida media más larga de los ISRS: entre cuatro y seis días para el compuesto en sí, y entre siete y quince días para su metabolito activo, la norfluoxetina⁶².

La sertralina y el citalopram presentan una cinética lineal, por lo que podrían ser mejores opciones al iniciar el tratamiento en personas con eliminación deficiente de

fármacos. Todos los ISRS inhiben el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) siendo la fluoxetina y la paroxetina los inhibidores más potentes. Las interacciones con citocromo P450 3A4 (CYP3A4) no parecen ser significativas con los ISRS⁶².

Después de que la Food And Drug Administration (FDA) indicara la aprobación del uso de los ISRS para depresión y otros trastornos del ánimo, se convirtieron en los fármacos más recetados en para el TDM, se cree que alrededor del 10% de la población estadounidense toma antidepresivos, exclusivamente ISRS, lo cual los coloca en la tercera clase de medicamentos más recetados en Estados Unidos⁵⁹.

Además de los efectos deseados, representa una cantidad de efectos secundarios que requieren cuidado y atención por un profesional de salud, su creciente empleo y conocimiento ha alentado a evaluar su seguridad y efectos adversos. En cuanto a los efectos adversos, muchos son comunes a todos los ISRS en diversos grados, como disfunción sexual, molestias gastrointestinales, prolongación del intervalo QT y xerostomía. Algunos de estos efectos secundarios se tratarán con mayor detalle en secciones posteriores, pero también son factores importantes para diferenciar los distintos ISRS^{59,62}.

Tabla 3. Mecanismo de acción, dosis y efectos adversos de los ISRS.

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos reportados
Fluoxetina	Inhibición de la recaptación de serotonina	20 mg/día	Náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia, agitación, ansiedad, mareos, insomnio, nerviosismo, somnolencia, temblor. Pueden aparecer también: sudoración, palpitaciones,
Escitalopram		10 mg/día	
Fluvoxamina		100 mg/día	
Citalopram		20 mg/día	
Paroxetina		20 mg/día	
Sertralina		50 mg/día	

			taquicardia y disfunción sexual
--	--	--	---------------------------------

Fuente: elaboración propia, con base a la referencia⁶¹.

2.8. Desarrollo y curso según abordaje

El trastorno puede aparecer por primera vez, a cualquier edad, pero la probabilidad es mayor en la pubertad. En Estados Unidos, la incidencia parece centrarse hacia los 20 años. Sin embargo, no es raro, que se inicie por primera vez en la ancianidad. Su curso resulta variable, algunos pacientes apenas desarrollan remisiones (periodos de dos o más meses sin síntomas o uno o dos síntomas leves) si fuese el caso que las presentan, en cambio, otros permanecen durante muchos años con pocos o ningún síntoma entre los episodios⁵⁰.

Se debe distinguir a aquellos pacientes que acuden por tratamiento con una exacerbación de una enfermedad depresiva crónica de los cuales los síntomas han aparecido recientemente. La cronicidad de los síntomas depresivos permite la probabilidad que aparezcan trastornos subyacentes de personalidad, ansiedad, consumo de sustancias y disminuye la probabilidad de que se continúe el tratamiento hasta la remisión completa⁶³.

La recuperación comienza normalmente dentro de los tres meses siguientes al comienzo en dos de cada cinco pacientes y en el periodo de un año en cuatro de cada cinco pacientes. El carácter reciente del inicio es un factor clave que aumenta la probabilidad de recuperación a corto plazo, de esta manera, es esperable que una proporción de pacientes que ha estado deprimidos durante varios meses experimenten una mejoría espontánea. Las tasas de recuperación más bajas se asocian no solo a una mayor duración de tratamiento, sino también a rasgos psicóticos, ansiedad intensa, trastornos de personalidad y gravedad en los síntomas⁶³.

El aumento sostenido de casos del TDM, evidencia la necesidad de profundizar en los diversos mecanismos implicados en su desarrollo y persistencia. La depresión mayor no es solo un simple trastorno mental o enfermedad cerebral, sino también una enfermedad sistémica. Es a partir de diversos estudios que ha comenzado a tomarse en consideración la

importancia de diferentes enfermedades mentales y neurológicas en relación con la microbiota intestinal. Las evidencias han puesto a luz la existencia del eje intestinal-cerebral, a partir del cual se observa la relación entre el intestino y el cerebro, es decir, entre la microbiota bacteriana y el SNC^{5,49}.

2.9. Microbiota intestinal

El tejido gastrointestinal (TGI) constituye una de las superficies más extensas del cuerpo humano, con un área estimada entre 250-400 m² de la superficie corporal total, con un peso másico de alrededor de 1-2 kg. De esta manera, por este tejido, transitan 60 toneladas de alimentos y microorganismos ya sea necesarios, beneficiosos o potencialmente dañinos atravesando el TGI a lo largo de una vida promedio. La densidad microbiana medida por la unidad formadora de colonias (UFC), aumenta numéricamente en el duodeno (10^{1-3} UFC/mL) hasta su máximo en el colon (10^{11-12} UFC/mL). Finalmente, por medio de las heces, algunas células de la microbiota intestinal abandonan el TGI en una cantidad de (10^{10} UFC/mL)⁶⁴.

Microbiota intestinal; se refiere al conjunto de microorganismos vivos que reside en el cuerpo humano, integrado por virus, bacterias, hongos y arqueas, con predominio de las bacterias (aproximadamente 5000 especies diferentes y con más de 7000 cepas) que cohabitan en el aparato gastrointestinal humano. Se adquiere al nacer, a los dos años ya se encuentra constituida, y se mantiene a lo largo de la vida adulta, de esta manera, es a los 65 años cuando puede ir perdiendo diversidad. Por otro lado, el microbioma intestinal representa a los microorganismos del aparato gastrointestinal con sus genes y metabolitos, se dice que está formado por 3 millones de genes, siendo 150 veces más grande que el genoma humano^{55,65,66}.

La microbiota intestinal predomina principalmente en zonas como el intestino delgado y grueso, sin embargo, presenta variaciones taxonómicas y funcionales a lo largo de las diferentes partes del tracto gastrointestinal, debido a las características específicas de cada zona^{55,65,66}.

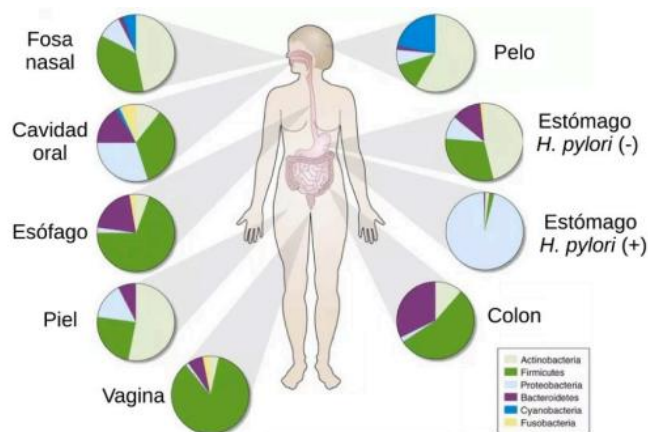
Tabla 4. Características principales de las partes anatómicas del tracto gastrointestinal.

Área del tracto gastrointestinal	pH	Oxígeno (O ₂)	Velocidad de tránsito de los alimentos	Filo de bacterias
Estomago	Muy ácido	Presente		<i>Helicobacter pylori</i>
Intestino Delgado	Ácido	Disminución de O ₂	Rápida	Firmicutes (<i>Lactobacillus</i>) y Proteobacterias (Enterobacterias)
Intestino Grueso	Neutro-medio ácido	Ausencia de O ₂ (bacterias anaerobias)	Lento	Bacteroidetes (Bacteroidacea, Prevotellaceae y Rikenellaceae) y Firmicutes (Lachnospiraceae y Ruminococcaceae)

Fuente: elaboración propia, con base a la referencia⁶⁵.

Dichas partes anatómicas, representan mayor abundancia en cuanto a diversidad microbiana, sin embargo, en cada una de las localizaciones del organismo podemos encontrar una microbiota compleja y diferente, adaptada a las particularidades de cada entorno. Por ejemplo, la piel, se encuentra recubierta por microorganismos, y esta varía según nuestra región de la epidermis, en regiones húmedas se encuentra más abundante y diferente, algunas bacterias en dicha región son: *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Así mismo, la cavidad oral se comprende como una de las zonas anatómicas que cuenta con mayor abundancia y diversidad de microorganismos en la boca, se cuenta con microorganismos como: *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Actinomyces* y *Prevotella*. La región genitourinaria también contiene una comunidad microbiana numerosa, densa y diversa^{55,65}.

Figura 4. Diferencias en la composición de la microbiota dependiendo del lugar anatómico.



Fuente: Imagen tomada de Microbiota intestinal, un nuevo objetivo terapéutico⁶⁷.

2.9.1. Composición y proporción de la microbiota intestinal

Las bacterias se clasifican en taxones según sus características, por ejemplo, su filogenia, potencial metabólico común, entornos de crecimiento preferidos, morfología, y su secuenciación genética. El nivel más amplio se conoce como ‘filo’. Las bacterias se clasifican en grupos categorizados llamados clase, orden, familia, género y especie, en orden de similitud creciente^{55,65}.

Como se menciona anteriormente, la microbiota intestinal se compone mayoritariamente de bacterias, el ser humano está compuesto por un 90% de bacterias (10 veces más células bacterianas que humanas). Se estima que en cuerpo habitan más de 1,000 especies bacterianas diferentes. En su composición se identifican cuatro filo tipos predominantes: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias y Proteobacterias. Los filo tipos Firmicutes, Bacteroidetes representan el 90% de la microbiota intestinal⁶⁵.

- Firmicutes (bacterias gram positivas). Está compuesto por más de 200 géneros diferentes, entre los que destacan: *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*⁶⁵.
- Bacteroidetes (bacterias gram negativas). Se distinguen dos géneros: *Bacteroides* y *Prevotella*⁶⁵.

- Actinobacterias (bacterias gram positivas). *Bifidobacterium* constituye el género más representativo⁶⁵.
- Proteobacterias (bacterias gram negativas). Destaca el género *Escherichia*⁶⁵.

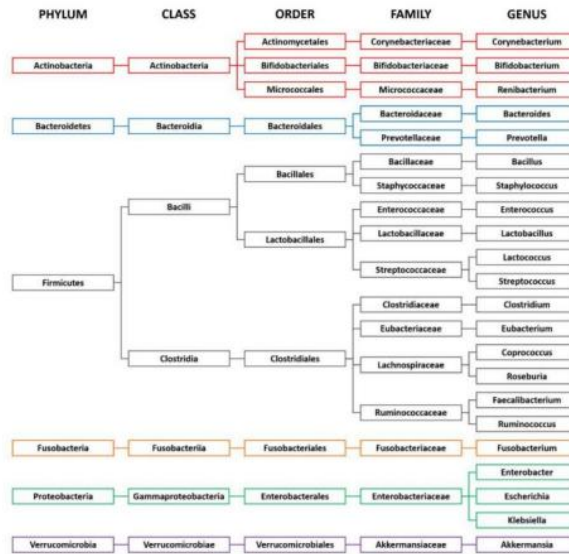
Tabla 5. Composición y proporción de la microbiota intestinal.

Firmicutes	64%
<i>Lactobacillus</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Staphylococcus</i>	
<i>Enterococcus (E. faecalis)</i>	
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
<i>Clostridium (C. difficile)</i>	
Bacteroidetes	23%
<i>Bacteroides</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Alistipes</i>	
Proteobacterias	8%
<i>Enterobacteriáceas</i> (<i>Salmonella, Escherichia coli, Klebsiella, Shigella</i>)	
<i>Campylobacter (C. jejuni)</i>	
Actinobacterias	3%
<i>Bifidobacterium</i>	
TOTAL	98%

Fuente: Imagen tomada de ¿Cómo influye la microbiota intestinal en nuestra salud mental?⁵⁵.

Así mismo, existen dos filo tipos secundarios los cuales son: *Fusobacterias* *Verrucomicrobias*. Además de las bacterias, las arqueas son un grupo de microorganismos que encontramos en la microbiota intestinal, donde se destaca el género *Methanobrevibacter smithii* con una función metanógena, es decir, producción de metano. Por otra parte, se ha detectado una fracción fúngica, también nombrada micobiota, que incluye a los hongos y levaduras. Una especie por resaltar es la *Candida albicans*, la cual habita de forma habitual en el intestino en armonía con el resto de los microorganismos⁶⁵.

Figura 5. Ejemplos de la taxonomía bacteriana en la microbiota intestinal.



Fuente: Imagen tomada de La microbiota intestinal y su relación con la depresión⁶⁵.

Se ha determinado por medio de investigaciones acerca de la composición de la microbiota intestinal el cual se considera un tema complejo, reportándose variaciones de la misma dentro de un mismo individuo, así como entre seres humanos. De esta manera, cada microbiota es única para cada individuo y cambia a lo largo de la vida, con la dieta, el estilo de vida que lleva cada persona y las condiciones ambientales a las que se está expuesto^{55,65,66}.

2.9.2. Diversidad Alfa y Beta

Al hablar de microbiota, es importante abordar dos conceptos importantes respecto a su clasificación: diversidad alfa y beta. Debido a que la composición de la microbiota se asocia con la salud del huésped, el estudio de la diversidad intrínseca, incorporando la riqueza de los microorganismos y su distribución presente en una muestra, se ha incluido comúnmente en los estudios publicados. Cuando se menciona, diversidad alfa, se define como métricas que describen la riqueza, uniformidad o diversidad de especies en una muestra, por lo tanto, a mayor diversidad alfa: mayor presencia de diferentes microorganismos. Por el contrario, la diversidad beta es una medida de diversidad entre los microorganismos comparado con la similitud de dos o más comunidades⁶⁸.

En el estudio de la diversidad de microbiotas engloba conceptos diversos que deben considerarse por separado, dentro de la diversidad alfa, se estudian métricas como dominancia y riqueza que capturan aspectos distintos de la composición y estructura de la comunidad, por otra parte, dentro de la diversidad beta, metodologías como métodos de cálculo de distancias y técnicas de reducción de dimensiones son vitales para comprender las diferencias composicionales entre las comunidades microbianas⁶⁸.

2.10. Funciones de la microbiota intestinal

2.10.1. Función digestiva y metabólica

La microbiota intestinal posee un rol fundamental en el proceso digestivo, así como en la regulación metabólica del hospedador, se encarga de metabolizar nutrientes como carbohidratos y proteínas por medio de la acción metabólica de dichas sustancias la microbiota tiene la capacidad de producir metabolitos esenciales para el organismo^{65,69}.

Las bacterias presentes en el intestino grueso que poseen recursos metabólicos adicionales, como la fermentación de los carbohidratos que no se degradan completamente por enzimas humanas a lo largo del TGI. Gracias a esto, se da la producción de hidratos de carbono complejos que generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato, acetato y propionato los cuales son fuente de energía para el ser humano o pasan al torrente sanguíneo ejerciendo funciones vitales^{65,69}.

De la misma forma a través de la fermentación de proteínas se genera ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR) y poliaminas. Se ha observado como las bacterias del intestino tiene la capacidad de producción de compuestos bioactivos como síntesis de vitaminas (principalmente vitaminas del grupo B y vitamina K) y metabolizar ácidos biliares^{65,69}.

2.10.2. Función inmunológica y protectora

La microbiota intestinal se constituye desde el nacimiento y evoluciona conforme a la edad, enlazando una relación comensal con el organismo, es así como los microorganismos participan en la respuesta inmunológica del individuo y contribuyen a la homeostasis del mismo o bien, dar lugar a desregulación inmunológica, y contribuir a la aparición de trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos. Por medio de los alimentos y agentes

ambientales adversos a los que está expuesto por vía oral (alérgenos, contaminantes) diversos patógenos pueden adentrarse de forma directa al sistema digestivo al tener la capacidad de ser resistentes al ácido del estómago y atravesando el intestino delgado^{65,69}.

En dicho órgano aparte de las vellosidades, se encuentra las células Paneth encargadas de la secreción péptidos antimicrobianos que inhiben el crecimiento de determinadas bacterias e impiden su contacto directo con el epitelio. A su vez, hospeda estructuras conocidas como placas de Peyer formadas por tejido linfático, contienen en su interior células inmunitarias como linfocitos T, B, macrófagos y células dendríticas^{65,69}.

En su exterior se encuentra rodeada de la barrera intestinal la cual consiste en una monocapa de células epiteliales por uniones estrechas de proteínas y células M (involucradas en la captura de antígenos) enterocitos (90-95%), células entero-endocrinas, células caliciformes (*goblet*) recubiertas por la mucosa digestiva. A través de dichas células inmunitarias por medio de la barrera, las estructuras reconocen antígenos y los colocan en el interior de su lumen transportándolos a la lámina propia, para que el sistema inmune produzca una respuesta inmune controlada^{65,69}.

2.10.3. Función neuroendocrina

La microbiota intestinal y los metabolitos que produce en el intestino por medio de la dieta, configuran señales neurales y endocrinas que impactan en órganos y tejidos distales, de esta manera, la microbiota es considerada un órgano endocrino más. De este modo, participa en la regulación del balance energético, a través de la producción de AGCC y secreción de hormonas anorexigénicas en las células L (péptido tirosina-tirosina (PYY), colecistoquinina o péptido similar al glucagón (GLP-1))^{65,69}.

Contiene una acción importante en enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 u obesidad, regulando aspectos como metabolismo de glucosa, sensibilidad a la insulina o el apetito. Además, posee un papel relevante en el sistema reproductor femenino, en la metabolización de estrógeno gracias a bacterias que producen β -glucuronidasa, transformando las formas conjugadas de los estrógenos y fitoestrógenos en sus formas activas^{65,69}.

Por otra parte, se ha dejado ver la relación entre el cerebro de los seres humanos y la microbiota intestinal, relación conocida como eje cerebro-intestino. La microbiota se involucra en la liberación de NT y AGCC, los cuales desempeñan funciones importantes a nivel neurológico; como el metabolismo del cortisol. Esta conexión, ha puesto de manifiesto su influencia en el desarrollo de enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas^{65,69}.

2.11. Caracterización de la microbiota intestinal

Tradicionalmente, la determinación de la microbiota se ha realizado por medio de cultivo microbiológico, sin embargo, hoy en día, resulta difícil, ya que solo un pequeño porcentaje de estos microorganismos son cultivables, por lo que, se debe recurrir a técnicas de biología molecular para contribuir con su material genético⁶⁷.

La caracterización se puede ver por diferentes puntos de vista: 1) Estudio de los microorganismos presentes en la muestra (meta taxonomía) 2) Estudio y cuantificación de todos los genes presentes en la muestra (metagenómica) 3) Estudio de los genes que se están expresando en la muestra (meta transcriptómica) 4) Estudio de los metabolitos producidos por los microorganismos presente en esa muestra (metabolómica). Dichos planteamientos son complementarios y permiten tener una visión global⁶⁷.

De las anteriores mencionadas, la más empleada para para caracterizar la microbiota es la determinación de la composición (microorganismos presentes en la muestra) y cantidad relativa de especies microbianas (proporción de los microorganismos) lo cual resulta por medio de dos direcciones: amplificar un gen común a todos los microorganismos presentes en la muestra o bien amplificar todos los genes presentes en la muestra⁶⁷.

En el primer escenario, el gen implicado, es el gen que codifica la subunidad 16S rRNA para bacterias y el espaciador transcrito interno (ITS) para hongos, su ventaja radica en la facilidad al secuenciar un solo único gen, el análisis es más sencillo y menos costo. En el segundo, al secuenciar todos los genes de una muestra resulta un análisis bioinformático más complejo y un mayor costo⁶⁷.

2.11.1. Genotipificación del microbioma intestinal

El descubrimiento del microbioma intestinal se ha impulsado por la aplicación de técnicas de secuenciación masiva o NGS (next-generation sequencing) se estima que el microbioma intestinal contiene un número de genes superior al genoma humano, de esta manera, diferentes especies microbianas llevan a cabo funciones metabólicas equivalentes y, a su vez, una misma especie puede realizar diferentes funciones. Por lo tanto, es vital que existe una necesidad de analizar las propiedades funcionales del microbioma y la relación de éstas con las del propio individuo⁶⁷.

Actualmente, la secuenciación de amplicones y la secuenciación metagenómica son las tecnologías de secuenciación de ADN más utilizadas en la investigación del microbioma, la secuenciación de amplicones se dirige principalmente al gen del ARNr 16S (bacterias y arqueas) es rápida, sencilla y se puede aplicar a estudios a gran escala, aun así, dicha técnica ofrece una baja resolución de cepas, que solo alcanza el nivel de género, y muchas de las anotaciones no se extienden al nivel de especie⁶⁷.

La secuenciación metagenómica no requiere amplificación dirigida previa, y el ADN de la muestra se segmenta directamente de forma aleatoria para la secuenciación de la biblioteca. Se secuencia todo el material genético de la muestra del microbioma. Esta técnica permite la identificación de especies a nivel de especie con alta precisión⁶⁷.

2.12. Eubiosis y Disbiosis intestinal

Para mantener una microbiota intestinal saludable, se requiere mantener homeostasis; la cual se define como el estado de equilibrio entre todos los sistemas del cuerpo que se necesitan para sobrevivir y funcionar correctamente. De esta manera, cuando existe un equilibrio del ecosistema microbiano, se denomina eubiosis intestinal. Dicho equilibrio tiene efectos sobre la salud a nivel metabólico, inmunitario, neuronal y de barrera protectora. En ese estado, el organismo goza de una microbiota equilibrada y diversa con un predominio de especies potencialmente beneficiosas mientras que las especies potencialmente patógenas, están presentes, pero en un porcentaje muy bajo^{1,55,70,71}.

Por el contrario, la disbiosis intestinal significa desequilibrio, respecto a la condición de salud, en el número o tipo de microorganismos que componen la microbiota de ese individuo, donde significa un ecosistema donde las bacterias ya no viven juntas en armonía mutua. Altera la barrera intestinal y favorece su permeabilidad al paso de toxinas y bacterias patógenas. La disbiosis en conjunto con la alteración de la permeabilidad intestinal puede favorecer un estado inflamatorio crónico^{1,55,70,71}.

2.12.1. Barrera y Permeabilidad intestinal

Consiste en la pared del intestino que separa la luz intestinal del medio interno. Se compone de epitelio intestinal, capa de moco, microbiota intestinal, el sistema inmune y el sistema nervioso. Por otro lado, la permeabilidad intestinal se refiere a la propiedad y capacidad que posee las membranas del intestino para el paso de nutrientes y el debido bloqueo del paso de sustancias tóxicas, virus o bacterias. Su alteración en relación con la disbiosis como se menciona anteriormente induce a un estado de micro inflamación que propicia una disfunción en la motilidad ocasionando alteraciones cuantitativas de diferentes cepas bacterianas⁵⁵.

2.13. Factores que afectan la microbiota intestinal

Son varios los factores investigados que pueden causar un desequilibrio en la microbiota intestinal, los cuales se pueden clasificar como factores endógenos (sexo, edad, raza, etnia y composición genética) como exógenos (ejercicio físico, dieta, exposición a infecciones o enfermedades, uso de antibióticos y abuso de drogas)⁷².

Algunos de los factores estudiados que poseen relación con la disbiosis intestinal son los siguientes:

2.13.1. Dieta

El progreso y composición de la dieta de cada individuo se relaciona principalmente con el desarrollo diferencial de los microorganismos, lo cual influye de manera directa en las actividades metabólicas de la microbiota intestinal. Por ejemplo, dietas ricas que contienen compuestos de azufre (sulfatos y sulfitos) indican al crecimiento de microorganismos patógenos, incluyendo a esto, la producción de sulfuro de hidrógeno genera distensión gaseosa perjudicando la mucosa e inhibiendo la oxidación de ácido butírico⁷².

De esta manera, las dietas basadas en proteínas pueden producir un aumento de metabolitos dañinos para el desarrollo bacteriano; una pequeña parte de la porción de la proteína puede desviarse de la digestión y alcanzar el colon, por lo que, la microflora fermenta la proteína no digerida, creando ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos ramificados y metabolitos perjudiciales como: amonio, aminas, fenoles, sulfuro e indoles⁷².

Así mismo, las dietas altas en azúcares refinados y carbohidratos impactan la microbiota intestinal, los azúcares simples aumentan la actividad fermentativa bacteriana y la concentración de ácidos biliares en el colón. Los azúcares refinados, generan la liberación de productos finales de fermentación como: ácidos grasos de cadena corta e hidrogeno gaseoso⁷².

2.13.2. Uso de antibióticos

La exposición a antibióticos puede causar impactos en la microbiota del huésped, favoreciendo la proliferación descontrolada de hongos y bacterias, como *Clostridium difficile*, que se asocia a la producción de diarrea relacionada al uso de antibióticos. El uso de antimicrobianos incrementa la susceptibilidad del hospedero a ser colonizado por los microorganismos patógenos que tienen capacidad de ser resistentes ante el antimicrobiano y tener menor impedimento mecánico para colonizar; ya que ante un tratamiento con antimicrobianos la microbiota que cubre las mucosas es lavada, y disminuye significativamente⁷².

Los antibióticos de amplio espectro alteran la abundancia de la microbiota intestinal en un 30% provocando una pérdida notable de la diversidad y riqueza taxonómica. Una vez concluido el tratamiento con el antibiótico, la microbiota intestinal requiere un proceso de recuperación para volver a su estado original, sin embargo, la restauración suele ser incompleta ya que no se da recuperación total de diversidad de la microbiota, y este mismo puede tardarse meses o años. Por otro parte, en consecuencia, la microbiota resulta siendo un reservorio de genes de resistencia que se puede sustentar por años, estos genes de resistencia pueden ser transferidos de la microbiota a microorganismos patógenos, incrementando la resistencia y la posibilidad ineficaz de tratar infecciones con agentes patógenos⁷².

2.13.3. Estrés

Otro factor que afecta la microbiota intestinal, es el estrés, generando así una disminución de poblaciones de bacterias beneficiosas y aumento de potenciales patógenos. Investigaciones han puesto en evidencia que el estrés psicológico altera la homeostasis de la microbiota, su exposición produce una disminución de la producción de mucina y mucopolisacáridos ácidos, los cuales son esenciales en la inhibición de la adherencia de los agentes patógenos a la mucosa, dando pie a la colonización de patógenos. Por otro lado, NT como la catecolamina n o DA entre otras, tienen la capacidad de influenciar el crecimiento de posibles microorganismos patógenos⁷².

2.14. Eje Microbiota-Intestino- Cerebro (Eje MGB)

Durante muchos años se creía que el cerebro era un órgano totalmente independiente del resto del cuerpo. Hoy en día se acepta significativamente que existe una interacción cerebro- cuerpo intrincada e integradora. De esta manera, el TGI (intestino) incluyendo su microbiota y el cerebro están conectados a través del eje MGB, por lo tanto, se trata de una red de comunicación homeostática bidireccional entre el SNC y el SNE, que une los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales periféricas en las cuales participan varias rutas neuronales, endocrinas, inmunes y humorales^{1,12,67,73}.

2.14.1. Vías de comunicación clave del eje MGB

Constituyen a rutas del cuerpo humano que enlazan dos o más nodos del eje. La característica principal de la comunicación del eje MGB es la bidireccional, donde se puede circular en dos direcciones⁵⁵.

2.14.2. Sistema Nervioso Autónomo y Entérico (SNA y SNE)

El nervio vago uno de los principales componentes del sistema nervioso parasimpático. Un 80% de sus fibras nerviosas son aferentes (recogen información, señales de órganos, abarcando el intestino para transportarla al cerebro). Además, tienen variedad de receptores sensibles a señales de tipo mecánico, químico u hormonal. El otro 20% pertenece a fibras nerviosas eferentes (transportan información, señales de órganos), estas mismas además de múltiples funciones, tienen el control del proceso antiinflamatorio, modulando la circulación de citoquinas responsables de la inflamación intestinal^{55,65,73}.

El nervio vago, por medio del receptor de acetilcolina (ACh) realiza una función importante en la regulación sensorial y parasimpática de la fisiología intestinal que regula la motilidad, la digestión y la secreción de la mucosa gástrica. Las bacterias, se comunican con el SNC, a través de la producción de metabolitos como ácidos biliares, AGCC, Glu, GABA, DA norepinefrina, 5-HT^{55,65,73}.

Las señales se transmiten a través de fibras aferentes del nervio vago, al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco del encéfalo, el cerebro proporciona una respuesta celular gracias a señales a las células entero-endocrinas de la barrera intestinal y al sistema inmunológico de la mucosa, a través de las fibras eferentes del nervio vago^{55,65,73}.

Dado que el nervio vago está en contacto con la pared intestinal, las fibras no cruzan la barrera intestinal, y las señales a la microbiota por medio de millones de neuronas en SNE. El SNE se encarga de la coordinación y funciones en el intestino como motilidad y secreción es una estructura similar al SNC, por lo tanto, las disfunciones de un sistema pueden llegar a afectar al otro^{55,65,73}.

Tabla 6. Principales neurotransmisores sintetizados por la microbiota intestinal y sus funciones en el eje cerebro-intestino

Neurotransmisor	Característica	Microbiota intestinal	Función
Serotonina (5-HT).	El 95% se produce en el intestino y esta producción está modulada por la microbiota. Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano	<i>Clostridium perfringens.</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>	Promover la motilidad intestinal.

Ácido gamma-aminobutírico (GABA).	Se sintetiza a partir del aminoácido glutamato en varias áreas del cerebro: cerebelo, corteza, ganglios basales y médula espinal	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Modular la transmisión sináptica en el SNE Modular la motilidad intestinal y la inflamación.
Dopamina (DA).	Se produce en las terminaciones nerviosas y en las glándulas suprarrenales	<i>Escherichia, Bacillus</i>	Participar en la secreción gástrica, la motilidad y el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal.
Glutamato (Glu).	<i>Lactobacillus plantarum, Bacteroides vulgatus, Campylobacter jejuni</i>		Transferir las señales sensoriales del intestino al cerebro a través del nervio vago.

Fuente: Elaboración propia, con base a la referencia⁶⁵.

2.14.3. Sistema Neuro- Inmune

El TGI habita la mayor concentración de células inmunitarias del cuerpo humano, donde cohabitan con la microbiota intestinal en el intestino. Las bacterias, virus, hongos que habitan en la microbiota desarrollan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) a las células dendríticas, macrófagos y células natural killer (NK) presentes en la barrera intestinal, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como receptores tipo Toll (TLRs)^{55,65}.

