

# UNIVERSIDAD DE Belgrano

---

BUENOS AIRES - ARGENTINA

Facultad de Humanidades

“Explorando la posible relación entre la microbiota intestinal y la  
depresión”

Alumna: Margot Dorine Elyse Mercier

Carrera: Psicología

Matrícula: 402-21662

Tutora: Florencia Gregorio

Año: 2024

## **Agradecimientos**

---

A mi familia, les agradezco profundamente por su constante apoyo y comprensión a lo largo de este camino.

Su apoyo a la distancia ha sido mi mayor fortaleza en cada paso del trayecto.

A mi estimada tutora, Florencia Gregorio, quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su orientación experta y su dedicación en todo momento. Su guía ha sido fundamental para alcanzar este objetivo.

Y a todas las personas que han sido conscientes del esfuerzo y dedicación que ha implicado este logro, les agradezco por su comprensión y aliento.

Su reconocimiento significa mucho para mí y me impulsa a seguir adelante con determinación.

## Índice:

### Agradecimientos

1. Resumen	3
2. Palabras Clave	3
3. Introducción	4
3.a. Presentación del tema	4
3.b. Problema de Investigación	4
3.c. Pregunta de investigación	5
3.d. Relevancia de la temática	5
4. Objetivos Generales y específicos	6
5. Alcances y límites del trabajo	6
6. Antecedentes	7
7. Estado del arte	11
8. Marco teórico	15
8.1 Psiconeuroinmunoendocrinología	15
8.2 Trastorno depresivo	15
8.3 Sistema Nervioso	17
8.3.1 Neurotransmisores	18
8.3.1.1 GABA	18
8.3.1.2 Serotonina	18
8.4 Nervio Vago	18
8.5 Eje HPA	19
8.6 Microbiota intestinal	19
8.6.1 Barrera Hematoencefálica	20
8.6.2 Probióticos	20
9. Metodología	21
9.a. Procedimiento	21
9.b. Índice Comentado	21
Capítulo 1 - Impacto de estresores Ambientales en la Microbiota y Depresión	23
Capítulo 2 - Interacción del Sistema Nervioso Central y la microbiota Intestinal	25
Capítulo 3 - Abordajes Multidisciplinarios para la Depresión	28
10. Conclusiones	35
11. Referencias bibliográficas	39
12. Anexos	45

## 1. Resumen

El trastorno depresivo (TD) es una enfermedad incapacitante y prevalente, con una causa compleja y aún no completamente comprendida. Factores como el estrés, la dieta y la inflamación intestinal podrían influir en su desarrollo. Aunque los antidepresivos monoaminérgicos son la opción común de tratamiento, muchos pacientes no responden o sufren efectos secundarios. La hipótesis de una relación entre la microbiota intestinal y la depresión sugiere un nuevo enfoque terapéutico. Esta microbiota, que sintetiza neurotransmisores como la serotonina, tiene un impacto significativo en el estado de ánimo y la respuesta al estrés. Aproximadamente el 90% de la serotonina, clave en la regulación del ánimo, se produce en el intestino. Investigar esta relación puede ofrecer nuevas perspectivas para el tratamiento de la depresión, enfocándose en la modulación del eje intestino-cerebro y desarrollando terapias que promuevan la autorregulación emocional y la salud gastrointestinal como herramientas de recuperación.

## 2. Palabras clave:

SNC- Disbiosis - Microbiota intestinal - Trastorno depresivo - GABA - Serotonina - Triptofano  
- Nervios Vago - Inflamación - Cortisol - Estrés - Eje HPA - Eje Intestino-Cerebro.

## **3. Introducción**

### **3.a. Presentación del tema**

La depresión es una enfermedad que altera la vida de quienes la padecen, y, actualmente, es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo dando cuenta de un incremento en la prevalencia de la enfermedad. Siguiendo el trabajo de Kessler et.al (2005), el trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno psiquiátrico complejo cuya causa se desconoce y que puede afectar a aproximadamente el 20% de la población en algún momento de su ciclo vital. Es por esto que resulta primordial continuar investigando distintas alternativas para paliar los TD e investigar sus posibles causas.

Consideramos que existen una serie de factores que podrían aumentar el riesgo de desarrollar depresión y podrían tener relación con la inflamación intestinal; estos incluyen factores estresantes psicosociales, una mala alimentación, la inactividad física, la obesidad y/o el sobrepeso, el consumo de tabaco, el sueño, entre otros factores que guardan una estrecha relación con el ambiente y contexto en el que se desarrollan los seres humanos.

Si bien el estudio del eje microbioma intestinal-cerebro está revolucionando nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a los trastornos del sistema nervioso como la depresión y las nuevas herramientas desarrolladas en el ámbito de la investigación sobre la microbiota ha tenido un salto significativo y han permitido a los investigadores entender mejor la estructura y funcionamiento de esta comunidad bacteriana, los resultados encontrados no están totalmente claros o comprendidos.

### **3.b. Problema de Investigación**

Consideramos que las personas que padecen trastorno depresivo podrían llegar a presentar dificultades para lograr una recuperación y estabilidad a largo plazo siguiendo un tratamiento psicofarmacológico y/o terapias convencionales. "Alrededor del 30% de los pacientes con TDM no responden a los antidepresivos monoaminérgicos" (Berlim & Turecki, 2007). "Se observa de modo frecuente que cuando los antidepresivos comienzan a ser efectivos, los efectos secundarios asociados con ellos hacen que aproximadamente entre el 15 y el 30 % de los pacientes suspendan su uso" (Gartlehner et al., 2005)

Por dicha razón, y, teniendo en cuenta las últimas investigaciones que se han realizado entorno a la microbiota intestinal, y, los beneficios de los probióticos para el equilibrio de esta misma, la depresión estaría vinculada por el eje Microbiota-intestinal-cerebro, por lo que podríamos llegar a evaluar una posible alternativa de tratamiento desde una perspectiva o visión multidisciplinar. Dicho enfoque se aleja del paradigma hegemónico y considera al individuo desde una nueva visión holística donde mente y cuerpo se entrelazan y conviven manteniendo un equilibrio cuando ambos se encuentran en buena salud. Teniendo en cuenta esta visión, es posible que los estudios sobre la microbiota intestinal en la salud mental, sean beneficiosos aportando una nueva vía de tratamiento para los trastornos depresivos, entre muchos otros.

### **3.c. Preguntas de investigación**

- ¿Existiría una relación entre los Trastornos depresivos y la microbiota intestinal?
- ¿Podrían los trastornos depresivos generar un impacto negativo en la microbiota intestinal?
- ¿Las alteraciones en la microbiota intestinal serían un factor que predispone a la depresión?

### **3.d. Relevancia de la temática**

La depresión es una enfermedad común, que altera la vida de quienes la padecen, es cada vez más recurrente y es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. Según Kessler y colaboradores (2005), el trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno psiquiátrico complejo cuya causa se desconoce y que puede afectar a aproximadamente el 20% de la población en algún momento de su ciclo vital. Es por esto que resulta primordial continuar investigando distintas alternativas para paliar los TD e investigar sus posibles causas.

Por otro lado, cabe destacar que la hipótesis Monoaminérgica es una de las principales hipótesis que se ha utilizado para explicar la etiología de los trastornos depresivos. Sin embargo, según Berlim y Turecki (2007), aunque los antidepresivos monoaminérgicos han sido utilizados para tratar el Trastorno Depresivo Mayor, alrededor del 30% de los pacientes no responden a este tipo de tratamiento.

Si bien es sabido que la remisión completa de los síntomas depresivos a menudo es difícil de lograr, y aunque los esfuerzos por paliar dicho trastorno han aumentado en las últimas décadas, la prevalencia se mantiene a pesar de seguir las pautas de tratamiento recomendadas, tales como el uso de antidepresivos. "Se observa de modo frecuente que cuando los antidepresivos comienzan a ser efectivos, los efectos secundarios asociados con ellos hacen que aproximadamente entre el 15 y el 30 % de los pacientes suspendan su uso" (Gartlehner et al., 2005).

En consecuencia, para desarrollar objetivos de tratamiento más efectivos, existe una necesidad urgente de obtener nuevos conocimientos sobre la fisiopatología que subyace a la ansiedad y los trastornos depresivos. Una de esas áreas de investigación prometedoras es el eje microbiota-intestino-cerebro. La hipótesis de este trabajo se basa entonces en que existe una posible relación entre los trastornos depresivos y la diversidad de la microbiota intestinal. Es por ello que podría pensarse que la interacción existente entre cuerpo y cerebro desempeña un papel fundamental en la homeostasis o desregulación del estado de ánimo en los seres humanos, en especial en los trastornos de ansiedad y/o depresión.

## 4. Objetivos

### 4.1 Generales:

- Analizar desde una perspectiva integral la posible correlación entre los trastornos depresivos y microbiota intestinal a fin de implementar estrategias de tratamiento que permitan mejorar la calidad de vida de pacientes con TD.

### 4.2 Específicos:

- Analizar el impacto de los hábitos nutricionales y estilo de vida en los pacientes con alteraciones en la microbiota intestinal.
- Relacionar la depresión y el eje hipotálamo hipofisario adrenal a partir de la microbiota intestinal.
- Proponer un abordaje interdisciplinario y preventivo en el abordaje del trastorno depresivo y la importancia de la promoción de la salud.

## 5. Alcances y límites

Si bien en la siguiente investigación no se podrá realizar un estudio de análisis cuantitativo, si se establecerá un criterio de edad de 35 a 45 años enfocándonos en el sexo femenino. No obstante, se debe señalar que los estudios referidos a la microbiota no han efectuado diferencias de género, a fines investigativos nosotros vamos a conceptualizar sobre la mujer.

Una de las grandes limitaciones de este tipo de investigaciones es el control de la muestra que será estudiada, existen múltiples variables que deben ser analizadas para establecer parámetros que definan como es una microbiota "conservada". Variables como la edad, el sexo, el estilo de vida, la dieta, pueden ser factores intervinientes que afectan los resultados, es importante entonces controlar y considerar estas variables realizando ensayos clínicos controlados.

Otra de las limitaciones que encontramos es el tipo de diseño, es decir, utilizando un diseño transversal, recopilando datos en un solo momento, esto limita la capacidad para establecer una relación causal entre el trastorno depresivo y la microbiota intestinal, por lo que sería más apropiado utilizar un diseño longitudinal para examinar los cambios a lo largo del tiempo y establecer una relación temporal entre las variables.

Sería beneficioso poder realizar estudios longitudinales, estudios de seguimiento a largo plazo para examinar cómo cambia la diversidad de la microbiota intestinal en personas con trastorno depresivo a lo largo del tiempo, pudiendo determinar si los cambios producidos son causa o consecuencia del trastorno.

Asimismo, sería oportuno poder evaluar factores de riesgo y protectores, es decir, investigar otros factores que puedan influir en la relación entre la microbiota y la depresión, estos podrían ser, el estrés, la dieta, la genética, la historia de vida. Permitiendo identificar estos factores protectores o de riesgo, ayudando a desarrollar mejores enfoques de prevención y tratamientos más personalizados.

## 6. Antecedentes

En esta primera categoría se examina la evolución histórica de los conceptos de melancolía y depresión, desde la era clásica, marcada por la redacción de tratados médicos fundamentales como el Corpus Hippocraticum, hasta los siglos XIX y XX, cuando emergen las disciplinas "psi" y se establece el paradigma orgánico-funcional en el estudio de estas condiciones mentales.

La palabra depresión aparece como tal a partir del siglo XVII, asociada a discusiones sobre la melancolía. De acuerdo con Jackson (1986) esta expresión se utilizaba para referirse a la depresión del espíritu o aflicción, pero en 1725 Richard Blackmore, empieza a ligarlo con la medicina mencionando la posibilidad de "estar deprimido en profunda tristeza y melancolía, o elevado a un estado lunático y de distracción" (p.17).

La primera definición de depresión se atribuye a Hipócrates, quien estableció las bases de la medicina científica. Según Hipócrates, el cuerpo humano se compone de cuatro sustancias llamadas "humores": la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra (Álvarez et al., 2004, p.38), donde la salud corresponde al equilibrio de dichas sustancias y la enfermedad a un desequilibrio de esta mezcla humoral.

Esta concepción fisiológica llevó a la clasificación y descripción de las diferentes constituciones y temperamentos, "sanguíneo, flemático, bilioso y melancólico, además de la identificación de la bilis amarilla con la manía y de la bilis negra o atrabilis con la melancolía" (Álvarez et al., 2004, p.38).

Así mismo, la bilis negra pasa a ser un ingrediente natural básico en el cuerpo humano y su presencia en cantidades anormales podría llevar a adquirir la enfermedad de la bilis negra, llamada melancolía. Según Jiménez (2014), esta afección abarcaba una serie de elementos patógenos, que llevaron a Hipócrates a definirla como:

Una enfermedad que se asocia con aversión a la comida, perturbación del sueño y de las actividades cotidianas, desesperación, exaltación, insomnio, irritabilidad, e intranquilidad, ira, deseo de quitarse la vida por el predominio del temor y la tristeza, obnubilación del espíritu que en ocasiones llega a la locura (p.17).

Además, Hipócrates adoptaba un enfoque holístico al considerar al paciente como una entidad completa, integrando factores ambientales, emocionales y sociales en la comprensión y tratamiento de las enfermedades. Para él, la mente y el cuerpo constituían una realidad unificada, de modo que los eventos mentales influían en el funcionamiento del organismo físico y viceversa.

Continuando con los aportes realizados en la época clásica sobre la melancolía, es importante revisar la descripción médica que realiza Celso (30 a.c), un enciclopedista romano que sigue la línea de los hipocráticos y se interesa por sistematizar los problemas médicos planteando una división general de los padecimientos mentales. Para Celso la melancolía era "la enfermedad de la bilis negra

que sobreviene en casos de desánimo prolongado, desánimo con miedo e insomnio también prolongados, es otra forma de locura, de más larga duración” (Citado por Jackson, 1986, p.40), es así como la melancolía se va inscribiendo en la categoría de enfermedad crónica.

Posteriormente, en la época de Galeno (131 d.C) se retoma la tradición hipocrática sobre la melancolía. Galeno complementó los planteamientos de Hipócrates y señaló que el desequilibrio de los humores también afectaba nuestra forma de ser, sentir, pensar y comportarnos. La definición de este autor es la que más se aproxima a la de las épocas actuales, pues desarrolló conceptos como nostalgia, formó una familia de síntomas afectivos que permitieran dar cuenta del cuadro clínico e hizo algunas referencias a cuadros que combinaban manía y melancolía (Jackson, 1986).

Según Galeno, la melancolía se define como una enfermedad crónica que carece de fiebre, en la cual el miedo y la tristeza se manifiestan como síntomas primarios. Además, es frecuente la presencia de una idea delirante y persistente, aunque su contenido varía según el paciente.

