

UNIVERSIDAD DE  
**Belgrano**  
BUENOS AIRES - ARGENTINA

Facultad de ciencias exactas y naturales

“Microbiota intestinal como blanco farmacológico  
para el tratamiento de la depresión”

**Alumna:** Gold, Abril

**Carrera:** Farmacia (1404)

**Matrícula:** 02685

**Tutora:** González Ruibal, Elena

**Año:** 2021



## Agradecimientos

---

A mis padres, por el apoyo incondicional en todos estos años cuesta arriba.

A mi familia, por lamentar cada tropiezo y sentir cada uno de mis logros como propios.

A mi tutora, Elena Gonzalez Ruibal, por guiarme en el camino y compartirme su conocimiento, apoyo y tiempo desinteresadamente.

A Maria Celia y Juan Ángel, por brindarme su conocimiento y su tiempo libre desinteresadamente y concederme lo más preciado que una persona puede tener: su tiempo.

A Fabio: primero mi compañero, ahora mi amigo y pronto mi colega. Por su ayuda infinita, su tiempo, sus detalles y por cada palabras de aliento y confianza en los momentos justos.

A Macarena, por tantas largas jornadas de estudio y trabajo durante todos estos años, no creo que exista mejor compañera de estudio.

A las amigas que me dejó la facultad, por hacer que la cursada se vuelva un placer, haciendo que cada día sea especial e inolvidable.

A mis amigas de siempre, por el aliento y el apoyo cuando las cosas se volvían difíciles.



## Índice de contenidos

<b>Agradecimientos</b>	<b>2</b>
<b>Palabras clave</b>	<b>4</b>
<b>1. Resúmen</b>	<b>8</b>
<b>Palabras clave</b>	<b>9</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>12</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>14</b>
3.1 Objetivo general	14
3.2 Objetivos específicos	14
<b>4. Marco teórico</b>	<b>16</b>
4.1 Depresión	16
4.1.1 Definición de depresión	16
4.1.2 Tipos de depresión	17
4.1.3 Diagnóstico	19
4.1.4 Escalas diagnósticas	19
4.1.5 Datos estadísticos de depresión	23
4.1.6 Tratamientos actuales	27
4.2 Microbiota	34
4.2.1 Definiciones	34
4.2.2 Filos de bacterias	36
4.2.3 Composición de la microbiota intestinal	38
4.2.4 Probióticos, prebióticos y postbióticos	42
4.2.5 Probióticos en los alimentos	45
4.3 Eje microbiota-intestino-cerebro	48
4.3.1 El sistema nervioso	50
4.3.2 El sistema inmune	52
4.3.3 El sistema endócrino	54
4.3.4 El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)	56
4.3.5 Otras conexiones del cerebro intestinal	57
4.3.5.1 Sistema circulatorio	57
4.3.5.2 Ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SFCAs)	57
4.3.6 Los efectos intestinales del estrés	58
4.4 Psicobióticos	58
4.4.1 Definiciones	58
4.4.2 Psicobióticos y neurotransmisión	60
4.4.3 Tipos de psicobióticos	60
4.4.4 Combinación de psicobióticos para tratar la depresión	64
4.5 Probióticos en el mercado	65
4.5.1 Etiqueta de un probiótico	65

4.5.2 Marcas de probióticos aprobadas en el mundo	68
4.5.3 Reglamentación y productos en Argentina	72
4.6 Transplante fecal	74
<b>5. Materiales y métodos</b>	<b>77</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>79</b>
<b>7. Discusión</b>	<b>87</b>
<b>8. Conclusión</b>	<b>90</b>
<b>9. Glosario</b>	<b>92</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>94</b>
<b>11. Anexos</b>	<b>102</b>
11.1 Ensayos	102
11.1.1 Ensayo 1	102
11.1.2 Ensayo 2	102
11.1.3 Ensayo 3	103
11.1.4 Ensayo 4	103
11.2 Casos clínicos	104
11.2.1 Caso 1	104
11.2.2 Caso 2	104
11.2.3 Caso 3	105

## 1. Resúmen

En los últimos años, se ha referido al intestino con el concepto de “segundo cerebro”. Esta manera de denominar a ciertas partes del aparato digestivo surge de la idea de que muchos estados emocionales se expresan y manifiestan a través de él, y se fundamenta en la presencia de una cantidad de neuronas de casi igual cantidad a la que contiene la médula espinal y a la capacidad de funcionar de manera autónoma. Muchas de sus funciones, como son la absorción, la secreción o los movimientos intestinales son ejecutadas por las neuronas presentes en él.