El contacto entre los PRR y MAMP conlleva una serie de procesos relacionados con la modulación de la activación y función de las células innatas, influenciando en la creación de la memoria innata, favoreciendo, la tolerancia a la microbiota beneficiosa en el huésped. Caso contrario cuando los PRR detectan PAMPs, las células dendríticas de la barrera intestinal por

medio de las células presentadores de antígenos (APC) atrapan al patógeno. Paso siguiente, las células dendríticas presentan el antígeno a los linfocitos T y B de los ganglios linfáticos mesentéricos a través del sistema linfático^{55,65}.

Los linfocitos B cumplen el papel de desarrollar anticuerpos IgA contra el antígeno y gracias al sistema circulatorio y linfático los transporta al lumen intestinal uniéndose al antígeno para bloquear su paso a través de la barrera intestinal. Los linfocitos T vírgenes (Th0) se diferencian en linfocitos T efectores (lucha con el patógeno) o en linfocitos T reguladores (Tregs) (tolera la presencia e induce el mutualismo), los efectores se dividen en subtipos Th1 y Th17, produciendo citocinas proinflamatorias (proteínas para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas) mientras que los Tregs secretan citocinas antiinflamatorias, IL-10 y Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β)^{55,65}.

2.14.4. Sistema Neuro- Endocrino

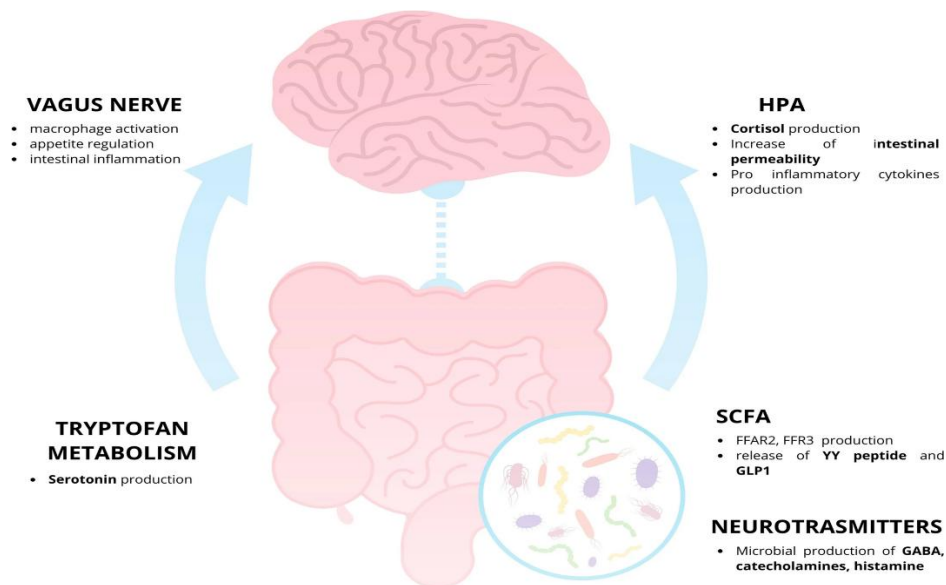
Este sistema, es responsable de la producción y secreción de hormonas (sustancias químicas que participan en la regulación de la actividad celular a diversos niveles). Se encuentran glándulas que son productoras de hormonas como: Hipotálamo, Hipófisis, Tiroides, Glándula Pituitaria entre otras. Para esto, es importante mencionar los sistemas que más tiene relevancia: El eje HPA y las señales entero-endocrinas (ECC)^{55,65}.

El eje HPA es el sistema neuroendocrino que se encarga de la coordinación de la respuesta del estrés y la inflamación, por medio de una secuencia de acciones activadoras en las glándulas productoras de hormonas, que dan lugar a la generación de cortisol, la cual se conoce como la “hormona del estrés” la misma, parte de la función de favorecer los mecanismos desencadenantes ante situaciones de estrés, sin embargo, también se conoce que afecta la integridad de la barrera intestinal causando cambios en la permeabilidad^{55,65}.

En cuanto a las señales EEC, el 1% de las células epiteliales en el TGI son células ECC resultan escasas pero determinantes en la regulación de la homeostasis, los tipos de ECCs son las células L, que operan directa e indirectamente sobre zonas del hipotálamo que

controlan el apetito. Las células entero-cromafines se producen de la serotonina por la síntesis del triptófano, como se menciona anteriormente^{55,65}.

Figura 6. La vía de comunicación homeostática bidireccional a lo largo del eje intestino-cerebro utiliza vías neuronales, hormonales e inmunológicas.



Fuente: Imagen tomada de Gut Microbiome, Diet and Depression: Literature Review of Microbiological, Nutritional and Neuroscientific Aspects⁷³.

2.15. Mecanismos biológicos que conectan la microbiota intestinal y el TDM

2.15.1. Vía Neuronal

El nervio vago es la vía de comunicación más directa que conecta el intestino y el cerebro el cual transmite información sensorial y motora, responde a señales mecánicas, químicas y hormonales a través de sus diversos receptores. La relación entre la modulación de la actividad del nervio vago y la comunicación entre el intestino y el cerebro, como la regulación del apetito, la inflamación intestinal y el estado de ánimo, también ha sido investigada repetidamente⁷³.

Se ha puesto en evidencia dispositivos que permiten la estimulación del nervio vago (VNS) mediante estimulación transcutánea, lo que permite una alteración causal de la interacción intestino-cerebro. El SNV transcutáneo (tVNS) aumenta los niveles de NT como la noradrenalina y el GABA favoreciendo mejoras en el rendimiento cognitivo relacionado,

últimamente se ha utilizado para fomentar la plasticidad cerebral, alterar el funcionamiento y reducir enfermedades como la depresión⁷³.

2.15.2. Activación del eje HPA

La exposición al estrés activa el eje HPA, desencadenando la liberación sistémica de glucocorticoides (GCs) así como la secreción intestinal de mediadores del estrés factor liberador de corticotropina (CRF), factores inmunitarios y neurotransmisores (NT). Las alteraciones estructurales de la microbiota inducidas por el estrés se asocian con disrupciones funcionales, que incluyen: abundancia reducida de vías involucradas en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato) y neurotransmisores (NT) (5-HT, DA, norepinefrina), así como un aumento de la señalización inflamatoria local y descendente (producción bacteriana de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1, IL-6 y TNF- α , además de la liberación de lipopolisacárido (LPS) y peptidoglicano de las paredes celulares bacterianas). Estos cambios hormonales activan el eje HPA, lo que conduce a su hiperactivación, lo que además se asocia con el TDM⁷³.

2.15.3. Vías Inmunitarias

En el contexto de las vías inmunitarias, las citocinas funcionan como mediadores vitales, las mismas entran en el torrente sanguíneo y se transmiten al cerebro a través del eje MGB. Durante un periodo prolongado, el papel del sistema inmunitario en el TDM se ha considerado significativo, la inflamación puede provocar la alteración de la BHE, inducir alteraciones celulares y estructurales en el sistema nervioso central, provocar la liberación de glutamato de la microglía y perjudicar la potenciación a largo plazo⁷³.

Las células gliales, que abarcan microglías, astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales, interactúan con las neuronas. Estas interacciones desempeñan un papel crucial en la influencia de la salud cerebral y pueden contribuir al desarrollo del TDM. La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la modulación de los estados de activación microglial, que van desde proinflamatorios hasta antiinflamatorios. La microglía disfuncional puede iniciar cascadas de señalización que conducen a la neuroinflamación, que es un factor clave en la depresión mayor⁷³.

2.15.4. Neurotransmisores y función metabólica

El TDM, se caracteriza por factores de desregulación inmunitaria. La microbiota intestinal sintetiza diversas moléculas que pueden afectar al funcionamiento cerebral, incluyendo neurotransmisores (aminas biogénicas, acetilcolina y GABA, AGCC, indoles (triptófano y sus metabolitos), ácidos biliares, colina y sus metabolitos, lactato y vitaminas). Se plantea que estas moléculas pueden influir en el comportamiento depresivo a través de múltiples vías: estimulación directa de los receptores cerebrales; activación de mediadores neurales, endocrinos e inmunitarios en la periferia; y mecanismos epigenéticos, incluyendo la acetilación de histonas y la metilación del ADN⁷³.

2.16. Metabolitos y sus funciones

Al utilizar diferentes nutrientes y componentes proporcionados por la dieta, la microbiota intestinal produce diferentes metabolitos digeridos a la microbiota adecuada y a las células huésped. Los avances en metagenómica, la meta transcriptómica y la metabolómica, han abarcado mejor la comprensión de la microbiota intestinal, añadiendo el descubrimiento de numerosos metabolitos microbianos con importantes consecuencias para la salud y la enfermedad^{1,64}.

A continuación, se puede evidenciar los metabolitos de la microbiota intestinal y sus efectos en el huésped.

Tabla 7. Meta bióticos neuro activos de la microbiota intestinal en un organismo sano y sus efectos sobre la depresión y la depresión metabólica.

	Metabolito	Microbiota intestinal	Efecto en huésped
	Acetato	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	-Inhibición de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias mediante agonistas del receptor de hidrocarburos arílicos (AhR) -Mantenimiento de la homeostasis de AhR (in vitro).

			<p>-Estimulación de la secreción de hormonas intestinales PYY y GLP-1, resultando en una disminución del apetito.</p> <p>-Aumento de la producción de leptina.</p> <p>-Precusores para la síntesis de colesterol y ácidos grasos</p>
<p>Ácidos grasos de cadena corta</p>	<p>Butirato</p>	<p><i>Anaerostipes spp.</i>, <i>Bifidobacterium infantis</i>, <i>Butyricoccus pullicaecorum</i>, <i>Coprococcus catus</i>, <i>Coprococcus comes</i>, <i>Eubacterium rectale</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Lactobacillus paracasei</i>, <i>Lactobacillus plantarum</i>, <i>Roseburia spp.</i></p>	<p>-Inhibición de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias mediante agonistas AhR.</p> <p>-Supresión de la actividad Histona desacetilasas (HDAC).</p> <p>-Reducción de la permeabilidad intestinal y de la inflamación.</p> <p>-Mantenimiento de la homeostasis micro glial mediante AhR.</p> <p>-Inducción de la re-mielinización mediada por isoleucina (in vitro). - Estimulación de la secreción de hormonas intestinales PYY y GLP-1, resultando en una disminución del apetito.</p> <p>-Inhibición de la acumulación de grasa en los adipocitos.</p>

Ácidos grasos de cadena corta			<p>-Aumento de la producción de leptina.</p> <p>-Sustrato de la gluconeogénesis</p>
	Propionato	<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Dialister spp.</i> , <i>Veillonella spp</i>	<p>-Inhibición de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por agonistas de AhR.</p> <p>-Supresión de la actividad de HDAC.</p> <p>-Regulación de la homeostasis micro glial.</p> <p>-Diferenciación de células Treg.</p> <p>-Reducción de la producción de IL-12.</p> <p>-Aumento de la producción de IL-10.</p> <p>-Estimulación del almacenamiento de grasa en el tejido adiposo.</p> <p>-Estimulación de la integridad del epitelio intestinal.</p> <p>-Aumento de la oxidación de ácidos grasos.</p> <p>-Estimulación de la producción de mucina.</p>
	Lactato	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Bifidobacterium adolescentis</i> <i>Lactobacillus spp.</i>	<p>-Promoción de la salud cerebral durante el ejercicio.</p> <p>-Inducción de la expresión de genes tempranos</p>

			<p>inmediatos y angiogénesis cerebral.</p> <p>-Sustrato para la conversión en butirato y propionato.</p>
Metabolitos del triptófano	Ácido indol-3-acético	<p><i>Bacteroides spp.</i>, <i>Bifidobacterium adolescentis</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bifidobacterium pseudolongum</i>, <i>Clostridium spp.</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Lactobacillus spp.</i></p>	<p>-Reducción de la producción de citocinas proinflamatorias por ligandos AhR.</p> <p>-Atenuación de la gravedad de la inflamación intestinal.</p>
	Indol-3-aldehído	<p><i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus reuteri</i></p>	<p>-Ligandos de AhR.</p> <p>-Mantenimiento de la homeostasis intestinal mediante el aumento de la transcripción de IL-22 dependiente de AhR.</p> <p>-Activación de células linfoides y desarrollo de resistencia contra patógenos</p>
	Ácido indol-3-propiónico	<p><i>Clostridium spp.</i>, <i>Peptostreptococcus spp</i></p>	<p>-Ligandos AhR y un eliminador de radicales libres.</p>

Metabolitos del triptófano			<p>-Protección contra la β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer.</p> <p>-Contribuye a una mejor secreción y sensibilidad a la insulina, y a la reducción de la diabetes tipo 2.</p>
	Ácido indol acrílico	<i>Clostridium sporogenes</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	<p>-Ligandos AhR.</p> <p>-Función antiinflamatoria y mejora de la barrera epitelial intestinal.</p>
	Ácido lipoteicoico	<i>Bifidobacteria animalis</i>	-Propiedades reductoras de grasa mediante la deposición de grasa a través de la vía IGF-1. (Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1)
Ácidos biliares (BA) primarios y secundarios	<p>Ácido cólico (CA)</p> <p>Ácido quenodesoxicólico (CDCA)</p> <p>Ácido desoxicólico (DCA)</p> <p>Ácido litolólico (LCA)</p> <p>Ácido ursodesoxicólico (UDCA)</p>	<p><i>Clostridium (Clostridium testosteroni)</i></p> <p><i>Escherichia coli,</i></p> <p><i>Enterococcus,</i></p> <p><i>Bifidobacterium,</i></p> <p><i>Lactobacillus</i></p> <p><i>Bacteroides.</i></p>	<p>-Regulan las funciones motoras, sensoriales y secretoras del intestino, la permeabilidad de la barrera intestinal, la respuesta inflamatoria y varios procesos metabólicos, incluido el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y la gluconeogénesis hepática. - Modulan la actividad del eje HHA al inhibir la liberación de CRH.</p>
Vitaminas B	<p>B1 (tiamina)</p> <p>B2 (riboflavina)</p> <p>B3 (niacina)</p> <p>B6 (piridoxina)</p>	<p><i>Bacteroides,</i></p> <p><i>Bifidobacterium,</i> y</p> <p><i>Enterococcus</i> son algunas de las familias que produce vitamina B9 y otras del grupo B</p>	<p>-Vitamina B1 aumenta la proporción de Ruminococcaceae y contribuye a la producción de butirato.</p>

	B7/8 (biotina) B9 (folato) B12 (cianocobalamina)		-Modular la respuesta inmune del huésped en el intestino, destacando su papel como mediadores críticos en la interacción entre el microbiota intestinal y la respuesta inmune.
--	---	--	--

Fuente: Elaboración propia, con base a las referencias^{1,64}.

2.17. Modulación de la microbiota intestinal

2.17.1. Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que al administrarse en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped, poblando el intestino para reestablecer el equilibrio. Sin embargo, sus efectos beneficiosos, no solo se localizan en el intestino, sino que abarcan todo el eje MGB. Habitualmente dichos tratamientos consisten en una mezcla de bacterias productoras de ácido láctico como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* o levaduras como *Saccharomyces*. El objetivo se enfatiza en armar una barrera protectora de la superficie del intestino que impida la colonización de microorganismos patógenos y estimular la respuesta inmune^{5,72}.

2.17.2. Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que alteran beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y actividad de un número limitado de especies bacterianas presentes en el colon. El objetivo primordial se basa en potenciar el crecimiento y desarrollo de microorganismos beneficiosos por medio de diferentes componentes, además no solo regulan la microbiota intestinal, si no que, también el comportamiento y cognición en función como psicobióticos; estos efectos se logran con la mejora funcional del eje MGB. Algunos de los más comunes son: oligosacáridos de fructosa, los galactooligosacáridos, los ácidos grasos omega-3^{5,72}.

2.17.3. Trasplante de microbiota fecal (TFM)

El TFM es una terapia que permite el reemplazo o reposición de la microbiota intestinal por medio de un trasplante de heces de un donante sano al intestino del receptor o paciente para recuperar la microbiota intestinal deteriorada. Se ha identificado una tasa de eficacia de un 90% en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, se ha empleado en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad inflamatoria intestinal^{5,72}.

En conjunto, la evidencia teórica revisada permite comprender al TDM como un trastorno multifactorial que permite integrar alteraciones neurobiológicas, inmunológicas, metabólicas, de manera que se engloba una comunicación bidireccional entre cerebro y el intestino. En este orden, la microbiota intestinal emerge como un componente sumamente relevante del eje intestino- cerebro capaz de modular procesos neuroendocrinos, inflamatorios y neuroquímicos que han sido asociados al TDM. Así mismo el fenómeno de estudio sugiere indagar que tanto las variaciones propias del trastorno, así como el uso de ISRS pueden se asocian hacia la composición y función de la microbiota intestinal, planteando una relación compleja entre el trastorno, tratamiento farmacológico, microbiota y salud mental.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se presenta el marco metodológico de la investigación, definido como la ciencia que enseña a dirigir determinado proceso de manera eficiente y eficaz para alcanzar los resultados deseados y tiene como objetivo brindar la estrategia a seguir en el proceso. Por lo tanto, el marco metodológico aborda desde epistemología, el objeto de estudio, se detalla el enfoque metodológico, el tipo de investigación, fuentes de información, criterios de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, así como las técnicas e instrumentos utilizados para la recolección y análisis de los datos.

3.1. Enfoque metodológico

El presente trabajo adopta un enfoque metodológico de revisión bibliográfica de tipo cualitativa descriptiva, en base a la a la recopilación, análisis y síntesis crítica la literatura científica existente relevante en cuanto a la relación relevante entre TDM y la microbiota intestinal tanto en pacientes sin tratamiento farmacológico como aquellos que son tratados con ISRS.

El diseño cualitativo favorece la selección de datos empíricos que proveen descripciones complejas de acontecimientos, interacciones, comportamientos, pensamientos. Direccionando al desarrollo o aplicaciones de categorías y relaciones que implica la interpretación de los datos, en este sentido cualitativo, está unido a la teoría, en cuanto hace necesario una teoría que explique, informe e integre los datos para su posterior interpretación⁷⁴.

Dicha investigación permite integrar la recopilación de información de diferentes fuentes, estudios clínicos, experimentales y revisiones bibliográficas, con el objetivo de brindar un panorama comprensivo de los mecanismos biológicos, implicaciones clínicas y posibles interacciones bidireccionales entre antidepresivos y microbiota intestinal⁷⁵.

De esta manera, un instrumento de investigación sirve para recopilar y analizar información en un proceso de investigación. Los instrumentos de investigación ayudan a obtener información precisa y confiable sobre su tema de estudio y a llegar a conclusiones válidas y confiables, así mismo, la recolección de datos es un aspecto fundamental de

cualquier investigación y requiere un enfoque cuidadoso y planificado para asegurar la obtención de información precisa y valiosa⁷⁵.

3.2. Tipo de investigación

El tipo de investigación bibliográfica se define como un proceso de investigación documental que, a diferencia de otros tipos de estudio, analiza los datos recogidos de investigaciones y publicaciones originales. Consiste en la identificación y recolección de la evidencia científica más reciente y actualizada sobre un área determinada, logrado por un proceso específico de búsqueda, seguido de la agrupación y extracción de la información. Por lo tanto, en términos generales una revisión bibliográfica, consiste en responder una idea de investigación clínica, valorando la información disponible de investigaciones ya publicadas⁷⁶.

Por medio de un procedimiento de búsqueda, se identificó lo que se ha publicado sobre el tema de interés, en este caso; la evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor en pacientes no medicados y en tratamiento con ISRS, considerando las implicaciones biológicas y clínicas que se han propuesto, se reconoce si la investigación planteada ya ha sido realizada previamente, y se encontró las evidencias más actuales sobre las cuales se puede centrar nuevas investigaciones clínicas.

3.3. Fuentes de información

Las fuentes de información se describen como aquellos medios los cuales se procede la información, los cuales complacen las necesidades de conocimiento ante una situación o problema presente, y que posteriormente será tomado hacia la dirección a lograr los objetivos esperados⁷⁷.

Las fuentes primarias abordan información original que ha sido publicada por primera vez, y no ha sido filtrada, interpretada o evaluada o por nadie más. Son el producto de una investigación o actividad eminentemente creativa⁷⁷.

Primarias: Como parte de las fuentes primarias de información en la investigación se incluye una variedad de artículos científicos, estudios originales, ensayos preclínicos y clínicos, que abarcó una relación sólida en base al cumplimiento de los objetivos específicos planteados. De este modo, se consultó distintas bases de datos científicas tales como: Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Frontiers, Nature Publishing Group, BMC Medicine, MDPI, Wiley Online Library, entre otras.

Las fuentes secundarias contienen información primaria de forma sintetizada y reorganizada. Se diseñan especialmente para facilitar y maximizar el acceso a las fuentes primarias o a sus contenidos. Parten de datos pre-elaborados, como pueden ser datos obtenidos de anuarios estadísticos, de Internet, de medios de comunicación, de bases de datos procesadas con otros fines, artículos y documentos relacionados con la enfermedad, libros, tesis, informes oficiales⁷⁷.

Secundarias: Como parte de las fuentes de información secundarias, se integran las revisiones narrativas, trabajos de investigación, tesis posgrado, manuales diagnósticos (DSM-5 para el TDM) información proporcionada por entidades científicas conocidas (OMS, MINSA, CCSS) que abordan epidemiología, percepción clínica y revisión actual en base a la relación actual del tema de interés en desarrollo.

3.4. Criterios de búsqueda

Los criterios de búsqueda consisten en filtros que ayudan a comprobar la calidad de la información recopilada, de esta manera se sustenta la validez que distingue si la información encontrada está relacionada con la búsqueda de interés y la confiabilidad de la información que radica principalmente en distinguir si es precisa o no⁷⁸.

Para la presente investigación se realizó una búsqueda por cada objetivo con descriptores específicos y adecuados permitiendo una mayor trazabilidad en diferentes bases de datos, tomando en cuenta que el periodo de estudio no fuese menor a 5 años de antigüedad, considerando los idiomas a incluir siendo los mismos el español e inglés. La tabla 5, ejemplifica lo anterior mencionado con un orden consolidado para cada objetivo planteado.

Tabla 8. Criterios de Búsqueda.

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
<p>Describir con base en la literatura el papel de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro y su vínculo potencial con el trastorno depresivo mayor.</p>	<p>a) “Gut microbiota” AND “Major depressive disorder” b) “Microbiota-gut-brain axis” AND “Major depressive disorder” c) “Gut microbiota” d) “Microbiota-gut-brain axis” e) “Gut-brain axis” f) “Major depressive disorder”</p>	<p>Google Scholar, Pudmed, ScienceDirect, Frontiers, Nature Publishing Group, MDPI, Wiley Online Library.</p>	<p>2020-2025</p>	<p>Español/inglés</p>

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Examinar las implicaciones que han sido reportadas sobre las variaciones en la microbiota intestinal en pacientes con TDM, tanto sin tratamiento como bajo uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	<p>a) “Variations in the gut microbiota” AND “Patients with depressive disorder”</p> <p>b) “Variations in the gut microbiota” AND “Patients under the use of selective serotonin reuptake inhibitors”</p> <p>c) Selective serotonin reuptake inhibitors</p>	<p>Google Scholar, Pudmed, ScienceDirect, Frontiers, Nature Publishing Group, MDPI, Wiley Online Library.</p>	2020-2025	Español/inglés
Identificar los géneros bacterianos, especies y metabolitos microbianos que han sido señalados en estudios como posiblemente asociados a la interacción entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, microbiota intestinal y depresión.	<p>a) “Bacterial genera, species, microbial metabolites” AND “Gut microbiota”</p> <p>b) “Bacterial genera, species, microbial metabolites” AND</p>	<p>Google Scholar, Pudmed, ScienceDirect, Frontiers, Nature Publishing Group, MDPI,</p>	202-2025	Español/inglés

Objetivo	Descriptorios	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
	<p>“Selective serotonin reuptake inhibitors”</p> <p>c) “Bacterial genera, species, microbial metabolites” AND</p> <p>“Major depressive disorder”</p>	Wiley Online Library.		

Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión representan las variables esenciales que garantizan que los datos o estudios seleccionados posean las características necesarias para evaluar de manera eficaz el fenómeno de interés. Su aplicabilidad permite mejorar la precisión de las estimaciones y asegurar coherencia entre los objetivos, diseño metodológico y resultados, por el contrario, los criterios de exclusión muestran las variables que descalifican los estudios o artículos para incluirlo en la investigación⁷⁹.

De esta manera, se puede ver, en la tabla 6, los criterios de inclusión y exclusión que se establecen hacia los documentos seleccionados para sustentar la eficaz información de la investigación.

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Artículos con una vigencia no mayor a 5 años	Artículos de más de 5 años de antigüedad.
Artículos en idioma español e inglés.	Artículos en idiomas diferentes al inglés o español.
Artículos de acceso abierto, con posibilidad de texto completo.	Artículos de acceso restringido o de pago.
Artículos aleatorizados que analicen la relación entre la microbiota intestinal en el eje intestino–cerebro y el trastorno depresivo mayor.	Artículos que no aborden directamente la relación entre la microbiota intestinal en el eje intestino–cerebro y el trastorno depresivo mayor.
Artículos aleatorizados que analicen la relación entre la microbiota intestinal y trastorno depresivo y el uso de ISRS	Artículos aleatorizados que hablen sobre otros tipos de fármacos que no sean antidepresivos o que no pertenezcan al grupo de los ISRS
Aquellos artículos cuya población comprendida sea adolescentes o adultos, artículos experimentales en animales	
Tipos de estudios basado en revisiones de artículos científicos, ensayos clínicos,	Artículos de opinión o ensayo académico

estudios originales, revistas científicas.	
Artículos científicos con el manejo interdisciplinario referente exclusivamente del objeto de estudio.	Artículos científicos que no aborden el manejo interdisciplinario referente exclusivamente del objeto de estudio.

Fuente: Elaboración propia, 2025

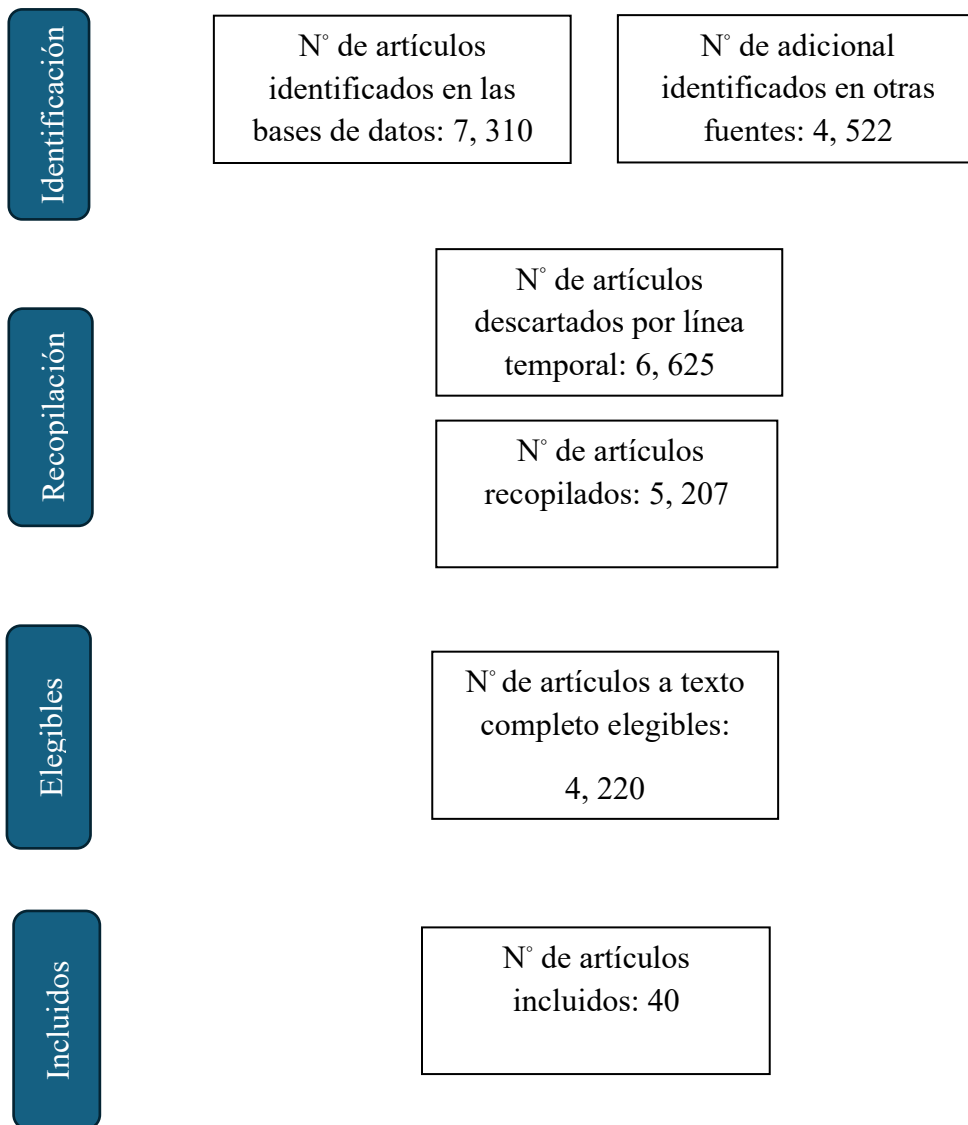
3.6 Algoritmo

Un algoritmo se define como un conjunto de pasos que proporciona una secuencia de operaciones para resolver un determinado problema, lo cual garantiza que el proceso se desarrolle de una manera sistemática desde el inicio hasta el final. En el contexto de la tecnología de los medios digitales, donde la finalidad principal se rige en la capacidad de procesar gran cantidad de datos, los algoritmos han generado una importancia fundamental cada vez más grande para automatizar tareas de búsqueda, selección y ordenación⁸⁰.

En la figura 7, se visualiza el diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda de dicha investigación aplicado durante el proceso de búsqueda de la revisión bibliográfica hacia la selección de artículos a utilizar. Se inicia principalmente con la búsqueda del tema de investigación, que permitió recolectar un número grande de artículos a analizar de distintas fuentes de datos científicas.