Consideraba que “algunos melancólicos eran misántropos y estaban cansados de la vida, algunos padecían un tipo específico de melancolía: la hipocondriaca, que comprendía toda una serie de síntomas gastrointestinales” (Jackson, 1986, p.236).

En este punto es preciso señalar, que para Galeno (131 d.C) existían 3 tipos de melancolía:

- **La encefálica:** se origina en el propio cerebro y este es el órgano afectado, produce insomnio, dolor de cabeza, temblor de ojos, inapetencia o hambre insaciable.
- **La general:** la bilis negra afecta todo el cuerpo, extendiéndose desde las piernas y afectando, en su momento, al cerebro como efecto secundario. En esta se pueden presentar los síntomas del primer caso y además depresiones, sentimientos de ansiedad y terror.
- **La hipocondriaca:** originada en el estómago, aparece con síntomas de pesadez, vómitos, cuerpo distendido.

Estos planteamientos de Hipócrates y Galeno sentaron las bases para entender la relación entre los humores, el equilibrio corporal y el estado de ánimo, contribuyendo así al desarrollo de la teoría de la depresión y los temperamentos en la historia de la medicina.

Es así como para la segunda mitad del siglo XVII con la aparición de la ciencia moderna aparecen importantes cambios conceptuales respecto las afecciones psíquicas, pasando de la teoría de los humores a la explicación química, “abriendo caminos por los cuales transitarán las categorías del discurso científico” (Jiménez, 2014, p.29) y los nuevos tratamientos para la enfermedad mental.

La melancolía, un síndrome clínico que estuvo asociado por más de doscientos años a la teoría humoral, va tomando una perspectiva diferente. Según Jackson (1986) las teorías mecanicistas empezaron a desplazar las consideraciones teóricas sobre dicha afección, aparecen las ideas médico-químicas que dan forma a las teorías de la época. Según Jackson (1986) Hoffman pensaba

el cuerpo como una máquina compuesta por partículas y haciendo sus descripciones clínicas desde la fisiología y la patología. (p.114)

Al respecto Jackson (1986), menciona que:

Hoffmann describe la melancolía con los términos usuales de delirio sin fiebre y asociado con tristeza y miedo sin ninguna causa manifiesta. Define el delirio como «perversión de la razón en pensamiento y palabra». Entre sus síntomas incluye también «la ansiedad mental, pensamientos fijos en una cosa determinada y sueño escaso e intranquilo». Como ya habían hecho otros antes que él, observa que «la manía puede convertirse fácilmente en melancolía, y viceversa, la melancolía en manía» (p.115).

Este análisis permite vislumbrar la evolución de la perspectiva en psiquiatría, donde la concepción clásica de la locura adquiere nuevas categorías dentro del espectro de enfermedades mentales. Las orientaciones somaticistas y anatomopatológicas han contribuido a la conceptualización del individuo como un ser determinado por procesos biológicos, asignando al cerebro un papel central en las variaciones de los pensamientos, emociones y comportamientos.

Es así como en 1860 aparece ya en los diccionarios médicos el término depresión asociado a la aflicción de aquellos que sufren alguna enfermedad y definida en la primera edición del Manuel de Psychiatrie de Régis como “El estado opuesto a la excitación, consiste en una disminución de la actividad general que va desde pequeños fallos en la concentración a la parálisis total. Esta se traduce en una inmovilidad absoluta o estupor” (Luque & Berrios, 2011, p.136).

Es hasta 1908, cuando el término depresión es introducido en los EE. UU por Adolf Meyer, reconocido psiquiatra suizo, quien propone toda una categoría de depresiones: “depresiones esenciales no suficientemente diferenciadas, depresiones sintomáticas, alucinación depresiva, depresión agitada o psicosis de ansiedad, depresiones con síntomas adicionales como rasgos paranoicos u otras complicaciones” (Jackson, 1986, p.184) y se propone eliminar totalmente el término de melancolía y reemplazarlo por depresión.

En efecto, su enfoque biologicista condujo a la explicación del origen de los síntomas psiquiátricos mediante un esquema que considera las causas biológicas como el primer factor desencadenante, seguido por factores psicológicos y sociales. Esta perspectiva también propuso una variedad de tratamientos destinados a restablecer el equilibrio afectado en el individuo.

Así, el concepto de humor o los estados anímicos han sido abordados por diversas teorías médico-psiquiátricas, cada una ofreciendo interpretaciones particulares que reflejan la experiencia humana según la visión de cada autor y adaptadas a las necesidades y demandas de la época en la que se desarrollan.

La Terapia Cognitiva de la Depresión, desarrollada por el psiquiatra Aaron T. Beck en la década de 1960, se basa en la idea de que la depresión surge de pensamientos negativos automáticos y distorsiones cognitivas.

La terapia cognitiva es un enfoque activo, directivo, limitado en el tiempo y estructurado que se utiliza para tratar diversos trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, depresión, ansiedad, fobias, problemas de dolor, etc. Se basa en el razonamiento teórico subyacente de que los efectos y el comportamiento de un individuo están determinados en gran medida por la forma en que estructuró el mundo (Beck, 1979)

El terapeuta cognitivo ayuda al paciente a pensar y actuar de forma más realista y adaptativa respecto a sus problemas psicológicos y a reducir así los síntomas (Beck, 1979).

La terapia cognitiva de Beck para la depresión se basa en un modelo que sugiere una vulnerabilidad al estrés, donde se activan esquemas de pensamiento distorsionado. Estos esquemas contribuyen a una percepción negativa del individuo sobre sí mismo, el mundo y el futuro, lo que desencadena y mantiene los síntomas depresivos. Este enfoque proporciona una comprensión integral de cómo los factores estresantes pueden afectar la salud mental y ofrece un marco para abordar eficazmente estos procesos en el contexto terapéutico.

Siguiendo con lo expuesto, se aborda finalmente el DSM-V, manual publicado en el 2013 con unos cambios en la estructura global y la evaluación multiaxial que pasa de 5 ejes a 3 ejes.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5), es una clasificación ampliamente utilizada de los trastornos mentales. En el DSM-5, el trastorno depresivo se define como un conjunto de síntomas que afectan el estado de ánimo, la cognición y el funcionamiento general de una persona.

“El trastorno depresivo se caracteriza por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores. Un episodio depresivo mayor se define como una duración mínima de dos semanas durante las cuales existe un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades. Además del estado de ánimo deprimido, el episodio depresivo mayor se asocia con una variedad de síntomas adicionales que incluyen cambios en el apetito o el peso, alteraciones en el sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de culpa o inutilidad, dificultades para concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio” (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 2016).

Respecto el trastorno depresivo mayor, el episodio depresivo debe estar presente por lo menos dos semanas, donde se evidencien cambios claros en “el afecto, la cognición, las funciones neurovegetativas y remisiones interepisódicas” (DSM-V, 2013, p.155).

Según el modelo psiquiátrico la depresión y la bipolaridad puede tener una causalidad en la bioquímica y la genética, estos trastornos podrían ser el resultado de un déficit central de neurotransmisores (Vallejo, 2015) de allí que el tratamiento formulado se base en los antidepresivos y las terapias conductuales.

Por lo tanto, a través de este análisis, se puede concluir que los fenómenos depresivos se manifiestan en cuadros clínicos caracterizados por alteraciones en el humor, el afecto y el comportamiento.

## 7. Estado del arte

A partir de la posición filosófica y médica se distingue el pensamiento natural del mítico, se pasa al orden racional a la observación de fenómenos.

En la filosofía de la mente hay una idea que se llama dualismo, que dice que la mente y lo que pensamos son cosas diferentes y separadas del cuerpo y todo lo físico. Esta idea viene desde hace mucho tiempo atrás, y uno de los que la defendía era Platón. Según él, el alma existía fuera del cuerpo, aunque estuviera pegada a él (427 a.C). Platón hace del pensamiento racional lo esencial del ser humano, elimina el mito y le atribuye al hombre toda la responsabilidad de sus actos (Porter, 2002).

Luego, en tiempos más modernos, un filósofo llamado René Descartes (1596-1650) que también estaba a favor de esa idea en la que la mente y el cuerpo son cosas diferentes. Pero él se enfocaba en una separación bien clara entre la "mente" y el cuerpo.

Para el filósofo francés, la mente se caracteriza por el pensamiento, que es inextenso, simple y sin partes, mientras que el cuerpo se caracteriza por la extensión, que no piensa, es compleja y con partes. En consecuencia, mente y cuerpo son dos entidades radicalmente distintas y resulta muy difícil explicar en los seres humanos, que poseen cuerpo y mente, como se puede relacionar su mente y su cuerpo en aquellos procesos, como las sensaciones o los sentimientos, donde la evidencia empírica nos señala una relación (Freire, 1996).

Para Descartes (1596-1650), el cuerpo físico se percibía como algo tangible y separable, mientras que la mente era concebida como algo más abstracto e intangible. Esta concepción llevó a que la medicina comenzara a enfocarse únicamente en el cuidado del cuerpo físico, relegando la atención de la mente a un segundo plano.

A medida que la psiquiatría se iba desarrollando, empezaron a investigar y estudiar otras formas de ver la relación entre la mente y el cuerpo de manera más completa. Incluso se fijaron en cómo el intestino y la mente estaban conectados.

En el año 1908, Ilya Metchnikov, un científico ucraniano, propuso que las bacterias ácido lácticas (BAL) brindaban beneficios para la salud y que eran capaces de promover la longevidad por modificación de la flora intestinal y reemplazo de los microbios proteolíticos (que producen sustancias tóxicas) por microbios útiles como los *Lactobacillus*. (Gordon, 2016). Ilya Metchnikoff, el famoso

microbiólogo galardonado con el Premio Nobel en 1908 por su descubrimiento de las células fagocíticas y su actividad en la inmunidad humana hizo un descubrimiento único y novedoso mientras investigaba el cólera. Observó que el crecimiento del cólera podía ser reducido por algunos microbios y potenciado por otros. Basándose en estas observaciones, propuso que las bacterias comensales del intestino podrían contribuir a la protección contra este patógeno y que la alteración de las bacterias intestinales podría prevenir la enfermedad (Ochoa-Repáraz & Kasper, 2018).

En 2001, Joshua Lederberg, galardonado con el Premio Nobel 23 años antes por sus trabajos sobre la translocación bacteriana, acuñó el término microbioma, ampliando la definición anterior. Ahora se acepta que el microbioma puede definirse como la comunidad Ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos^ que habitan las diversas superficies mucosas de nuestro cuerpo, incluidos los pulmones, la superficie del ojo, la boca y el intestino, siendo este último el más grande y quizás el más crítico para el equilibrio homeostático de nuestro sistema inmunitario (Ochoa-Repáraz & Kasper, 2018).

En resumen, se estaban expandiendo las miradas más amplias y holísticas sobre este tema.

Podríamos decir que en la actualidad, la salud mental y en general la salud, sigue atrapada en la división cartesiana. Es por ello que la conexión entre el microbioma, el intestino y el cerebro está provocando un cambio importante que desafía los límites establecidos décadas atrás, centrándose en lo físico y como el cuerpo se relaciona así con la salud mental. Esta última presenta dificultades para los médicos porque no siempre es visible o evidente, sabemos que la "mente" es un concepto abstracto pero es esencial tener un enfoque de salud mental que considere a la disbiosis intestinal, es decir, parte del cuerpo como posible factor relacionado con la aparición o desaparición de determinado trastorno.

En la segunda mitad del siglo XX, George Engel formuló el modelo biopsicosocial (BPS) como una forma de superación al reduccionismo y al dualismo cuerpo-mente (Becerra, 2018). Engels (1977), en su modelo biopsicosocial, llevaron a comenzar a entender los procesos de enfermedad como resultado de la interacción de esos factores, y en su estudio la necesidad de la unión de las distintas perspectivas, fisiológicas y psicológicas. Desde su posición, esto constituía un desafío relevante, puesto que era necesario plantear los postulados que llevaran el objeto de estudio de la medicina desde un "cuerpo enfermo" hacia el de una "persona enferma" (Becerra, 2018).

Sus 3 de sus postulados principales fueron:

- La demostración de un defecto bioquímico específico es condición necesaria, pero no suficiente para la manifestación de una enfermedad.
- Establecer una relación entre un proceso bioquímico particular y la información clínica requiere de un enfoque racional de la información psicosocial de los pacientes, ya que la mayoría de estos datos se expresan en los reportes de las personas.
- Las condiciones psicosociales alteran el curso de la enfermedad, tanto en el inicio como en las variaciones en su curso (Becerra, 2018).

Robert Ader (2011) fue un psicólogo y neurocientífico destacado de Estados Unidos, cuyas contribuciones pioneras en la psiconeuroinmunología, durante la década de los 70, le han otorgado reconocimiento.

Si bien, la mayoría de las investigaciones realizadas en los últimos 25 años han revelado que el cerebro influye en los procesos inmunológicos y, a la inversa, que el sistema inmunológico influye en las funciones neuronales y endocrinas y en el comportamiento. La psiconeurobiología estudia las interacciones entre el comportamiento, las funciones neuronales y endocrinas y los procesos del sistema inmunitario (Ader, 2000). Su investigación ha permitido ampliar nuestra comprensión sobre cómo el estrés, las emociones y los factores psicológicos afectan la salud y el sistema inmunológico. No podemos comprender plenamente los procesos inmunorreguladores sin tener en cuenta el organismo y el medio interno y externo en el que se producen las respuestas inmunitarias (Ader, 2000).

Durante un largo periodo se ha sabido que el organismo humano alberga una amplia diversidad de microorganismos, principalmente bacterias que residen en el tracto gastrointestinal. Históricamente, la mayoría de los estudios microbiológicos en humanos se han enfocado en investigar los microorganismos que causan enfermedades, dejando de lado la comprensión de los beneficios proporcionados por las bacterias que habitan nuestro cuerpo.

Sin embargo, en 2008, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) lanzó el Proyecto Microbioma Humano (PMH), una iniciativa de cinco años que tuvo como objetivo caracterizar la microbiota humana en diferentes cavidades y espacios del cuerpo, y analizar su relación con la salud y las enfermedades. Cuya finalidad ha sido la de caracterizar la microbiota normal en voluntarios sanos, el impulsar la investigación en diversas áreas de la genómica y la clínica, así como el enfrentar las implicaciones éticas que de esto se derivan (The NIH HMP Working Group et al., 2009).

Los objetivos del HMP fueron:

- Aprovechar las nuevas tecnologías de alto rendimiento para caracterizar el microbioma humano de forma más completa mediante el estudio de muestras de múltiples localizaciones corporales de cada uno de al menos 250 voluntarios "normales".
- Determinar si existen asociaciones entre los cambios en el microbioma y la salud/enfermedad mediante el estudio de varias afecciones médicas diferentes.
- Proporcionar tanto un recurso de datos estandarizado como nuevos enfoques tecnológicos para permitir que dichos estudios se lleven a cabo ampliamente en la comunidad científica (The NIH HMP Working Group et al., 2009).