Posteriormente, se procede con la aplicación de filtros, de esta manera se descarta aquellos por línea temporal, tomando en cuenta los que cumplen con un rango de años no menor a 5 años de antigüedad, seguidamente se toma una cantidad viable de artículos a texto completo y, por último, después del paso de los filtros mencionados, se considera una cantidad razonable que permita llevar a cabo de manera eficaz la investigación.

Figura 7. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda



Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.7 Clasificación según nivel evidencia

Los grados de conocimientos garantizados por medio de los artículos científicos publicados poseen distinto alcance o valor sobre la toma de decisiones en materia de salud, es por eso por lo que, resulta necesario examinar la calidad según la evidencia⁸¹.

Lo que conlleva al análisis de la validez de los hallazgos en torno de la calidad metodológica de las investigaciones, confirmando el completo acercamiento a la veracidad

científica y, por otra parte, a que dicha verdad pueda traducirse en recomendaciones que a partir de la valoración crítica de los estudios, permita integrarlas a la problemática clínica o evento de interés expuesto⁸¹.

Se basa en clasificación de evidencia según Sackett, jerarquiza una serie de niveles según la evidencia, desde el 1 hasta el 5, siendo el 1 el nivel con un mayor grado de evidencia, y el 5 proporciona un grado bajo según su evidencia, en cada ámbito se le otorga el diseño de estudio más oportuno para la elaboración de las recomendaciones. Actualmente sigue siendo una herramienta ampliamente usada por distintos grupos de científicos⁸¹.

En la tabla 7, se observa los estudios incluidos, divididos según su nivel de evidencia, considerando el tipo de estudio, cantidad de estudios por categoría, y el porcentaje respectivo entre el total de cada tipo de artículos.

Tabla 10. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje (%)
1a	Revisión sistemática de ECA (con o sin meta analisis)	1	1	2,5
1b	Ensayo clínico aleatorizado individual (doble ciego / controlado con placebo)	1	1	2,5
2 ^a	Revisión sistemática de estudios de cohorte	2	2	5
2b	Estudios observacionales (cohortes,	14	14	35

	transversales, longitudinales)			
3 ^a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles	2	2	5
3b	Estudios casos y controles individuales	2	2	5
4	Estudio experimental preclínico	11	11	27,5
5	Revisión narrativa / bibliográfica / editorial (opinión de expertos)	7	7	17,5
Total		40		100%

Fuente: elaboración propia, 2025.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En esta sección, se aborda el análisis de resultados pertinente de acuerdo al planteamiento de cada objetivo específico, primeramente, se describe por medio de la literatura científica el rol de la microbiota intestinal en el eje intestino cerebro, y su relación potencial con el TDM, seguidamente, se examina las implicaciones reportadas en base a las variaciones en la microbiota intestinal en pacientes con TDM en ausencia de tratamiento como bajo el uso de ISRS, finalmente se identifican géneros bacterianos, especies y metabolitos microbianos resaltados en estudios vinculados a la interacción entre ISRS, microbiota intestinal y depresión.

4.1. Describir con base en la literatura el papel de la microbiota intestinal en el eje intestino–cerebro y su vínculo potencial con el trastorno depresivo mayor.

En siguiente apartado se busca describir el papel emergente de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro, fundamentado en una revisión de la literatura y su análisis, considerando los principales aportes teóricos y experimentales que han sido reportados.

Tabla 11. Mecanismos que apoyan la teoría del papel de la microbiota intestinal en el eje intestino cerebro y su vínculo potencial con el TDM.

Autores.	Artículo.	Población.	Metodología.	Mecanismos propuestos de los resultados en estudios preclínicos, clínicos y revisiones narrativas/bibliográficas.	Referencia.
Siopi, <i>et al.</i> 2023.	Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote	Ratones adultos macho C57BL/6j	Estrés crónico leve impredecible (UCMS)	Activación del nervio vago, induciendo cambios en vías de neurotransmisión de serotonina	82.

	depressive-like behaviors in mice.	vs ratones sanos control.	<p>Trasplante de microbiota fecal.</p> <p>Vagotomía subdiafragmática.</p> <p>Evaluación conductual (Pruebas: preferencia de sacarosa, campo abierto, laberinto elevado más, natación forzada).</p> <p>Neurogénesis y plasticidad neuronal (marcadores DCX, Ki67, BDNF).</p> <p>Marcadores neuro inflamación.</p> <p>Análisis microbiota mediante secuenciación gen 16S rRNA.</p>	y dopamina en tronco encefálico e hipocampo. Déficits inmediatos y persistentes en la neurogénesis del hipocampo adulto, induce a respuestas neuro inflamatorias, lo cual se asocia finalmente con los estados depresivos arraigados en ratones receptores. La vagotomía supra diafragmática mejora dichas alteraciones.	
--	------------------------------------	---------------------------	--	--	--

Zhang J, <i>et al.</i> 2020.	A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration.	Cuarenta ratones macho adultos C57BL/6 divididos en cuatro grupos. Ratones que recibieron solución salina sin operación de vagotomía, ratones que recibieron solución salina con SDV, ratones que recibieron LPS sin vagotomía, ratones que recibieron LPS con SDV.	Vagotomía subdiafragmática. Ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA). Western blot. Recogida de muestras fecales y análisis de ARNr 16S.	La administración de LPS produce un fenotipo similar a la depresión, aumenta el peso del bazo, desencadena inflamación, se encuentra una correlación positiva entre la inflamación periférica y el peso del bazo, y conduce a una composición anormal de la microbiota intestinal a través del nervio vago subdiafragmático. Es probable que el nervio vago desempeñe un papel crucial en el eje cerebro–intestino–microbiota.	83.
Martinez S, <i>et al.</i> 2023.	Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle.	NA.	Revisión de literatura científica.	Inflamación sistémica resultante con la influencia del funcionamiento cerebral, por citocinas que cruzan la BHE.	84.

				Exposición de las células epiteliales o células inmunitarias de la mucosa a los compuestos bacterianos o metabólicos puede desencadenar la activación de la respuesta inmunitaria y posterior liberación de citocinas proinflamatorias, activación del nervio vago y neuronas aferentes espinales, dichos factores pueden modular la actividad del SNC y SNE.	
Liu P, <i>et al.</i> 2024.	Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression.	Estudio clínico: 85 participantes con TDM de 18 a 55 años, 85 controles sanos. Estudio con animales: ratones	Muestras fecales. Análisis de la composición microbiana mediante secuenciación de ARNr 16S. Marcadores inflamatorios y de	Depresión inflamatoria muestra un aumento de <i>Bacteroides</i> y un menor <i>Clostridium</i> , niveles reducidos de AGCC como butirato y propionato, en plasma. La microbiota intestinal del grupo de depresión inflamatoria, aumento de factores	85.

		macho C57BL/6 J (n = 44).	<p>permeabilidad mediante ELISA.</p> <p>Análisis metabolómico dirigido de AGCC en plasma.</p> <p>Modelo murino para la depresión inflamatoria por medio de TMF.</p> <p>Intervención probiótica.</p>	<p>inflamatorios periféricos y centrales permeabilidad mucosa intestinal en ratones receptores con comportamientos depresivos y similares a la ansiedad. Administración de <i>Clostridium butyricum</i> normaliza la microbiota intestinal.</p>	
Bertollo A, <i>et al.</i> 2025.	Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression.	NA.	Revisión de literatura científica.	El eje HPA regula la respuesta al estrés del cuerpo, y el estrés crónico puede provocar una sobre activación del eje HPA, lo que resulta en niveles elevados de cortisol que contribuyen al daño neuronal, especialmente en regiones como el hipocampo y la corteza prefrontal, ambas	86.

				implicadas en la regulación del estado de ánimo y trastornos mentales. La activación continua del eje HPA provoca una liberación excesiva de los Glucocorticoides (Gs). El estrés crónico puede promover la disbiosis intestinal y provoquen una determinada inflamación crónica.	
Wu J, <i>et al.</i> 2021.	CUMS and dexamethasone induce depression-like phenotypes in mice by differentially altering gut microbiota and triggering macroglia activation.	Ratones C57/BL6 hembras de entre 4 y 6 semanas (14–16 g). Se dividió aleatoriamente en grupo control (CON) (n=10), grupo de estrés leve inesperado crónico (CUMS)	Modelos de depresión (Disfunción del eje HPA en ratones hembra por la alimentación gavage con 2 mg/kg de DEX y modelo inducido por CUMS). Pruebas de comportamiento; prueba de preferencia de	Cambios en la diversidad microbiota intestinal, la integridad intestinal y la neuro inflamación cerebral contribuyen a la depresión inducida por el CUMS, mientras que los patobiontes y la inmunosupresión excesiva con sinapsis neuronales dañadas son	87.

		(n=15) y grupo de dexametasona (DEX) (n=15).	<p>sacarosa (SPT), prueba de campo abierto (OFT), la prueba elevada más laberinto (EPM), la prueba de suspensión de cola (TST) y la prueba de natación forzada (FST).</p> <p>Kit de ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA).</p> <p>Análisis Western blot, Análisis de microbiota fecal mediante secuenciación del gen ADNr 16S, análisis de diversidad alfa y beta.</p>	la base de la depresión inducida por DEX.	
--	--	--	---	---	--

Ortega M, <i>et al.</i> 2022.	Gut Microbiota Metabolites in Major Depressive Disorder—Deep Insights into Their Pathophysiological Role and Potential Translational Applications.	NA.	Revisión Bibliográfica.	Metabolitos microbianos que pueden cruzar la BHE o modular el sistema nervioso central y estar implicados en el eje microbiota-intestino-cerebro. Alteraciones en la producción de AGCC, ácidos biliares secundarios, metabolitos del triptófano, aminoácidos, vitaminas y compuestos neuromoduladores observados en estudios de TDM.	1.
Mhanna A, <i>et al.</i> 2024.	The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review.	NA.	Revisión Bibliográfica.	Alteración de la vía del triptófano para síntesis de 5-H, promoviendo un incremento en la vía de quinurenina alterada en pacientes con TDM. Se encuentra una fuerte relación entre la microbiota intestinal y la DA, algunos microorganismos	88.

				poseen una acción neuro protectora produciendo agotamiento de DA. Cambios en la microbiota intestinal pueden alterar los niveles cerebrales de glutamato.	
--	--	--	--	---	--

Fuente elaboración propia, 2026.

*NA: No aplica.

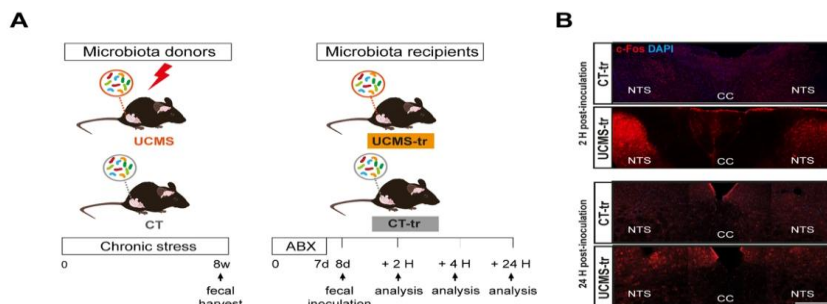
4.1.1. Papel del nervio vago (NV) y estrés crónico impredecible (UCMS)

Siopi E, *et al.* en un estudio, emplearon muestras fecales de ratones que sufrieron estrés crónico leve impredecible (UCMS) de comportamiento similar a la depresión inducida, y así inocular la microbiota a ratones sanos, para determinar si las perturbaciones con microbiota derivado del estrés activan el NV y así comprender las lecturas conductuales estándar para comportamientos similares a la ansiedad y depresión⁸².

Dichas alteraciones de la microbiota pueden inducir a la neuro progresión de la depresión asociada con el estrés al alterar procesos fisiológicos que dependen de aferentes vágales, por ejemplo, liberación de neurotransmisores, inmunidad e inflamación. Dichas terminales aferentes radican dentro de la lámina propia gastrointestinal donde puede interactuar directa e indirectamente con la microbiota y localizar señales inmunitarias o endocrinas originadas en el TGI⁸².

Los hallazgos principales evidenciaron que la inoculación con microbiota de ratones estresados de manera crónica induce la activación del nervio vago (evidenciado la inmuno actividad de la proteína c-Fos en el núcleo del tracto solitario (NTS)) en el tronco encefálico, sumado a una disminución de las enzimas limitantes de velocidad implicadas en la biosíntesis y disponibilidad de DA y 5-HT, lo que conlleva a cambios significativos tempranos y sostenidos impulsando a perturbaciones en la neurotransmisión en las vías de 5-HT y DA, en el tronco encefálico que puede afectar directamente al hipocampo⁸².

Figura 8. La transferencia de microbiota intestinal de ratones con estrés crónico induce una rápida activación del nervio vago y cambios en las vías de neurotransmisores en el tronco encefálico.



Fuente: Imagen tomada de Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice.⁸²

Así mismo, principalmente el hipocampo, sufre alteraciones, debido al aumento de la proteína c-Fos y disminución en niveles de proteína DCX en el giro dentado (DG) influenciando el déficit en el proceso de maduración de neuronas nacidas en la edad adulta, de esta manera, la neurogénesis adulta se destaca como un sustrato celular muy consolidado en la fisiopatología como para el tratamiento de trastornos depresivos, es importante recalcar que los efectos producidos por la inoculación sobre la neurogénesis adulta pueden alterar otro nicho neurogénico de la zona del cerebro; zona subventricular, al afectar funciones asociadas con la percepción olfativa, agudeza y memoria, lo cual puede constituir la rama del alcance de un estudio futuro⁸².

Las consecuencias tempranas de la inoculación con microbiota, como la afectación clara en la neurogénesis, los cambios en la biodisponibilidad de los niveles sinápticos de 5-HT y DA de factores neurogénicos en el hipocampo, así como otros factores claves como la disminución de BDNF y la proteína CREB conllevan a la plasticidad sináptica alterada y la reducción de neurogénesis del hipocampo adulto⁸².

La inoculación con microbiota derivado de ratas UCMS, produce una respuesta inflamatoria temprana y sostenida en el hipocampo, los ratones UCMS indicaron signos de neuro inflamación en el hipocampo a las 24 horas posteriores a dicha inoculación mostrando elevación de las citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral proinflamatorio citoquinas alfa (TNF α), IL-1 β , IL-6, el estado neuro inflamatorio permaneció al menos 7 semanas posteriores al hallar un aumento significativo en el marcador de movilización de células micro gliales Cx3cr1 y un leve pero no significativo aumento de COX2, acompañado de una disminución del factor de crecimiento transformante pro-neurogénico beta (TGF β)⁸².

Para analizar más a fondo los cambios inducidos en la microbiota proporcionados por el estrés, se empleó cohortes adicionales de animales que habían atravesado una vagotomía subdiafragmática (SDV) o cirugía simulada semanas anteriores al trasplante fecal, en este

caso, los ratones vagotomizados no manifestaron disminución en la preferencia por sacarosa al ser inoculados con la microbiota UCMS, caso contrario con los ratones operados por simulación al presentar inmovilidad en pruebas de suspensión de cola y natación forzada (respuestas similares depresivas). La SDV protegió contra la disminución de proliferación y diferenciación celular provocada por la inoculación con microbiota motivado por UCMS lo cual se recalca en las proteínas Ki67 y DCX en el DG, el cual la SDV frena la disminución de ambos⁸².

De la mano con lo anterior mencionado, es posible plantear una hipótesis donde el NV el cual consiste en la principal vía de comunicación bidireccional entre intestino cerebro puede expresar los efectos presentados en los cambios de la microbiota intestinal generados por el estrés en la plasticidad y el hipocampo. Dichos resultados pueden contribuir a la neuro progresión de la depresión mayor implicada con el estrés al modificar procesos fisiológicos dependientes de las aferencias vágales (liberación NT, inmunidad, inflamación). Los cambios en la microbiota requieren un NV intacto para producir estos efectos, lo que sugiere que las aferencias vágales son componentes principales del sistema de regulación microbiota-cerebro y posibles objetivos de intervención terapéutica para trastornos relacionados con el estrés, incluida la depresión.

4.1.2. Rol de la vagotomía subdiafragmática (SDV) en el fenotipo tipo depresivo y la administración de lipopolisacáridos (LPS)

Zhang J, *et al.* En un estudio, exploraron los efectos de la vagotomía subdiafragmática sobre el fenotipo similar a la depresión y la composición anormal de la microbiota intestinal en ratones tras la administración de LPS. La administración periférica de la endotoxina bacteriana LPS, produce comportamientos similares a la depresión tras generar inflamación en roedores, por esta razón, este modelo de depresión inducida por LPS, se ha empleado considerablemente como modelo inflamatorio de depresión en roedores⁸³.

Los principales hallazgos muestran una comparación importante, por un lado, la administración de LPS, en ratones operados por simulación, mostró un aumento importante en el peso del bazo, en comparación, con ratones tratados con SDV, que su peso resultó significativamente menor. Por otra parte, la expresión plasmática de IL-6, TNF- α , por medio

de la administración de LPS indico un aumento sus niveles plasmáticos en ambos grupos, sin embargo, los niveles plasmáticos en el grupo SDV + LPS resultó significativamente más bajos que en el grupo simulado + LPS⁸³.

De sobremanera, se encuentra, una correlación positiva entre IL-6 (o TNF- α) y el peso del bazo, lo que indica una estrecha relación entre la inflamación periférica y el peso del bazo. También se sabe que el LPS produce una proliferación excesiva de linfocitos e induce la producción a gran escala de citocinas proinflamatorias, lo que provoca un agrandamiento del bazo. Dado la participación del sistema inmunitario en la patogénesis de la depresión, esto sugiere que el eje cerebro-bazo a través del NV subdiafragmatico puede modular efectos sobre el fenotipo similar a la depresión, el aumento del peso del bazo y la inflamación en la periferia observados en los ratones tratados con LPS⁸³.

La regulación a la baja de las proteínas sinápticas en la corteza prefrontal medial (mPFC), presentó diferencias considerables en los niveles de expresión de proteínas PSD-95 y GluA1 en la mPFC, la administración de LPS disminuyó la expresión de dichas proteínas mencionadas en el mPFC en ratones operados por simulación, sin embargo, esta tendencia no se observó en ratones sometidos a SDV. Adicionalmente, la administración de LPS, indujo alteraciones representativas en la composición de la microbiota intestinal en ratones con cirugía simulada, cambios que en gran parte fueron atenuados por la vagotomía subdiafragmatica⁸³.

De manera conjunta, estos resultados proponen que el nervio vago subdiafragmatico desempeña un papel en el fenotipo similar a la depresión, inflamación, aumento del volumen del bazo, causó una composición anormal de la microbiota intestinal en ratones, y una disminución de proteínas sinápticas en el mPFC observado tras una sola administración de LPS, a su vez, las correlaciones positivas entre los niveles plásticos de IL-6 o TNF- α y el peso del bazo, lo que plantea que los episodios inflamatorios inducidos por el LPS juegan un papel en el aumento del peso del bazo.

4.1.3. Inflamación sistémica y neuro inflamación

Las citocinas pueden ser producidas por neuronas, pero también por otros componentes del SNC (microglía o astrocitos) aun así, las citocinas periféricas también pueden acceder al SNC, sin embargo, debido a su tamaño molecular elevado no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) por esto, se han identificado diversos mecanismos señalados a continuación⁸⁴.

a) Paso a través de regiones permeables de la BHE (órganos circunventriculares, o plexo coroideo, lo cual corresponde a una vía humoral) b) transporte activo y saturable de moléculas por citocinas específicas en el endotelio cerebral c) señales secundarias en células endoteliales de la BHE, así como en otras estructuras vasculares cerebrales favoreciendo la activación de la microglía para producir proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)), ambas consideradas la vía celular d) unión de las citocinas a los receptores de citocinas en las fibras nerviosas aferentes periféricas como el nervio vago que a su vez transmite señales a los núcleos cerebrales (vía neural) y por ultimo entrada de monocitos activados desde la periferia al cerebro⁸⁴.

Al mencionar lo anterior, se asocia la inflamación sistémica resultante con la influencia del funcionamiento cerebral, por citocinas que cruzan la BHE. De esta manera, la exposición de las células epiteliales o células inmunitarias de la mucosa a los compuestos bacterianos o metabólicos puede desencadenar la activación de la respuesta inmunitaria y posterior liberación de citocinas proinflamatorias, activación del nervio vago y neuronas aferentes espinales, dichos factores (citocinas inflamatorias y activación del nervio vago) pueden modular la actividad del SNC y SNE⁸⁴.

La función de la barrera deteriorada lleva consigo el aumento de la permeabilidad intestinal puede desencadenar traslocación de bacterias intestinales a través del intestino permeable. Por ejemplo, la traslocación de productos metabólicos como el LPS pueden activar receptor Toll-like que se encuentran en células epiteliales, neuronas entéricas, neuronas aferentes de sensoriales de la columna vertebral y células en el cerebro afectando la actividad del SNE y SNC⁸⁴.

A base de varios estudios se reporta un aumento de IL-6, IL-12, -1β y TNF en muestras circulantes de depresión aguda, así como un aumento en la Proteína C-reactiva (PCR). En un estado depresivo la inflamación crónica induce a varios factores; retroalimentación entre citoquinas inflamatorias y SNC, señalización IL-6 en células inmunitarias del torrente sanguíneo mediante activación de la quinasa Janus (Jak)-STAT, que induce la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) expresión, enzima limitante del metabolismo de triptófano, su mecanismo se asocia a una disminución de serotonina y aumento de niveles de quinureina. El desequilibrio de la alteración de la vía de la quinurena es la proyección de la relación de la inflamación y el trastorno depresivo⁸⁴.

Por otro lado, la presencia de IL- 1β y las citocinas IL-12 pueden inducir a la activación de la microglía y astrocitos en el SNC generando neuro inflamación en pacientes con esclerosis múltiple con síntomas depresivos en comparación con pacientes con esclerosis múltiple con la ausencia de los síntomas depresivos, un aumento de IL- 1β se ha relacionado no solo con neuro inflamación grave, si no también, fuga de la BHE en modelos animales. El TNF, se ha caracterizado en trastorno del desarrollo, enfermedades neurodegenerativas implicando la inflamación y depresión mayor. Así mismo, Según Matinez S, *et al.* se ha identificado genes de proteínas inmunes innatas como IL- 1β , IL-6, TNF, receptor tipo Toll 3 (TLR3) y receptor tipo Toll 4 (TLR4) en muestras de cerebro post mortem de individuos suicidas que padecían de depresión mayor⁸⁴.

Liu P, *et al.* mediante un estudio evaluó la composición de la microbiota intestinal en las heces, los factores inflamatorios y los AGCC en el plasma, marcadores inflamatorios y de permeabilidad en la mucosa intestinal de pacientes con depresión inflamatoria. En los pacientes con depresión inflamatoria y controles sanos, los autores presentaron diferencias características en la composición microbiana, con esta misma idea, los pacientes con depresión inflamatoria indicaron mayor abundancia de bacterias proinflamatorias del género *Bacteroides* y caso contrario en menor abundancia de AGCC, específicamente del género *Clostridium* implicado por su efecto antiinflamatorio⁸⁵.

Además, este grupo de pacientes manifestó niveles reducidos de AGCC como butirato y propionato, en plasma, lo cual se liga a mayores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y deficiencias en la escala de calificación de depresión Hamilton 17 (HAMD-17) lo que orienta a una relación entre la composición, metabolitos producidos y severidad de síntomas clínicos. Por otra parte, los análisis de la biopsia de mucosa intestinal revelaron niveles aumentados de marcadores inflamatorios como receptores asociados a TNF y factores estimuladores de macrófagos, así como algunas proteínas que mantienen la integridad de la barrera intestinal como ZO-1 y Claudina-1 lo cual se mostró reducidas en pacientes con depresión inflamatoria esto proporcionada una mayor viabilidad de permeabilidad intestinal en estos pacientes⁸⁵.

Para determinar causalidad, los autores realizaron trasplante de microbiota fecal (TMF) de pacientes con depresión inflamatoria a ratones, después del TMF, los ratones receptores expresaron comportamientos típicos de anhedonia y ansiedad en pruebas conductuales (menor preferencia por sacarosa) además de reflejar cambios similares en marcadores inflamatorios y de permeabilidad intestinal. A su vez, se indicó aumento en moléculas inflamatorias en sangre incluyendo TLR-4, factor nuclear kappa B (NF- κ B), (proteína receptora tipo dominio de unión a nucleótidos 3) (NLRP3) e IL-1 β , a la vez, un aumento de microglía activada en el hipocampo, lo que sugiere la neuro inflamación al desencadenar la activación de vías inmunitarias periféricas como centrales⁸⁵.

Por último, en el estudio, la administración del probiótico *Clostridium butyricum* (bacteria productora de butirato con efectos antiinflamatorios) en ratones arrojó a la normalización de la composición microbiana, aumento de diversidad microbiana, disminución de marcadores inflamatorios periféricos y centrales, así como mayor integridad de la barrera intestinal en contraparte con el grupo de ratones de alta inflamación⁸⁵.

Lo anterior evidencia que la microbiota intestinal desbalanceada no solo se relaciona a procesos inmunológicos de la depresión inflamatoria, si no que puede contribuir causalmente a ellas, lo mencionado en evidencia clínica y preclínica indica que la variación en la microbiota puede potenciar la inflamación periférica y central, aumentar la permeabilidad de

barreras biológicas y desencadenar cambios conductuales significativos de la depresión mayor.

4.1.4. Papel neuro endocrino e inmunitario neural

El eje HPA es una de las principales conexiones entre el TGI y el cerebro, las bacterias intestinales pueden actuar en los niveles de hormonas del estrés, como el cortisol, por medio de este eje. Así mismo, la capacidad del TGI para potenciar los circuitos de estrés se logra mediante vías vágales, que participan en la regulación y activación del eje HPA⁸⁶.

Dicho eje, se activa cuando el hipotálamo libera CRH, en respuesta al estrés. Un factor importante del eje HPA es la retroalimentación negativa, donde el cortisol inhibe la producción de CRH y ACTH ajustando sus niveles. En escenarios de estrés crónico el mecanismo puede presentar aberraciones, generando una hiperactividad del eje HPA, que comúnmente se asocia con depresión aportando a síntomas como apatía, desmotivación y fatiga. La exposición prolongada al cortisol, debido al aumento del eje, puede generar un daño en regiones estructurales como hipocampo (memoria y aprendizaje) y corteza prefrontal (control emocional y toma de decisiones)⁸⁶.

Otro factor importante en la disfunción del eje consiste en la desensibilización de los receptores de glucocorticoides (GR) en órganos diana, entre ellos el cerebro (hipotálamo e hipófisis) los mismos son los encargados de mediar los efectos en el cortisol, contribuyendo su papel, generan alteración en el proceso de retroalimentación negativa, dicha desensibilización puede generar una respuesta inapropiada del cortisol, aumentando aún más su secreción, agravando la inflamación sistémica, neuro inflamación y reducción de neurogénesis, densidad dendrítica en el hipocampo lo que aporta a déficits cognitivos y síntomas depresivos⁸⁶.

La activación continua del eje HPA provoca una liberación excesiva de los Glucocorticoides (Gcs), en condiciones adecuadas, posee una función antiinflamatoria, sin embargo, el proceso de inflamación o elevación crónica conduce una resistencia de los mismos, por medio de la desensibilización de receptores lo cual se vuelven resistentes en pacientes con un historial recurrente e inmaduro de estrés asociado con el TDM⁸⁶.

Por otro lado, dicha liberación de Gcs impacta directamente en la producción de inmunoglobulina A (IgA) en el TGI, dicha inmunoglobulina es indispensable para la protección de la mucosa intestinal, neutralización de patógenos y toxinas, mantener la homeostasis de la microbiota, por medio de estudios, se ha observado que la alteración en el eje HPA principalmente en situaciones de estrés ayudan a reducir los niveles de IgA, lo cual, interpone la capacidad del organismo para responder anticipadamente a amenazas externas e interrumpe el equilibrio microbiano⁸⁶.

La disfunción del eje HPA enlazado con exposición intensa o crónica al estrés, lleva a comprometer la homeostasis cerebral en zonas cerebrales relacionadas con los Gcs, como el hipocampo, contribuyendo a la alteración de la plasticidad sináptica perjudicando al individuo afectado para afrontar nuevas situaciones estresantes, la cual, se ha mencionado anteriormente, en otros mecanismos. El crecimiento desmedido del cortisol puede interferir con la señalización del BDNF, posibilitando su reducción (característica vista en pacientes con TDM) dichos factores previamente mencionados se han asociado con la gravedad de los síntomas depresivos y la resistencia al tratamiento antidepresivo⁸⁶.

El eje HPA, a su vez, no es indiferente hacia la inflamación sistemática, el estrés crónico puede promover la disbiosis intestinal la cual puede desencadenar un aumento de permeabilidad intestinal llevando a un desequilibrio en la composición bacteriana intestinal, esto implica que componentes bacterianos entren a circulación sistémica y provoquen una determinada inflamación crónica, lo que corresponde a factores que pueden exacerbar la desregulación del eje, por medio de las citoquinas pro inflamatorias a través de su traslado a BHE afectando el cerebro al generar un estado de neuro inflamación y propiciando la gravedad aún mayor de síntomas depresivos, como se menciona anteriormente⁸⁶.

Conforme a lo anterior, se concluye que la disfunción del eje HPA, acoplada con alteraciones en la microbiota intestinal puede llegar a instaurar un entorno indicado para respuestas al estrés desreguladas. El estrés crónico puede expandir los efectos de una microbiota inestable, potenciando la inflamación y afectando la función de los

neurotransmisores, además este acoplamiento puede provocar atrofia de tejidos cerebrales como hipocampo y afectar la plasticidad neuronal. La interacción entre el estrés prolongado, disbiosis intestinal y atrofia cerebral puede generar reducción de los niveles de BDNF, factor esencial para la supervivencia y crecimiento neuronal.

4.1.5. Modelos de estrés leve inesperado crónico (CUMS) y dexametasona (DEX) inducen fenotipos similares a la depresión.

Wu J, *et al.* utilizaron ratones adolescentes para representar la depresión con dos inductores diferentes, específicamente dexametasona (DEX) y estrés leve inesperado crónico (CUMS), posteriormente, se comparó la heterogeneidad y homogeneidad de la microbiota intestinal. De este modo, se valoró el comportamiento en los ratones, ambos modelos, se movían menos, exploraban menos el entorno, pasaban menos tiempo en los brazos abiertos del laberinto elevado y mostraban menos preferencia hacia la sacarosa, lo que refleja mayor ansiedad y pérdida de placer. A su vez, los ratones permanecieron más tiempos inmóviles en pruebas como suspensión trasera y natación forzada, respecto al grupo control lo cual es un indicador de la conducta depresiva, lo que promueve eficazmente modelos de depresión en ratones⁸⁷.

La barrera epitelial es una línea de defensa del huésped, y como se ha visto, los pacientes con inflamación crónica inducen a morbilidades graves como depresión. Se evaluó la integridad de la barrera intestinal gracias a los niveles de expresión de claudina-1 y ocludina (marcadores proteicos de unión estrecha). Los niveles de ocludina disminuyeron considerablemente en los tejidos de colon de ratones del grupo DEX, lo que puede debilitar la barrera mucosa intestinal y facilitar la translocación de la microbiota intestinal, respecto con los lisados de colon de ratones del grupo control⁸⁷.

Los niveles del IL-1- β (índice inflamación) aumento en los tejidos de colon de ratones CUMS que en el grupo control, lo que puede deberse a la alta abundancia relativa de patógenos oportunista. La DEX se administró por vía oral en el grupo DEX; puede causar una inhibición inmunitaria severa en el tracto gastrointestinal de ratones, lo que contribuyó al bajo nivel de IL-1 β local en el tejido del colon y a la regeneración alterada de la mucosa

del colon en el grupo DEX. Lo que señala que DEX influye en la permeabilidad del colon, mientras que el CUMS provoca inflamación en el intestino⁸⁷.

Por otra parte, el nivel sérico de corticosterona (CORT) se entiende como un indicador de estrés y gravedad de la depresión, la citoquina proinflamatoria IL-1 β , es liberada por macrófagos mediante estimulación de LPS, del TLR4. En relación con los otros grupos, los ratones tratados con DEX indicaron niveles séricos más altos de CORT y IL-1 β lo que puede deberse a la exacerbación inducida por DEX de la infección por patobiontes y a endotoxinas bacterianas con una capacidad fagocítica reducida de leucocitos sanguíneos⁸⁷.

Los niveles de los anticuerpos para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), Nestin (marcador de células progenitoras neuronales) sinapsina-1 (proteína de sinapsis) y P2Y12 (receptor implicado en la inflamación y función glial) disminuyeron en los hipocampos de los ratones tanto de los grupos CUMS como DEX, en contraste con el grupo control, lo que alude a que la plasticidad sináptica del hipocampo es más propensa a dañarse en los modelos de depresión⁸⁷.

La baja expresión de GFAP y Nestin en los grupos DEX y CUMS sugiere la disfunción de los astrocitos y las células madre neurales/progenitoras (NSPCs) en ratones con comportamiento similar a la depresión. Las disfunciones de los astrocitos y la plasticidad sináptica en el hipocampo son factores comunes en los modelos de depresión diferentes. La disminución de los receptores P2Y12 que se encuentran en células micro gliales del cerebro son importantes para la comunicación entre neuronas y microglía, sin embargo, su disminución, puede comprometer el daño de la neurogénesis hipocampal en los grupos CUMS y DEX en comparación con el grupo control⁸⁷.

Así mismo, el inflamosoma NLRP3 e IL-1 β , aumentaron significativamente en el grupo CUMS. El inflamosoma contribuye a un papel clave en la configuración de respuestas inmune-inflamatorias en enfermedades cerebrales, por lo que se asume que el inflamosoma induce a la neuro inflamación hipocampal en el grupo CUMS. En cambio, en el grupo DEX, sus niveles disminuyeron, lo cual tiene sentido ya que la DEX es un fármaco antiinflamatorio,

a pesar de su disminución, los niveles de IL-1 β incrementaron, lo que podría deberse a alteración de la comunicación entre neuronas, microglía o aumento de citocinas en sangre⁸⁷.

De manera conjunta, ambos modelos (CUMS y DEX) logran inducir fenotipos similares a la depresión en ratones adolescentes, experimentando comportamientos como menor exploración, anhedonia, inmovilidad en pruebas conductuales. Sin embargo, aunque ambos coinciden en manifestaciones depresivas los mecanismos difieren; CUMS se relaciona especialmente hacia la inflamación intestinal y activación del inflamósoma NLRP3, mientras que DEX genera inmunosupresión local con sinapsis neuronales dañadas. Ambos modelos se inclinan en daño a la plasticidad sináptica y disfunción glial en hipocampo, lo que refuerza la relación intestino cerebro, inflamación y neurobiología de depresión.

4.1.6. Metabolitos microbianos implicados en la fisiopatología del TDM.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) representan uno de los metabolitos más estudiados derivados de la microbiota intestinal, existen tres tipos principales: butirato, propionato y acetato. Básicamente todos los tipos celulares contienen al menos un tipo de receptores AGCC, por ejemplo: receptores de ácidos grasos libres-2 y 3 (FFAR2 y FFAR3), receptores acoplados a proteínas G (GPCR) como GPR43, GPR41, GPR109a y Olfr78¹.

Se ha evidenciado que los AGCC, son un mecanismo base de comunicación intestino-cerebro, los mismos se comunican con células entero-endocrinas y promueven la señalización indirecta al cerebro por circulación sistémica o vías vágales, incitando a la producción de hormonas y neurotransmisores tales como GABA y 5-HT en el intestino. Los AGCC, están implicados con la regulación sistémica de la inflamación y el perfil de citoquinas, al cruzar la BHE influenciando positivamente en su integridad y activando varios mecanismos en el cerebro, modulando niveles de factores neurotróficos, neurotransmisores, neurogénesis, reduciendo la neuro inflamación y la deficiencia glial¹.

El lactato, metabolito importante generado por algunos microorganismos, incluyendo bacterias del ácido láctico, bifidobacterias o proteobacterias, y habitualmente es convertido en AGCC, por varios tipos de microorganismos, por esto, el lactato, no es abundante en la zona del colon, no obstante, bajo condiciones fisiológicas, puede cruzar BHE y adecuarse las

necesidades energéticas del cerebro, actuando en muchas funciones neuronales como la excitabilidad, la plasticidad y la consolidación de la memoria, los astrocitos en el cerebro también es una fuente de lactato; ya que también es producido por astrocitos en el cerebro ¹.

Según estudios, se encontró que adolescentes con TDM, indican un aumento de lactato ventricular, lo que orienta a que la disfunción mitocondrial deteriorada, característica clave de diferentes enfermedades psiquiátricas podría ser responsable del aumento de este componente, así mismo, pacientes con depresión grave, revelan una detección notable de lactato en la orina en comparación con sujetos moderados y no deprimidos, lo que aporta al posible papel del lactato en la etiopatogénesis del TDM¹.

En conjunto, los AGGCC contribuyen como mediadores clave en la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro. Los AGCC aparte de modular la inflamación sistémica, integridad de la BHE, también participa en la neurogénesis, plasticidad sináptica, y regulación de neurotransmisores implicados. El lactato, a su vez, así como ejecuta funciones energéticas y neuro modeladoras, podría expresar alteraciones metabólicas orientadas a la disfunción mitocondrial en el TDM.

4.1.7. Influencia microbiana en otros metabolitos

Los ácidos biliares (BA) elemento importante de la bilis, el cual se sintetiza en el hígado por medio del colesterol, trabajando en conjunto con la microbiota intestinal para regular el metabolismo de colesterol, favoreciendo la digestión y absorción de lípidos. Aunque la función esencial de los BA se relaciona con el metabolismo del colesterol, se ha descrito su efecto en la regulación de neurotransmisores, las alteraciones de los BA pueden modificar las funciones de receptores de neurotransmisores como los receptores muscarínicos M2 y M3, así como receptores GABA y NMDA⁸⁴.

Estudios *in vitro* realizados en neuronas hipotalámicas cultivadas han demostrado que el ácido quenodesoxicólico inhibe la labor de receptores GABA y NMDA, de esta forma un estudio en Estados Unidos proporciona información sobre como pacientes con depresión severa presentan niveles reducidos de ácido quenodesoxicólico, ácido biliar primario, en contraste a aquellos con menor gravedad en el trastorno, lo que conlleva la microbiota

intestinal puede influir en enfermedad del sistema nervioso central como el TDM a través de alteraciones como los BA ⁸⁴.

Las deficiencias vitamínicas se encuentran frecuentemente vinculadas a pacientes con TDM, principalmente vitamina D y aquellos del complejo B. Los niveles bajos de B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina) B7/8 (biotina), B9 (folato) y B12 (cianocobalamina) son vitaminas B fundamentales asociadas con el TDM. Una posible explicación se puede asociar a que la disbiosis intestinal afecta la síntesis de vitaminas, por ende, la producción metabólica de las vitaminas del complejo B a raíz de la microbiota intestinal es esencial para el funcionamiento correcto del cerebro¹.

En síntesis, la comprensión de la relación de la microbiota intestinal sobre los metabolitos como BA y vitaminas del complejo B, extienden el entendimiento del eje intestino-cerebro más allá de los AGCC. Lo importante a recalcar es que los BA, aparte de impactar el metabolismo lipídico, también parece modular la actividad de receptores fundamentales tales como GABA o NMDA, interviniendo específicamente en factores como neurotransmisión y regulación del estado de ánimo. A sí mismo, la disbiosis intestinal puede estar implicada en la síntesis y biodisponibilidad de vitaminas vitales para la función neurológica, atribuyendo a alteraciones metabólicas asociadas.

4.1.8. Participación de los Neurotransmisores

Se ha evidenciado en personas con depresión existe la alteración de la vía del triptófano, para la síntesis de serotonina, promoviendo un incremento en la vía de quinurenina alterada en pacientes con TDM, lo que se asocia a una regulación positiva de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa y lo que favorece la producción de compuestos neurotóxicos como la 3-hidroxiquinurenina y el ácido quinolínico así como una disminución de componentes neuro protectores como ácido quinurenico⁸⁸.

Por su parte en estudios realizados en ratones sometidos a estrés crónico por restricción manifestaron conductas similares a los conocidos en trastornos depresivos en personas, de esta manera, se presentó niveles disminuidos de 5-HT con relación al triptófano y niveles altos de quinurenina a diferencia con el triptófano. Para tener una base más consolidada se

realizó la comparación con pacientes con trastorno depresivos los cuales a diferencia a la población sana presentaron el 50% menos de niveles séricos de 5-HT⁸⁸.

Se plantea que, en etapas de disbiosis el triptófano se metaboliza en quinurenina por medio de la enzima indolamina 2,3- dioxigenasa producida por algas bacterias, dependiendo de la enzima que participe en el metabolismo de la quinurenina esta puede transformarse en ácido quinurénico que tiene función neuro protectora o en 3-hidroxiquinurenina y ácido quinolínico dando como resultado una neuro inflamación que es característico en pacientes en estado depresivo⁸⁸.

La DA es un neurotransmisor generado tanto en el SNC como en la periferia y ejerce su función al adherirse a los receptores acoplados a la proteína G, la DA se entrega al cerebro en base a la ruta fenilalanina-tirosina-dopa-dopamina. La enzima limitante de la velocidad en este proceso es la tirosina hidroxilasa, que hidroxila la tirosina y produce levodopa (L-dopa) utilizando tetrahidrobiopterina como cofactor. Se encuentra una fuerte relación entre la microbiota intestinal y la DA, por un lado, algunos microorganismos intestinales poseen una acción neuro protectora sobre las neuronas dopaminérgicas lo que enlentece el agotamiento de DA, mientras que otras bacterias provocan un impacto dañino al activar respuestas inflamatorias mediante endotoxinas agotando aún más las cantidades de DA⁸⁸.

Prevotella, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus* contienen funciones en la regulación de los receptores, transportadores y objetivos particulares de la vía dopaminérgica, ya sea positiva o negativamente. La DA también perjudica a bacterias patógenas como *E. coli* la cual se desarrolla aún más rápido en presencia de DA y NE. En vista de estos hechos, se puede realizar intervenciones para modificar los niveles de DA al afectar la microbiota intestinal, lo que conlleva a aplicaciones terapéuticas en enfermedades vinculadas con la alteración de la microbiota intestinal sana lo cual sale a relucir el TDM⁸⁸.

El glutamato (Glu) es en parte el principal neurotransmisor excitatorio y el aminoácido más concentrado en el SNC, en contra parte, el principal neurotransmisor inhibitor GABA

se sintetiza a partir del glutamato. En este contexto, algunos estudios han comprobado cambios en la microbiota intestinal pueden alterar los niveles cerebrales de glutamato, estos descubrimientos expresan que la microbiota intestinal puede afectar la producción de glutamato en el cerebro por medio de vías enzimáticas y el metabolismo de L-triptófano corresponde a una ruta indirecta la cual la microbiota puede intervenir en las vías de glutamato⁸⁸.

Se ha revelado hipótesis de como los niveles plasmáticos y fecales de glutamato se pueden ser modificados por la composición de la microbiota intestinal, de esta forma se ha visto como en estudios con animales la microbiota puede variar la proporción de GABA/glutamato en el hipocampo que es fundamental para la plasticidad sináptica, aprendizaje, y procesos de memoria⁸⁸.

Según los estudios presentados, el TDM presenta un vínculo fuerte con la microbiota intestinal y se potencia por su papel esencial en la comunicación bidireccional del eje-intestino-cerebro. Las perturbaciones de la microbiota intestinal derivadas por el estrés, genera su participación en la activación del nervio vago, por medio de la neuro progresión generando modulación de aferentes vágales como perturbaciones en las vías de los neurotransmisores (5-HT, DA), afectaciones claras en el hipocampo, afectación en los niveles de neurogénesis adulta, disminución de factores de BDNF, neuro inflamación, llevando a plasticidad sináptica alterada.

Por otra parte, la inflamación sistémica resultante de la exposición de las células epiteliales o células inmunitarias de la mucosa a los compuestos bacterianos o metabólicos, traslocación de productos metabólicos o bacterias intestinales debido a la permeabilidad intestinal, pueden desencadenar la activación de la respuesta inmunitaria, lo cual influye en el funcionamiento cerebral, por citocinas que cruzan la BHE, llevando a un aumento de compuestos pro inflamatorios al cerebro, así como factores asociados a la neuro inflamación

Las bacterias intestinales pueden actuar en los niveles de hormonas del estrés, como el cortisol. La exposición crónica al cortisol o su respuesta inapropiada debido a la

hiperactividad del eje HPA, por escenarios de estrés crónico, se puede agravar la inflamación sistémica, liberación excesiva de glucocorticoides, neuro inflamación y reducción de neurogénesis, a su vez, daño en regiones estructurales como hipocampo y corteza prefrontal, hipocampo lo que aporta a déficits cognitivos y síntomas depresivos. A su vez, la composición desregulada de la microbiota intestinal parece tener relevancia en la síntesis de neurotransmisores vitales, incluida la serotonina, así como la producción de AGCC, que desempeñan un papel vital tanto en la regulación de la inflamación como en el mantenimiento de la BHE, así como BA pueden modificar las funciones de receptores de neurotransmisores importantes y la asociación de la disbiosis intestinal sugiere la afectación en la síntesis de vitaminas.

4.2. Examinar las implicaciones que han sido reportadas sobre las variaciones en la microbiota intestinal en pacientes con TDM, tanto sin tratamiento como bajo uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En el presente objetivo, se permite evaluar las implicaciones reportadas en la literatura científica de las variaciones en la microbiota intestinal en pacientes con TDM tanto sin tratamiento como bajo de ISRS. Los reportes de estudios en pacientes permiten identificar esas principales variaciones a nivel de microbiota en ambos grupos para desarrollarlas en el análisis a continuación.

Tabla 12. Variaciones reportadas en la microbiota intestinal en pacientes con TDM, tanto sin tratamiento como bajo uso de ISRS.

Autores.	Artículo.	Población (grupos).	Método.	Estado de tratamiento.	Variable evaluada.	Hallazgo Descriptivo.	Referencia.
Hu X, <i>et al.</i> 2023.	Changes of gut microbiota reflect the severity of major depressive disorder: a cross-	155 pacientes controles sanos, 138 pacientes con TDM divididos en leves, moderado o graves.	Análisis metagenómico de muestras fecales (ADN fecal, datos de meta genomas, biomarcador combinado para subgrupos de TDM).	Sin ISRS.	Alfa Diversidad. Abundancia relativa de especies bacterianas. Análisis de datos de meta genomas.	Abundancia de <i>Bacteroides</i> aumentó significativamente en subgrupos de TDM moderado y grave. <i>Ruminococcus</i> y <i>Eubacterium</i> se agotaron principalmente en grupos graves. Riqueza y diversidad de la comunidad bacteriana se asocia con la gravedad del TDM. Las muestras	89.

	sectional study.					se agruparon en entero tipos pacientes sanos <i>Faecalibacterium</i> (31,6%) donde domina un perfil más protector respecto a los tres subgrupos de TDM al tener más entero tipo <i>Bacteroides</i> (leve:33,3%, moderado:36,1%, grave:31,0%).	
Lin S, <i>et al.</i> 2025.	Dysbiosis and depression: A study of gut microbiota alterations and functional pathways in antidepressant-naïve mood	106 pacientes con depresión ingenua a antidepresivos y 151 controles sanos.	Extracción de ADN de heces y secuenciación de ARNr 16S. Índice de disbiosis depresiva (DDI). Análisis estadístico. (diversidad de Shannon, la	Sin ISRS.	Diversidad alfa y beta. Taxones con abundancia diferencial Análisis de vías funcionales Índice de Disbiosis Depresiva (DDI).	Diversidad α significativamente menor y una diversidad beta distinta en pacientes depresivos. Taxones con abundancia diferencial Actinobacterias fueron significativamente más abundantes, disminuciones significativas en <i>Dialister</i> y <i>Adlercreutzia</i> . <i>Dialister</i> se relaciona negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos. La relación entre sí	90.

	disorder patients.		<p>diversidad filogenética de Faith, características observadas, la distancia de Bray-Curtis y la distancia UniFrac no ponderada, análisis de permutación de la varianza (PERMANOVA), MaAsLin2).</p>			<p>de las bacterias dominantes identificó que el número de relaciones significativas era distinto entre los casos y controles. Índice de disbiosis depresiva (DDI), considerablemente alto en el grupo de casos.</p>	
--	--------------------	--	--	--	--	--	--

Sun N, <i>et al.</i> 2022.	Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis.	31 pacientes con TDM y 29 controles sanos.	Recogida de muestras fecales, secuenciación del gen 16S rRNA y análisis de datos bioinformáticos.	Sin ISRS	Diversidad alfa y beta.	El análisis de diversidad α encontró que el índice de uniformidad de Simpson y Pielou era mucho más alto en los HC que en los pacientes con TDM. La β -diversidad de ambos grupos fue diferenciada por análisis de escalado multidimensional no métrico.	91.
Shen Y, <i>et al.</i> 2021.	The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment.	30 pacientes con TDM (grupo TDM) y 30 controles sanos (grupo control).	Amplificación de ARNr 16S en la región V3-V4 y secuenciación de Illumina. Analisis de bioinformatica (Ace, Chao1,	Escitalopram, dosis inicial: 5 mg/día (día 1 hasta el día 7). 10 mg/día (día 8) se pudo ajustar la dosis de escitalopram	Diversidad alfa y beta. Vías metabólicas.	En la diversidad α , no existió diferencias significativas entre el grupo de seguimiento y controles sanos, pero si resultado significativamente diferente en el grupo de seguimiento y el grupo con TDM. Se puede sugerir que los ISRS pueden modular la	92.

			Shannon, Simpson, algoritmo binario de Jaccard, método de promedio emparejado no ponderado (UPGMA), software PICRUST).	dosis máxima 20 mg/día.		microbiota intestinal de algunos pacientes en la del grupo control. Función metabólica de la microbiota intestinal tras el tratamiento seguía siendo diferente a la del grupo control.	
Hoisington, <i>et al.</i> 2024.	Longitudinal Influence of Prescribed Antidepressants on Fecal and Oral Microbiomes Among Veterans	10 pacientes del ensayo clínico pragmático Precision Medicine in Mental Health Care (PRIME Care)	Extrajo ADN de muestras de microbioma fecal y oral, Gen marcador 16S rRNA fue amplificado y secuenciado en una máquina	A seis participantes se les recetó un ISRS (sertralina, N=3; escitalopram, N=2; fluoxetina=1)	Resultados taxonómicos a nivel de filo y género.	Filos y géneros más abundantes: Firmicutes Bacteroidetes, y Proteobacterias y en cuanto género: <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Parabacteroides</i> y <i>Akkermansia</i> . Se asoció con cambios hacia <i>Bacteroides</i> siendo menos	93.

	With Major Depressive Disorder.		Illumina MiSeq. Software QIIME 2 y R.	Otros grupos farmacológicos como multimodales (vilazodona, vortioxetina) y IRSN (duloxetina).		abundantes. y <i>Blautia</i> , <i>Pseudomonas</i> o <i>Faecalibacterium</i> más abundantes.	
Bloemendaal M, et al. 2026.	The effect of SSRI/SNRI treatment on the gut microbiota of patients with major depressive disorder.	Adultos con diagnóstico de TDM reclutados en dos cohortes independientes (MACS y MIND-Set) (pacientes medicados, no medicados y controles sanos).	Muestras fecales de participantes del MACS en casa. La extracción de ADN se dirigió a las regiones V1-V2 del gen 16S rRN.	Medicamentos psicotrópicos en tres categorías, incluyendo los ISRS.	Diversidad microbiana y taxonomía.	El uso de ISRS se asoció consistentemente con una disminución en la abundancia de <i>Clostridium sensu stricto 1</i> . Este efecto fue específico del tratamiento con ISRS y no se observó con otros medicamentos psicotrópicos.	94.
Wang Y, et al. 2023.	Multi-omics reveal microbial	276 individuos (de 18 a 65 años), incluyendo 166 HC	Secuenciación metagenómica de muestras	Escitalopram durante un periodo de 12	Perfilado taxonómico.	Se demuestra que además de la composición de la microbiota intestinal en sí, la presencia de	95.

determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder.	y 110 pacientes con TDM divididos en controles sanos, remitente y no remitente.	fecales (extracción ADN pre y post tratamiento) secuenciación metagenómica shotgun; análisis taxonómico y funcional (KEGG).	semanas. Dosis inicial: 5 mg/día (7 días) incrementando o gradualmente hasta 10-20 mg diarios.	Datos metagenómicos.	genes de esporulación en la línea inicial lo que podía predecir la probabilidad de remisión clínica tras el tratamiento con escitalopram. La mayoría de los genes de esporulación fueron anotados en el orden Clostridiales, representando aproximadamente el 74,74% de las asignaciones.
---	---	---	---	----------------------	---

Fuente: Elaboración propia, 2026.

4.2.1. Pacientes con TDM sin la exposición de ISRS.

4.2.1.1. Diversidad Alfa y Beta (α y β)

Hu X, *et al.* Emplearon un perfil metagenómico de escopeta de muestras de heces transversales de pacientes con TDM y controles sanos donde se identificó diferentes comportamientos de perturbación de la microbiota intestinal en depresión leve, moderada y grave (Escala de Calificación de Depresión de Hamilton 17 (HAMD-17))⁸⁹.

En este estudio, se evaluó la α -diversidad entre los tres subgrupos de TDM y controles sanos, para esto se utilizó cuatro índices los cuales son Dominance, Simpson, Shannon y Evenness. El índice de Dominancia mostro un comportamiento de aumento en los grupos moderados y severos, caso contrario al índice de Simpson ya que en los grupos mencionados disminuyo considerablemente, pero no se mostró diferencia alguna en el grupo leve. En esta línea, en los índices de Shannon y Evenness también se disminuyó el grupo moderado, esto frente a los controles sanos. Lo cual lo anterior se puede relacionar a que la riqueza y la diversidad de la comunidad bacteriana se asocia con la gravedad del TDM⁸⁹.

En el estudio de Lin S, *et al.* se consideró también la α -diversidad estimada, por medio de la diversidad de Shannon y diversidad filogenética de Faith, en el grupo de casos (grupo con TDM no medicado) se informó una α -diversidad considerablemente menor en comparación con grupo control, el analisis multivariante permutacional de la varianza (PERMANOVA) mostró una diversidad beta significativamente distinta basadas en distancias de Bray-Curtis y UniFrac no ponderada, esta diferencia se mantuvo significativa tras ajustar por sexo, edad índice de masa corporal (IMC) y orden de secuencia, lo anterior mencionado apoya la hipótesis del estudio anterior⁹⁰.

En este mismo orden de ideas, Sun N, *et al.* evaluó de forma exhaustiva la α -diversidad de la comunidad microbiana, por medio de los índices de Chao1 y especies observadas para representar la riqueza, índices de Shannon y Simpson para representar la diversidad, y el índice de diversidad filogenética (DP) de Faith para representar la diversidad basada en la

evolución, índice de uniformidad de Pielou para caracterizar la uniformidad, y el índice de buena cobertura para caracterizar la cobertura. La β -diversidad de la microbiota intestinal se valoró por medio del análisis de escalado multidimensional no métrico (NMDS)⁹¹.

Bajo lo anterior mencionado, se indica que no hubo diferencias significativas entre los pacientes con TDM y controles sanos en los índices de Chao1, Shannon, Faith PD, buena cobertura y especies observadas, pero los índices de uniformidad de Simpson y Pielou fueron considerablemente más altos en los controles sanos que en los pacientes con TDM, en cuanto a la β -diversidad se explica nada más que si se encontró diferencias entre ambos grupos.

Ante esto podemos deducir una tendencia, si parece complementarse en cuanto a la riqueza y uniformidad del ecosistema bacteriano y es la disminución de la α -diversidad en ausencia de tratamiento de ISRS en los pacientes con TDM, lo que se traduce a una microbiota menos diversa y con menor estabilidad ecológica que puede relacionarse con disbiosis intestinal como parte de la fisiopatología basal al trastorno.

4.2.1.2. Abundancias relativas de las especies

En el estudio de Hu X, *et al.* Los análisis principal de coordenadas (PCoA) basado en la distancia de Bray-Curtis y PERMANOVA analizó las abundancias relativas de las especies tanto a nivel global como por grupos respectivamente. Primeramente, se identificó en un ámbito general las 10 bacterias más dominantes a nivel de género y familia. A nivel de género se destacan los principales taxones bacterianos *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia* y *Prevotellaceae* con alta abundancia en los subgrupos con TDM y controles sanos⁸⁹.

De esta forma la tendencia se mostró una prevalencia del aumento de *Bacteroides* en los subgrupos moderados y graves, *Faecalibacterium* y *Escherichia* disminuyeron en grupos moderados, mientras que *Ruminococcus* y *Eubacterium* disminuyeron solo en grupos graves. Por lo que vemos un comportamiento de menos bacterias antiinflamatorias y más perfil proinflamatorio en la depresión severa, estudios anteriores han demostrado que el incremento de *Bacteroides* es una señal de TDM⁸⁹.

Las muestras se agruparon en entero tipos a nivel de género mediante el enfoque de mezclas multinomiales de Dirichlet (DMM) los cuales, en pacientes sanos existió más entero tipo *Faecalibacterium* (31,6%) donde domina un perfil más protector respecto a los tres subgrupos de TDM al tener más entero tipo *Bacteroides* (leve:33,3%, moderado:36,1%, grave:31,0%) donde se puede decir que predomina un perfil más inclinado hacia disbiosis⁸⁹.

Por otra parte, se estudió el conjunto de genes no redundantes, se alineó con la base de datos KEGG (enciclopedia de genes y genomas de Kyoto) se utilizó análisis discriminante lineal (LEfSe) para identificar los KO (KEGG Orthology) (identificador funcional de un gen) enriquecidos en ambos grupos, de 5 KO enriquecidos en el grupo de TDM severo, 2 específicamente, β - glucoronidasa (K01190) codifica la lactasa para absorber e hidrolizar lactosa y K12373 (HEXA) es una quinasa hexosa que desempeña un papel importante en el metabolismo del azúcar en *Bacteroides fragilis*. Codifica la hexosaminidasa que participa en la biosíntesis de glicosfingolípidos (relevantes para membranas celulares, señalización celular y SN) la ausencia de hexosaminidasa podría causar gangliosidosis, lo cual permite ver que no es solo la composición bacteriana si no también, el potencial metabólico del microbioma⁸⁹.

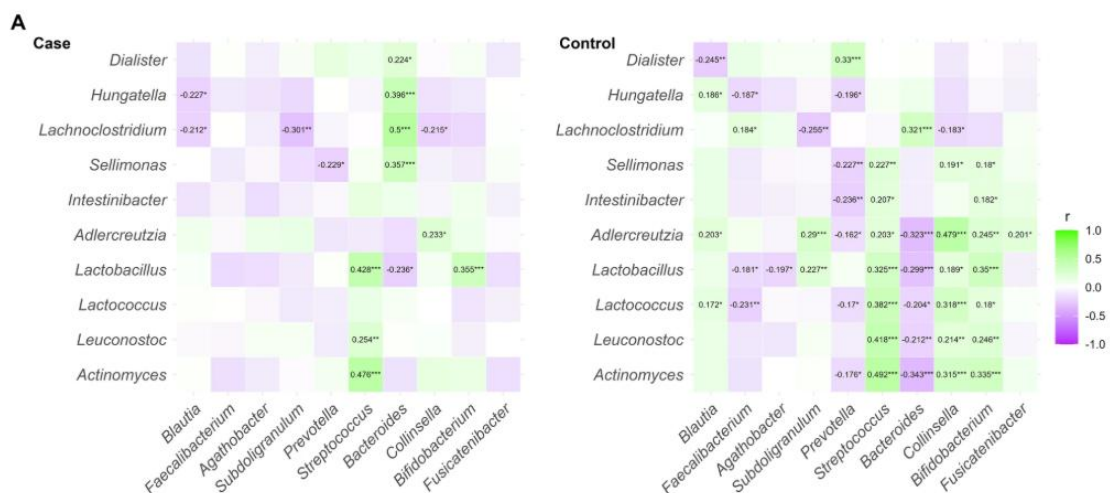
Dicho esto, se ha mostrado como los cambios pueden reflejar la gravedad del TDM, refiriendo que la composición microbiana, la riqueza y diversidad de la comunidad, de los grupos moderado y severo era diferente a la de los HC; los hallazgos parecen manifestar que la composición de la microbiota intestinal puede permanecer relativamente estable durante las primeras fases del TDM, y un avance de la gravedad de la enfermedad, las perturbaciones se vuelven inevitables⁸⁹.