La recopilación de toda esta información ha dado lugar a una base de datos con implicaciones clínicas y farmacéuticas significativas. Asimismo, ha sentado las bases para la realización de investigaciones adicionales y estudios posteriores. En definitiva, el Proyecto Microbioma Humano ha

proporcionado una valiosa comprensión de la microbiota humana, sus funciones y su interacción con la salud y las enfermedades, abriendo nuevas posibilidades para la aplicación clínica y el desarrollo de futuros estudios.

Salomon Sellam (2016) es un médico y terapeuta francés reconocido por su enfoque en la medicina psicosomática y la descodificación biológica. Su método terapéutico se centra en la identificación y abordaje de las emociones y conflictos subyacentes que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades físicas y trastornos psicológicos. La descodificación biológica, también conocida como Biodescodificación, es una metodología que sostiene que las enfermedades tienen un origen emocional y se manifiestan en el cuerpo como una respuesta adaptativa a conflictos emocionales no resueltos. Según esta perspectiva, los síntomas y enfermedades son una expresión simbólica de los conflictos emocionales y experiencias traumáticas vividas por la persona. Sellam (2016) ha desarrollado un sistema para identificar los conflictos emocionales específicos asociados con distintas enfermedades y trastornos, proponiendo que al abordar y resolver estos conflictos se puede fomentar la curación y el bienestar. Desde esta perspectiva, los síntomas y enfermedades no son meramente el resultado de factores biológicos o genéticos, sino que están influenciados por la historia emocional y las experiencias de vida de cada individuo. La biodescodificación tiene como objetivo identificar y comprender los conflictos emocionales y las experiencias traumáticas que pueden haber desencadenado la enfermedad. Se busca liberar y resolver estos conflictos a través del reconocimiento, aceptación y comprensión de las emociones reprimidas. El enfoque también promueve la toma de conciencia y la transformación emocional como medios para facilitar la curación y restaurar el equilibrio en el cuerpo y la mente.

En tiempos recientes el ser humano ha comenzado a apreciar la interrelación entre la mente y el cuerpo. Se ha comenzado a comprender que los estados de ánimo, los patrones de comportamiento, las percepciones y las creencias tienen un impacto directo en nuestra salud y bienestar. Entender esta conexión y manejar nuestras emociones adecuadamente nos acerca a la posibilidad de superar cualquier síntoma o enfermedad por nuestra propia cuenta.

## 8. Marco Teórico

Para poder detallar y explicar de forma ordenada el marco teórico, que se utilizara en la investigación, se decidió subdividir de la siguiente manera:

### 8.1 Psiconeuroinmunoendocrinología

La Psiconeuroinmunología es la ciencia que estudia los mecanismos de la comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmune. Ha sido utilizada por muchos investigadores para establecer posibles relaciones entre los factores de comportamiento y la progresión de enfermedades inmunológicas y para evaluar el papel de elementos inmunes en enfermedades del sistema nervioso central (Cohen & Herbert, 1996).

Dantzer (2010) afirma que la psiconeuroendocrinología del estrés es un campo de investigación altamente dinámico, cuyo progreso se atribuye tanto a la curiosidad como a la aspiración de comprender cómo la exposición a eventos negativos en la vida puede eventualmente desencadenar la aparición de diferentes trastornos agrupados bajo el término "trastorno relacionados con el estrés" (p. 126).

El estrés es un término sumamente ambiguo para entender cómo el organismo se adapta a las demandas de la vida diaria y a situaciones catastróficas que ocurren de manera esporádica. El estrés forma parte de nuestras vidas, y está implicado en los mecanismos psicológicos de la adaptación humana. Es un proceso adaptativo y de emergencia necesario para la supervivencia de la persona. No obstante, a pesar de lo que muchos creen, el estrés no es una emoción, sino el proceso por el cual el individuo responde a los acontecimientos ambientales y psicológicos que percibe como amenazadores o desafiantes.

La identificación de una serie de factores potenciales que son fuentes conocidas de inflamación, y su correlación con la evidencia de calidad que relaciona estos factores con un mayor riesgo de depresión, proporciona un apoyo mecánico para la inflamación como una de las vías mediadoras tanto del riesgo como de la neuroprogresión en depresión.

### 8.2 Trastorno depresivo

Los trastornos depresivos constituyen un grupo de trastornos mentales que incluyen un conjunto de síntomas tales como afectación de diferentes funciones psicológicas: anormalidades del afecto y del ánimo (tristeza), de las funciones vegetativas (como los trastornos del sueño y del apetito), cognitivas (desesperanza) y de la actividad psicomotora (como la inhibición y la agitación). (Peralta & Cuesta, 2002, p. 7)

El síndrome depresivo es extremadamente diverso en cuanto a sus causas, que pueden ir desde factores biológicos hasta factores psicológicos y su evolución ya que puede ir desde una completa

recuperación hasta la cronicidad o incluso el riesgo de suicidio. Además, la intensidad de los síntomas puede variar, desde estados que se acercan a la normalidad y solo afectan la esfera subjetiva, hasta casos muy graves que incapacitan en todas las áreas de funcionamiento personal.

La exploración psicopatológica es la herramienta clave para el diagnóstico de los trastornos mentales. Cuando aparece la sospecha de un cuadro depresivo, es recomendable realizar una exploración psicopatológica de las áreas que aparecen más afectadas en estos cuadros (Álvarez-Mon et al., 2019).

Primeramente es imprescindible explorar las alteraciones en la esfera afectiva. Algunas de ellas son:

**Anhedonia:** Disminución (hipohedonia) o pérdida de capacidad para obtener placer en circunstancias que con anterioridad sí lo producían. Es uno de los síntomas más característicos de la depresión.

**Ansiedad** Distinguimos entre:

- **Ansiedad estado:** presencia de síntomas de ansiedad en un momento concreto y definido.
- **Ansiedad rasgo:** tendencia a enfrentarse o interactuar con el entorno con un excesivo grado de ansiedad.
- **Ansiedad flotante:** emoción ansiosa persistente y mantenida sin causa aparente, que se pone de manifiesto ante distintos acontecimientos y eventos.
- **Ansiedad situacional:** solo se presenta en relación con determinadas situaciones u objeto.

**Disforia:** Sensación de malestar que predomina en algunos cuadros afectivos.

**Insomnio.** Reducción de la capacidad para dormir.

**Hipersomnia.** Patrón de sueño excesivo o prolongado que en ocasiones puede estar asociado a dificultades para despertar.

**Apetito:** Las alteraciones presentes pueden ir acompañadas o no de variaciones en el peso del paciente: hiporexia, caracterizada por la disminución significativa del deseo de ingerir alimentos e hiperfagia, apetito aumentado, con incremento de la ingesta de manera sostenida. Entre otros síntomas. (Álvarez-Mon et al., 2019)

Según Silva (2002), en la actualidad se comprende la depresión como una enfermedad compleja, heterogénea y sistémica que afecta a diferentes sistemas, aunque sus principales manifestaciones se observan en el ámbito psicológico. Esta condición involucra cambios en los sistemas de neurotransmisión cerebral, así como en los sistemas neuroendocrinos e inmunológicos, los cuales podrían explicar la diversidad de síntomas observados durante la fase depresiva. Se sostiene que la enfermedad tiene su origen en una interacción compleja entre predisposición genética y eventos

vitales, como traumas o abusos durante la infancia, que ocasionan modificaciones significativas en el sistema nervioso central.

Existe una variedad de pruebas que indican que la depresión tiene una causa biológica. A pesar de la extensa investigación dedicada a descubrir sus fundamentos orgánicos y los notables avances logrados, todavía hay muchas incógnitas sin resolver.

Se han examinado diversos factores identificados como posibles riesgos para el desarrollo de la depresión, pero es complicado determinar si sólo están asociados o si realmente tienen una influencia causal. Cuando se trata de saber si la depresión de una persona está más influenciada por sus genes o por el entorno en el que vive, solo podemos tener una idea aproximada. No podemos determinarlo con certeza en un individuo específico.

En resumen, se cree que tanto los genes como el ambiente tienen su parte en la causa de la depresión mayor. Aunque la evidencia no es del todo clara, parece que nuestros genes contribuyen en parte al riesgo general de tener depresión y también afectan cómo nos afecta un ambiente desfavorable. En pocas palabras, tanto nuestra genética como el entorno en el que vivimos juegan un papel importante en la aparición de la depresión mayor.

### 8.3 Sistema Nervioso

El sistema nervioso (SN) tiene dos divisiones principales: el sistema nervioso central (SNC), compuesto por el cerebro y la columna vertebral, y el sistema nervioso periférico, que se divide a su vez en cuatro partes: (Leira Permuy, 2011)

- **Sistema nervioso somático:** Se encarga de las acciones voluntarias como caminar, hablar, mover un brazo, etc. En el contexto de los psicobióticos, el sistema somático es importante porque mantiene un control voluntario sobre lo que se come, o no, y por lo tanto, ejerce cierto control del sistema nervioso sobre la microbiota (Leira Permuy, 2011).
- **Sistema nervioso simpático:** Conocido como el sistema de lucha o huida. Cuando este sistema se “activa” todos los demás sistemas se ponen en segundo plano. Las tensiones que activan este sistema pueden ser externas o internas. En relación con los psicobióticos, los hábitos alimenticios que desencadenan la inflamación continúan en el intestino (Leira Permuy, 2011).
- **Sistema nervioso parasimpático:** Sus acciones se relacionan con la alimentación y la reproducción. Participa en la regulación del aparato cardiovascular, el aparato digestivo y el urinario. En muchos órganos su acción es opuesta a la del sistema nervioso simpático. El principal neurotransmisor de este sistema es la acetilcolina (ACh), que actúa sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos (Leira Permuy, 2011).
- **Sistema nervioso entérico:** Es el que opera en el intestino. Está íntimamente conectado con el resto del sistema nervioso, pero opera de manera independiente produciendo el peristaltismo y otros movimientos intestinales bajo control local. Este sistema junto a la microbiota, poseen las claves para dismantelar cualquier respuesta de estrés crónico y para devolver al cuerpo a una homeostasis saludable (Leira Permuy, 2011).

### **8.3.1 Neurotransmisores**

El sistema nervioso transmite información a todo el cerebro. Su comunicación se da mediante neurotransmisores, de manera rápida pero de acción corta. Los neurotransmisores son las moléculas responsables de controlar el estado de ánimo.

#### **8.3.1.1 GABA**

El ácido aminobutírico (GABA) es un aminoácido natural que se encuentra en plantas, microorganismos y animales. Es el principal neurotransmisor responsable de la neuroinhibición en el sistema nervioso central (SNC), es decir, del proceso de reducción de la excitabilidad neuronal. El GABA es fundamental en la regulación de la capacidad de respuesta, la excitabilidad y la sincronización de la señalización neuronal cortical, por lo que regula factores como los estados emocionales, la cognición y la memoria, los ritmos circadianos y el desarrollo neuronal (Tette et al., 2022).

#### **8.3.1.2 Serotonina**

La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) es un neuromodulador que parece desempeñar un papel fundamental en un gran número de trastornos psiquiátricos, como la depresión, la ansiedad, el pánico y las compulsiones obsesivas. Sin embargo, a pesar de la importancia de las farmacoterapias serotoninérgicas, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), las funciones que desempeña la serotonina en el funcionamiento normal y anormal siguen siendo un misterio (Dayan & Huys, 2008).

Los modelos actuales de la función serotoninérgica han tratado de describir las tres amplias observaciones sobre los efectos de intensificación de la función serotoninérgica en animales y seres humanos; en primer lugar, que influye en la respuesta a estímulos aversivos; en segundo lugar, que incrementa la inhibición de la conducta; y en tercer lugar, que mejora los síntomas de depresión (Dayan & Huys, 2008).

### **8.4 Nervio Vago**

Supone la principal vía de intercambio de información entre intestino y cerebro. Ciertas sustancias que no son capaces de atravesar la BHE, para alcanzar el sistema nervioso, estimulan neuronas sensitivas del SNE (ramas aferentes) que conectan con el nervio vago y envían la información finalmente al SNC. Además de controlar la frecuencia cardíaca, la motilidad intestinal y la función de otros órganos, el nervio vago puede transmitir señales inmunitarias periféricas al SNC y promover una respuesta antiinflamatoria. Las hormonas intestinales implicadas en el control de la ingesta, las cuales modulan la homeostasis energética, son partícipes de esta vía. (*Ver anexo figura 1*)

El intestino está conectado al cerebro a través de la columna vertebral y a través del nervio vago. Este último, es el principal canal de comunicación bidireccional para el estado de ánimo, por lo que es al que se le da mayor importancia al hablar de psicobióticos. El nervio vago se extiende desde el cerebro a través del torso, pasando a través de los pulmones y el corazón hacia el intestino, donde se une al él y envía fibras nerviosas ramificadas para llegar a todas las partes del sistema digestivo. El nervio vago (NV) es importante para transmitir señales del cerebro a las vísceras (Berthoud & Neuhuber, 2000). Estudios en animales han demostrado que la microbiota intestinal puede estimular las neuronas aferentes del nervio vago y por lo tanto, algunas funciones cerebrales, incluyendo el comportamiento (Sherwin et al. , 2016 ).Todas las comunicaciones son bidireccionales, por lo que resulta importante tener presente que los procesos cerebrales van a repercutir en la red neuroinmunoendocrina intestinal (principalmente mediante el nervio vago, el cual tiene aferencias que llevan información desde el intestino al cerebro y eferencias que lo hacen en el sentido contrario).

## 8.5 Eje HPA

El cerebro y el intestino se comunican mediante tres canales importantes: el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino. También señales eferentes que desde el cerebro llegan al intestino por vías adrenérgicas y ejes neuroendocrinos como el que constituye el hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) establecen comunicaciones. Todo ello explica cómo las emociones, la inadecuada respuesta a situaciones de estrés, o numerosas alteraciones neurológicas, pueden repercutir en la función intestinal y viceversa. El eje consta de bucles de estimulación hacia delante y de inhibición por retroalimentación en los que intervienen el cerebro, la hipófisis y las glándulas suprarrenales, que regulan la producción de glucocorticoides (Keller et al., 2017). Los pacientes deprimidos con frecuencia tienen alteraciones en el eje HPA, como niveles elevados de cortisol en plasma, niveles elevados de hormona liberadora de corticotropina en el líquido cefalorraquídeo y falta de supresión del cortisol en respuesta a la provocación con dexametasona (Dinan, 1994).

## 8.6 Microbiota intestinal

Por su parte, la microbiota es “el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en nuestro cuerpo, que a su vez pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos” (Alarcón Caveró et al., 2016). El microbioma se construye a partir de la genética, la dieta, la edad y la interacción con el medio ambiente, por ello cada individuo tiene su propio microbioma característico y este se ve modificado a lo largo del ciclo vital de los seres humanos. “En una persona adulta, el tracto gastrointestinal puede albergar entre 500 y 1.000 especies de microorganismos, siendo las bacterias de los filos *Bacteroidetes* (25%) y *Firmicutes* (60%) los mayoritarios” (Alarcón Caveró et al., 2016). Por ello es que en el cuerpo humano conviven diferentes ecosistemas microbianos y el más complejo es el del aparato digestivo.