En el estudio de Lin S, *et al.* Por medio del análisis de regresión de MaAsLin2 reveló en un filo y diez géneros expresando las diferencias significativas entre los grupos, en este orden, en el grupo de casos. Los diez géneros que se basaron como taxones dominantes, los cuales representó la abundancia relativa media del 60% entre las muestras, de esta manera, algo beneficioso es que la alta representación proporcional, resalta la contribución a la estructura de la comunidad microbiana⁹⁰.

El comportamiento en el grupo de casos fue el siguiente, respecto a lo más relevante; las Actinobacterias fueron significativamente más abundantes, esto se respalda gracias a que es un filo clave que se ha observado aumentar en pacientes con depresión, de manera contraria, aparte de los taxones dominantes, se visualizó disminuciones significativas en *Dialister* y *Adlercreutzia*, comúnmente se ha reportado con estudios que muestran su disminución en abundancia en muestras sin antidepressivos tanto en humanos como en ratones. Se debe mencionar que ningún género de abundancia diferenciada se relacionó con el uso de medicamentos psicotrópicos, duración de la enfermedad o factores demográficos o dietéticos⁹⁰.

A su vez, se realizó un mapa de calor para observar la relación entre sí de las bacterias dominantes, lo cual se identificó que el número de relaciones significativas era distinto entre los casos y controles había 15 y 47 pares de bacterias que estaban significativamente correlacionadas entre sí para los casos y controles respectivamente, 11 pares estaban presentes en ambos grupos. Lo cual sugiere que la interacción de bacterias cambia en pacientes depresivos⁹⁰.

Figura 9. Correlación de taxones identificados.



Fuente: Imagen tomada de Dysbiosis and depression: A study of gut microbiota alterations and functional pathways in antidepressant-naïve mood disorder patients⁹⁰.

Nota: Los colores del mapa de calor denotan la intensidad de las correlaciones, y los valores numéricos se superponen solo para pares estadísticamente significativos para indicar sus coeficientes de correlación. *p-valor < 0,05; **p-valor < 0,01; valor p < 0,001.

En gráficos de red, donde la bacteria representa un nodo y las líneas ejemplifican las relaciones se contempló que en los casos las bacterias formaban grupos más separados, caso diferente a los controles mostrando un grupo más conjunto, esto predice que en la depresión la microbiota esta más fragmentada. A su vez, las correlaciones negativas expresan que cuando una bacteria aumenta, la otra disminuye, esa conducta se observó más en los casos (66) que en los controles (48) esto propone incremento de competencia o desequilibrio en el ecosistema intestinal microbiano. *Dialister*, se relaciona negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos (escala BDI) a mayor cantidad de *Dialister*, menor severidad de depresión⁹⁰.

El grupo caso, mostro niveles bajos de vías de producción de energía, como biosíntesis de fosfofinantotenato y pantotenato precursores esenciales de la Coenzima A (CoA), relevante en ciclo de ácido tricarboxílico en las mitocondrias, de tal modo que, una disfunción mitocondrial se ha notificado en los pacientes y está vinculado con los resultados del tratamiento, una menor actividad en las vías de producción de energía asociadas con la microbiota reconocido en los pacientes puede estar relacionada con síntomas físicos como fatiga o disminución de los niveles de energía⁹⁰.

Por otra parte, se desarrolló una aplicación del índice de disbiosis depresiva (DDI), se creó dos índices (DDI_10 y DDI_20) que pondera los 10 y 20 taxones principales, por lo que, ambos índices resultaron considerablemente más altos en el grupo de casos en comparación con el grupo control y se correlacionan significativamente con la puntuación BDI, por ende, lo que significa que los valores más altos del índice de disbiosis corresponden a síntomas de depresión más graves, lo que atribuye al DDI como una medida sólida para capturar disbiosis intestinal asociada a la depresión⁹⁰.

Mencionado lo anterior, se puede deducir un análisis de la composición microbiana intestinal y vías funcionales en pacientes con depresión que no estaban tomando medicación, la disminución de la diversidad microbiana y la disbiosis ha sido relevante en problemas de salud no ajenos al TDM, lo cual se complementa por medio de los hallazgos, la disminución de la diversidad se asoció con una mayor gravedad de la depresión la cual puede afectar funciones metabólicas u otros procesos críticos, lo que puede provocar comorbilidades o agravar los síntomas de la depresión.

Aunque ningún taxón dominante se alteró significativamente en pacientes con depresión, los patrones de correlación entre taxones dominantes e identificados difirieron entre grupos, de la mano se surgiere considerar las interacciones bacterianas al explorar las diferencias de microbiota intestinal en el contexto de la depresión. Este estudio incluye el DDI que cuantifica los desequilibrios microbianos intestinales específicamente relacionados con la depresión, proporcionando una herramienta estandarizada y cuantificable para evaluar el grado de la disbiosis intestinal entre estudios y poblaciones.

Los artículos mencionados muestran la similitud en que ninguno de los pacientes había recibido medicación antidepresiva antes de su inscripción, ni durante el estudio. A su vez, se tomó en cuenta factores necesarios como edad, trastornos mentales, antecedentes familiares psiquiátricos importantes, antibióticos, probióticos, enfermedad crónica somática, abuso de sustancias, enfermedades gastrointestinales, IMC, por el contrario, factores que no se tomó en cuenta como control estricto en la dieta, los efectos de otros medicamentos, variaciones regionales pueden afectar la microbiota intestinal, que se sabe que puede causar disbiosis intestinal e interferir en los estudios.

Al analizar particularmente los artículos mencionados, se muestra que, los análisis de diversidad proporcionan una tendencia hacia la disminución de la diversidad alfa en comparación con individuos sanos, potenciando una comunidad microbiana menos diversa y con menor estabilidad ecológica. A nivel composicional, se visualiza cambios en taxones relevantes caracterizados por un aumento de géneros como *Bacteroides* y filo Actinobacteria asociados con la disminución de géneros beneficiosos como *Faecalibacterium*,

Adlercreutzia, *Ruminococcus*, *Eubacterium* lo que conlleva al entendimiento de una transición hacia un perfil microbiano menos protector y más proinflamatorio en los pacientes con TDM sin medicación.

Por otra parte, el predominio de los entero tipos asociados a *Bacteroides*, mayor fragmentación de redes de interacción bacteriana, incremento en las correlaciones negativas entre taxones, reducción de vías metabólicas asociadas a la producción de energía lo que sugiere que dichas alteraciones observadas no solo se limitan a la composición taxonómica, sino que también involucra la actividad funcional y metabólica. Así mismo el modelo de índice de disbiosis depresiva (DDI) se caracterizó por valores elevados en pacientes con TDM y correlación positiva hacia el vínculo de la severidad de los síntomas.

4.2.2. Pacientes con TDM bajo el uso de ISRS

4.2.2.1. Diversidad Alfa y Beta (α y β)

En el estudio de Shen Y, *et al.* se reclutó pacientes con TDM (grupo TDM) y controles sanos (grupo control), de esta manera los pacientes grupo TDM recibió tratamiento individualizado con escitalopram. Se generó un grupo de seguimiento, al recoger de nuevo una muestra fecal, tras la mejora de los síntomas depresivos hasta alcanzar una puntuación de la escala HAMD > 50%⁹².

Para el análisis de la diversidad, (índices Chao1, Ace y Shannon) mostró que la diversidad alfa no existió diferencias significativas entre el grupo de seguimiento y controles sanos, pero sí resultó significativamente diferente en el grupo de seguimiento y el grupo con TDM. Para calcular la diversidad beta se utilizó el algoritmo binario de Jaccard, el cual indicó un comportamiento de perfil microbiano parecido entre las personas del grupo TDM, que al comparar con controles sanos difiere claramente⁹².

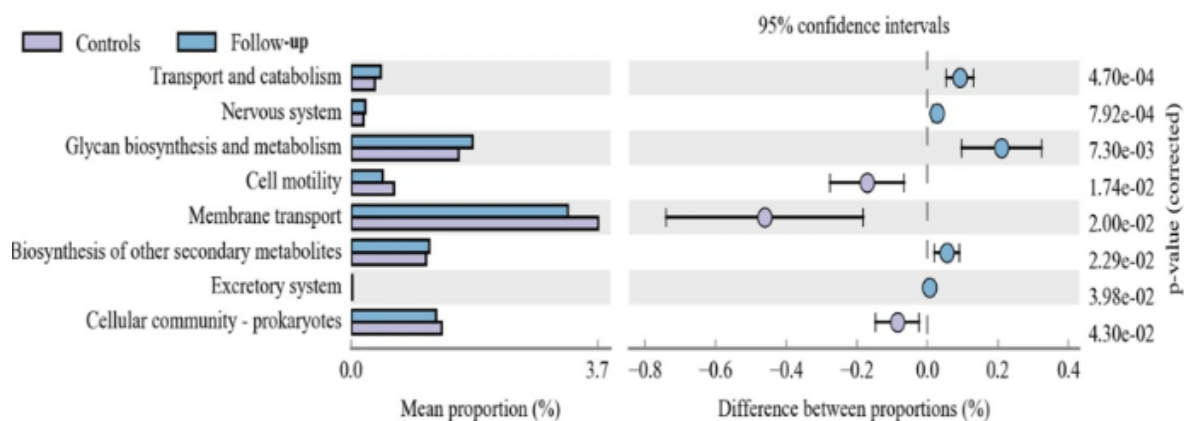
A raíz de lo anterior lo interesante que menciona en base a los autores es que, los perfiles de la microbiota de algunos pacientes tratados con escitalopram resultaron más orientados hacia el grupo control, pero los perfiles de los demás se inclinaban más al grupo TDM; entre otros métodos de análisis empleados se compartió una ruta similar. El método

de promedio emparejado no ponderado (UPGMA) se utilizó en la herramienta del lenguaje R utilizado para agrupaciones jerárquicas de cada grupo, donde confirmo lo anterior dicho, la microbiota intestinal del grupo TDM era distinta al grupo control, pero el grupo de seguimiento se asemejaba más al grupo control. Lo que puede sugerir que los ISRS pueden modular la microbiota intestinal de algunos pacientes en la del grupo control⁹².

4.2.2.2. Composición de especies

Por otro lado, el estudio valoro que los perfiles de la microbiota intestinal del grupo seguimiento, no podía volver totalmente a su estado normal. El software PICRUST comparó la información de composición de especies alcanzada por secuenciación 16S e inferir la composición funcional de genes entre pacientes y controles. Gracias a la anotación de la vía metabólica KEGG, se halló que existían diferencias en las vías metabólicas de transporte y catabolismo, sistema nervioso, biosíntesis y metabolismo de glicanos, motilidad celular y transporte de membrana entre el grupo de seguimiento y el grupo de control⁹². Lo cual se puede ver a continuación:

Figura 10. Análisis de vías metabólicas entre el grupo Control y el Grupo de seguimiento.



Fuente: Imagen tomada de: The change of gut microbiota in MDD patients under SSRI treatment⁹².

Nota: El lado izquierdo de la figura muestra la proporción de abundancia entre ambos grupos. La sección central muestra la variación proporcional en la abundancia funcional dentro del intervalo de confianza del 95%. El valor p está a la derecha.

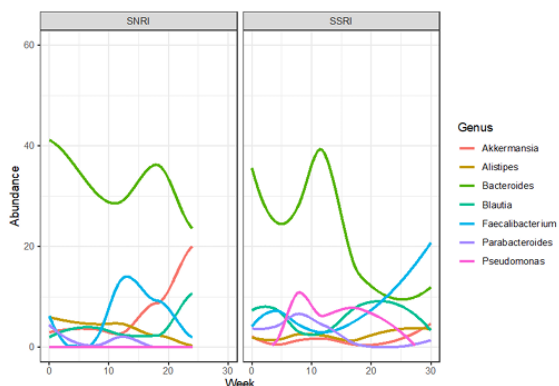
Integrando los hallazgos, se deja ver que la microbiota intestinal tendía una estructura “normal” bajo el uso de tratamiento con ISRS, lo que puede dar un indicio de un efecto favorable en el cambio de la microbiota intestinal. A su vez, se considera que la composición parcial de la microbiota intestinal había cambiado tras el tratamiento, pero el entero tipo no, por lo que aún conservaba características metabólicas anormales, estas diferencias estructurales y en las vías metabólicas de la microbiota intestinal entre los pacientes de seguimiento y los controles, podría estar relacionado con la recaída de la depresión. Aun así, no se pudo sustentar dicha hipótesis, porque el periodo de seguimiento del estudio resulto ser breve.

4.2.2.3. Abundancias relativas de las especies

En el estudio de Hoisington A, *et al.* se evaluó la influencia de un nuevo ciclo de monoterapia antidepresiva con algunos grupos de medicamentos incluyendo los ISRS, en las microbiotas intestinales y su relación con los síntomas depresivos. Para el estudio, se recogió muestras de microbioma fecal a través de ADN y el gen marcador 16S rRNA, de veterano con diagnóstico de TDM, se recolecto muestras antes de iniciar el tratamiento y luego en semanas 4,8,12,18, 24 y 30. (seguimiento longitudinal prolongado). En cuanto al diseño los participantes fueron un subgrupo del estudio PRIME Care, el cual consiste en un ensayo clínico de pruebas farmacogenómicas para guiar la prescripción de antidepresivos⁹³.

En base a los hallazgos, los filos y géneros más abundantes resultó: Firmicutes Bacteroidetes, y Proteobacterias y en cuanto género: *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Pseudomonas*, *Parabacteroides* y *Akkermansia*. Tras el inicio del medicamento se mostró altos niveles de *Bacteroidetes*, que con la administración ISRS condujo a una menor abundancia de Bacteroidetes, mientras que *Faecalibacterium* aumentó y *Pseudomonas* disminuyó entre los pacientes que recibieron un ISRS⁹³. Este comportamiento se puede ver en la siguiente imagen:

Figura 11. Abundancia relativa de los principales géneros fecales durante el estudio por clase de medicamento.



Fuente: Imagen tomada de Longitudinal Influence of Prescribed Antidepressant on Fecal and Oral Microbiomes Among Veterans with Major Depressive Disorder⁹³.

A pesar de que con los medicamentos del grupo ISRS, indujeron a una reducción de *Bacteroides*, junto con un aumento de *Faecalibacterium*, lo cual lo autores describen como un desplazamiento hacia un estado más saludable, ya que *Faecalibacterium*, suele asociarse a la producción de AGCC y propiedades antiinflamatorias, aun así, dos participantes que presentaron este incremento en *Bacteroides*, no mostraron mejoría clínica e incluso un aumento en la puntuación de depresión. Esto puede indicar que los cambios microbianos podrían relacionarse con la respuesta terapéutica de cada paciente, no siendo uniforme en todos los casos, la evaluación en base a la clase farmacológica, los ISRS complementan esta teoría, es decir, aunque se observó alteraciones taxonómicas, estos cambios se tradujeron en una reducción clara del Patient Health Questionnaire–9 (PHQ-9)⁹³.

Finalmente, el realizar un estudio longitudinal de la microbiota humana que investigue el uso controlado de antidepresivos abre una puerta a una comprensión mucho más profunda de las alteraciones específicas de cada individuo relacionado al grupo de medicamento de interés, cabe recalcar que en el estudio los pacientes habían usado más de cuatro antidepresivos diferentes a lo largo de su vida y la mitad de ellos ya había usado el fármaco recetado en este ensayo a lo largo de su vida. Aun así, se logró identificar cambios persistentes en las comunidades microbianas impulsados por taxones específicos.

Por su parte, el estudio de Bloemendaal M, *et al.* realizó un análisis transversal en dos cohortes independientes de pacientes y un meta análisis comparando la microbiota intestinal de pacientes con TDM con y sin tratamiento con ISRS/IRSN para analizar como estos grupos modifican las diferencias microbianas intestinales asociadas con el TDM, se recalca que, aunque en el artículo se encuentran asociados, el grupo farmacológico de interés se basa en los ISRS. Se encontró que la abundancia de *Clostridium sensu stricto 1*, en los pacientes parece estar reforzada por el tratamiento con ISRS, lo cual su reducción se contrasto con los no medicados⁹⁴.

Se ha demostrado por medio de estudios que los antidepresivos, incluyendo los ISRS, tienen efectos antimicrobianos directos, de esta manera, lograr inhibir el crecimiento bacteriano de manera que logre penetrar las membranas, alterar la actividad de la bomba de eflujo y con esto se comprometa la integridad de la membrana. Desencadenando una afectación especialmente a bacterias Grampositivas como *Clostridium sensu stricto 1* que en contraste con bacterias Gramnegativas su estructura de membrana y capacidad de eflujo es limitada⁹⁴.

Para respaldar la información anterior, los autores Wang Y, et al por medio del análisis metagenómicos en cohortes clínicas presentaron que el escitalopram redujo significativamente la abundancia de *Clostridiaceae* en el grupo remitente (R) desde el inicio hasta semana 2, se encontró que los genes de esporulación estaban significativamente bajados y este patrón de regulación a la baja solo ocurría en el grupo R, tras realizar la asignación taxonómica, la mayoría de los genes de esporulación fueron anotados en el orden *Clostridiales*, representando aproximadamente el 74,74% de las asignaciones. Manifestó la regulación al alza de las vías de supervivencia bacteriana como bombas de eflujo, resistencia a antibióticos y genes de esporulación, estos factores pueden afectar las interacciones huésped-microbio como el metabolismo periférico de la 5-HT^{94,95}.

Las bacterias formadoras de esporas, en este caso, *Clostridium sensu stricto 1*, regulan la 5-HT derivada del intestino al producir metabolitos que induce a la síntesis de 5-HT por las células entero-cromafines, con esta idea, la reducción de la abundancia de dichas bacterias

en la fase del tratamiento con ISRS puede modificar el mecanismo de la 5-HT intestinal, como por ejemplo, en el caso de *Turicibacter sanguinis*, formador de esporas, complementando los estudios clínicos han argumentado que el tratamiento con ISRS/IRSN impulso a disminuciones en bacterias formadoras de esporas y variaciones en el metabolismo periférico de 5-HT^{94,95}.

Con esto, se sugiere que el uso de los ISRS se asoció a una disminución en la abundancia de *Clostridium sensu stricto 1*, dado a que este efecto fue específicamente del tratamiento con dicho grupo farmacológico y no se visualizó con otros medicamentos psicotrópicos mencionados en el estudio, esta investigación demuestra que el tratamiento con antidepresivos (ISRS) es un factor importante que moldea las alteraciones del microbioma intestinal relacionadas con el TDM.

En base al análisis de resultados, el TDM en los pacientes con o sin tratamiento muestra claras alteraciones en la microbiota intestinal. Se expresa una clara tendencia en base a la riqueza y uniformidad del ecosistema bacteriano y es el complemento de los estudios analizados por medio de la disminución de la α -diversidad en pacientes con TDM con ausencia de tratamiento de ISRS.

A su vez, se indicó niveles bajos de vías de producción de energía, una disfunción mitocondrial se ha notificado en los pacientes y dicha disminución de actividad en las vías de producción de energía puede estar relacionada con síntomas físicos como fatiga o disminución de los niveles de energía, y los valores más altos del índice de disbiosis corresponden a síntomas de depresión más graves, lo que conlleva a una microbiota menos diversa y con menor estabilidad ecológica que puede relacionarse con disbiosis intestinal como parte de la fisiopatología basal al trastorno.

Sin embargo, en pacientes bajo el tratamiento con ISRS, en los grupos de seguimiento no se generó diferencias en la α -diversidad, respecto a grupos control, lo que puede sugerir que los ISRS podrían modular la microbiota intestinal de algunos pacientes en la del grupo control, pese a una orientación hacia una microbiota intestinal más aproximada al estado

visto en controles sanos, los análisis funcionales de anotaciones KEGG evidenciaron vías metabólicas parcialmente alteradas en pacientes en seguimiento, lo que sugiere que la posibilidad de restauración de la microbiota inducida por el tratamiento no es del todo completa.

Bajo los hallazgos en los grupos con TDM sin tratamiento se nota un comportamiento de aumento del género *Bacteroides* en grupos moderados y graves a su vez, y una disminución de *Faecalibacterium* en grupos moderado, predominando un perfil más inclinado hacia la disbiosis, bajo este comportamiento se cree los cambios de la microbiota intestinal puede expresar la gravedad del TDM y que en un avance de la gravedad de la enfermedad, las perturbaciones se vuelven inevitables, la disminución de la diversidad se asoció con una mayor gravedad de la depresión la cual puede afectar funciones metabólicas u otros procesos críticos, lo que puede provocar comorbilidades o agravar los síntomas de la depresión.

Por otro lado, al evaluar la influencia entre grupos de medicamentos ISRS, hubo conducción a una menor abundancia de *Bacteroidetes*, mientras que *Faecalibacterium* aumentó, lo cual se puede describir como un desplazamiento hacia un estado más saludable, se recalca que los cambios microbianos podrían relacionarse con la respuesta terapéutica de cada paciente, no siendo uniforme en todos los casos, lo cual no siempre dichas variaciones se asemejan a una mejoría clínica del paciente.

Finalmente se encuentra una disminución de la abundancia de *Clostridium sensu stricto* I en pacientes parece estar reforzada por el tratamiento con ISRS lo cual muestra efectos antimicrobianos directos, de esta manera, lograr inhibir el crecimiento bacteriano de manera que logre penetrar las membranas, alterar la actividad de la bomba de eflujo y con esto se comprometa la integridad de la membrana, desencadenando una afectación especialmente a bacterias Grampositivas como *Clostridium sensu stricto* 1, son factores pueden afectar las interacciones huésped-microbio como el metabolismo periférico de la 5-HT.

4.3. Identificar los géneros, especies y metabolitos bacterianos que han sido señalados en estudios como posiblemente asociados a la interacción entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, microbiota intestinal y depresión.

Con el propósito de profundizar en el objetivo descrito, se permite integrar los hallazgos previamente analizados, orientados en aquellos componentes microbianos relevantes que han sido reportados de manera recurrente en estudios clínicos. De esta manera, se logra reconocer cuales taxones bacterianos y metabolitos derivados podrían estar implicados en mecanismos biológicos que involucran la microbiota intestinal, la depresión y los ISRS.

Tabla 13. Géneros, especies y metabolitos bacterianos señalados como posibles asociados a la interacción entre ISRS, microbiota intestinal y depresión.

Autores.	Artículo.	Nivel taxonómico.	Taxón microbiano.	Variable.en base a los taxones.	Metabolitos implicados.	Referencia.
Liu R, <i>et al.</i> 2020.	Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a	Filo, clase, orden, familia, géneros.	Firmicutes, Clostridia, Clostridiales, Ruminococcacea, Christensenellaceae <i>Faecalibacterium</i> , grupo [<i>Eubacterium</i>], <i>Ruminococcus</i> .	Disminuye en TDM grave.	AGCC (Butirato).	96.

	sample of young adults.	Filo, clases, orden, géneros.	Bacteroidetes, Bacteroidia Gammaproteobacteria, <i>Bacteroidales</i> , <i>Flavonifractor</i> y <i>Sellimonas</i> .	Aumenta en TDM grave.		
Caso J, <i>et al.</i> 2021.	Gut microbiota, innate immune pathways, and inflammatory control mechanisms in patients with major depressive disorder.	Filo y género.	Firmicutes, <i>Anaerostipes</i> , <i>Dialister</i> .	Disminuye en TDM, pacientes a-TDM.	AGCC (Butirato).	97.
		Filo y género.	Proteobacteria, Bacteroidetes <i>Bilophila</i> , <i>Alistipes</i> .	Aumenta en TDM, pacientes a-TDM, pacientes r-TDM.		

Lin S, <i>et al.</i> 2025.	Dysbiosis and depression: A study of gut microbiota alterations and functional pathways in antidepressant-naïve mood disorder patients.	Género.	<i>Dialister</i> .	Dismuye en TDM.	No evaluados.	90.
Yang J, <i>et al.</i> 2020.	Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders.	Género, especie.	<i>Blautia spp</i> (5 especies) <i>Eubacterium spp</i> (5 especies) <i>Clostridium spp</i> (3 especies).	Disminuye en TDM.	No evaluados.	98.
		Género, especie.	<i>Bacteroides spp</i> (10 especies).	Aumenta en TDM.		

Autores.	Artículo.	Nivel taxonómico	Taxones microbianos.	Variable en base a metabolitos.	Metabolitos implicados.	Referencia.
Sun N, et al. 2022.	Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis.	No evaluados.	No evaluados.	Disminuye en TDM.	Ácido taurolitocólico (TLCA), ácido glicolítico (GLCA), ácido litolítico 3-sulfato (LCA-3S).	91.
				Aumenta en TDM.	Ácido 23-nordeoxicólico (NorDCA).	
Autores.	Artículo.	Nivel taxonómico	Taxones microbianos.	Variable en base a taxones.	Metabolitos implicados.	Referencia.
Jiang Y, et al. 2024.	The role of gut microbiota and metabolomic pathways in modulating the efficacy of	Géneros.	<i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Blautia</i>	Aumenta en grupo respondedor.	AGCC (butirato, acetato, propionato). Vías de degradación de acetato.	99.

	SSRIs for major depressive disorder.	Géneros	Dialister, Streptococcus y Escherichia-Shigella.	Aumenta en grupo no respondedor.		
Dong Z, et al. 2022.	Gut microbiome: A potential indicator for predicting treatment outcomes in major depressive disorder.	Filo, familia, géneros	Actinobacteria, Bifidobacteriaceae, Bifidobacterium, Blautia y Agathobacter	Aumenta en TDM.	No evaluados.	100.
		Filo, familias, géneros.	Actinobacteria, Christensenellaceae y Eggerthellaceae, Adlercreutzia y Christensenellaceae	Disminuye en grupo respondedor.		
Autores.	Artículo.	Nivel taxonómico	Taxones microbianos.	Variable en base a metabolitos.	Metabolitos implicados.	Referencia.
Wang Y, et al, 2023.	Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment	No evaluados.	No evaluados.	Regulados al alza tras tratamiento con escitalopram.	L-triptófano y el ácido indol-3-propiónico (I3PA).	95.

	outcome of antidepressants in major depressive disorder.					
--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia, 2026.

4.3.1. Composición taxonómica reportada y metabolitos implicados

Liu R, *et al.* reclutaron pacientes para dividirlos en grupos con TDM y controles sanos de esta manera, se determinó la composición taxonómica, el estudio evaluó el impacto en la gravedad, por lo que, el filo Firmicutes, clase Clostridia, orden Clostridiales, familia Ruminococcaceae y sus géneros miembros *Faecalibacterium*, grupo [Eubacterium], *Ruminococcus 1*, y la familia Christensenellaceae se reportaron reducidos en sujetos con síntomas de depresión grave. De manera contraria, el filo Bacteroidetes, las clases Bacteroidia y Gammaproteobacteria, el orden Bacteroidales y los géneros *Flavonifractor* y *Sellimonas* se indicaron más enriquecidos en sujetos con síntomas más graves⁹⁶.

Tal vez, lo más interesante notado por los autores correspondió a la relación entre los sujetos con TDM y los niveles inferiores de la familia Ruminococcaceae y sus géneros hijos *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus 1* y el grupo [Eubacterium] *coprostanoligenes*, el género *Faecalibacterium*, contiene una especie *Faecalibacterium prausnitzii*, que ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y que produce el AGCC (butirato) que es fuente de combustible para el colon, incita la inmuno regulación, y promueve la permeabilidad de la barrera epitelial, se ha reportado que los niveles bajos de este género se ha asociado a enfermedades autoinmunes, gastrointestinales, cardiovasculares y trastornos de la salud mental como TDM⁹⁶.

Bajo esto, se deja ver que los cambios taxonómicos vistos se asocian más al grupo deprimido con puntuaciones altas en la escala de síntomas depresivos, pero no se descarta el impacto del uso de fármacos psicotrópicos que los pacientes han tomado a lo largo de su vida, y el patrón debido a los mayores niveles de uso de medicamentos en sujetos con síntomas depresivos más graves, la variabilidad resultante en el número y las clases de fármacos utilizados tiende a sugerir que el efecto está más relacionado con la gravedad de los síntomas.

En el mismo sentido, el estudio de Caso J, *et al.* incluyó a 68 pacientes con TDM (se dividió en agudo y por remisión) con el objetivo de detectar firmas microbiotas distintivas

para el TDM en comparación con controles sanos, en este estudio las muestras se sometieron a un perfilado meta taxonómico y muestran una tendencia similar al artículo anterior, los filos Proteobacteria (genero *Bilophila*), Bacteroidetes (genero *Alistipes*) fueron más altos y el filo Firmicutes (genero *Anaerostipes* y *Dialister*) se mostró disminuidos en las heces de pacientes con TDM. Al analizar el comportamiento en pacientes agudos y por remisión se expresa una mayor abundancia de secuencias pertenecientes al género *Alistipes* en pacientes con a-TDM, mientras que niveles inferiores de los géneros *Anaerostipes* y *Dialister*. Los pacientes con r-TDM presentaron una mayor presencia del género *Bilophila*⁹⁷.

Dichas bacterias (*Bilophila* y *Alistipes*) son bacterias Gramnegativas que por medio del LPS de su membrana estimula el sistema inmunitario por activación de TLR-4 generando así una traslocación bacteriana, dicha activación, promueve comportamientos similares a la depresión reportados en modelos animales y ha sido relevante en la teoría inflamatoria. Las especies de *Alistipes* son indopositivas y se relaciona con la afectación de la disponibilidad del triptófano, que al ser precursor de 5-HT los niveles altos de esta bacteria, puede alterar el equilibrio serotoninérgico⁹⁷.

Por otra parte, las especies de *Anaerostipes* pueden metabolizar carbohidratos al producir butirato un AGCC, que como menciona el estudio de Liu R, *et al.* es vital para la homeostasis intestinal, cumple funciones inmunosupresoras y antiinflamatorias, debido a una baja abundancia de anaerostipos se puede deducir el impacto sobre las respuestas inflamatorias y estrés oxidativo/nitrosativo en aumento implicadas en el TDM, a su vez, regula comportamiento similares a la depresión en modelos de ratones estresados, mediante la mejoría del equilibrio serotoninérgico y aumentos de expresión de factores tróficos. Los niveles bajos pueden estar relacionados con un mecanismo crítico en la fisiopatología del TDM en base a la microbiota, sin embargo, no se establece concretamente la causalidad⁹⁷.

El estudio de Lin S *et al.*, se complementa al demostrar la disminución del género *Dialister* como en la investigación anterior de Caso, *et al.* lo cual se ha visualizado en relación con la depresión por medio de estudios que expresan su disminución en abundancia en muestras sin antidepressivos tanto en humanos como en ratones, se indica que el género se ha

correlacionado negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos y que, a su vez, también es responsable de la producción de butirato, acetato y propionato, fue considerado un posible género psicobiótico y, en consecuencia, como un objetivo principal para investigaciones de seguimiento^{90,97}.

Yang J, *et al.* realizó un análisis integrado del viroma intestinal, microbioma bacteriano y metaboloma fecal en muestras de grupos de pacientes con TDM y controles sanos, lo que coincide con los estudios de Caso y Lui, *et al.* en que la mayoría de las especies reguladas al alza en TDM pertenecían al filo Bacteroidetes, mientras que las principales especies reguladas a la baja en TDM pertenecían al filo Firmicutes⁹⁸.

De esta forma, en el grupo con TDM los sujetos se caracterizaron por 18 especies enriquecidas pertenecientes principalmente al género *Bacteroides* (10 especies: *Bacteroides_thetaiotaomicron*, *Bacteroides_stercoris*, *Bacteroides_stercoris_CAG:120*, *Bacteroides_fragilis*, *Bacteroides_massiliensis*, *Bacteroides_dorei*, *Bacteroides_vulgatus*, *Bacteroides_ovatus*, *Bacteroides_eggerthii* y *unclassified_g_Bacteroides*) y por 29 especies empobrecidas que pertenecen principalmente al género *Blautia* (5 especies: *Blautia_obeum*, *Blautia_sp._GD8*, *Blautia_wexlerae*, *Blautia_sp._Marseille-P2398* y *Blautia_sp._CAG:237*), *Eubacterium* (5 especies: *Eubacterium_sp._CAG:202*, *Eubacterium_sp._CAG:156*, *Eubacterium_hallii*, *Eubacterium_hallii_CAG:12* y *Eubacterium_ventriosum*), y *Clostridium* (3 especies: *Clostridium_sp._CAG:217*, *Clostridium_sp._CAG:510* y *Clostridium_sp._CAG:62*)⁹⁸.

Las especies de *Bacteroides* representa un rol importante en las interacciones microbiota intestina-huésped, principalmente vías metabólicas y sistema inmunitario, y las mismas, se correlacionan sustancialmente con el metabolismo de aminoácidos y lípidos. A parte, *Bacteroides* puede impulsar a la producción de citocinas, de esta forma, la regulación al alza de 10 especies de *Bacteroides* puede explicar niveles más altos de citocinas periféricas y un aumento de la inflamación en el TDM, que ha sido recalado en investigaciones previas. Las especies bacterianas alteradas, especialmente especies de *Bacteroides* y *Blautia*, se correlacionaron notablemente con los metabolitos fecales implicados en el metabolismo de

los aminoácidos, los niveles de GABA fecal y sus metabolitos relevantes disminuyeron consistentemente en el TDM lo que sugiere una disminución del contenido de GABA en el intestino⁹⁸.

Este estudio permitió la descripción de paisajes y redes de interacción de especies bacterianas y metabolitos fecales en el ecosistema intestinal del TDM, la alteración del metabolismo de los aminoácidos fue una característica distintiva en el ecosistema intestinal del TDM. En coherencia con este hallazgo, algunas especies de *Bacteroides* se correlacionaron significativamente con el metabolismo de aminoácidos y lípidos, a su vez, los hallazgos sugieren que los cambios entre especies de *Bacteroides* y *Blautia* pueden implicar sinérgicamente un desequilibrio en la pro-inflamación /antiinflamatoria en el TDM.

Sun N, et al, analizo la microbiota intestinal y los ácidos biliares (BA) así como su correlación en los pacientes (TDM y controles sanos) en este sentido, el ácido 23-nordeoxicólico (NorDCA) fue significativamente mayor en pacientes con TDM que en controles sanos, por el contrario, el ácido taurolitocólico (TLCA), el ácido glicolitocólico (GLCA) y el ácido litolólico 3-sulfato (LCA-3S) tenían un contenido significativamente más alto en HC que en pacientes con TDM. Al analizar la correlación, se encontró que NorDCA estaba positivamente relacionada con la puntuación HAMD, y que TLCA, GLCA, LCA-3S y GDCA estaban negativamente correlacionadas con la puntuación HAMD, es decir, niveles más bajos de estos AB estaban asociados con síntomas depresivos más graves⁹¹.

Los ácidos biliares consiguen un impacto sobre la función epitelial intestinal, el ácido cólico (CA), ácido quenodesoxicólico (CDCA) y el ácido desoxicólico (DCA) pueden aumentar la permeabilidad epitelial al afectar a la ocludina, mientras que el ácido ursodesoxicólico (UDCA) podría llegar a mitigar los daños a las barreras generados por el DCA. De esta manera, un desequilibrio en la microbiota intestinal, o en los ácidos biliares, puede producir un daño de la barrera e integridad intestinal⁹¹.

En dicho estudio, la microbiota intestinal y el metabolismo de los BA podrían indicar una alteración en el TDM, además de una correlación entre la misma y el metabolismo de los

ácidos biliares, además de que se sugiere que su interacción podría estar relacionado con el mecanismo fisiológico del TDM, aun así, los investigadores especifican que las perturbaciones en los BA podrían influir en señales inflamatorias, metabolómicas que a su vez afectan el cerebro y comportamiento, aunque reconocen que se necesitan más estudios para comprender los mecanismos adecuados.

4.3.2. Composición taxonómica reportada bajo el uso de ISRS

Jiang Y, *et al.* realizó un estudio con el objetivo de indagar el mecanismo por el cual la microbiota intestinal influye en los ISRS, para esto, se reclutó 126 pacientes al evaluar su microbiota intestinal y metabolómica, con TDM tratados con monoterapia de ISRS (citalopram, paroxetina y fluoxetina) tras 6 semanas de tratamiento. Los pacientes se dividieron en grupos efectivos e ineficaces según los resultados del tratamiento. A nivel de género el análisis de abundancia relativa indicó que *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Faecalibacterium* y *Blautia* fueron más abundantes en el grupo respondedor, mientras que por otro lado *Dialister*, *Streptococcus* y *Escherichia-Shigella* fueron más abundantes en el grupo no respondedor⁹⁹.

Estudios han demostrado que *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* pueden regular el entorno intestinal generando AGCC, fomentando la salud intestinal, así como la función inmunitaria. Se ha visto que, *Bifidobacterium* mejora los síntomas depresivos precisamente al regular la síntesis de NT, principalmente 5-HT, en cambio la alta abundancia de bacterias descritas como patógenas como *Streptococcus* y *Escherichia-Shigella* puede inducir a factores como inflamación intestinal o alteración de la barrera, vinculados potencialmente con la aparición de la depresión. El género *Ruminococcaeae*, que pertenece al orden Clostridiales dentro del filo Firmicutes, también se enlaza al producir AGCC (butirato, acetato, propionato) ya que también actúan en el estado del ánimo y comportamiento del huésped en la vía del eje intestino-cerebro, por medio de regulación y síntesis de NT como 5-HT y DA y así como propiedades antiinflamatorias de butirato que se han mencionado⁹⁹.

A su vez, se logró contemplar diferencias en vías metabólicas y funcionales como vías de degradación de acetato, la degradación del acetato mostró una divergencia clara entre ambos grupos, con taxones específicos como *Micrococcus* y *Pseudonocardia* estrechamente

vinculados a este proceso, dicha vía mostro aumento significativo en el grupo responsivo, el acetato, muestra su impacto en la salud intestinal y regulación inmunitaria, en este orden de ideas, diversos estudios han demostrado que el acetato puede mantener el equilibrio microecológico intestinal regulando el pH intestinal y además de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas. Por otra parte, el análisis de gráficos volcánicos ayudo a identificar metabolitos como el indol y derivados, entre otros, lo cual se revelo que permanecían sustancialmente regulados al alza o baja entre grupos respondedor y no respondedor⁹⁹.

De manera global, los resultados indican diferencias sustanciales en la diversidad y función de la microbiota intestinal en el tratamiento efectivo e ineficaz asociados a microbiotas específicas con taxones específicos, y vías metabólicas considerablemente asociadas con la eficacia de los ISRS. Los hallazgos de este estudio proporcionan una base teórica para mejorar la respuesta de los pacientes con TDM al tratamiento con ISRS mediante la modulación de la microbiota intestinal, de esta forma, la diversidad y función de la microbiota intestinal pueden servir como biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento, aportando nuevas perspectivas para un tratamiento personalizado.

En el estudio de Dong Z, *et al.* se incluyó pacientes con TDM en el primer episodio y controles sanos, así como grupos de respondedores y no respondedores, todos los pacientes excepto los controles sanos recibieron una intervención de 8 semanas de tratamiento con un tipo de ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina). Las abundancias relativas del filo Actinobacteria, familia Bifidobacteriaceae, además de los géneros *Bifidobacterium*, *Blautia* y *Agathobacter* fueron significativamente mayores en la microbiota de pacientes con TDM, que en la de controles sanos. Por su parte, las abundancias relativas del filo Actinobacteria, las familias Christensenellaceae y Eggerthellaceae, y los géneros *Adlercreutzia* y *Christensenellaceae* R7 resulto considerablemente menor en el grupo respondedor que en el no respondedor¹⁰⁰.

Para determinar aún más si las alteraciones en la microbiota intestinal contribuyen directamente a la tasa de reducción de puntuación de Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton de 24 ítems (R_HAMD), indicó que la microbiota intestinal afectaba

significativamente a R_HAMD, especialmente a Actinobacterias y Eggerthellaceae, correlacionadas negativamente con R_HAMD, lo que se traduce en que entre más altas sus abundancias menor es la disminución de los síntomas lo que tiene lógica hacia el grupo no respondedor. Así mismo, la familia Eggerthellaceae estuvo negativamente relacionada con algunos marcadores metabólicos analizados, lo que sugiere que la presencia elevada se asocia con perfiles metabólicos menos favorables, la función metabólica de la microbiota intestinal puede afectar la producción de AGCC y alterar la función sistémica del huésped¹⁰⁰.

Por ende, los hallazgos del estudio, se indica que la composición de la microbiota intestinal no solo varía en cuanto a pacientes con TDM y controles sanos, sino que, se asocia considerablemente con el resultado del tratamiento con ISRS, además la relación negativa relacionada entre Eggerthellaceae y marcadores metabólicos resalta la hipótesis de la posible funcionalidad metabólica de la microbiota intestinal podría influir en la respuesta del huésped y a su vez en la eficacia del tratamiento. Estos hallazgos muestran la relación de la microbiota intestinal en la fisiopatología del TDM, así como en la respuesta de los ISRS.

El estudio de Wang Y, *et al.* se llevó a cabo un estudio multiómico que involucró a 110 pacientes con TDM tratados con escitalopram (ESC) durante un periodo de 12 semanas. Donde se examinó las alteraciones en los componentes metabólicos plasmáticos tras el tratamiento con ESC, se identificó cambios en 4 y 8 metabolitos plasmáticos tras 2 y 12 semanas de tratamiento respectivamente. El metabolismo de aminoácidos y el metabolismo lipídico se revelaron obviamente alterados en la sangre periférica de pacientes con TDM, y el tratamiento con ESC revirtió parcialmente la desregulación metabólica al aumentar varios aminoácidos y reducir la regulación de los ácidos grasos⁹⁵.

Se observó varios metabolitos regulados al alza entre ellos, el L-triptófano (precursor de 5-HT) mencionado anteriormente, tiene la capacidad de atravesar BHE, donde los niveles plasmáticos de triptófano se consideran un marcador fiable del funcionamiento cerebral de 5-HT, a pesar del tratamiento con ESC, no hubo un aumento en los niveles séricos de 5-HT en general, pero al analizar específicamente, se observa un aumento casi significativo en los

niveles de 5-TH entre los pacientes que alcanzaron la remisión en comparación con aquellos que no respondieron tan bien al medicamento⁹⁵.

Los resultados también indican, que otro metabolito derivado del triptófano, metabolizado por la microbiota intestinal, el ácido indol-3-propiónico (I3PA) se encontró fuertemente regulado al alza, donde al inicio, se agotó considerablemente, pero aumento fuertemente tras el tratamiento con ESC, se ha expresado que I3PA podría proteger la microglía de la inflamación promoviendo la regeneración y reparación neural, regular la inflamación intestinal y cerebral, de esta manera algunos de estos metabolitos que mostraron alteraciones en respuesta al tratamiento, incluyendo el triptófano y el I3PA, son metabolitos asociados a la microbiota intestinal⁹⁵.

Este hallazgo implica un análisis exhaustivo de datos multiómicos para investigar el papel de la microbiota intestinal en la remisión tras el tratamiento con ESC, donde se reveló que el tratamiento con ESC mejoraba el metabolismo sanguíneo anormal al regular al alza aminoácidos con TDM agotados y al reducir los ácidos grasos enriquecidos con TDM. Además, los resultados indican que la microbiota intestinal juega un papel en la configuración de la variabilidad del metaboloma sanguíneo y está asociada con varios metabolitos (por ejemplo, L-triptófano e I3PA) que se regulan al alza tras el tratamiento con ESC, este cambio en la vía metabólica del triptófano hacia un aumento de la producción de indoles sintetizados por microbiota intestinal con exposición a antidepresivos ha sido reportado previamente por nuestro grupo en múltiples estudios.

Integrando los estudios analizados, la composición de la microbiota intestinal varía notablemente en pacientes con TDM. En pacientes sin tratamiento, se observó un aumento en los filos Bacteroidetes y Proteobacteria, los cuales producen metabolitos proinflamatorios que pueden contribuir a un estado inflamatorio sistémico y afectar la función cerebral. Entre ellas, se encuentran los géneros *Alistipes*, *Bacteroides*, *Bilophia* vinculados a factores inflamatorios impulsando la producción de citocinas, activación inmune por lipopolisacáridos (LPS) que generan así una traslocación bacteriana y alteraciones en el metabolismo del triptófano, sin embargo, se mostró una disminución de bacterias

pertenecientes al filo Firmicutes que involucra géneros como *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* (*Ruminococcus 1*) *Subdoligranulum*, *Anaerostipes* y *Blautia*.

Por su parte, la especie del género *Faecalibacterium* (*Faecalibacterium prausnitzii*) y las especies de *Anaerostipes* se destacan por sus propiedades antiinflamatorias y producción de AGCC promoviendo la permeabilidad de la barrera epitelial y homeostasis intestinal, también se resalta el género *Dialister* que se ha correlacionado negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos, por otro lado ácidos biliares como ácido taurolitocólico (TLCA), el ácido glicolitocólico (GLCA) y el ácido litolólico 3-sulfato (LCA-3S) tenían un contenido bajo en pacientes con TDM asociado gravedad en los síntomas depresivos.

Se nota un comportamiento diferente en cuanto, a los pacientes que se someten a tratamiento mediante el uso de ISRS, con una abundancia relativa de géneros del filo Firmicutes y Actinobacteria productores de AGCC como *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Faecalibacterium*, *Blautia* los cuales pueden regular el entorno intestinal fomentando la salud intestinal, la función inmunitaria, y al regular la síntesis de NT, principalmente 5-HT, actúan en el estado del ánimo y comportamiento del huésped en la vía del eje intestino-cerebro, relacionándose así a mejores tasas de respuesta, mientras que la presencia elevada de taxones como *Dialister*, *Streptococcus*, *Escherichia-Shigella* y miembros de la familia Eggerthellaceae se asoció a una menor reducción sintomática implicando inflamación intestinal o alteración de la barrera.

Los estudios metabolómicos complementan estos hallazgos en pacientes en tratamiento con ISRS al expresar alteraciones considerables en el metabolismo de aminoácidos, por excelencia el metabolito L-triptófano (precursor de 5-HT), que tiene la capacidad de atravesar BHE, donde los niveles plasmáticos se consideran un marcador fiable del funcionamiento cerebral de 5-HT, y otro metabolito derivado del triptófano, metabolizado por la microbiota intestinal, el ácido indol-3-propiónico (I3PA), se ha expresado que I3PA podría proteger la microglía de la inflamación promoviendo la regeneración y reparación neural, regular la inflamación intestinal y cerebral.

En la sección de análisis de resultados, se muestra una gran evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor, se exponen una serie de mecanismos implicados que refuerzan dicha hipótesis, por ejemplo el papel del nervio vago y estrés crónico impredecible que induce alteraciones en la microbiota intestinal, lo que genera perturbaciones en factores como en la neuro progresión, así mismo el rol la inflamación sistémica resultante de la exposición de compuestos bacterianos que pueden desencadenar la activación de la respuesta inmunitaria, lo cual influye en el funcionamiento cerebral. El papel del eje HPA y como las bacterias intestinales pueden actuar en los niveles de hormonas del estrés, como el cortisol, la exposición prolongada al cortisol, debido al aumento del eje, puede generar un daño en regiones como hipocampo y corteza prefrontal.

La evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor en pacientes no medicados y en tratamiento con ISRS ha sido evidente, primeramente, se describen variaciones en la microbiota intestinal que prevalecen en pacientes sin tratamiento como disminución de la α -diversidad, niveles bajos de vías de producción de energía, valores más altos del índice de disbiosis relacionados a síntomas de depresión más severos, así como taxones microbianos que radican en un aumento de filos que producen metabolitos proinflamatorios que pueden contribuir a un estado inflamatorio sistémico y afectar la función cerebral, o disminución de los mismos asociado gravedad en los síntomas depresivos.

Bajo el uso de los ISRS, las variaciones en la microbiota intestinal en los pacientes radica en una disminución de la abundancia de especies de bacterias Grampositivas, formadoras de esporas que regulan la 5-HT derivada del intestino. A su vez, abundancia relativa de géneros productores de AGCC, que regulan el entorno intestinal fomentando la salud intestinal, así como la función inmunitaria, a su vez, al regular la síntesis de NT, estado del ánimo y comportamiento del huésped implicando así mejores niveles de la respuesta terapéutica.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

En este apartado se presentan las conclusiones que derivan del análisis crítico de la evidencia científica revisada a lo largo de los resultados expuestos. Cada conclusión se encuentra organizada y directamente vinculada con el objetivo general y específicos, permitiendo identificar la contribución de cada uno de ellos en el abordaje y comprensión del fenómeno en estudio.

1. Por medio de los estudios presentados, en medio de una base sólida, se concluye que el trastorno depresivo mayor (TDM) mantiene una relación estrecha con la microbiota intestinal, la cual influye a través del eje microbiota-intestino-cerebro. La disbiosis inducida por estrés participa en la activación del nervio vago y en procesos de neuro progresión, el aumento de permeabilidad intestinal y traslocación de compuestos bacterianos activan las respuesta inmunitaria favoreciendo liberación de citoquinas proinflamatorias al atravesar BHE, así mismo la relación de la microbiota intestinal y el eje HPA influye en la secreción de cortisol cuya desregulación contribuye a inflamación sistémica, daño neuronal en zonas como hipocampo o corteza prefrontal, la alteración de la microbiota impacta síntesis de neurotransmisores, producción de AGCC, ácidos biliares y vitaminas, reforzando su rol en la fisiopatología del TDM.

2. Se identificaron variaciones presentadas en la microbiota intestinal en pacientes con TDM sin presencia de tratamiento tales como disminución de la α -diversidad, disfunción mitocondrial notificado pacientes, disminución de actividad en las vías de producción de energía relacionada con síntomas físicos y valores más altos del índice de disbiosis mostrando su vínculo con síntomas de depresión más severos, lo que arroja a la comprensión de una microbiota menos diversa y con menor estabilidad ecológica.

3. La presencia de ISRS, en grupos de seguimiento no generaron diferencias en la α -diversidad, el aumento y disminución de géneros mencionados sugiere un desplazamiento hacia un estado más saludable, aunque esta restauración no suele ser completa y uniforme. Los ISRS, tienen efectos antimicrobianos directos, que logran inhibir el crecimiento bacteriano al penetrar las membranas, alterar la actividad de la bomba de eflujo y

comprometer la integridad de la membrana, desencadenando de esta manera una afectación especialmente a bacterias Grampositivas pertenecientes a la microbiota intestinal.

4. Por medio de la identificación de los taxones y metabolitos en pacientes con ausencia del tratamiento, se observó un aumento de filos como Bacteroidetes y Proteobacteria, de los géneros *Alistipes*, *Bacteroides* y *Bilophia*, los cuales producen inflamación sistémica y alteran la función cerebral.

5. En pacientes tratados con ISRS, se indicó una abundancia relativa de géneros del filo Firmicutes y Actinobacteria productores de AGCC como *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Faecalibacterium*, *Blautia*. La especie *Faecalibacterium prausnitzii* destaca por propiedades antiinflamatorias promoviendo la homeostasis intestinal, por último, estudios muestran que los ácidos biliares disminuidos se asocian con la gravedad de los síntomas depresivos y, por otro lado, metabolitos derivados del triptófano regulados al alza refuerzan su papel en la neurotransmisión, inflamación y neuro protección.

5.2. Recomendaciones

A continuación, se introduce las recomendaciones derivadas del análisis crítico por medio de un enfoque integrador a lo largo de la investigación, así como en base al análisis de resultados y conclusiones respectivas, con el propósito de la orientación a futuras líneas de investigación relacionadas al enfoque de estudio de la presente investigación.

1. Estudios preclínicos en modelos animales han demostrado cambios significativos tanto en los comportamientos depresivos como en la composición de la microbiota tras diferentes mecanismos estudiados, demostrando su eficacia. Sin embargo, la evidencia en humanos sigue siendo limitada y heterogénea, lo que subraya la necesidad urgente de realizar más estudios clínicos que validen estos hallazgos en contextos reales.

Futuras investigaciones:

Se recomienda a futuros investigadores continuar y reforzar el estudio de los posibles mecanismos vinculados ya mencionados anteriormente, hacia estudios de mayor calidad metodológica evitando la heterogeneidad de los resultados y así esclarecer las vías específicas de comunicación del eje microbiota- intestino-cerebro y su vínculo potencial con

el trastorno depresivo mayor (TDM) impulsando la importancia del estudio de la fisiopatología del trastorno desde un enfoque holístico para abrir puertas al futuro.

2. La heterogeneidad en los diseños de estudio, dificulta la comparación, síntesis de resultados precisos y falta de establecimiento de causalidad, lo cual implica que requiera adoptar criterios metodológicos más estandarizados, a su vez, se recomienda enfoques hacia la mejora de las limitaciones, como tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento. Por otro lado, el uso de la secuenciación de 16S rRNA, aunque informativo, carece de la precisión de la secuenciación metagenómica limitando la capacidad para resolver detalles taxonómicos y obtener conocimientos funcionales más profundos, se recomienda firmemente que la metabolómica y proteómica de mayor resolución se empleen para explorar la relación entre la microbiota intestinal y la depresión que permita una caracterización funcional más profunda.

Futuras Investigaciones:

Se recomienda a futuros investigadores ampliar el alcance de la presente investigación hacia otras patologías en las cuales su fisiopatología se ha asociado con la microbiota intestinal tales como trastornos de ansiedad, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, así mismo evaluar la interacción con otros grupos farmacológicos distintos a los ISRS (antidepresivos de otros grupos farmacológicos, ansiolíticos, antipsicóticos, fármacos para enfermedades crónicas, antibióticos) esto permitirá ampliar la comprensión del papel sistémico de la patología en la interacción entre la microbiota y tratamiento farmacológico.

3. Se recomienda considerar intervenciones moduladoras de la microbiota como complemento terapéutico, el uso de prebióticos y probióticos, en la actualidad, evidencia reciente ha sugerido que las combinaciones de prebióticos y probióticos tendrían un efecto sinérgico más pronunciado en la mejora de los síntomas depresivos y la regulación del eje microbiota-intestino-cerebro. Además, la técnica del trasplante de microbiota fecal se ha pronunciado como una terapia prometedora para restaurar la eubiosis intestinal en pacientes

con depresión con el objeto de mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos de los tratamientos conocidos hasta el momento, lo cual se enfatiza en un análisis más profundo.

Futuras Investigaciones:

Se recomienda el estudio de perfiles bacterianos y metabolitos microbianos implicados, con el fin de evaluar su potencial y eficacia como biomarcadores predictivos de la respuesta terapéutica en pacientes con TDM, dicha validación de perfiles bacterianos específicos podría ampliar el desarrollo de herramientas diagnosticas complementarias que permitan anticipar la respuesta del TDM, así como la eficacia del tratamiento con ISRS y contribuir a la implementación de estrategias más personalizadas.

CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortega MA, *et al.* Gut Microbiota Metabolites in Major Depressive Disorder—Deep Insights into Their Pathophysiological Role and Potential Translational Applications. *Metabolites*. 2022; 12(1):1-39. Available in: <https://doi.org/10.3390/metabo12010050>
2. Cheung S, *et al.* Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front. Psychiatry*. 2019; 34(10):1-17. Available in: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2019.00034/full>
3. Pérez E, *et al.* Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Rev Biomed*. 2017; 28(2):89-115. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472017000200073
4. Caja Costarricense de Seguro Social [Internet]. San José: CCSS; 2020 [Consultado el 09 de diciembre del 2025]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/arc/auditoria/informes/ASS-51-2020.pdf>
5. Liang S, *et al.* Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(6):15-92. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
6. Guía Salud (Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud) [Internet]. España: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [Consultado el 09 de diciembre del 2025]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf
7. Martínez V, Mena V. Gut–brain axis and intestinal microbiota: a review of their interaction with the central nervous system. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2025; 45(4):332-342. Available in: <https://revista.nutricion.org/index.php/ncdh/article/view/1087/761>
8. Gebrayel P, *et al.* Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20(11): 1-20. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
9. Toader C, *et al.* Mind, Mood and Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Journal of Translational Medicine*. 2024; 25(6): 1-22. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10970241/#sec2-ijms-25-03340>

10. Li Z, *et al.* Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci. Bull.* 2021; 37(6):863–880. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
11. Ministerio de Salud. [Internet]. San José: Ministerio de Salud; 2024 [Consultado el 09 de diciembre del 2025]. Disponible en: https://www.pgrweb.go.cr/docsdescargar/Normas/No%20DE-44839/Version1/politica_nacional_salud_mental.pdf
12. Liu L, *et al.* Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine.* 2023; 90: 104527: 1-13. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963238/>
13. Jakobsen JC, *et al.* Should antidepressants be used for major depressive disorder?. *BMJ Evidence- Based Medicine.* 2020; 25(4): 130-136. Available in: <https://ebm.bmj.com/content/25/4/130>
14. Vásquez F, *et al.* Depresión: diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX. *Psicología Conductual.* 2000; 8(3): 417-449. Disponible en: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(06\)00192-9](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(06)00192-9)
15. Söderholm, J., Perdue M. II. Stress and intestinal barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2001; 280 (1): 7-13. Available in: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.1.G7>
16. Wagner KD, *et al.* Efficacy of Sertraline in the Treatment of Children and Adolescents With Major Depressive Disorder: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA Network.* 2003;290(8):1033–1041. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197174>
17. Brummer R. Nutritional modulation of the “brain–gut axis.” *Scandinavian Journal of Nutrition.* 2005; 49(3), 98–105. Available in: <https://doi.org/10.1080/11026480510038074>
18. Ley R, *et al.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell Press Journal.* 2006 ;124(4):837-48. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497592/>
19. Kennedy SH, *et al.* Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and

- venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2006;31(2):122-31. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1413963/>
20. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202-2222. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2868213/#sec3>
21. Bercik, P, *et al.* Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012; 24(5): 405-413. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>
22. Davenport ER, *et al.* Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PLoS ONE.* 2015; 10(11): 1-22. Available in: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140301#sec017>
23. Foster J, *et al.* Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2016; 19(5): 1-7. Available in: <https://academic.oup.com/ijnp/article/19/5/pyv114/2910042>
24. Rossi M, *et al.* Mining metagenomic whole genome sequences revealed subdominant but constant *Lactobacillus* population in the human gut microbiota. *Environmental Microbiology Reports.* 2016; 8(3), 399–406: Available in: <https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1758-2229.12405>
25. Krych L, *et al.* Quantitatively Different, yet Qualitatively Alike: A Meta-Analysis of the Mouse Core Gut Microbiome with a View towards the Human Gut Microbiome. *PLoS ONE.* 2013;8(5):1-11. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3641060/>
26. Jakubovski E, *et al.* Systematic review and meta-analysis: dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):174-183. Available in: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.1503033>
27. Kaiser RH, *et al.* Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(6):603-611. Available in: https://depressioninstitute.uci.edu/wp-content/uploads/sites/37/kaiser_jamap15.pdf

28. Wallace, C., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017; 16 (14): 1-10. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
29. Huang YC, *et al.* Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14: 3329–3337. Available in: <https://doi.org/10.2147/NDT.S188340>
30. Ramsteijn A, *et al.* Antidepressant treatment modulates the gut microbiome and metabolome 1 during pregnancy and lactation in rats with a depressive-like phenotype. *bioRxiv*. [Internet]. 2018 [Consultado el 09 de diciembre del 2025]: 1-30. Available in: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/501742v1>
31. Amira Md Ali, Amin O H. So Antidepressant Drugs have Serious Adverse Effects, but what are the Alternatives?. *Nov Appro Drug Des Dev*. 2018; 2018;4(3):555-636. Available in: <https://doi.org/10.19080/NAPDD.2018.04.555636>
32. Horne R, Foster J. Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry*. 2018; 9:513: 1-8. Available in: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2018.00513/full>
33. Lyte M, *et al.* Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects. *PeerJ*. 2019;7:e6199:1-19. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6330042/#:~:text=Discusi%C3%B3n,como%20las%20alteraciones%20de%20peso>.
34. Lukić I. *et al.* Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1): 133:1-13. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967529/>
35. McGovern AS, *et al.* Review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2019;53(12):1151-1166. Available in: [10.1177/0004867419877954](https://doi.org/10.1177/0004867419877954)
36. Bharwani A, *et al.* Gut Microbiome Patterns Associated With Treatment Response in Patients With Major Depressive Disorder: Changements du microbiote intestinal