Cada individuo alberga una microbiota única, que puede compararse con un documento de identidad personal o una huella dactilar. Investigaciones recientes incluso exploran la viabilidad de emplear la microbiota como un método de identificación.

Alguna de las funciones que tiene la microbiota intestinal en nuestra salud, son: (Alarcón Cavero et al., 2016)

- Evitar la colonización de patógenos.
- Mantener la barrera intestinal.
- Modular el sistema inmune.
- Maduración de linfocitos, inducir producción de IgA...
- Balancear el proceso inflamatorio.
- Degradación de sales biliares, proteínas, polisacáridos...
- Producción de ácidos grasos de cadena corta.
- Producción de cofactores y vitaminas.
- Permite la digestión de ciertos alimentos (como las fibras alimentarias) que el hombre no puede digerir.
- Degradación de drogas y toxinas.
- Producción de neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas.

Teniendo en cuenta sus importantes funciones, los investigadores lo consideran en la actualidad como un “órgano” independiente que forma parte del cuerpo humano.

### **8.6.1 Barrera Hematoencefálica**

Existe la barrera hematoencefálica (BHE, o BBB por sus siglas en inglés, brain blood barrier), la cual bloquea la mayoría de los neurotransmisores del intestino y del resto del cuerpo. La barrera hematoencefálica (BHE) es la garante de la correcta función del Sistema Nervioso Central (SNC). Funcionalmente, la BHE destaca por limitar el paso de patógenos y sustancias exógenas mientras permite el paso de nutrientes y metabolitos. Además, contribuye al correcto microambiente cerebral, regulando la concentración de diferentes neurotransmisores, permitiendo una función neuronal óptima. Por último, debemos considerar la BHE como algo dinámico que es capaz de adaptarse a las condiciones que se requieran metabólicamente (Costa Hidalgo, 2020).

### **8.6.2 Probióticos**

La primera descripción formal de un “probiótico” (pro, del latín "para" y bios, del griego "vida") fue proporcionada por Metchnikoff en 1908, basándose en su observación de que las personas que vivían en una determinada región de Bulgaria tenían una vida útil más larga que las personas de otras partes del país (Podolsky, 2012). Actualmente, la definición más utilizada y aceptada es la propuesta por una FAO/Panel de la OMS (FAO / OMS, 2001): “Microorganismos vivos que, cuando

se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del anfitrión ”(Binns, 2013).

## **9. Metodología**

### **9.a. Procedimiento**

En el presente trabajo se realizará una revisión bibliográfica de tipo exploratorio y descriptivo con el fin de comprender la incidencia de la microbiota intestinal en la depresión. Asimismo, se investigará la correlación existente entre dichas variables teniendo como objetivo en el largo plazo la elaboración de estrategias terapéuticas que contemplen el abordaje holístico y multidisciplinar.

Para lograr este propósito se ha seleccionado literatura actual y clásica. Para la variable depresión se utilizarán los desarrollos de la TCC, mientras para la microbiota y conceptualizaciones referidas al sistema nervioso central se utilizarán trabajos recopilados de pubmed, Scielo, Research Gate, Google academic,, Redalyc, entre otras a fin de responder de manera responder los objetivos de investigación.

### **9.b. Índice Comentado**

A continuación, se detallarán los capítulos que se efectuaron para el presente trabajo y se describe una breve reseña del contenido de los mismos.

#### **Capítulo 1: Impacto de estresores ambientales en la Microbiota y Depresión**

El capítulo 1 analiza la compleja relación entre estresores del ambiente, la microbiota intestinal y la depresión, resaltando cómo el sistema nervioso central y el sistema inmunológico se influyen mutuamente. Factores ambientales internos y externos, como la dieta, el estrés y el ejercicio físico, afectan la salud mental y la respuesta al estrés. Es esencial comprender estas interacciones para abordar la depresión de manera integral, considerando aspectos biológicos y ambientales.

#### **Capítulo 2: Interacción del entre el Sistema Nervioso Central y la microbiota Intestinal.**

El capítulo 2 explora la interacción entre el sistema nervioso central y la microbiota intestinal, resaltando el eje intestino-cerebro como una red crucial de comunicación bidireccional. Se analiza cómo la comunicación entre estos sistemas influye en funciones intestinales y emocionales, mediada por el nervio vago, citoquinas y hormonas como el cortisol. Se examina el papel del eje HPA en los trastornos del estado de ánimo y cómo la disbiosis intestinal puede afectar la actividad del SNC y la

respuesta al estrés, contribuyendo a la depresión. Esta conexión destaca la importancia de considerar factores ambientales y biológicos en la salud mental.

### **Capítulo 3: Abordajes multidisciplinares para la depresión**

El capítulo 3 aborda enfoques multidisciplinares para la depresión, resaltando la importancia de intervenciones integrales que incluyan psicoterapia, estilo de vida saludable, nutrición y ejercicio. También explora terapias alternativas como el mindfulness y destaca la investigación sobre el microbioma humano, los psicobióticos y tratamientos innovadores como la estimulación del nervio vago y el trasplante de materia fecal.

# Capítulo 1: Impacto de estresores Ambientales en la Microbiota y Depresión

La psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) revela cómo el sistema nervioso central y el sistema inmunológico se influyen mutuamente, reconociendo las interacciones entre ambos sistemas y su conexión bidireccional. Este enfoque destaca la influencia de estímulos ambientales internos y externos en los sistemas psicológico, nervioso, endocrino e inmune, lo que ha llevado a cambios en la práctica clínica (Dubourdieu, 2022).

El sistema inmunitario, que protege al organismo de microorganismos invasores, puede ser influenciado por aspectos psicológicos a través de conexiones directas con el sistema nervioso central y señales hormonales (Cohen & Williamson, 1988). Los eventos estresantes de la vida pueden afectar la función inmunológica y predisponer a enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario (Fava & Kendler, 2000; Kessler, 1997). *(Ver anexo figura 7)*

Por su parte, la microbiota intestinal, compuesta por microorganismos que coexisten con nuestras células, es altamente sensible a una variedad de factores ambientales, incluyendo la dieta, la interacción con el entorno y el estrés (Alarcón Cavero et al., 2016). Estos factores influyen no solo en la salud física, sino también en la respuesta del cuerpo al estrés a través de la "modulación a largo plazo de la fisiología y el comportamiento relacionados con el estrés" (Lucas, 2018). En relación a lo mencionado, la disbiosis de la microbiota intestinal se asocia con patologías, incluyendo la alteración del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y la inflamación (Kelly et al., 2016). Durante episodios de estrés, se libera noradrenalina, activando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y desencadenando una respuesta frente al estrés que puede afectar la microbiota intestinal (Varghese & Brown, 2001). *(Ver anexo figura 4)*

La relación entre la microbiota intestinal y la depresión se ha explorado en estudios que sugieren vínculos entre la inflamación, la liberación de hormonas como la CRH y la presencia de síntomas depresivos (Gimeno et al., 2009; Peirce & Alviña, 2019). Los cambios en la composición de la microbiota podrían desempeñar un papel en el desarrollo y la exacerbación de trastornos del estado de ánimo, como la depresión (Beck-Friis et al., 1985; Keller et al., 2017). *(Ver anexo figura 5)*

Es importante destacar que tanto la microbiota intestinal como la depresión están influenciadas por factores exógenos. La dieta, el estilo de vida y el estrés son elementos ambientales que pueden modular tanto la composición de la microbiota como el estado de ánimo de una persona. Por ejemplo, una dieta rica en grasas saturadas y azúcares puede alterar la microbiota intestinal y aumentar la inflamación, lo que a su vez se ha relacionado con un mayor riesgo de depresión (Lucas, 2018). Del mismo modo, el estrés crónico puede afectar negativamente tanto al eje

hipotálamo-hipófisis-adrenal como a la microbiota intestinal, contribuyendo así al desarrollo y la perpetuación de la depresión (Kelly et al., 2016; Varghese & Brown, 2001).

Además, se ha observado que algunos pacientes con depresión experimentan hipercortisolemia, un aumento anormal de los niveles de cortisol en el cuerpo. Este exceso de cortisol puede provocar una disfunción en los receptores de glucocorticoides, lo que resulta en una secreción persistente de cortisol y una posible resistencia a los glucocorticoides (Beck-Friis et al., 1985; Keller et al., 2017). Estos cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal pueden tener un impacto significativo en la microbiota intestinal y, por lo tanto, en la salud mental de un individuo.

Existen muchas variables moderadoras adicionales que pueden influir en la relación entre la microbiota intestinal y la depresión, como el nivel socioeconómico, la edad, el sexo, la alimentación y el ejercicio físico (Álvarez-Mon et al., 2019). Comprender estas interacciones es crucial para abordar la salud mental desde una perspectiva holística que considere tanto los factores ambientales como biológicos.

Por lo tanto, es crucial considerar los factores exógenos, como la dieta, el estrés y el ejercicio físico, que influyen tanto en la microbiota intestinal como en la depresión. Estos elementos ambientales pueden modular la composición de la microbiota y afectar la respuesta del cuerpo al estrés, lo que a su vez puede influir en el desarrollo y la exacerbación de trastornos del estado de ánimo, como la depresión.

## Capítulo 2: Interacción del Sistema Nervioso Central y la microbiota Intestinal

Según Rogers et al. (2016), el eje intestino-cerebro consiste en una red de comunicación bidireccional que monitorea e integra las funciones intestinales y las vincula a los centros cognitivos y emocionales del cerebro. Por lo tanto, estos dos sistemas estarían conectados y mantendrían una comunicación, principalmente a través del nervio vago. (Ver anexo figura 2)

La comunicación cerebro-intestino ocurre a través de múltiples canales que incluyen el sistema nervioso (usando neurotransmisores a través del nervio vago), el sistema inmune (mediante citoquinas a través del sistema circulatorio), y el sistema endócrino (usando hormonas como el cortisol mediante el sistema circulatorio) (Anderson, 2017).

El hipotálamo siempre está alerta a las señales de estrés que provienen de ambientes internos o externos. Responde a las citocinas (activadoras del eje HHA) que detecta en la sangre, y envía un mensaje a las glándulas suprarrenales a través de la hipófisis para secretar hormonas que evitan que la infección lo afecte. El producto final es la hormona cortisol, conocida como la hormona del estrés. El sistema endocrino compone así el tercer canal de la conexión intestino-cerebro.

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) está implicado en la fisiopatología de diversos trastornos cognitivos y del estado de ánimo. Los estudios neuroendocrinos han demostrado la hiperactividad del eje HPA en la depresión mayor, una relación de la actividad del eje HPA con el rendimiento cognitivo y un papel potencial de la variación genética del eje HPA en la cognición (Keller et al., 2017). (Ver anexo figura 6)

Un pilar importante para entender por qué existen estas diferentes vías de comunicación con el cerebro es el concepto de barrera hematoencefálica (BHE). Esta barrera está compuesta por vasos sanguíneos que permiten el paso de sustancias hacia el SNC de manera muy selectiva para mantener una correcta homeostasis garantizando el correcto funcionamiento neural.

Teniendo en cuenta que no todas las sustancias que desencadenan una respuesta cerebral tienen la capacidad de atravesar la BHE, existen diferentes mecanismos de comunicación entre el intestino y el cerebro, ya comentados anteriormente:

- Nervio vago.
- Sistema Circulatorio.
- Sistema inmune.

(Ver anexo Figura 3)

La microbiota puede influir directamente en la función del SNC a través de la activación neuronal de los circuitos de estrés y así mismo la exposición al estrés crónico podría alterar el equilibrio intestinal. Se puede considerar como un genoma en constante interacción con el medio ambiente, por ello tal como menciona Tojo (2014), si se produce una disbiosis, es decir una alteración, podría llegar a producir alteraciones también el sistema inmunitario del ser humano y por consiguiente ocasionar un deterioro en su salud.

Según Foster & McVey Neufeld (2013), los episodios depresivos se relacionan con un desequilibrio en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), mientras que la recuperación de la depresión se asocia con la normalización de dicho eje. En resumen, podemos decir que el funcionamiento del eje HPA está estrechamente relacionado con el estado depresivo y la recuperación del mismo. "Los datos respaldan que la activación del eje HPA es común en pacientes deprimidos.

Dentro de las redes del sistema nervioso entérico, las bacterias producen productos químicos para comunicarse entre sí, y utilizan muchos de los mismos neurotransmisores químicos que emplea el sistema nervioso (como la dopamina, la serotonina y el GABA), los cuales pueden tener propiedades antidepresivas en el cerebro. Siendo esta una de las principales formas en que las bacterias intestinales influyen en el estado de ánimo. Al tratarse de un campo de investigación nuevo, hasta el momento, el mecanismo exacto no está completamente claro.

Según Rathour y colaboradores (2023) se ha establecido una conexión entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central a través del GABA, el cual se encarga de la comunicación entre el cerebro y el tracto gastrointestinal. La disbiosis conlleva a la producción de diversos metabolitos microbianos y mediadores inmunitarios, lo cual resulta en alteraciones en la neutros misión, promueve la neuroinflamación y genera modificaciones en el comportamiento.

El factor GABA, un neurotransmisor inhibitor del cerebro, el cual regula procesos tanto fisiológicos como psicológicos. Un buen funcionamiento del SNC depende del equilibrio entre los sistemas de neurotransmisores excitadores e inhibidores. De acuerdo con la investigación de Cryan & Kaupmann (2005), la disminución de los niveles de GABA puede estar implicada en la fisiopatología de la depresión unipolar.

En la actualidad, varios estudios demuestran de forma concluyente que determinadas cepas bacterianas, principalmente de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, influyen en el funcionamiento del sistema nervioso central, provocando cambios en el behavior, la nocicepción y las capacidades cognitivas de humanos y animales. Tales cepas sirven de base para desarrollar probióticos con potencial curativo para el sistema nervioso central - psicobióticos. Algunos compuestos producidos por bacterias, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, son mediadores potenciales entre las células bacterianas y el huésped. Anteriormente, establecimos que algunas especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son capaces de producir GABA (Yunes et al., 2020).

Por otro lado, el neurotransmisor serotonina, sintetizado por el triptófano, el cual lo obtenemos de nuestra dieta alimentaria, es uno de los principales neurotransmisores presentes en nuestro cerebro y que está vinculado con el mantenimiento del estado de ánimo, estando en desequilibrio en personas

que padecen un trastorno depresivo, es decir que una de las causas según la hipótesis serotoninérgica, sería la falta de serotonina, causando así la sintomatología depresiva. Los microorganismos intestinales modulan la biosíntesis de serotonina del huésped y producen serotonina. El 90% de la serotonina se produce en el intestino, esto si tenemos en cuenta un buen y equilibrado funcionamiento de la microbiota. La serotonina puede modular la respuesta inmunitaria y, por tanto, influir potencialmente en la inflamación intestinal.

Se ha demostrado que los niveles de serotonina plasmática de los ratones convencionales son significativamente más altos que los de los ratones libres de gérmenes (GF), que no tienen microbiota intestinal, lo que demuestra la capacidad de la microbiota para influir en los niveles de estos neurotransmisores (Collins & Bercik, 2009).

Pero sabemos que a lo largo de nuestra vida, la microbiota se ve afectada por diversos factores, entre ellos, la dieta, el estilo de vida (estrés), el consumo de antibióticos, etc. Una desregulación en la microbiota, implicaría una menor producción de serotonina, teniendo entonces también consecuencias en la sintomatología depresiva.

De esta manera es posible establecer una conexión con la microbiota intestinal que desempeña un papel en la programación del eje HPA, sintetizando también GABA, principal neurotransmisor de nuestro sistema, así como estimular el sistema inmune, estrechamente vinculado con la inflamación, como consecuencia al factor estrés, presente en las vidas de las personas. Es por ello que podríamos decir que las bacterias que habitan nuestro intestino tienen el potencial de influir en nuestra salud mental. Ver figura

Siguiendo el trabajo desarrollado por Cowen y Brownin (2015) La "hipótesis de la serotonina" de la depresión clínica tiene casi 50 años de antigüedad. En sus términos más simples, la hipótesis propone que la menor actividad de las vías de la serotonina desempeña un papel causal en la fisiopatología de la depresión

La mejor evidencia de que la serotonina desempeña un papel en la fisiopatología de la depresión proviene de estudios del "agotamiento del triptófano", en los que se utiliza una manipulación aguda de la alimentación para producir una reducción transitoria en la actividad de la serotonina del cerebro a través de una menor disponibilidad de su aminoácido precursor, el triptófano.

### Capítulo 3: Abordajes multidisciplinares para la depresión

El organismo humano se encuentra en un constante estado de equilibrio dinámico conocido como homeostasis, donde se busca mantener tanto la preservación como el desarrollo adecuado. Este estado de equilibrio se ve influenciado por una variedad de factores que pueden actuar de manera favorable o desestabilizadora. Cuando este equilibrio es perturbado y se produce una disrupción en las condiciones óptimas de funcionamiento, surge el estado patológico o de enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 1948) define a la salud como aquel *“estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”*(p.1). Siguiendo dicha definición la salud es un fenómeno social complejo en donde hay múltiples factores que interactúan y se influyen mutuamente, y eso es lo que hace que la salud sea tan compleja de entender. Navarro en 1998, definió la salud no solo como la mera ausencia de enfermedad, sino como un estado completo de bienestar que engloba los aspectos físicos, mentales y sociales del individuo y su comunidad. Esta definición implica que las intervenciones para promover la salud no deben limitarse únicamente a los servicios de atención médica tradicional que se centran en lo físico y lo psicológico, sino que también deben abordar las intervenciones sociales, como la vivienda, el entorno, el nivel de vida, entre otros aspectos.

Actualmente, se está experimentando una transformación significativa en la comprensión de la conexión entre la mente y la salud, así como entre la mente y la enfermedad. Se reconoce ampliamente la influencia de las funciones cerebrales en la protección contra enfermedades y el proceso de envejecimiento. Sin embargo, cada vez más se está aceptando la influencia de las emociones en el funcionamiento del cerebro, lo cual representa un avance notable en esta área (McEwen, 2007).

La salud trasciende su mera dimensión tecnológica, que se limita a la corrección de disfunciones biológicas en el organismo. La persona desempeña un papel fundamental en su propia salud al llevar a cabo conductas proactivas que fomenten la prevención de enfermedades y la promoción del bienestar.

Según Vergel Hernández y Barrera Robledo (2021), en casos de depresión leve, se recomienda utilizar la psicoterapia como tratamiento inicial, considerando el equilibrio entre riesgos y beneficios. En esta situación, el uso de medicamentos no se justifica plenamente para tratar síntomas leves.

La psicoterapia no implica el uso de medicamentos u otros métodos biológicos. En su lugar, se basa en diferentes técnicas y enfoques derivados de diversas teorías, los cuales han demostrado ser efectivos para tratar una variedad de trastornos mentales y de comportamiento. En relación a la eficacia de la psicoterapia, un metaanálisis de 25 estudios, con 2036 pacientes, apoya el valor adicional de la psicoterapia, en tratamiento combinado, en comparación con la farmacoterapia sola para la depresión (Vergel Hernández & Barrera Robledo, 2021).

Un punto clave a tener en cuenta es llevar un estilo de vida saludable, ya que se ha demostrado que esto tiene efectos positivos en la reducción y control de los síntomas de la depresión. Incluso se considera como algo que protege contra la enfermedad. Las recomendaciones al respecto incluyen actividad física regular en lo preferible diariamente, el cese de consumo de cigarrillo, así como la disminución de la ingesta de alcohol a 20 /gr día en hombres y la mitad en mujeres; en caso de obesidad o sobrepeso la disminución de peso del 5% al 10%, un adecuado patrón de sueño entre 7 - 9 horas diarias además de un adecuado manejo del estrés y una actitud positiva ante la vida (David & Gourion, 2016).

## **Factores de prevención**

Es interesante señalar como la mayoría de los estudios de las dos últimas décadas han sido diseñados conforme a poder demostrar la importancia de tomar en consideración las emociones, los rasgos de personalidad y el comportamiento social para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades (Chiong, 2001).

Otra importante idea que arroja este nuevo modelo es que tratar al individuo de un modo holístico y en continua interacción con el medio donde se desenvuelve, es lo que lo convierte en sujeto activo del mantenimiento o no de su salud, de la promoción y prevención de la enfermedad, y dueño de su estilo de vida, el cual a su vez va a influir en su capacidad de respuesta y resistencia a las circunstancias adversas y en la activación de sus mecanismos de regulación fisiológicos. Por tanto, una alimentación sana, adecuada y variada, que ayude a aumentar la calidad celular y los procesos fisiológicos y que contribuya a disminuir el estrés oxidativo, la práctica de ejercicio físico, adecuado a su edad y circunstancias, una correcta respiración, cuidar el descanso y evitar los hábitos tóxicos, como puedan ser el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, evitar el sobrepeso y la obesidad y cuidar la higiene mental, procurando un correcto manejo de las emociones y los procesos mentales, serán elementos predisponentes para conseguir una buena salud, ya que se activa la respuesta inmune, aumenta la capacidad respiratoria, se generan y recuperan energías, y en general, se fomenta una buena respuesta del organismo, aumentando su resistencia y elevando las defensas (Fors, Quesada, y Peña, 1999; Míguez, Muñoz, Llorente, García y Pérez, 2007; Rodríguez, 2006, entre otros).

Comer los tipos correctos de alimentos es la mejor manera de lograr y mantener un intestino saludable, no solo para ingerir los probióticos, sino también para proporcionar el mejor alimento para la microbiota intestinal.

Es fundamental desarrollar un plan de intervención integral que aborde los hallazgos relacionados con la microbiota intestinal y su influencia en la salud. Basándonos en las investigaciones recopiladas en este capítulo, se propone implementar las siguientes estrategias:

- **Campañas de Concientización:** Se llevarán a cabo campañas educativas dirigidas a la población para resaltar la importancia de adoptar un estilo de vida saludable. Estas

campañas incluirán información sobre la nutrición adecuada, la actividad física regular, la gestión del estrés y la prevención de hábitos perjudiciales como el consumo de alcohol y tabaco.

- **Programas de Educación Nutricional:** Se establecerán programas educativos en escuelas, lugares de trabajo y comunidades para enseñar sobre la relevancia de una alimentación equilibrada para mantener la salud intestinal y promover la diversidad microbiana.
- **Acceso a Alimentos Saludables:** Se promoverán políticas que faciliten el acceso a alimentos frescos y nutritivos, especialmente en áreas con recursos limitados o desfavorecidas.
- **Promoción del Ejercicio Físico:** Se crearán programas de actividad física accesibles para todas las edades y niveles de condición física, incentivando la práctica regular de ejercicio como parte esencial de un estilo de vida saludable.
- **Apoyo para la Gestión del Estrés:** Se ofrecerán servicios de apoyo psicológico y herramientas para el manejo del estrés, como técnicas de meditación, yoga o terapia cognitivo-conductual, con el fin de ayudar a las personas a enfrentar las tensiones cotidianas de manera efectiva. También se tomarán medidas para reducir los factores estresantes en entornos laborales, educativos y sociales, mediante la implementación de políticas de conciliación laboral, programas de apoyo a la parentalidad y espacios seguros para la expresión emocional.
- **Restricciones sobre Hábitos Tóxicos:** Se implementarán políticas de control sobre el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias nocivas, incluyendo regulaciones en publicidad, venta y acceso a estos productos.

## Terapias alternativas

### Mindfulness

Debemos entender que las respuestas emocionales normalmente son de naturaleza transitoria y acotadas en el tiempo y tienen una función adaptativa ante lo que el sujeto puede interpretar como amenaza del medio (estresor). Por eso debemos pensar que son, no solo normales, sino también necesarias para la supervivencia y el crecimiento. El problema surge cuando esta respuesta adaptativa deja de ser temporal y el organismo no logra volver a su estado de homeostasis. En su interacción con el entorno el sujeto debe adaptarse a modificaciones externas, y es gracias a los mecanismos psicológicos, neuronales y endocrinos como consigue que tales cambios no alteren su equilibrio interno.

El mindfulness no es un descubrimiento moderno, aunque vivamos ahora uno de sus momentos de mayor expansión y desarrollo en el mundo occidental.

Jon Kabat-Zinn, pionero en la aplicación de mindfulness, lo define como: “Prestar atención de manera intencional al momento presente, sin juzgar” (Kabat-Zinn, 1994, p. 4). Las investigaciones llevadas a

Desde 1979 se han centrado en la aplicación del mindfulness en contextos de aplicación clínica, con un amplio desarrollo en campos específicos como el stress y el sistema inmune.

Por otro lado Bishop et al. (2004) abordan la revisión de este concepto a efectos de establecer un consenso científico sobre el mismo, lo que les llevaría a definir esta capacidad metacognitiva como “la autorregulación de la atención” sostenida en la experiencia inmediata, permitiendo un mayor reconocimiento de los acontecimientos mentales en el momento presente, adoptando una actitud particular hacia esa experiencia, caracterizada por “curiosidad, apertura, aceptación”.

Existe importante evidencia empírica que revela como las aplicaciones específicas de mindfulness contribuyen a restablecer el equilibrio emocional, favoreciendo los estados de ánimo positivos y las actitudes de aproximación frente a las de evitación (Simón 2007). La eficacia de la práctica Mindfulness se recoge ya en muchos campos de la psicología y la medicina, como la reducción del stress y la ansiedad, el tratamiento de la depresión (Chiesa y Serre, 2011, Kaviani et al., 2011), etc. La tecnología por neuroimagen ha permitido explorar las relaciones mente-cerebro abriendo una ventana a la observación de lo que realmente sucede en el cerebro cuando se produce práctica mindfulness.

Xiong, y Doraiswamy, (2009) describen como el empleo de mindfulness puede reducir la secreción de cortisol inducida por el estrés y esto podría tener efectos neuroprotectores al aumentar los niveles del factor neurotrópico cerebral.

El mindfulness, como práctica de atención plena, tiene un impacto beneficioso en los trastornos depresivos al regular los niveles de cortisol y mejorar la respuesta al estrés. La depresión se caracteriza por una disfunción en la regulación del estado de ánimo, la respuesta al estrés y los sistemas neuroendocrinos, incluido el eje HPA que controla la liberación de cortisol. En los trastornos depresivos, se observa una hiperactividad del eje HPA, lo que resulta en una liberación excesiva de cortisol y una respuesta al estrés alterada. Esto puede contribuir a una mayor inflamación sistémica, cambios en la plasticidad neuronal y una mayor susceptibilidad al estrés crónico.

Sin embargo, la práctica regular del mindfulness reduce la activación del sistema nervioso simpático, disminuye la estimulación de la glándula suprarrenal y, por lo tanto, reduce la liberación de cortisol. Al regular los niveles de cortisol y mejorar la respuesta al estrés, el mindfulness ayuda a restaurar la regulación saludable de los sistemas neuroendocrinos involucrados en la depresión. Además, el mindfulness modula la actividad cerebral y promueve cambios en la plasticidad neuronal, lo que contribuye a una mayor estabilidad emocional y bienestar mental.

En resumen, el mindfulness se relaciona con la depresión al regular los niveles de cortisol, restaurar la regulación saludable del eje HPA y mejorar la respuesta al estrés. Estos efectos positivos del mindfulness influyen en los mecanismos biológicos y promueven una mayor estabilidad emocional y bienestar mental en las personas que sufren de depresión.

Sería prudente fomentar la creación de programas de educación y concientización, tales como:

- Desarrollar programas educativos sobre Mindfulness en escuelas, lugares de trabajo y comunidades para aumentar la comprensión de sus beneficios y técnicas básicas.

- Integración en servicios de salud pública: Incluir sesiones de Mindfulness en los servicios de salud pública, como clínicas comunitarias o centros de atención primaria, para que las personas puedan acceder a ellas de forma gratuita o a bajo costo.
- Entrenamiento de profesionales de la salud mental: Capacitar a psicólogos y otros profesionales de la salud mental en técnicas de Mindfulness para que puedan incorporarlas en sus prácticas clínicas y ofrecerlas a sus pacientes como parte de su tratamiento.
- Creación de recursos en línea: Desarrollar recursos en línea, como aplicaciones móviles o videos instructivos, que brinden información y ejercicios de Mindfulness de forma gratuita o asequible para cualquier persona con acceso a internet.

## **Proyecto Microbioma humano**

Desde hace mucho tiempo, se sabe que los animales, incluyendo nosotros los humanos, llevamos dentro una gran cantidad de microorganismos diferentes. Pero hasta hace poco, a estos se les había dado poca importancia. Sin embargo, en los últimos años gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva que nos permiten estudiar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas, comenzamos a saber que para el desarrollo normal y el mantenimiento de la salud dependemos de nuestros microbios. A pesar de que cada vez es más evidente la implicación de la microbiota en determinadas enfermedades, no siempre se tiene la certeza de esta asociación, por ello en el año 2008, el instituto Nacional de Salud en Estados Unidos, establece un proyecto de colaboración internacional llamado "The Human Microbiome Project (HMP) cuyo principal objetivo es la caracterización integral del microbioma humano y el análisis de su importancia en la salud y en la enfermedad. Así, éste proyecto ha determinado las comunidades microbianas encontradas en diferentes partes del organismo. (Ver anexo figura 6)

## **Psicobióticos y Prebióticos**

El término "psicobiótico" fue definido por el psiquiatra Timothy Dinan en el año 2013 como "organismos vivos que, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, producen beneficios para la salud en pacientes que padecen trastornos psiquiátricos" (Dinan et al., 2013).