- associés à la réponse au traitement chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2020;65(4):278-280. Available in: [10.1177/0706743719900464](https://doi.org/10.1177/0706743719900464)
37. Dethloff F, *et al.* Paroxetine Administration Affects Microbiota and Bile Acid Levels in Mice. *Front. Psychiatry*. 2020; 11:518: 1.9. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7287167/>
 38. Erdoğan Ç, *et al.* Comparison of the Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action on Efficacy, Cognitive Functions and Side Effects. *Türk Psikiyatri Derg.* 2020;31(2):90-98. Available in: https://www.turkpsikiyatri.com/PDF/C31S2/en/tpd_c31-2_90-98_ing.pdf
 39. Halverson, T., Alagiakrishnan, K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Annals of Medicine*. 2020; 52(8): 423–443. Available in: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1808239>
 40. Sánchez L, Marín A. Depresión en adultos mayores de Costa Rica: situación y factores de riesgo en centros diurnos. *Rev Hisp Cienc Salud*. 2015;1(2): 74-80. Disponible en: <https://www.uhsalud.com/index.php/revhispano/article/view/53/16>
 41. Zuñiga A, *et al.* Importancia del microbioma en la salud humana y aplicaciones médicas. *Salud i Ciencia*. 2023; 25(5):271-279. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/2640c35d-a7b0-4209-b6a4-1978e97fce6e/content>
 42. Chaves, K., Camacho C. Microbiota. Microbiota intestinal y su influencia en el comportamiento. *Revista Ciencia Y Salud*. 2022; 6(1):49-56: Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/374/506>
 43. Sequeira A, *et al.* La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos. *Población y Salud en Mesoamérica*. 2022; 19(2):1-24. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-02012022000100465
 44. Abdelnour, A., Saenz C. Microbiota y Salud. *Acta Médica Costarricense*. 2018; 60(3). 100-103. Disponible en: [Vista de Microbiota y Salud](#)
 45. Zhang Y, *et al.* Global, regional and national burdens of major depression disorders and its attributable risk factors in adolescents and young adults aged 10–24 years from

- 1990 to 2021. BMC Psychiatry. 2025; 25 (399):1-16. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06772-w>
46. National Institute of Mental Health (NIMH) [Internet] Estados Unidos: National Institute of Mental Health (NIMH); 2023 [Consultado el 4 de octubre del 2025]. Disponible en: [https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression#:~:text=e1%20a%C3%B1o%20anterior,-,Prevalencia%20de%20episodios%20depresivos%20mayores%20entre%20adolescentes,razas%20\(27%2C2%25\).](https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression#:~:text=e1%20a%C3%B1o%20anterior,-,Prevalencia%20de%20episodios%20depresivos%20mayores%20entre%20adolescentes,razas%20(27%2C2%25).)
47. Ministerio de Salud [Internet]. San José: Brenes G, *et al.*; 2025 [Consultado el 10 de diciembre del 2025]. Disponible en: [análisis de suicidios version final.pdf](#)
48. Ministerio de Salud de Costa Rica. [Internet]. San José: Ministerio de Salud de Costa Rica; 2023 [Consultado el 10 de diciembre del 2025]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/salud-mental-1/boletines-noticia-de-salud-mental/6790-boletin-informativo-stsm-numero1/file>
49. Torterola F. Microbiota Intestinal y Salud Mental: Una Exploración Integral desde la Perspectiva de la Psicología y la Nutrición. [Tesis de Licenciatura en Psicología]. Buenos Aires, Argentina: Universidad de Belgrano; 2023. Disponible en: <http://repositorio.ub.edu.ar/bitstream/handle/123456789/10611/TFC%20Torterola%20Felicitas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
50. Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®), 5a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014. Disponible en: <https://www.federaciocatalanadah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5manualdiagnticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>
51. Cui L, *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Sig Transduct Target Ther. 2024; 30(9):1-32. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
52. Alshaya D. Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. Saudi Journal of Biological Sciences. 2022; 29(8): 1-11. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X22002273>

53. Teleanu RI, *et al.* Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(11):1-24. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms23115954>
54. Iaria [Internet]. Zaragoza: Escarti, R., Lozano L; 2009 [Consultado el 09 de diciembre del 2025]. Disponible en: <https://laria.com/images/entry-pdfs/Neurobiologia%20de%20la%20depression.pdf>
55. Armengol M, *et al.* ¿Cómo influye la microbiota intestinal en nuestra salud mental? Barcelona: UIC; 2023. Disponible en: <https://ceuic.es/campus/MICROBIOTA.pdf>
56. Raskesh J, *et al.* Dysregulation of Noradrenergic Activity: Its Role in Conceptualizing and Treating Major Depressive Disorder, Schizophrenia, Agitation in Alzheimer's Disease, and Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 2024;85(4): 1-11. Available in: <https://www.psychiatrist.com/jcp/dysregulation-of-noradrenergic-activity/>
57. Navas, W., Vargas M. Abordaje de la depresión: intervención en crisis. *Revista Cúpula* 2012; 26 (2): 19-35. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v26n2/art3.pdf>
58. Barenbaum, R., Rilla L. Trastorno depresivo mayor: reflexiones actuales y elección del tratamiento farmacológico. *Vertex* [Internet] [Consultado el 10 de diciembre del 2025]. Disponible en: https://www.revistavertex.com.ar/infopsi/infoPsi_Roemmers3.pdf
59. Karaküçük Y, *et al.* Efectos tempranos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en la densidad de la córnea y el cristalino en pacientes con depresión', *Psiquiatría y psicofarmacología clínica*. 2019; 29(4): 387–393. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24750573.2019.1673944#abstract>
60. Aswal N, *et al.* Study on Antidepressant Drug to Cure Depression. *J Formul Sci Bioavailab*. 2018; 2(1): 1-5. Available in: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/study-on-antidepressant-drug-to-cure-depression-2577-0543-1000121.pdf>
61. Pérez R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Rev. Fac. Med.* 2017; 60(5): 7-16. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007&lng=es.

62. Edinoff, A.N. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol. Int.* 2021, 13 (3): 387-401. Available in: <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
63. Alvarez MA, *et al.* Actualización clínica de los trastornos depresivos. *Medicine.* 2019;12(86):5041-5051. Disponible en: <https://cipesalud.com.ar/wp-content/uploads/2020/05/trastornos-depresivos.pdf>
64. Jach ME, *et al.* The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules.* 2023; 28(7):1.33. Available in: <https://doi.org/10.3390/molecules28073213>
65. Sanchez M. La microbiota intestinal y su relación con la depresión. [Trabajo de fin de grado]. Cantabria: Universidad de Cantabria; 2024. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/33092/2024_Sanchezdel_aFuenteM.pdf?sequence=1&isAllowed=y
66. Sonali S, *et al.* Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells.* 2022; 11(8):1-27. Available in: <https://doi.org/10.3390/cells11081362>
67. Vergara A. Microbiota intestinal, un nuevo objetivo terapéutico. Ed. Cont. Lab. Clin2020; 47: 14 – 29. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/33/7087/52215895/603208/cms/tema-2-microbiota-intestinal-un-nuevo-objetivo-terapeutico.pdf/>
68. Cassol I, *et al.* Key features and guidelines for the application of microbial alpha diversity metrics. *Scientific Reports.* 2025; 15:622: 1-13. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-77864-y>
69. Álvarez J, *et al.* Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* 44. 2021:519-535. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-microbiota-intestinal-salud-S0210570521000583>
70. Iebba V. *et al.* Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016 ;39(1):1-12. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922981/>

71. Talapko J, *et al.* Homeostasis and Dysbiosis of the Intestinal Microbiota: Comparing Hallmarks of a Healthy State with Changes in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2022; 10(12): 1-19. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9781915/#sec4-microorganisms-10-02405>
72. Arce W. Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *Acta académica*. 2020: 171-182: Disponible en: <https://pjenlinea3.poder-judicial.go.cr/biblioteca/uploads/Archivos/Articulo/Wendy%20Arce.pdf>
73. Clerici L, *et al.* Gut Microbiome, Diet and Depression: Literature Review of Microbiological, Nutritional and Neuroscientific Aspects. *Current Nutrition Reports*. 2025; 14:30: 1-14. Available in: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13668-025-00619-2>
74. Quecedo R, *et al.* Introducción a la metodología de investigación cualitativa. *Revista de Psicodidáctica*. 2003; (14):5-40. Available in: <https://www.redalyc.org/pdf/175/17501402.pdf>
75. Medina M, Rojas R, Bustamante W, Loaiza R, Martel C, Castillo R. Metodología de la investigación: Técnicas e instrumentos de investigación [Internet]. Instituto Universitario de Innovación Ciencia y Tecnología Inudi Perú; 2023. [Consultado el 04 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://editorial.inudi.edu.pe/index.php/editorialinudi/catalog/download/90/133/157?inline=1>
76. Hernández A. Process for the development of a literature review in clinical studies. *Digital Ciencia*. 2022; 15(1): 50-61. Available in: [Vista de Proceso para la realización de una revisión bibliográfica en investigaciones clínicas | Digital ciencia@uaqro](#)
77. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional [Internet]. San Luis Gonzaga de Ica: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional; 2008 [Consultado el 10 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/885032/texto-no-2-fuentes-de-informacion.pdf>

78. Espinoza E. Estrategias de búsqueda de información en bases de datos científicas: Una guía práctica. *Revista Sociedad & Tecnología*, 8(S2), 647-658. Disponible en: <https://institutojubones.edu.ec/ojs/index.php/societec/article/view/226/1103>
79. Patino, CM., Ferreira JC. Inclusion and exclusion criteria in research studies: definitions and why they matter. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2): 84-84. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6044655/>
80. Ernst J. Understanding algorithmic recommendations. A qualitative study on children's algorithm literacy in Switzerland. *Information, Communication & Society*. 2025; 28(11): 1945–1961. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1369118X.2024.2382224#d1e131>
81. Manterola C, *et al*. Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2009; 61(6):582-595. Available in: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v61n6/art17.pdf>
82. Siopi E, *et al*. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry*. 2023;28(7):3002-3012. Available in: [10.1038/s41380-023-02071-6](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02071-6)
83. Zhang et al. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Translational Psychiatry*. 2020; 10:18: 1-13. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00878-3>
84. Martinez S. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *J. Integr. Neurociencia*. 2023; 22(3):65. Available in: <https://doi.org/10.31083/j.jin2203065>
85. Liu P, *et al*. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nat Commun*. 2024; 15, 3003: 1-17. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47273-w>
86. Bertollo AG, *et al*. Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression. *Front Neurosci*. 2025; 6:19:1541075. Available in: [10.3389/fnins.2025.1541075](https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1541075)
87. Wu J, *et al*. CUMS and dexamethasone induce depression-like phenotypes in mice by differentially altering gut microbiota and triggering macroglia activation. *General*

- Psychiatry. 2021;34:e100529. Available in: <https://doi.org/10.1136/gpsych-2021-100529>
88. Mhanna A, *et al.* The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;2;103(5):e37114. Available in: [10.1097/MD.00000000000037114](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037114)
89. Hu X, *et al.* Changes of gut microbiota reflect the severity of major depressive disorder: a cross sectional study. *Transl Psychiatry*. 2023; 13, 137. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02436-z>
90. Lin S, *et al.* Dysbiosis and depression: A study of gut microbiota alterations and functional pathways in antidepressant-naïve mood disorder patients. *Transl Psychiatry*. 2025; 15, 290 (2025). Available in: <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03521-1>
91. Sun N, *et al.* Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2022; 76: 321-328. Available in: <https://doi.org/10.1111/pcn.13368>
92. Shen Y, *et al.* The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment. *Sci Rep*. 2021; 11, 14918 (2021). Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94481-1>
93. Hoisington A, *et al.* Longitudinal Influence of Prescribed Antidepressant on Fecal and Oral Microbiomes Among Veterans With Major Depressive Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2024;36(2):151-59. Available in: <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.202202>
94. Bloemendaal M, *et al.* The effect of SSRI/SNRI antidepressant treatment on the gut microbiota of patients with major depressive disorder. PREPRINT. 2026; Available in: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-8249952/v1>
95. Wang Y, *et al.* Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder. *Microbiome*; 2023; 11, 195. Available in: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01635-6>
96. Liu RT. *et al.* Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun*. 2020; 88:308-324. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7415740/#S2>

97. Caso JR. *et al.* Gut microbiota, innate immune pathways, and inflammatory control mechanisms in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):1-10. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8692500/#Abs1>
98. Yang J. *et al.* Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci Adv*. 2020;6(49):1-11. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7710361/#abstract2>
99. Jiang Y. *et al.* The role of gut microbiota and metabolomic pathways in modulating the efficacy of SSRIs for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):1-11. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11655517/#Sec2>
100. Dong Z, *et al.* Gut microbiome: A potential indicator for predicting treatment outcomes in major depressive disorder. *Front. Neurosci*; 2022; 16:813075. Available in 10.3389/fnins.2022.813075
101. Brown LC, *et al.* Pharmacomicrobiomics of Antidepressants in Depression: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2023;13(7):1-19. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10381387/>
102. Rukavishnikov G, *et al.* Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the in vitro study. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1132127. Available in: <https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/articles/10.3389/fnbeh.2023.1132127/full>
103. Knudsen JK, *et al.* Gut microbiota variations in patients diagnosed with major depressive disorder-A systematic review. *Brain and Behavior*. 2021; 11(7): 1-16. Available in: <https://doi.org/10.1002/brb3.2177>
104. Zhang W, *et al.* Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Transl Psychiatry*. 2021; 13(11):1-16. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01254-5>
105. Dong, H, *et al.* 16S rRNA gene sequencing reveals the effect of fluoxetine on gut microbiota in chronic unpredictable stress-induced depressive-like rats. *Ann Gen Psychiatry*. 2023; 27(22):1-10 Available in:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10398965/pdf/12991_2023_Article_458.pdf

106. Varesi A, *et al.* The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacol Res.* 2023;192:106799. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104366182300155X?via%3DiHub#sec0010>
107. Zhong Q, *et al.* Differential Gut Microbiota Compositions Related With the Severity of Major Depressive Disorder. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12:907239: 1-11. Available in: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.907239/full>
108. Fontana A, *et al.* Exploring the Role of Gut Microbiota in Major Depressive Disorder and in Treatment Resistance to Antidepressants. *Biomedicines.* 2020;8(9):1-20. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7554953/#sec3-biomedicines-08-00311>
109. Nanthakumaran S, *et al.* The Gut-Brain Axis and Its Role in Depression. *Cureus.* 2020;12(9):1-6. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7538207/>
110. Schaub AC, *et al.* Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic addition therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry.* 2022; 227 (12):1-10. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
111. Knudsen JK, *et al.* Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour. *Sci Rep.* 2021; 11, 21869:1-11. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01248-9>
112. Zhou M, *et al.* 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.* 2023; 11:145: 1-24. Available in: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01589-9>

113. Duan J, *et al.* Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):1-12. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8138009/#Sec2>
114. Yin J, *et al.* Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):1-14. Available in: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10675869/>
115. Feng T, *et al.* Inflammatory Pathways in Psychiatric Disorders: The case of Schizophrenia and Depression. *Curr Behav Neurosci*. 2020;7(3):128-138. Available in: [10.1007/s40473-020-00207-4](https://doi.org/10.1007/s40473-020-00207-4)
116. Cao Y, *et al.* Gut microbiota variations in depression and anxiety: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):1-14. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40312666/>
117. Amirkhazadeh Z, *et al.* Altered composition of gut Microbiota in depression: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2020; 11:541:1-10. Available in: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2020.00541/full>

ANEXO A

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Ortega M <i>et al.</i> /Metabolites/ 2022.	1	Gut Microbiota Metabolites in Major Depressive Disorder—Deep Insights into Their Pathophysiological Role and Potential Translational Applications.	Revisión Bibliográfica.	5.	NA.	Los autores recopilaron y analizaron los estudios existentes sobre como los metabolitos producidos por la microbiota intestinal están implicados en la fisiopatología del TDM. Se examinó rutas señaladoras, mecanismos posibles y aplicaciones traslacionales.	Se identificó múltiples metabolitos microbianos que podían cruzar la barrera hematoencefálica o modular el sistema nervioso central y estar implicados en el eje microbiota-intestino-cerebro. Alteraciones en la producción de AGCC, ácidos biliares secundarios, metabolitos del triptófano, aminoácidos y compuestos neuromoduladores observados en estudios de TDM. Se advierte de heterogeneidad alta en estudios existentes (diferencias

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							metodológicas, poblacionales, dieta, medicación).
Bharwani A. <i>et al.</i> The Canadian Journal of Psychiatry./ 2020.	36	Gut Microbiome Patterns Associated With Treatment Response in Patients With Major Depressive Disorder: Changements du microbiote intestinal associés à la réponse au traitement chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur.	Estudio observacional longitudinal.	2b	Pacientes con TDM (n = 15) no medicados al inicio seguidos durante 6 meses.	Se recogió muestras de heces antes del inicio del tratamiento y a los 3 y 6 meses posteriores. Se empleó la secuenciación de ARNr 16S para analizar el perfil de la comunidad microbiana intestinal. La gravedad de los síntomas se midió mediante el Inventario de Depresión de Beck.	Pacientes del grupo de respondedores exhibieron una mayor diversidad filogenética que los que no respondieron (<i>U</i> de Mann-Whitney = 5, <i>p</i> = 0,026). A los 3 meses, 35 Unidades Taxonómicas Operativas (OTU) fueron significativamente diferentes entre los grupos y a los 6 meses, 42 OTU fueron significativamente diferentes entre los que respondieron y los que no respondieron.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Dethloff F <i>et al.</i> / Frontiers in Psychiatry/ 2020.	37	Paroxetine Administration Affects Microbiota and Bile Acid Levels in Mice.	Estudio experimental preclínico.	4.	Ratones macho DBA/2J cepa de ratón "deprimida" con edades comprendidas entre las 8 y las 10 semanas de edad.	<p>Administración de Medicamentos (5 mg/kg de paroxetina cloruro de peso corporal)</p> <p>Prueba de Natación Forzada (FST).</p> <p>Recogida de heces y extracción de ADN y metabolitos. Análisis de ARNr 16S y Bioinformática (muestras se procesaron siguiendo el protocolo del Proyecto 16S del Microbioma Terrestre).</p> <p>Análisis de Metabolómica (Se analizaron extractos de pellets fecales de ratones tratados con</p>	<p>Diversidad alfa mostró una diversidad filogenética de Faith reducida y significativa en el grupo de tratamiento con paroxetina de 14 días. Las bacterias pertenecientes al filo Firmicutes se correlacionaron positivamente con el tiempo de afrontamiento activo en el FST y negativamente con los niveles de paroxetina. Las bacterias pertenecientes al filo Bacteroidetes se correlacionaron negativas con el tiempo de afrontamiento activo en el FST y positivas con los niveles de</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						PARO- (n = 17) y tratados con VEH (n = 17).	Paroxetina. La espectrometría de masas no dirigida mostro diferencias en el nivel primario y secundario de ácidos biliares.
Erdoğan Ç <i>et al.</i> /Turkish Journal of Psychiatry/ 2020.	38	Comparison of the Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action on Efficacy, Cognitive Functions and Side Effects.	Estudio observacional de cohorte prospectiva comparativa (no aleatorizado).	2b.	Pacientes ambulatorios con diagnóstico de depresión asignados a tratamiento con ISRS (30) o agomelatina (30).	Pacientes evaluados con la Escala de Depresión de Hamilton (SCID-I) y el Cuestionario Sociodemográfico el primer día de tratamiento. Para evaluar los efectos secundarios de los tratamientos, se evaluó a los pacientes durante la primera y la cuarta semana con la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D),	Los pacientes que tomaban ISRS mostraron una mejor respuesta al tratamiento y tasas de remisión al final del primer mes. Los ISRS causaron más efectos secundarios autonómicos y sexuales en comparación con la agomelatina. No se observaron diferencias entre los efectos de ambos medicamentos sobre la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						la Escala de Probabilidad de Suicidio (SPS), la Escala de Conducta Impulsiva UPSS, la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), la Escala de Calificación de Efectos Secundarios UKU, y las pruebas de Stroop y Trail Making para las funciones cognitivas.	impulsividad, el patrón de sueño y la tendencia suicida.
Siopi <i>et al</i> /Mol Psychiatry/ 2023.		Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like	Estudio experimental preclínico.	4.	Ratones adultos macho C57BL/6j vs ratones sanos control.	Estrés crónico leve impredecible (UCMS) Trasplante de microbiota fecal. Vagotomía subdiafragmática.	Activación del nervio vago, induciendo cambios en vías de neurotransmisión de serotonina y dopamina en tronco encefálico e hipocampo. Déficits inmediatos y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		behaviors in mice.				Evaluación conductual (Pruebas: preferencia de sacarosa, campo abierto, laberinto elevado más, natación forzada). Neurogénesis y plasticidad neuronal (marcadores DCX, Ki67, BDNF). Marcadores neuro inflamación. Analisis microbiota mediante secuenciación gen 16S rRNA.	persistentes en la neurogénesis del hipocampo adulto, induce a respuestas neuro inflamatorias, lo cual se asocia finalmente con los estados depresivos arraigados en ratones receptores. La vagotomía sufra diafragmática mejora dichas alteraciones.
Zhang J <i>et al.</i> / Translational Psychiatry/ 2020.		A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal	Estudio experimental preclínico.	4.	Cuarenta ratones macho adultos C57BL/6 divididos en cuatro grupos. Ratones que recibieron solución salina sin operación de vagotomía, ratones que recibieron	Vagotomía subdiafragmática. Ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA). Western blot. Recogida de muestras fecales y análisis de ARNr 16S.	La administración de LPS produce un fenotipo similar a la depresión, aumenta el peso del bazo, desencadena inflamación, regula a la baja las proteínas sinápticas en el mPFC y conduce a una

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration.			solución salina con SDV, ratones que recibieron LPS sin vagotomía, ratones que recibieron LPS con SDV.		composición anormal de la microbiota intestinal a través del nervio vago subdiafragmático. Es probable que el nervio vago desempeñe un papel crucial en el eje cerebro–intestino–microbiota.
Martinez S <i>et al.</i> / Integr. Neurociencia/ 2023.		Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle.	Revisión Bibliografica.	5.	NA.	Se realiza una búsqueda y selección de literatura publicada, sintetizando mecanismos, asociaciones, se enfocan en integrar resultados de múltiples publicaciones (ensayos clínicos, estudios observaciones y modelos animales).	Evidenciar cómo la microbiota intestinal y el sistema inmunitario influyen en la enfermedad mental, especialmente en la depresión. Se centra en el mecanismo de comunicación entre el intestino y el cerebro y el impacto en el desarrollo de la neuro inflamación que contribuye al desarrollo del

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							TDM.
Liu P <i>et al</i> /Nat Commun/2024		Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression.	Estudio mixto de corte traslacional.	4.	Estudio clínico: 85 participantes con TDM de 18 a 55 años, 85 controles sanos. Estudio con animales: Los ratones macho C57BL/6 J (<i>n</i> = 44).	Muestras fecales. Analisis de la composición microbiana mediante secuenciación de ARNr 16S. Marcadores inflamatorios y de permeabilidad mediante ELISA. Análisis metabolómico dirigido de SCFAs en plasma. Modelo murino para la depresión inflamatoria por medio de TMF. Intervención probiótica.	Depresión inflamatoria muestra un aumento de <i>Bacteroides</i> y un menor <i>Clostridium</i> , aumento en especies productoras de SCFA con metabolismo anormal de butanoato. La microbiota intestinal del grupo de depresión inflamatoria, aumento de factores inflamatorios periféricos y centrales permeabilidad mucosa intestinal en ratones receptores con comportamientos depresivos y similares a la ansiedad.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Administración de <i>Clostridium butyricum</i> normaliza la microbiota intestinal.
Bertollo A, <i>et al.</i> / Front Neurosci. /2025.		Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression.	Revisión Bibliografica.	5.	NA.	Revisión de la literatura científica enfocada en las interacciones biológicas entre el eje HPA, y el eje intestino -cerebro en el contexto del TDM. Los autores recopilaron hallazgos de estudios publicados previamente para sintetizar conocimiento actual sobre mecanismos fisiopatológicos.	El eje HPA regula la respuesta al estrés del cuerpo, y el estrés crónico puede provocar una sobre activación del eje HPA, lo que resulta en niveles elevados de cortisol que contribuyen al daño neuronal, especialmente en regiones como el hipocampo y la corteza prefrontal, ambas implicadas en la regulación del estado de ánimo y trastornos mentales.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Wu J <i>et al.</i> / General Psychiatry/ 2021.		CUMS and dexamethasone induce depression-like phenotypes in mice by differentially altering gut microbiota and triggering macroglia activation.	Estudio experimental pre clinico.	4.	Ratones C57/BL6 hembras de entre 4 y 6 semanas (14–16 g). Se dividió aleatoriamente en grupo control (CON) (n=10), grupo de estrés leve inesperado crónico (CUMS) (n=15) y grupo de dexametasona (DEX) (n=15).	Modelos de depresión (Disfunción del eje HPA en ratones hembra por la alimentación gavage con 2 mg/kg de DEX y modelo inducido por CUMS). Pruebas de comportamiento; prueba de preferencia de sacarosa (SPT), prueba de campo abierto (OFT), la prueba elevada más laberinto (EPM), la prueba de suspensión de cola (TST) y la prueba de natación forzada (FST). Kit de ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA). Analisis Western blot, Analisis de	Cambios en la diversidad microbiota intestinal, la integridad intestinal y la neuro inflamación cerebral contribuyen a la depresión inducida por el CUMS, mientras que los patobiontes y la inmunosupresión excesiva con sinapsis neuronales dañadas son la base de la depresión inducida por DEX.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						microbiota fecal mediante secuenciación del gen ADNr 16S, análisis diversidad alfa y beta.	
Mhanna A, <i>et al.</i> 2024.		The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review.	Revisión Bibliográfica.	5.	NA.	Los autores desarrollaron una revisión bibliográfica sobre la literatura científica existente con el objetivo de abordar las evidencias disponibles sobre la microbiota intestinal y la síntesis de NT claves y su asociación con enfermedades neuropsiquiátricas.	Conexión bidireccional entre el intestino y el cerebro llamada eje intestino-cerebro, y estas conexiones se forman a través de vías inmunológicas, neuronales y neuroendocrinas. La microbiota intestinal modula la síntesis y el funcionamiento de los neurotransmisores.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Hu X <i>et al</i> / Transl Psychiatry /2023.		Changes of gut microbiota reflect the severity of major depressive disorder: a cross sectional study	Estudio observacional transversal	2b	Pacientes con TDM (138) y Controles sanos (155) entre los pacientes con TDM se dividieron en leve (24) moderada (72) y severa (42) según la escala HAMD-17.	Análisis metagenómico de muestras fecales (Extracción de ADN fecal). Control de calidad de secuencias en bruto y análisis de datos. Análisis de datos de metagenomas (Para evaluar las especies de microbiota intestinal de pacientes con TDM, cada gen fue asignado a la taxonomía con mayor puntuación basada en una base de datos unificada. El conjunto de genes no redundantes se alineó con la base de datos KEGG con un corte de valores e de 1×10^{-5}).	Se encontró que la diversidad microbiana estaba estrechamente relacionada con la gravedad del TDM. En comparación con los HC, la abundancia de <i>Bacteroides</i> aumentó significativamente tanto en el TDM moderado como en el grave, mientras que <i>Ruminococcus</i> y <i>Eubacterium</i> se agotaron principalmente en el grupo grave. Además, se identificó 99 especies de bacterias específicas de la gravedad de la depresión.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>Biomarcador combinado para subgrupos de TDM (Se seleccionaron bacterias de alta abundancia relativa para el siguiente análisis a nivel de especie). Construcción de la red de coocurrencia de bacterias intestinales (datos de abundancia del metagenoma, se utilizó el algoritmo de correlaciones dispersas para datos composicionales (SparCC).</p>	

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Lin S, <i>et al.</i> / Transl Psychiatry/ 2025.		Dysbiosis and depression: A study of gut microbiota alterations and functional pathways in antidepressant-naïve mood disorder patients.	Estudio observacional transversal.	2b.	106 pacientes con depresión ingenua a antidepressivos y 151 controles sanos.	Extracción de ADN de heces y secuenciación de ARNr 16S. Índice de disbiosis depresiva (DDI). Análisis estadístico. (diversidad de Shannon, la diversidad filogenética de Faith, características observadas, la distancia de Bray-Curtis y la distancia UniFrac no ponderada, análisis de permutación de la varianza (PERMANOVA),	Diversidad alfa significativamente menor y una diversidad beta distinta en pacientes depresivos. Se identificaron once taxones con abundancia diferencial. En la relación entre sí de las bacterias dominantes. Se identificó que el número de relaciones significativas era distinto entre los casos y controles.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						MaAsLin2).	<i>Dialister</i> se relaciona negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos. Niveles bajos de vías de producción de energía.
Sun N, <i>et al</i> / Psychiatry Clin. Neurosci/ 2022.		Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis.	Estudio observacional de caso control.	3b.	31 pacientes con TDM y 29 controles sanos.	Recogida de muestras fecales, secuenciación del gen 16S rRNA y análisis de datos bioinformáticos.	El análisis de diversidad α encontró que el índice de uniformidad de Simpson y Pielou era mucho más alto en los HC que en los pacientes con TDM. La β -diversidad de ambos grupos fue diferenciada por análisis de escalado multidimensional no métrico.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Shen Y <i>et al.</i> / Scientific reports/ 2021.		The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment.	Estudio observacional longitudinal	2b.	60 sujetos locales, incluidos 30 pacientes deprimidos y 30 normales,	<p>Recogida de muestras (Se obtuvieron muestras fecales de los sujetos inscritos)</p> <p>Todos los pacientes con depresión recibieron tratamiento individualizado con escitalopram. La dosis inicial de escitalopram fue de 5 mg/día desde el día 1 hasta el día 7 y aumentó a 10 mg/día desde el día 8.</p> <p>Amplificación de ARNr 16S en la región V3-V4 y secuenciación de Illumina y análisis de bioinformática.</p>	<p>El índice de diversidad alfa fue mayor en pacientes con TDM antes del tratamiento y se redujo tras el tratamiento con escitalopram, asemejándose al grupo de control. La composición taxonómica mostró alteraciones en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes en los tres grupos. Algunos géneros como <i>Bacteroides</i> y <i>Faecalibacterium</i> variaron significativamente bajo el tratamiento.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Hoisington, <i>et al.</i> / J Neuropsychiatry Clin Neurosci/ 2024.		Longitudinal Influence of Prescribed Antidepressants on Fecal and Oral Microbiomes Among Veterans With Major Depressive Disorder.	Estudio observacional longitudinal.	2b.	10 pacientes del ensayo clínico pragmático Precision Medicine in Mental Health Care (PRIME Care)	Extrajo ADN de muestras de microbioma fecal y oral, Gen marcador 16S rRNA fue amplificado y secuenciado en una máquina Illumina MiSeq. Software QIIME 2 y R.	Se asoció con cambios hacia <i>Bacteroides</i> siendo menos abundantes. y <i>Blautia</i> , <i>Pseudomonas</i> o <i>Faecali bacterium</i> más abundantes.
Bloemendaal M, <i>et al.</i> / PREPRINT.		The effect of SSRI/SNRI treatment on the gut	Estudio observacional transversal.	2b.	Adultos con diagnóstico de TDM reclutados en dos cohortes independientes	Muestras fecales de participantes del MACS en casa. La extracción de ADN se dirigió a	El uso de ISRS se asoció consistentemente con una disminución en la abundancia de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
/2026.		microbiota of patients with major depressive disorder.			(MACS y MIND-Set) (pacientes medicados, no medicados y controles sanos).	las regiones V1-V2 del gen 16S rRN.	<i>Clostridium</i> sensu stricto 1. Este efecto fue específico del tratamiento con ISRS y no se observó con otros medicamentos psicotrópicos.
Wang Y, et al. / Microbiome/ 2023.		Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder.	Estudio de cohort prospectivo longitudinal.	2b.	276 individuos (de 18 a 65 años), incluyendo 166 HC y 110 pacientes con TDM divididos en controles sanos, remitente y no remitente.	Perfilado taxonómico. Datos metagenómicos.	Se demuestra que además de la composición de la microbiota intestinal en sí, la presencia de genes de esporulación en la línea inicial lo que podía predecir la probabilidad de remisión clínica tras el tratamiento con escitalopram.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Liu R. <i>et al.</i> / Brain Behav Immun/ 2020.		Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults.	Estudio observacional comparativo de casos y controles	3b	Adultos jóvenes estadounidenses, comparando 43 participantes con trastorno depresivo mayor (TDM) y 47 controles sanos.	Las muestras fecales se almacenaron a -80 °C hasta que se recogieron todas, los amplicones de las regiones hipervariables V4 del gen 16S rRNA se generaron de acuerdo con el Earth Microbiome Protocol. Secuenciación (se generó amplicones de las regiones hipervariables V4 del gen 16S rRNA según el Protocolo del Microbioma Terrestre). Análisis de datos del microbioma. Citocinas inflamatorias séricas (kit LegendPlex Human Inflammation	Los participantes con TDM tenían niveles más bajos de Firmicutes y niveles más altos de Bacteroidetes, con tendencias similares en los niveles de clase (<i>Clostridia</i> y <i>Bacteroidia</i>) y orden (<i>Clostridiales</i> y <i>Bacteroidales</i>). A nivel de género, el grupo con TDM tenía niveles más bajos de <i>Faecalibacterium</i> y otros miembros relacionados de la familia Ruminococcaceae, que también se redujeron en relación con los controles sanos. Además, la clase Gammaproteobacteria y el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Panel 1).	género <i>Flavonifractor</i> se enriquecieron en los participantes con TDM.
Caso J. <i>et al</i> /. Transl Psychiatry. / 2021		Estudio observacional comparativo en humanos.	Gut microbiota, innate immune pathways, and inflammatory control mechanisms in patients with major depressive disorder	2b	Pacientes con TDM, tanto hombres como mujeres: 46 con TDM activo (TDM-a) y 22 en remisión o con síntomas leves (TDM-r). También se reclutaron 45 controles sanos (CS).	Análisis metataxonómico de las muestras fecales. Recogida de muestras y extracción de ADN. Amplificación y secuenciación por PCR. Los amplicones del gen rDNA 16S se amplificaron siguiendo el protocolo Illumina. Determinaciones bioquímicas en células mononucleares plasmáticas y de sangre periférica	La expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico fue mayor en los pacientes con TDM en comparación con los CS, y que los niveles de estrés oxidativo fueron mayores en el grupo con TDM-a. Además, el lipopolisacárido (un marcador indirecto de translocación bacteriana) fue mayor en los pacientes con TDM-a en

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						(PBM). Evaluación de la calidad y taxonomía y Análisis bioinformático.	comparación con los otros grupos. En pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), se observó una alteración en la abundancia relativa de géneros bacterianos: <i>Bilophila</i> (2 veces mayor) y <i>Alistipes</i> (1,5 veces mayor), mientras que <i>Anaerostipes</i> (1,5 veces mayor) y <i>Dialister</i> (15 veces menor) se encontraban en menor cantidad en comparación con los controles sanos (CS).
Yang J. <i>et al.</i> / Sci Adv /2020.		Landscapes of bacterial and	Estudio observacional	2b.	311 personas (entre 18 y 65 años), incluyendo 155 HC y	Análisis metagenómico de muestras fecales. El ADN	Los pacientes con TDM se caracterizaron principalmente por

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders.	comparativo en humanos.		156 pacientes con TDM.	<p>genómico total de muestras fecales se extrajo utilizando el Kit de ADN de Suelo E.Z.N.A.</p> <p>Comparaciones de perfiles de metabolitos fecales. GC-MS (Agilent 7890A/5975C) se utilizó para comparar las firmas de metabolitos fecales de sujetos con TDM y HC.</p> <p>Panel marcador combinatorio para MDM. Sobre la base de las firmas bacterianas, virales y metabólicas del TDM, se utilizó un método de validación cruzada de cinco vías para simplificar y optimizar el</p>	<p>una mayor abundancia del género <i>Bacteroides</i> y una menor abundancia de los géneros <i>Blautia</i> y <i>Eubacterium</i>.</p> <p>Estas alteraciones ómicas multinivel generaron una red de coexpresión característica del TDM. Los genes microbianos y los metabolitos fecales alterados se relacionaron consistentemente con el metabolismo de aminoácidos (GABA, fenilalanina y triptófano).</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>panel combinatorio de biomarcadores.</p> <p>Construcción de la red de interacción de bacterias intestinales y fagos y estadísticas demográficas.</p>	
Jiang Y. <i>et al.</i> /Transl Psychiatry/		The role of gut microbiota and metabolomic	Estudio observacional comparativo en	2b.	126 pacientes. Los pacientes recibieron tratamiento con ISRS y se clasificaron en	Se analizó la microbiota intestinal y la metabolómica de un total de 126 pacientes. Los pacientes	El estudio encontró diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
2024.		pathways in modulating the efficacy of SSRIs for major depressive disorder.	humanos.		grupos de respondedores y no respondedores según los cambios en sus puntuaciones en la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HAMD-17) antes y después del tratamiento.	<p>recibieron tratamiento con ISRS citalopram (20-40 mg/día), paroxetina (20-40 mg/día) y fluoxetina (20-40 mg/día). Recogida de muestras fecales, Secuenciación del gen 16S rRNA (el ADN total de las heces se extrajo utilizando el kit de extracción de ADN QIAGEN).</p> <p>Análisis metabolómico dirigido (los metabolitos en muestras fecales se analizaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-EM)).</p>	grupos respondedores y resistentes. Taxones específicos, como <i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Faecalibacterium</i> , fueron más abundantes en el grupo respondedor. El modelo de aprendizaje automático indicó que la microbiota intestinal y sus metabolitos son biomarcadores potenciales para predecir la eficacia de los ISRS.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Dong Z, et al/ Front. Neurosci/2022.		Gut microbiome: A potential indicator for predicting treatment outcomes in major depressive disorder.	Estudio observacional longitudinal.	2b.	Pacientes con TDM en el primer episodio y controles sanos.	Tratamiento (intervención de 8 semanas con un tipo de ISRS citalopram, escitalopram o paroxetina). Recogida y análisis de suero de la concentración de fármacos en sangre. Análisis de secuenciación del gen 16S rRNA. Cromatografía de gases-análisis por espectrometría de masas. Bioinformática y análisis estadístico.	La microbiota intestinal del grupo no respondedor se caracterizó principalmente por un aumento en abundancia relativa del filo Actinobacteria, las familias Christensenellaceae y Eggerthellaceae, y los géneros <i>Adlercreutzia</i> y <i>Christensenellaceae R7</i> en comparación con el grupo respondedor. Eggerthellaceae y <i>Adlercreutzia</i> mostraron fuertes relaciones de co-ocurrencia con

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							ciertos metabolitos.
Brown L <i>et al.</i> / Journal Personalized of Medicine/ 2023.		Pharmacomicrobiom ics of Antidepressants in Depression: A Systematic Review.	Revisión sistemática de estudios cohorte.	2a	Sujetos incluidos en los estudios analizados dentro de la revisión (estudios en humanos incluidos y modelos de animales de depresión (estudios preclínicos), Así mismo se incluyó diversos estudios donde las poblaciones consistían en: pacientes con TDM que recibían tratamiento antidepresivo (sertralina, fluoxetina). Comparación con	Se incluyó 28 estudios (21 en animales y 7 en humanos) se utilizaron estudios en bases de datos como PubMed, Scopus, y Web of Science hasta el 2023. Se excluyó artículos de revisión, estudios in vitro, o aquellos sin información sobre microbiota o relación directa con antidepresivos. La evaluación de sesgo se realizó en herramientas como: SYRCLE y ROBINS-I.	En modelos animales la fluoxetina y el escitalopram aumentó los géneros <i>Bacteroides</i> y <i>Lactobacillus</i> y disminuyó <i>Clostridium</i> y <i>Prevotella</i> . Pacientes con TDM, en respondedores mostró mayor abundancia de <i>Faecalibacterium</i> y <i>Roseburia</i> al inicio, mientras los no respondedores presentaron menor diversidad alfa y más <i>Bacteroides</i> . Tras tratamiento la microbiota de respondedores se acercó más a la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					controles sanos o respondedores o no respondedores del tratamiento.		de controles sanos.
Rukavishnikov G. et al. /Frontiers/ 2023.		Antimicrobial activity of antidepressants on normal gut microbiota: Results of the <i>in vitro</i> study.	Estudio experimental <i>in vitro</i> .	4	Especies de microorganismos que representan la microbiota intestinal normal: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923, <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922, <i>Candida albicans</i> ATCC 24433, <i>Bifidobacterium</i> 791, <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212, <i>Lactobacillus</i>	Los microorganismos se cultivaron en caldo de Schaedler (HiMedia) en condiciones aeróbicas/anaeróbicas. Los principios activos de todos los antidepressivos estudiados (fluvoxamina, fluoxetina, escitalopram, duloxetina, venlafaxina, mirtazapina) se extrajeron de preparados molidos mediante dimetilsulfóxido y se	Todos los antidepressivos tuvieron un efecto inhibitor sobre el crecimiento de todos los microorganismos estudiados. La fluvoxamina y la venlafaxina tuvieron el menor efecto sobre la actividad de crecimiento de todos los microorganismos estudiados. La fluoxetina mostró un efecto pronunciado sobre la actividad de crecimiento contra <i>E. coli</i> , <i>E.</i>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					<i>rhamnosus</i> ATCC 53103.	centrifugaron. Cada solución de antidepresivos se agregó a un caldo de Schaedler que contenía una determinada cepa de microorganismo y se diluyó a concentraciones finales: 200 µg / ml, 500 µg / ml y 700 µg / ml.	<i>feacalis</i> , <i>S. aureus</i> y el menor efecto contra <i>C. albicans</i> . El escitalopram tuvo un mayor efecto sobre la tasa de crecimiento de <i>E. coli</i> , <i>E. feacalis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , y <i>C. albicans</i> .
Knudsen <i>et al.</i> / Brain and Behavior/ 2021.		Gut microbiota variations in patients diagnosed with major depressive disorder-A systematic review/ Brain and Behavior Forward Series/	Revisión sistemática de estudios de cohorte.	2a	Pacientes diagnosticados de TDM frente a grupo de control de individuos no deprimidos.	Se realizó búsquedas en bases de datos PubMed, Embase (Ovid) y PsycINFO (Ovid). xploraron todos los campos (incluido el título y el resumen) para garantizar la integridad de la búsqueda bibliográfica. Se extrajeron datos demográficos y clínicos de los	Cuatro estudios encontraron una alfa diversidad reducida en pacientes con TDM, mientras que las composiciones de la microbiota intestinal se agruparon por separado según la beta diversidad entre pacientes y controles en doce estudios. Además, hubo un

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		2021.				grupos de pacientes y controles. El procesamiento y análisis de muestras se centró en los métodos aplicados para analizar la comunidad bacteriana: condiciones de almacenamiento fecal, proceso de extracción de ADN, elección de cebadores y plataformas para secuenciación de ADN.	aumento en la abundancia relativa de <i>Eggerthella</i> , <i>Atopobium</i> y <i>Bifidobacterium</i> y una disminución de la abundancia relativa de <i>Faecalibacterium</i> en pacientes con TDM en comparación con los controles sanos.
Zhang W <i>et al.</i> / Transl Psychiatry / 2021.		Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota	Estudio experimental preclínico.	4.	Ratas macho Sprague-Dawley adultas libres de patógenos (180-220 g). 48 ratas se dividieron aleatoriamente en dos grupos: control sano	Estrés leve crónico impredecible (CUMS). Pruebas de comportamiento Perfilado de la microbiota intestinal mediante secuenciación	La administración de Amitriptilina y Fluoxetina revirtió parte del perfil y las funciones de la microbiota intestinal, en línea con los efectos antidepresivos. En

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress.			(HC; $n = 12$) y CUMS ($n = 36$). Las ratas restantes se dividieron: grupo modelo CUMS (6) tratamiento con Amitriptilina (6) y Fluoxetina (7).	del gen 16S rRNA. Análisis metagenómico de escopeta de muestras fecales (extractos de ADN de las muestras representativas a un análisis de secuenciación metagenómica intensiva en una plataforma Illumina HiSeq 4000 utilizando el Kit de Clúster HiSeq 4000 PE y los Kits HiSeq 4000 SBS). Análisis de redes	particular, ambos tratamientos antidepresivos condujeron a una abundancia alterada de Porphyromonadaceae, Bacteroides, Parabacteroides y Alistipes. Los tratamientos con Amitriptilina y Fluoxetina modularon aún más la abundancia de varios genes de resistencia a los antibióticos (ARG) y potencialmente redujeron el metabolismo de los carbohidratos en ratas CUMS.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Dong, H. <i>et al.</i> / Ann Gen Psychiatry/ 2023.		16S rRNA gene sequencing reveals the effect of fluoxetine on gut microbiota in chronic unpredictable stress-induced depressive-like rats.	Estudio experimental preclínico	4	Cuarenta ratas macho Sprague-Dawley (SD) (8-10 semanas de edad, 210-270 g). Se asignaron a cuatro grupos siguientes: Control; Grupo control + FLX, Grupo modelo de depresión y grupo CUMS + FLX.	Las ratas control recibieron FLX crónico (1 mg/kg por día, ip.) durante 28 días, las ratas fueron expuestas crónicamente a factores estresantes leves impredecibles durante 28 días. Se recogieron muestras de heces frescas de ratas individuales y se almacenaron a -80 °C antes del análisis de la microbiota intestinal.	La administración crónica de FLX mejoró débilmente los comportamientos depresivos en ratas. La secuenciación del gen 16S rRNA en heces de rata mostró que CUMS aumentó la abundancia relativa de Firmicutes (60,31% vs. 48,09% en Control, $p < 0,05$) y el género <i>Lactobacillus</i> (21,06% vs. 6,82% en Control, $p < 0,05$); FLX y CUMS aumentaron la clase Bacilos (20,00% ~ 24,08% vs. 10,31% en el control, $p < 0,05$). Tanto CUMS como FLX cambiaron la composición de la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							microbiota intestinal en ratas. FLX y CUMS regulaban claramente la microbiota intestinal en ratas deprimidas.
Varesi A./ Pharmacol Res/ 2023.		The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches.	Referencia Bibliográfica.	5.	NA.	Consiste en una búsqueda, selección y síntesis de artículos científicos más relevantes que abordan la relación entre la microbiota intestinal- eje intestino- cerebro y trastornos depresivos, así también analizar cómo la microbiota puede influir en la fisiopatología de la depresión y cómo los antidepresivos pueden modular la microbiota, así como	Los autores concluyen que existe una interacción direccional entre intestino (microbiota) y el cerebro (eje microbiota-intestino-cerebro) lo cual parece desempeña un papel importante en la depresión. En personas con depresión se observa disbiosis, mayor permeabilidad intestinal, activación inmune/ neuro inflamación y alteración en metabolitos alteración de los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						diversas intervenciones.	metabolitos de la microbiota que podrían afectar la función cerebral.
Zhong Q. <i>et al.</i> /Front. Cell. Infect. Microbiol. /2022.		Differential Gut Microbiota Compositions Related With the Severity of Major Depressive Disorder.	Estudio observacional comparativo en humanos.	2b	Se incluyeron 131 pacientes en controles sanos y 130 pacientes con TDM.	21 pacientes con TDM que recibieron antidepresivos (principalmente citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina) durante 1 mes antes de las recogidas de muestras. En el grupo de TDM, 78 pacientes con puntuación de la Escala de Valoración de Depresión de Hamilton (HDRS). Lecturas brutas de secuenciación del gen 16S rRNA utilizando la plataforma Illumina MiSeq	Se identificaron treinta y seis y 27 géneros diferenciales en pacientes con TDM moderado y grave, respectivamente. Los géneros diferenciales en pacientes con TDM moderado y grave pertenecían principalmente a (Firmicutes, Actinobacteriota y Bacteroidota) y dos filos (Firmicutes y Bacteroidota), respectivamente. Se identificó una red covariante específica del filo Actinobacteriota en pacientes con

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						PE300/plataforma NovaSeq PE250 (Illumina, San Diego, EE. UU.),	TDM moderado. Además, cinco géneros (<i>Collinsella</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Flavonifractor</i>) de los géneros diferenciales compartidos por dos grupos de TDM tuvieron una eficacia razonable en el diagnóstico de TDM a partir de HC (AUC = 0,786).
Fontana A. <i>et al.</i> /Biomedicines. /2020.		Exploring the Role of Gut Microbiota in Major Depressive Disorder and in Treatment	Estudio observacional transversal.	2b	Pacientes con TDM y controles sanos (CS). El grupo de pacientes con TDM caracterizados como resistentes al tratamiento (TR)	Se recogieron muestras de heces de 34 pacientes con TDM (8 TR, 19 R y 7 sin tratamiento) y 20 CS. La microbiota se caracterizó mediante el enfoque	Se identificaron diferencias estadísticamente significativas para las familias Paenibacillaceae y Flavobacteriaceae, para el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Resistance to Antidepressants.			o respondedores (R) a los antidepresivos.	metagenómico 16S. Se aplicó un algoritmo de análisis de regresión logística penalizada para identificar las poblaciones bacterianas que mejor discriminan los grupos diagnósticos.	género <i>Fenollaria</i> y las especies <i>Flintibacter butyricus</i> , <i>Christensenella timonensis</i> y <i>Eisenbergiella massiliensis</i> , entre otras. Los filos Proteobacteria, Tenericutes y la familia Peptostreptococcaceae fueron más abundantes en TR, mientras que el filo Actinobacteria se enriqueció en pacientes R.
Nanthakumaran S. et al./ Cureus/ 2020.	72.	The Gut-Brain Axis and Its Role in Depression.	Revisión bibliográfica.	5.	NA.	Recopilación y análisis crítico de estudios previos sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y su	Existe una comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						implicación en la depresión, incluyendo la conexión vía nervio vago, neurotransmisores, metabolismo del triptófano y efectos de antidepresivos sobre la microbiota.	central, que se han identificado marcadores microbianos consistentes en heces de personas con depresión y que los ISRS podrían depender del nervio vago para ejercer sus efectos. Se plantea que la microbiota intestinal tiene un papel relevante en la fisiopatología de la depresión, que ciertos perfiles microbianos podrían emplearse como biomarcadores de severidad o respuesta, pero se advierte que la investigación está en una fase temprana, con evidencia

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							heterogénea y necesidad de estudios clínicos longitudinales mejor diseñados para establecer causalidad.
Schaub AC <i>et al.</i> / Transl Psychiatry / 2022.		Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial.	Ensayo clínico aleatorizado individual.	1b.	Pacientes con episodios depresivos actuales (F31.3-F34 según los criterios de la CIE-10). Pacientes fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos de estudio y evaluados en tres momentos distintos antes de la intervención, inmediatamente después y de nuevo cuatro semanas después de la	Pacientes tomaron un suplemento probiótico, que contenía ocho cepas diferentes. Secuenciación y procesamiento de datos de microbiota (muestras de heces, hasta la extracción de ADN). Enterotipado (Los perfiles bacterianos de 16S rRNA se colapsaron a nivel de género e integraron junto con la cohorte belga del Proyecto de Flora	Los probióticos mantuvieron la diversidad microbiana y aumentaron la abundancia del género <i>Lactobacillus</i> , lo que indica la efectividad de los probióticos para aumentar taxones específicos. El aumento de <i>Lactobacillus</i> se asoció con una disminución de los síntomas depresivos en el grupo de probióticos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					intervención.	Intestinal Flamenca (FGFP)). Estructura y función cerebral (para revelar cambios estructurales en el cerebro debido a la intervención probiótica, se realizó una morfometría basada en vóxeles utilizando el Computational Anatomy Toolbox).	
Knudsen, J.K. <i>et al. / Sci Rep/</i>		Faecal microbiota transplantation from	Experimental preclínico	4	Pacientes con diagnóstico clínico de TDM y controles	Recolección de heces de donantes humanos con MDD y de controles	No se observaron diferencias de comportamiento en las ratas FSL.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
2021.		patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour	traslacional		sanos y ratas macho de líneas Flinders Sensitive Line (FSL) y Flinders Resistan Line (FRL) modelos de susceptibilidad y resistencia a depresión respectivamente	sanos; estas muestras fueron procesadas y trasplantadas a ratas receptoras de líneas FSL y FRL. Pruebas de comportamiento (test de natación forzada (forced swim test) para medir inmovilización, lucha/escape, etc. Composición de la microbiota intestinal de las ratas receptoras mediante secuenciación del gen 16S rRNA, tanto antes como después del trasplante, Medición de marcadores de permeabilidad intestinal (ejemplo:	En ratas FRL, el grupo TMF-Sanos mostró significativamente menos comportamiento similar a la depresión que el grupo TMF-TDM. Se encontró diferentes taxones entre las ratas TMF-TMD y las ratas FRL TMF-Sanos, que podrían atribuirse a los donantes. Cuatro taxones, tres de la familia Ruminococcaceae y del género Lachnospira, presentaron una abundancia relativa significativamente elevada en ratas FMT-MDD, mientras que el género <i>Coprococcus</i> se redujo.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						expresión de genes de unión de la mucosa) para evaluar efectos biológicos complementarios.	
Zhou, M. <i>et al.</i> / Microbiome/ 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.	Estudio mixto de corte traslacional	4	Adolescentes femeninas de 11 a 17 años, diagnosticadas con depresión según criterios DSM-V, sin tratamiento previo, así como un grupo de controles sanos equiparados en género y otros datos demográficos. Las hembras de ratón C57/6 J (3 semanas). Cepa bacteriana (<i>Roseburia intestinalis</i> . (Ri., DSMZ 14610)).	Se analizó las muestras fecales y de sangre mediante secuenciación de 16S rRNA y metabolómica dirigida para determinar la composición microbiana intestinal y los metabolitos derivados del triptófano. En la fase experimental se realizó trasplantes de microbiota fecal (FMT) desde pacientes humanos a ratones hembra C57BL/6J libres de gérmenes para observar efectos	En pacientes con depresión se encontró disbiosis intestinal significativa, caracterizada por reducción de <i>Roseburia intestinalis</i> y otras bacterias productoras de butirato. Los ratones que recibieron microbiota de pacientes con depresión desarrollaron comportamientos depresivos, junto con alteraciones en neurotransmisores y metabolitos del triptófano similares a las

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						conductuales y metabólicos.	observadas en humanos.
Duan J. <i>et al.</i> / Transl Psychiatry. / 2021		Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment.	Estudio experimental preclínico.	4.	Ratones C57BL/6 machos adultos (de 4 a 6 semanas de edad).	Diseño experimental en el procedimiento CUMS. Con la excepción de los del grupo control, todos los animales fueron sometidos al protocolo de estrés leve de manera impredecible durante 8 semanas. Tras las primeras 4 semanas de exposición a un estrés leve, a los animales se les administró un ESC o un vehículo. Ensayos conductuales. El análisis conductual fue realizado por	La administración de escitalopram (ESC) incrementa la alfa-diversidad de la microbiota intestinal en el grupo tratado con ESC. Las firmas microbianas entre los grupos respondedores (R) y no respondedores (NR) fueron significativamente diferentes. El grupo R se caracterizó principalmente por una mayor abundancia relativa del género <i>Prevotellaceae_UCG-003</i> y una menor abundancia de las familias

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>individuos cegados a las condiciones experimentales.</p> <p>16S secuenciación y procesamiento de datos del gen rRNAS. Las muestras fecales de ratones se recogían inmediatamente después de defecar en un tubo estéril y se congelaban rápidamente con nitrógeno líquido. Cromatografía de gases-espectrometría de masas.</p>	<p><i>Ruminococcaceae</i> y <i>Lactobacillaceae</i> en comparación con el grupo NR.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Yin J. <i>et al.</i> / BMC Psychiatry. /2023		Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con metaanálisis.	1a.	Incluye datos combinados de 30 ensayos clínicos con pacientes adultos que tenían diagnóstico de MDD y fueron asignados a tratamiento con escitalopram o a otro antidepresivo, en contexto de terapia aguda.	Se realizó búsquedas en Medline/PubMed, EMBASE, la Biblioteca Cochrane, CINAHL y ClinicalTrials.gov. Se incluyó todos los ensayos controlados aleatorizados que comparaban escitalopram con cualquier otro antidepresivo en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Para los datos dicotómicos, se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95 %. Los datos continuos se analizaron mediante diferencias de medias estandarizadas (con IC	En este metaanálisis se incluyeron 30 estudios, de los cuales dieciséis compararon escitalopram con otro ISRS y catorce lo compararon con un antidepresivo más reciente. Se demostró que el escitalopram es significativamente más eficaz que el citalopram para lograr una respuesta aguda (RR 0,67; IC del 95%: 0,50-0,87). Asimismo, el escitalopram fue más eficaz que el citalopram en términos de remisión.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						del 95 %) utilizando el modelo de efectos aleatorios.	
Feng T / Current Behavioral Neuroscience Reports/ 2020.		Inflammatory Pathways in Psychiatric Disorders: The case of Schizophrenia and Depression.	Revisión Bibliografica.	5.	NA.	Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica por medio de los avances recientes sobre el papel de las vías inflamatorias en la patogénesis de la depresión y la esquizofrenia, abordando el papel del sistema del complemento, la infiltración de células inmunitarias periféricas en el sistema nervioso central (SNC), el eje intestino-cerebro y la vía de la quinurenina en la depresión y la esquizofrenia.	La inflamación es una respuesta inmunitaria innata que puede desencadenarse por diversos factores, como patógenos, estrés y lesiones. En condiciones normales, la respuesta inflamatoria se aquieta tras la eliminación de patógenos y la reparación tisular. Sin embargo, una inflamación anormal a largo plazo o crónica puede tener efectos perjudiciales. Cada vez hay más evidencia que sugiere que la inflamación desregulada está

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							relacionada con la patogénesis de los trastornos neuropsiquiátricos.
Cao Y. <i>et al.</i> / BMC Psychiatry/ 2025.		Gut microbiota variations in depression and anxiety: a systematic review.	Revisión sistemática de estudios de casos y controles.	3a.	Se incluyó 24 artículos con diseño caso-control, la mayoría (20 estudios) realizados en China.	Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Embase y PsycINFO desde su inicio hasta el 12 de febrero de 2023. Se incluyeron estudios de casos y controles sobre las características de la microbiota intestinal en la depresión y la ansiedad. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Se llevó a cabo una	En cuanto a la composición de la microbiota intestinal, se observó que la depresión y la ansiedad se caracterizaron por un aumento de bacterias proinflamatorias y una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) antiinflamatorios. Específicamente, Actinobacteria, Proteobacteria, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae y Bifidobacteriaceae fueron más

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						síntesis cualitativa para evaluar la diversidad bacteriana (diversidad α y β) y las diferencias en la abundancia de taxones a nivel de filo, familia y género.	abundantes en el grupo con depresión, mientras que Firmicutes, Prevotellacea y Ruminococcaceae fueron menos abundantes.
Amirkhazadeh Z. <i>et al.</i> / Sec. Psychological Therapy and Psychosomatics /2020.		Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review.	Revisión sistemática de estudios de casos y controles.	3a	La población objetivo de este estudio fueron personas con depresión, síntomas depresivos o depresión mayor	Los artículos elegibles para esta revisión fueron artículos de investigación originales, estudios en humanos realizados en adultos, escritos o disponibles en inglés y publicados entre enero de 2000 y junio de 2019. Se excluyeron los manuscritos que consistían en cartas, capítulos de libros, revisiones, tesis. También se	A nivel de filo, se encontraron inconsistencias en la abundancia de Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. Sin embargo, se observó una alta abundancia de los filos Actinobacteria y Fusobacteriia en personas con depresión. A nivel de familia, se observó una alta abundancia de Actinomycineae,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>excluyeron los estudios de personas con depresión y otros trastornos crónicos o comórbidos, como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la anorexia nerviosa o el cáncer. Se realizó búsquedas en las bases de datos en línea PubMed, CINAHL, Psych Info y Scopus.</p>	<p>Coriobacterineae, Bifidobacteriaceae entre otras. Así como una baja abundancia de <i>Coprococcus</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Escherichia/Shigella</i>. Se requiere más investigación para poder traducir los hallazgos del microbioma en estrategias clínicas innovadoras.</p>