Los lactobacilos y las bifidobacterias, son un grupo de bacterias beneficiosas que se encuentran en el tracto gastrointestinal y son capaces de sintetizar ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor de nuestro sistema. De acuerdo con Gruenwald et al. (2002), algunas investigaciones han encontrado que tomar probióticos y suplementos vitamínicos puede ayudar a reducir los síntomas de estrés y depresión en adultos. Es decir, que según esta hipótesis, el consumo de probióticos como las "Bifidobacterias", podría aliviar los síntomas como el estrés ya que durante su fermentación, liberan aminoácidos esenciales, incluido el Triptófano, el cual produce serotonina, un neurotransmisor calmante.

En cuanto a la diversidad existente en la microbiota intestinal encontramos diversas investigaciones. De acuerdo con la investigación de Aizawa y su equipo (2016), en ella se analizaron los recuentos de Bifidobacterium y Lactobacillus en muestras fecales. Los resultados de esta investigación fueron que los pacientes tenían recuentos de Bifidobacterium significativamente más bajos y tendían a tener recuentos de Lactobacillus más bajos que los controles. Estos resultados proporcionan evidencia directa, por primera vez, de que las personas con recuentos bajos de Bifidobacterium y/o Lactobacillus son más comunes en pacientes con TDM en comparación con los controles (Aizawa et al., 2016).

Estos resultados indican que las bacterias que se encuentran en el intestino podrían poseer así entonces un potencial terapéutico para algunos trastornos mentales. Es por todo ello que el proyecto de investigación podría aportar miradas para la prevención, tratamiento de los trastornos depresivos y también podría beneficiar a todos aquellos que están atravesando algún trastorno depresivo.

Los probióticos actúan mediante diversos mecanismos de acción, entre los que se incluyen (1) el aumento de la biosíntesis de GABA, que puede estar reducida en pacientes con MDD, (2) la regulación a la baja del eje HPA, que suele estar hiperactivo en pacientes con MDD y (3) la regulación al alza de la producción de triptófano y, por tanto, de la disponibilidad de serotonina (Beurel et al., 2020)

La administración de probióticos y prebióticos ha demostrado efectos beneficiosos sobre la respuesta fisiológica al estrés. Por ejemplo, la mezcla probiótica de *L. Helveticus* y *B. longum* administrada a voluntarios humanos sanos durante un mes alivió la angustia psicológica en comparación con un grupo de control, igualando los resultados positivos observados en ratas (Peirce & Alviña, 2019).

Las personas sin problemas de salud que toman un probiótico que contiene múltiples especies presentan una disminución significativa en la respuesta cognitiva general ante el estado de ánimo triste en comparación con aquellos que reciben un placebo (Steenbergen, Sellaro, Hemert, Bosch y Colzato, 2015).

Estos descubrimientos indican que los probióticos pueden tener un efecto beneficioso en el sistema nervioso central al regular neurotransmisores fundamentales relacionados con la depresión. Esto sugiere que la microbiota intestinal y el uso de probióticos podrían ser útiles para mitigar los síntomas depresivos, según los resultados de investigaciones preclínicas y clínicas.

Considerando los efectos beneficiosos de los probióticos y prebióticos en la respuesta al estrés y los síntomas depresivos, algunas políticas públicas y tratamientos de prevención y promoción podrían incluir:

- **Educación nutricional:** Integrar información sobre los beneficios de los probióticos y prebióticos en la educación nutricional en escuelas, centros de salud y comunidades. Esto puede incluir la promoción de alimentos ricos en estos componentes y la enseñanza sobre su papel en la salud mental.
- **Programas de acceso:** Establecer programas de acceso a probióticos y prebióticos asequibles para comunidades desfavorecidas o de bajos recursos, posiblemente a través de subsidios o cupones para la compra de alimentos que los contengan.

- **Políticas de salud en el lugar de trabajo:** Implementar políticas de salud en el lugar de trabajo que promuevan el consumo de alimentos y suplementos que contengan probióticos y prebióticos, como parte de programas de bienestar y prevención de enfermedades.
- **Campañas de concientización:** Realizar campañas de concientización sobre la importancia de la salud intestinal y su relación con la salud mental, destacando el papel de los probióticos y prebióticos en la prevención y tratamiento de la depresión y otros trastornos del estado de ánimo.

## Tratamiento Estimulación Nervio Vago (ENV)

Las técnicas de estimulación del nervio vago tratan de lograr una neuromodulación indirecta de las redes cerebrales, y pueden consistir en una estimulación invasiva o no invasiva del X par craneal. Estas técnicas constituyen una alternativa con aprobación de la FDA para el tratamiento de la depresión mayor refractaria, aunque, de nuevo, sin un lugar definido (Cimpianu et al., 2017). La estimulación del nervio vago es una opción de tratamiento prometedora para algunos casos de depresión resistente al tratamiento, pero debe ser considerada cuidadosamente por un equipo médico especializado y en consulta con el paciente ya que presenta algunos efectos secundarios a tener en cuenta. La investigación sobre la ENV y su eficacia en el tratamiento de la depresión continúa en curso, y se están realizando estudios para comprender mejor cómo funciona este tratamiento y para identificar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse más.

## Trasplante Materia Fecal

El trasplante de microbiota fecal (TFM) es la transferencia de heces de un donante sano al colon de un paciente cuya enfermedad es consecuencia de un microbioma alterado, con el objetivo de restaurar la microbiota normal y curar así la enfermedad (Vindigni & Surawicz, 2017). Los trasplantes fecales son una forma orgánica y primitiva de transferir una microbiota de un paciente a otro, siendo esta como un órgano en el cuerpo, por lo que un TFM es asemejable a un trasplante de órganos, menos complejo y riesgoso. El objetivo de este procedimiento radica en que el intestino grueso tiene una gran cantidad de bacterias que, como ya se mencionó anteriormente, son muy importantes para la salud de cada individuo. Este trasplante podría ser entonces de utilidad para recolonizar el tracto digestivo de pacientes que padecen diferentes patologías, tales como la depresión (aumentando la cantidad de bacterias productoras de neurotransmisores).

Por otro lado, los científicos Ted Dinan y John Cryan, realizaron un experimento en el cual recolectaron muestras fecales de 34 pacientes humanos con depresión mayor y 33 controles sanos. Observaron que la microbiota de los pacientes con depresión era menos diversa que la de los controles. Luego, transfirieron las muestras a ratas y notaron que, las ratas que recibieron materia fecal de pacientes deprimidos mostraron síntomas de depresión, mientras que los controles no. Esto sugiere que la microbiota puede desempeñar un papel causal en el desarrollo de la depresión y

podría presentar un objetivo para el tratamiento y la prevención de este trastorno. El estado de ánimo no solo era transferible por microbios fecales, sino también de humanos a ratas, lo que demuestra que los efectos psicobióticos son, en cierta medida, independientes de las especies, lo que sugiere que una microbiota

dada puede afectar el estado de ánimo (Kelly et al., 2016).

En el futuro, es probable que se desarrolle algo parecido a una versión oral del trasplante, pero sigue siendo una ciencia complicada debido a la cantidad de especies bacterianas existentes, y a las dudas aún existentes de cuáles son saludables y cuáles son tóxicas.

## 10. Conclusión

La presente investigación ha abordado de manera integral la conexión entre la microbiota intestinal y la depresión, explorando diversos aspectos desde el impacto de estresores ambientales hasta las posibles intervenciones multidisciplinarias para el tratamiento de este trastorno mental. A través del análisis del marco teórico, se ha evidenciado la compleja interacción entre el sistema nervioso central, el sistema inmune y la microbiota intestinal, resaltando la importancia del eje intestino-cerebro en la regulación de la salud mental.

La comprensión de cómo los estresores ambientales, como la dieta, el estrés y el ejercicio físico, pueden influir en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, es fundamental para diseñar estrategias de tratamiento que aborden no solo los aspectos biológicos, sino también los ambientales y psicosociales del trastorno depresivo.

Por ello se pretende profundizar en el abordaje terapéutico que le permita al consultante desarrollar habilidades para desarrollar la autoconciencia y el autoconocimiento de los conflictos emocionales activos pudiendo identificar así los factores predisponentes, precipitantes y mantenedores que intervienen en sus hábitos y entorno social.

La microbiota intestinal desempeña un papel de vital importancia en la síntesis y regulación de neurotransmisores, los cuales son sustancias químicas fundamentales en la comunicación intercelular del cerebro. Algunas bacterias intestinales poseen la capacidad de sintetizar neurotransmisores como la serotonina, dopamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Estos neurotransmisores desempeñan un papel clave en la regulación del estado de ánimo, respuesta al estrés y función cognitiva. Es importante destacar que se estima que aproximadamente el 90% de la serotonina, neurotransmisor asociado con la regulación del ánimo, se produce en el intestino.

La interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico también juega un papel fundamental en la comunicación entre la microbiota, intestino y cerebro. La microbiota intestinal tiene

la capacidad de modular la respuesta inmunológica mediante la producción de moléculas bioactivas, como metabolitos, los cuales pueden influir en el funcionamiento cerebral y el estado emocional.

Asimismo, se ha profundizado en la interacción entre el sistema nervioso central y la microbiota intestinal, destacando el papel del eje intestino-cerebro y del nervio vago como vías de comunicación bidireccional. Se ha identificado cómo la disbiosis intestinal puede afectar la actividad del sistema nervioso central, contribuyendo a la aparición y perpetuación de la depresión. Esta comprensión ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a restaurar el equilibrio microbiota-intestinal y mejorar la salud mental.

Cuando se produce una alteración en el equilibrio normal de las bacterias intestinales, conocida como disbiosis, se pueden generar modificaciones en la producción de neurotransmisores, metabolitos y la respuesta inmunológica. Estos cambios pueden justificar, en parte, la aparición de diversas enfermedades, como trastornos del comportamiento y ansiedad, así como en multitud de enfermedades de carácter neurológico, de carácter intestinal o metabólico: Alzheimer, Parkinson, Autismo, Depresión, Esquizofrenia, Colitis Ulcerosa, Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Trastornos de la conducta alimentaria (TCAs)...(Ghaisas et al., 2016). Asimismo, estos desequilibrios pueden tener un impacto negativo en el funcionamiento cerebral, el estado de ánimo y la salud mental, contribuyendo al desarrollo de trastornos depresivos. "Cuando el corazón no llora, lloran los órganos" (Boris Cyrulnik) citado por Sarrió, C (2013).

Estos resultados podrían mostrar una interesante observación desde el punto de vista clínico, ya que podría implicar que el tratamiento de la depresión podría mejorar la diversidad de la microbiota intestinal o que el aumento de la diversidad de la microbiota intestinal podría ser útil en la prevención o el tratamiento de la depresión.

Este trabajo pretendió estudiar la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos depresivos, abordando cómo la microbiota cambia su flora bacteriana dependiendo las circunstancias vividas, como puede ser el estrés, la ansiedad, produciendo o dejando de producir así cierto tipo de bacterias que promueven la salud o en su contrario, son contraproducentes a esta, propiciando la aparición de este tipo de trastornos.

A lo largo del presente trabajo pudimos descubrir que lo planteado tanto en los objetivos como en la pregunta de investigación se acerca a la idea de que existe una relación entre los trastornos depresivos y la diversidad de la microbiota intestinal. Esta última estaría relacionada directamente en la función del SNC a través de la activación neuronal de los circuitos de estrés, estableciéndose entonces una conexión bidireccional entre intestino-Cerebro, tal como lo plantea el eje Intestino-Cerebro.

Podría decirse que la investigación sobre dicho sistema comienza a dilucidar que la salud mental no siempre se encuentra en la zona craneal, proporcionando así evidencia de que el intestino, también forma parte importante en nuestra salud mental. En la actualidad y en nuestra cultura es frecuente

que se considere que existe una conexión entre nuestros estados de ánimo y los intestinos. Cuando estamos tristes o felices manifestamos sensaciones en nuestro cuerpo y sistema digestivo.

Estos hallazgos podrían ayudar a la identificación temprana de personas en riesgo de desarrollar depresión. Pudiendo así elaborar planes preventivos, implementando intervenciones tempranas antes que este se vuelva más grave.

Mejorar la comprensión de la influencia del microbioma intestinal en esta etapa tendrá un impacto significativo en el diagnóstico y los posibles tratamientos. Es decir, tendríamos una visión más amplia de los mecanismos biológicos y exógenos involucrados en la depresión, pudiendo desarrollar enfoques de tratamiento más efectivos y personalizados para las personas que padecen depresión.

También cabe destacar que sería posible encontrar una relación positiva entre *el uso de probióticos* para aliviar los síntomas del TD, ya que creemos que así podríamos eliminar algunas de estas barreras para un tratamiento eficaz, no solo como tratamiento para la Depresión, sino también como tratamiento preventivo de esta y enfermedades relacionadas con el mecanismo del estrés y la inflamación que conlleva. Es decir, poder tener un enfoque en la salud intestinal, promoviendo la importancia de mantener una microbiota intestinal saludable, pudiendo así brindar nuevas recomendaciones como, dieta, probióticos, mejorando así la salud intestinal y potencialmente, reducir el riesgo o la gravedad de la sintomatología depresiva.

Así mismo podría llegar a fomentar la colaboración entre profesionales de la salud mental y *especialistas en nutrición o gastroenterología*, por ejemplo. Es decir, poder abordarlo desde un enfoque multidisciplinario permitiendo una atención más integral de la persona, tomando aspectos no sólo psicológicos, sino también biológicos, ambientales.

La exploración de enfoques multidisciplinarios para el tratamiento de la depresión ha resaltado la importancia de intervenciones integrales que aborden no solo los síntomas psicológicos, sino también los aspectos nutricionales, de estilo de vida y emocionales del trastorno. Se han discutido terapias alternativas como el mindfulness, así como tratamientos innovadores como la estimulación del nervio vago y el trasplante de materia fecal, que representan nuevas fronteras en la investigación y tratamiento de la depresión.

Si bien el estudio del eje microbioma intestinal-cerebro está revolucionando nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a los trastornos del sistema nervioso como la depresión y las nuevas herramientas desarrolladas en el ámbito de la investigación sobre la microbiota ha tenido un salto significativo y han permitido a los investigadores entender mejor la estructura y funcionamiento de esta comunidad bacteriana, *los resultados encontrados no están totalmente claros o comprendidos*.

Una de las grandes limitaciones de este tipo de investigaciones es el *control de la muestra* que será estudiada, existen múltiples variables que deben ser analizadas para establecer parámetros que definan como es una microbiota "conservada". Variables como la edad, el sexo, el estilo de vida, la dieta, pueden ser factores de confusión que afectan los resultados, es importante entonces controlar y considerar estas variables realizando ensayos clínicos controlados.

Se espera que este trabajo sea de utilidad para las *futuras investigaciones sobre el tema*, y que contribuya a la comprensión de las implicancias de la microbiota intestinal y sus efectos en la salud-enfermedad.

Sería beneficioso poder realizar *estudios longitudinales*, estudios de seguimiento a largo plazo para examinar cómo cambia la diversidad de la microbiota intestinal en personas con trastorno depresivo a lo largo del tiempo, pudiendo determinar si los cambios producidos son causa o consecuencia del trastorno.

Asimismo sería oportuno poder evaluar *factores de riesgo y protectores*, es decir, investigar otros factores que puedan influir en la relación entre la microbiota y la depresión, estos podrían ser, el estrés, la dieta, la genética, la historia de vida. Permitiendo identificar estos factores protectores o de riesgo, ayudando a desarrollar mejores enfoques de prevención y tratamientos más personalizados.

Aunque no tenemos una certeza absoluta de esta conexión, creemos que para alcanzar una salud plena tanto física como mental, es necesario también tener una microbiota "sana" y para ello un cuerpo sano es necesario. Es por esto que una vía interesante para comprender la desregulación del sistema inmunitario en la depresión es entender su relación con la microbiota intestinal. El estudio del eje microbioma intestinal-cerebro está revolucionando nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a los trastornos del sistema nervioso como la depresión y la ansiedad. Por ello, aunque en muchos profesionales de la salud continúan primando la idea de la separación de la mente y el cuerpo y trabajan bajo la influencia del modelo biologicista, cada vez son más los que aceptan que cuerpo y mente son dos entes en interacción e influencia continua. Un enfoque Bio-Psico-Social e interdisciplinario parece ser una vía de investigación futura con respecto a los trastornos mentales y habría que tener en cuenta no solo a la mente, sino al cuerpo, al ambiente, al estilo de vida para investigaciones futuras.

## 11. Referencias Bibliográficas:

- Ader, R. (2000). On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology*, 405(1-3), 167-176. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00550-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00550-1)
- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., & Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 202, 254–257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
- Alarcón Cavero, T., D'Auria, G., Delgado Palacio, S., Del Campo Moreno, R., y Ferrer Martínez, M. (2016).
- Álvarez, J.M; Esteban, R & Sauvagnat, F. (2004). Fundamentos de psicopatología psicoanalítica. Madrid: Editorial Síntesis S.A.
- Álvarez-Mon, M. A., Pereira, V., & Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(46), 2731-2742. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.12.001>
- Álvarez-Mon, M. A., Vidal, C., Llaverro-Valero, M., & Ortuño, F. (2019). Actualización clínica de los trastornos depresivos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(86), 5041-5051. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.09.012>
- Anderson, S. C., Cryan, J. F., & Dinan, T. (2017). *The Psychobiotic Revolution: Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection (Illustrated ed.)*. National Geographic Society.
- Beck-Friis, J., Ljunggren, J.-G., Thorén, M., Rosen, D. V., Kjellman, B. F., & Wetterberg, L. (1985). Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 10(2), 173-186. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(85\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0306-4530(85)90055-1)
- Bekhbat, M., & Neigh, G. N. (2018). Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. *Brain, Behavior, and Immunity*, 67, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.006>
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment—resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(1), 46-54.
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., Segal, Z. V., Abbey, S., Speca, M., Velting, D., & Devins, G. (2004). Mindfulness: A proposed operational definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11(3), 230-241. <https://doi.org/10.1093/clipsy.bph077>
- Binns, N. (2013). Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe.
- Chiesa, A., & Serretti, A. (2009). Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: A review and meta-analysis. *The journal of alternative and complementary medicine*, 15(5), 593-600

Chiong, W. (2001). Diagnosing and defining disease. *Journal of the American Medical Association* 285: 89-90.

Cohen, S., & Herbert, T. B. (1996). HEALTH PSYCHOLOGY: Psychological Factors and Physical Disease from the Perspective of Human Psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology*, 47(1), 113-142. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.47.1.113>

Collins, S. M., & Bercik, P. (2009). The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology*, 136(6), 2003-2014. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>

Conde, V., & Franch, J.L. (1984). *Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología de los trastornos angustiosos y depresivos*. Upjohn SA, Madrid.

Costa Hidalgo, S. (2020). Bases celulares y moleculares de la barrera hematoencefálica.

Cimpianu, C.-L., Strube, W., Falkai, P., Palm, U., & Hasan, A. (2017). Vagus nerve stimulation in psychiatry: A systematic review of the available evidence. *Journal of Neural Transmission*, 124(1), 145-158. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1642-2>

Cowen, P. J., & Browning, M. (2015). ¿Qué tiene que ver la serotonina con la depresión?. En: *Revista World Psychiatry (Ed Esp) Vol 13 n° 2*, pp 158-160. Recuperado de: [https://www.wpanet.org/files/ugd/e172f3\\_dea2b6b60fd648cf815711558d3dc3b4.pdf#page=49](https://www.wpanet.org/files/ugd/e172f3_dea2b6b60fd648cf815711558d3dc3b4.pdf#page=49)

David, D. J., & Gourion, D. (2016). Antidépresseurs et tolérance: Déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale*, 42(6), 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>

Dantzer, R. (2010). Psychoneuroendocrinology of Stress. En *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 126-131). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00248-7>

Dayan, P., & Huys, Q. J. M. (2008). Serotonin, Inhibition, and Negative Mood. *PLoS Computational Biology*, 4(2), e4. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0040004> Dinan, T. G. (1994). Glucocorticoids and the Genesis of Depressive Illness a Psychobiological Model. *British Journal of Psychiatry*, 164(3), 365-371. <https://doi.org/10.1192/bjp.164.3.365>

Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10), 720-726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>

DSM-5 (5.ª ed., 2.ª reimp). (2016). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.

Dubourdieu, M. (2022). Implicancias clínicas de la Psiconeuroinmunoendocrinología en Psicoterapia Implicações clínicas da Psiconeuroinmunoendocrinologia na psicoterapia.

Eysenck, H. J. (1963). Biological Basis of Personality. *Nature*, 199(4898), 1031-1034. <https://doi.org/10.1038/1991031a0>

Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00112-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00112-4)

Fors, M., Quesada, M., y Peña, D. (1999). La psiconeuroinmunología una nueva ciencia en el tratamiento de enfermedades. *Revista Cubana de Investigacion Biomedica*; 18 (1): 49-53.

Foster, J. A., & McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut–brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>

Freitez, N. (2001). *Proceso salud enfermedad y sus modelos curativos*. Trabajo no publicado, Curso Medio de Salud Pública, Universidad de Los Andes, Mérida.

Gartlehner, G., Hansen, R. A., Carey, T. S., Lohr, K. N., Gaynes, B. N., & Randolph, L. C. (2005). Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 20(2), 59–69.

<https://doi.org/10.1097/00004850-200503000-00001>

Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;158:52–62.

Gimeno, D., Kivimäki, M., Brunner, E. J., Elovainio, M., De Vogli, R., Steptoe, A., ... & Ferrie, J. E. (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological medicine*, 39(3), 413-423.

Gómez-Beneyto, M. (1994). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos de personalidad del Eje II del DSM-IV*. Madrid, España: TEA Ediciones.

Gómez-Gallego, C., Pohl, S., Salminen, S., & De Vos, W. M. (2016). Protocolos para la obtención y análisis de la microbiota intestinal: de la secuenciación de nueva generación a la analítica en tiempo real. *Nutrición hospitalaria*, 33(2), 35-44.

Gordon, S. (2016). Elie Metchnikoff, the Man and the Myth. *Journal of Innate Immunity*, 8(3), 223-227. <https://doi.org/10.1159/000443331>

Gruenewald, J., Graubaum, H.-J., & Harde, A. (2002). Effect of a probiotic multivitamin compound on stress and exhaustion. *Advances in Therapy*, 19(3), 141–150. <https://doi.org/10.1007/BF02850270>.

Guarner, F., & Malagelada, J.-R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, 361(9356), 512-519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)

Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

Jackson, S. (1986). *Historia de la melancolía y la depresión desde los tiempos hipocráticos hasta la época moderna*. London: Ediciones Turner S.A.

Jiménez, C. (2014). *Depresión: Crítica de una noción desde el psicoanálisis*. Tesis de maestría, Recuperado de: <http://bdigital.unal.edu.co/49642/15/32937544.2015.pdf>

Kabat-Zinn, J. (1994). *Wherever you go, there you are: Mindfulness meditation in everyday life*. New York: Hyperion.

Kaviani, H., Javaheri, F., y Hatami, N. (2011). Mindfulness based Cognitive Therapy (MBCT) Reduces Depression and Anxiety Induced by Real Stressful Setting in Nonclinical Population. *International Journal of Psychology & Psychological Therapy*, 11(2), 285-296.

- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 527-536. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.120>
- Kelly, J. R., Borre, Y., Aidy, S. E., Deane, J., Patterson, E., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Scott, L., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). P.4.001 Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *European Neuropsychopharmacology*, 26, S85-S86. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(16\)70091-5](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(16)70091-5)
- Kelly, J. R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
- Kessler, R. C. (1997). THE EFFECTS OF STRESSFUL LIFE EVENTS ON DEPRESSION. *Annual Review of Psychology*, 48(1), 191-214. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191>
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (1999). Clinical Characteristics of Major Depression That Predict Risk of Depression in Relatives. *Archives of General Psychiatry*, 56(4), 322. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.322>
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1988). Psychological influences on immunity: Implications for AIDS. *American Psychologist*, 43(11), 892-898. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.43.11.892>
- LA FILOSOFIA, D. L. M., & MARTÍNEZ-FREIRE, H. P. F. (1996). 1.-LA FILOSOFÍA DE LA MENTE, UNA REFLEXIÓN CON UN. *Revista de Historia de la Psicología*, 17(3-4), 299-304.
- Leira Permuy, M. S. (Coord.). (2011). Manual de bases biológicas del comportamiento humano. Departamento de Publicaciones, Unidad de Comunicación de la Universidad de la República (UCUR).
- Lizko, N. N. (1987). Stress and intestinal microflora. *Food / Nahrung*, 31(5-6), 443-447. <https://doi.org/10.1002/food.19870310530>
- Lucas, G. (2018). Gut thinking: The gut microbiome and mental health beyond the head. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 29(2), 1548250. <https://doi.org/10.1080/16512235.2018.1548250>
- Luque, R & Berrios, G (2011). Historia de los trastornos afectivos. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, 40. 130-146. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-pdf-S0034745014601992>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.

Microbiota. En R. Del Campo Moreno (Coord.), *Procedimientos en Microbiología Clínica* (pp. 59). En E. Cercenado Mansilla & R. Cantón Moreno (Eds.), *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*.

Miller, A. H. (1998). NEUROENDOCRINE AND IMMUNE SYSTEM INTERACTIONS IN STRESS AND DEPRESSION. *Psychiatric Clinics of North America*, 21(2), 443-463.

[https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70015-0](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70015-0)

Miguez, A. M., Muñoz, A. J., Llorente, B. P., García, E. D., y Pérez, M. R. (2007). Seguridad del paciente y calidad asistencial. *Revista clínica española*, 207(9), 456-457.

Moreno, G. A. (2008). La definición de salud de la Organización Mundial de la Salud y la interdisciplinariedad. *Sapiens. Revista Universitaria de Investigación*, 9(1), 93-107.

Moreno del Castillo, M. C., Valladares-García, J., & Halabe-Cherem, J. (2018). Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(6), 7-19.

Navarro, V. (1998). Concepto actual de la salud pública. Martínez, F., Castellanos, P.L., Navarro, V., *Salud Pública*, 49-54.

Sarrió, C. (2013). Terapia Gestalt. Emociones no expresadas. Disponible en:

<http://www.gestalt-terapia.es/emociones-no-expresadas/>

Ochoa-Repáraz, J., & Kasper, L. H. (2018). The Microbiome and Neurologic Disease: Past and Future of a 2-Way Interaction. *Neurotherapeutics*, 15(1), 1-4.

<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0604-9>

O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>

Organización Mundial de la Salud (1948). *Constitución de la Organización Mundial de la Salud* [Documento en línea]. Disponible: [http://www.who.int/gb/bd/PDF/bd46/s-bd46\\_p2.pdf](http://www.who.int/gb/bd/PDF/bd46/s-bd46_p2.pdf) [Consulta: 2007, Octubre 14]

Peirce, J. M., & Alviña, K. (2019). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of neuroscience research*, 97(10), 1223-1241.

Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2002). Psicopatología y clasificación de los trastornos depresivos. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 25, pp. 7-20).

Podolsky, S. H. (2012). Metchnikoff and the microbiome. *The Lancet*, 380(9856), 1810-1811. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62018-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62018-2)

Porter, R. (2002). *Breve historia de la locura*. Madrid: Fondo de Cultura Económica.

Raadsheer, F. C., Hoogendijk, W. J. G., Stam, F. C., Tilders, F. J. H., & Swaab, D. F. (1994). Increased Numbers of Corticotropin-Releasing Hormone Expressing Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Depressed Patients. *Neuroendocrinology*, 60(4), 436-444.

<https://doi.org/10.1159/000126778>

Rathour, D., Shah, S., Khan, S., Singh, P. K., Srivastava, S., Singh, S. B., & Khatri, D. K. (2023). Role of gut microbiota in depression: Understanding molecular pathways, recent research, and future direction. *Behavioural Brain Research*, 436, 114081.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114081>

Reynolds, J. M. (2005). *The Oral Tradition from Zhang-Zhung*. Vajra Publications. Thamel, Katmandú.

Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M.-L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 738–748. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>

Rodríguez, R. (2006). Psicología Integrativa. Un enfoque holístico. *Medicina Naturalista*, 1(9), 439-441.

Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). A gut (microbiome) feeling about the brain: Current Opinion in Gastroenterology, 32(2), 96-102. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000244>

Silva, H. (2002). Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 40. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272002000500002>

Simón, V. (2007). Mindfulness y Neurobiología. *Revista de Psicoterapia*, XVII(66 67), 5 30.

Steenbergen, L., Sellaro, R., Van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>

The NIH HMP Working Group, Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J. A., Bonazzi, V., McEwen, J. E., Wetterstrand, K. A., Deal, C., Baker, C. C., Di Francesco, V., Howcroft, T. K., Karp, R. W., Lunsford, R. D., Wellington, C. R., Belachew, T., Wright, M., ... Guyer, M. (2009). The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*, 19(12), 2317-2323. <https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>

The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. (1994). *American Journal of Psychiatry*, 151(7), 979-986. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.7.979>

Tojo, R. (2014). Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(41), 15163. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15163>

Team, G. E. (2020, 3 septiembre). Información Sobre la Microbiota Intestinal. Gut Microbiota for Health. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/>

Tette, F.-M., Kwofie, S. K., & Wilson, M. D. (2022). Therapeutic Anti-Depressant Potential of Microbial GABA Produced by *Lactobacillus rhamnosus* Strains for GABAergic Signaling Restoration and Inhibition of Addiction-Induced HPA Axis Hyperactivity. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(4), 1434-1451. <https://doi.org/10.3390/cimb44040096>

Vallejo, J. (2015). *Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría*. España: Elsevier Masson.

Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 3(4). <https://doi.org/10.4088/PCC.v03n0401>

Vergel Hernández, J., & Barrera Robledo, M. E. (2021). Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? *Revista Médica de Risaralda*, 27(1). <https://doi.org/10.22517/25395203.24637>

Valenzuela-González, F., Casillas-Hernández, R., Villalpando, E., & Vargas-Albores, F. (2015). The 16S rRNA gene in the study of marine microbial communities. *Ciencias Marinas*, 41(4), 297–313. <https://doi.org/10.7773/cm.v41i4.2492>

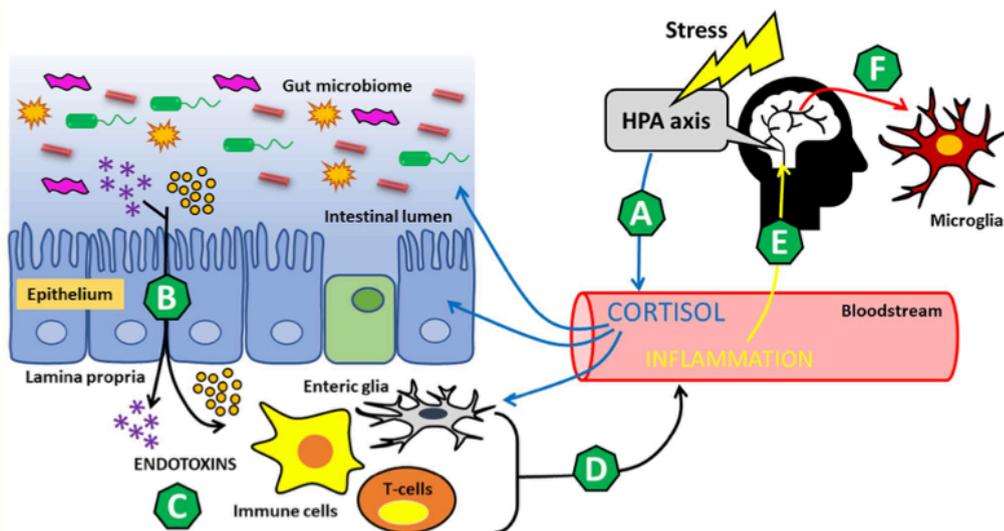
Vindigni, S. M., & Surawicz, C. M. (2017). Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(1), 171-185. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.012>

Xiong, G. L., & Doraiswamy, P. M. (2009). Does meditation enhance cognition and brain plasticity?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1172(1), 63-69.

Yunes, R. A., Poluektova, E. U., Vasileva, E. V., Odorskaya, M. V., Marsova, M. V., Kovalev, G. I., & Danilenko, V. N. (2020). A Multi-strain Potential Probiotic Formulation of GABA-Producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with Antidepressant Effects. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(3), 973-979. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09601-1>

## 12. ANEXOS

Figura 1:



**FIGURE 1** Bidirectional communication between the gut microbiome and the CNS is affected by stress. Stress (a) activates the HPA axis and results in increased intestinal permeability (b). Intestinal permeability lets bacterial endotoxins leak out of the gut lumen (c) and enter blood circulation. (d) Endotoxins initiate peripheral inflammation. The immune response then spreads to the CNS (e) and neuroinflammation compromises mental health. Stress primes microglial cells (f) as part of the neuroinflammatory response. See main text for details

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144383/>.

Figura 2:

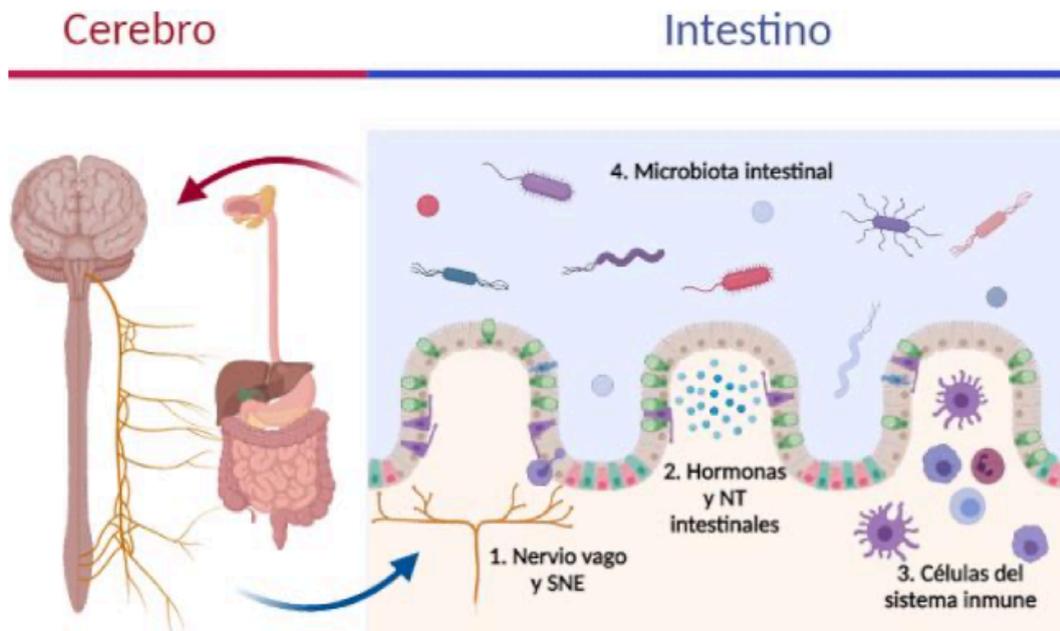


Fig. 1: Vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro. Son partícipes el nervio vago y el SNE, las neurohormonas producidas en el intestino, las células del sistema inmune (regulación de procesos inflamatorios) y la microbiota intestinal junto con los metabolitos microbianos (incluye también hormonas). Fuente: Creado con BioRender.com

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/48217/TFG-M-N2381.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Figura 3:

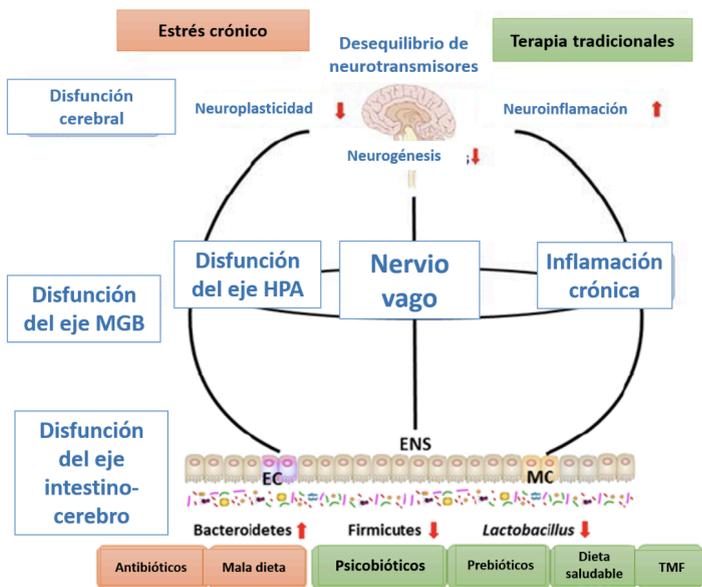


Figura 2. El eje intestino-cerebro en la depresión. Se señalan las relaciones neurotransmisoras y el nervio vago en conexión con las células del epitelio intestinal. Los marcos de color rojo claro en la parte superior e inferior son factores de riesgo de depresión, mientras que los marcos de color verde claro son terapias para la depresión. Adaptado de Liang et al. (2018).

Figura 4:

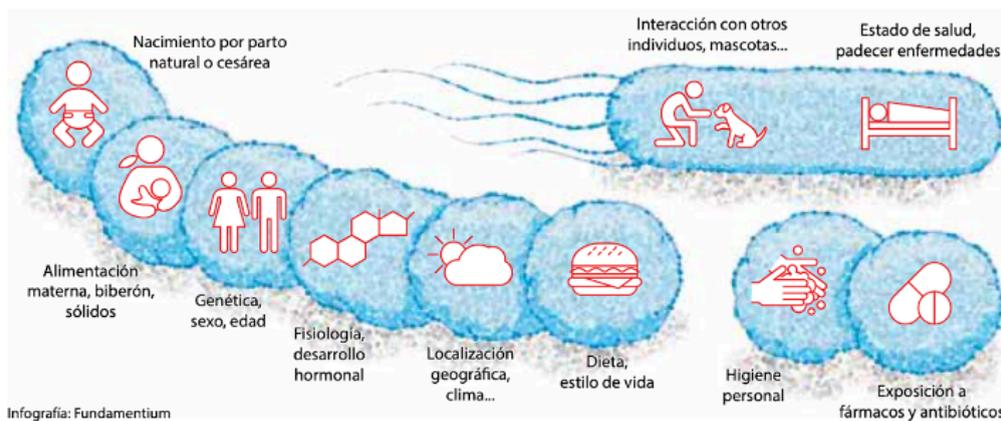
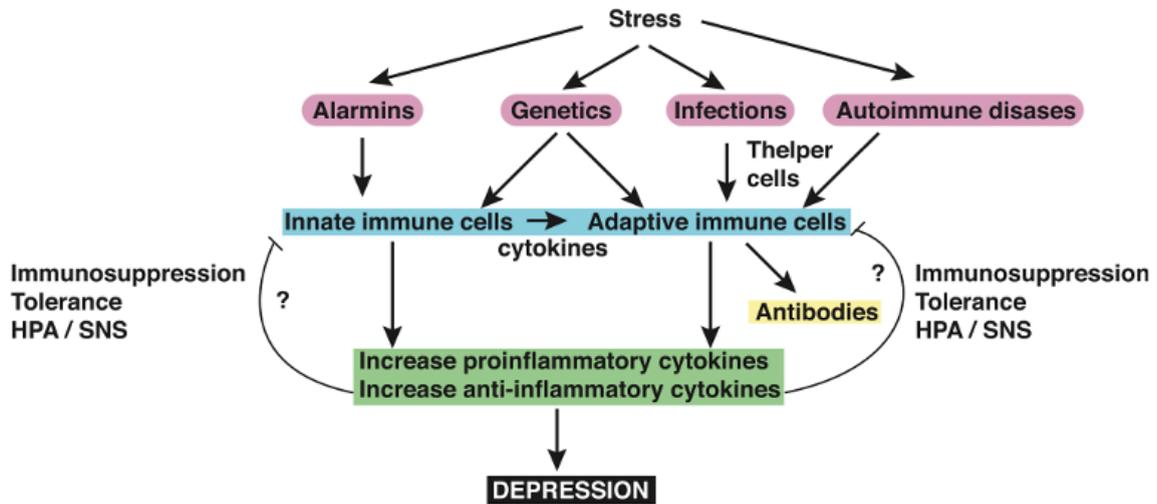


Figura 2

Factores que influyen en la composición de la microbiota.

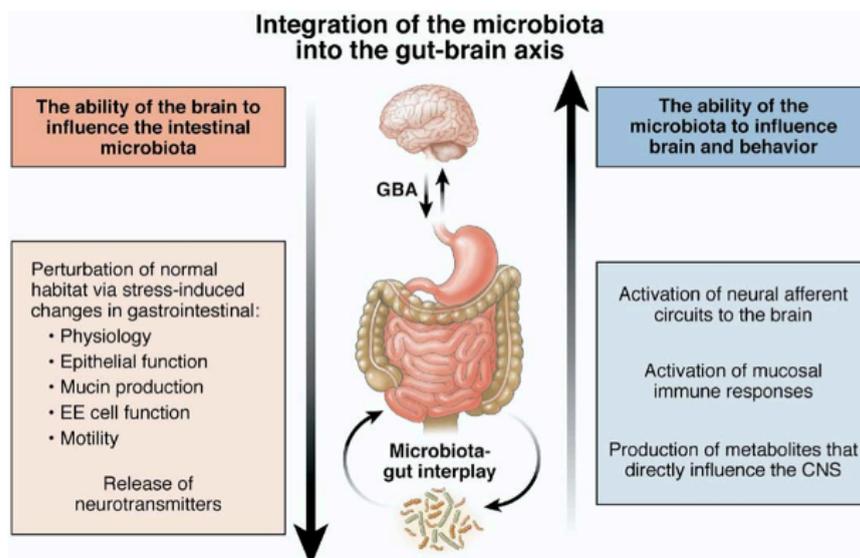
<https://revista.sebbm.es/articulos/500-microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior.pdf>

Figura 5:



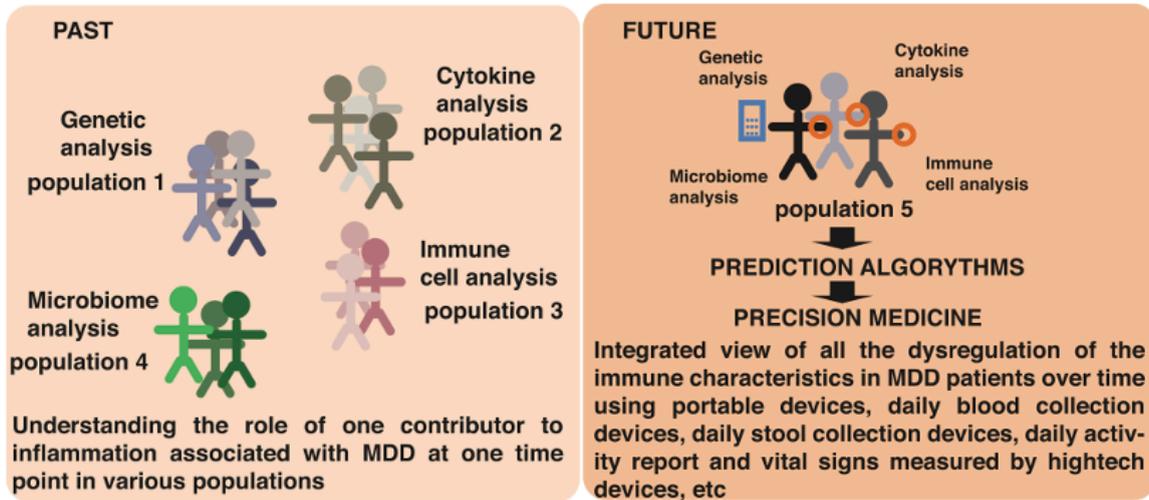
Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>.

Figura 6:



**Figure 6.** The integration of the intestinal microbiota into the brain–gut axis (GBA). Shown are the putative mechanisms whereby the brain may influence the composition of the intestinal microbiota, and whereby the microbiota may influence the brain. The communication between these systems is bidirectional. These are the components of the proposed bidirectional microbiota–gut–brain axis. CNS, central nervous system; EE, entero-endocrine.

Figura 7:



Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>