La comunicación entre el cerebro y el intestino se efectúa de manera bidireccional a través del eje cerebro-intestino. Nervios como el nervio vago (principal vía de comunicación) tienen ramificaciones en el intestino, mediante las cuales pueden detectar moléculas y transmitir señales al cerebro. La segunda vía de comunicación es a través del sistema inmunológico, y como tercera opción se encuentra la producción de moléculas neuroactivas, ya que está comprobado que las bacterias intestinales pueden producir los neurotransmisores típicos y otras moléculas que tienen efectos directos sobre el sistema neuronal.

Numerosos estudios realizados demostraron que los cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden afectar al comportamiento. Uno de los estudios más relevantes sobre el tema consistió en administrar a un grupo de ratones antibióticos no absorbibles que produjeron un cambio en la composición de su microbiota intestinal, lo que produjo un cambio significativo en el comportamiento de los mismos.

Un comportamiento similar pudo observarse en seres humanos al estar bajo tratamiento antibiótico, quienes presentaron alteraciones repentinas en sus capacidades mentales, lo que se denomina psicosis inducida por antibióticos. Al finalizar el tratamiento, el comportamiento del paciente se normaliza.

Basadas en estas investigaciones se plantea la posibilidad de poder influir en el comportamiento de personas (sanas o con patologías tanto psicológicas como intestinales) mediante la modificación de la microbiota intestinal o de cambios en la actividad metabólica de las bacterias que habitan allí.

La terapia con prebióticos y/o probióticos en formas farmacéuticas representaría una buena opción ya que, a diferencia de los productos alimenticios que los contienen (como yogures, kéfir, chucrut, etc) se permitiría una conservación y administración segura, eficaz, en dosis adecuadas y en presentaciones con distintos tipos de bacterias apropiadas para cada

necesidad. Adicionalmente, dichos microorganismos deben mantener la viabilidad durante su vida útil y en el momento de la ingesta, por lo que comercializarlos en formas farmacéuticas (deshidratadas o liofilizadas) aseguraría su conservación.

## Palabras clave

Depresión

Eje microbiota-intestino-cerebro

Microbiota

Probióticos

Psicobiótico



## 2. Introducción

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*.

En el año 2001, Joshua Lederberg, biólogo molecular estadounidense, acuñó el término microbioma y afirmó que los microorganismos que se localizan en nuestro organismo cumplen una función protectora del mismo.

En los últimos años, la investigación acerca de la microbiota intestinal (denominada hasta 2014 como flora intestinal) ha aumentado significativamente. El hecho de poder entender el mecanismo mediante el cual las bacterias pueden afectar a la salud mental, podría ser un blanco terapéutico que incluyera el diseño de distintas terapias basadas en la administración de prebióticos y/o probióticos que tuvieran, mediante cambios en la microbiota, efectos sobre el sistema nervioso.

En la actualidad, el tratamiento de trastornos psicológicos, como la depresión, consiste tanto en tratamientos de psicoterapia como en la administración de fármacos antidepresivos, cuyo mecanismo de acción se basa en incrementar las cantidades de neurotransmisores (como la serotonina, la adrenalina, la dopamina o la noradrenalina) en el espacio sináptico. Estos tratamientos no son completamente efectivos en todos los casos, y adicionalmente, presentan entre sus principales desventajas la negación del paciente hacia dicha medicación psicofarmacológica como consecuencia de los prejuicios sociales, la discontinuidad del mismo (debido, en un gran número de casos, a la presencia de efectos adversos indeseables como la disfunción sexual y/o el aumento del peso corporal) y las interacciones que estos presentan, entre otros.

La posibilidad de administrar bacterias probióticas (o sustancias prebióticas) como tratamiento para este tipo de trastornos brinda una mirada novedosa a partir de la cual se plantea la posibilidad de desarrollar nuevos fármacos que, a través de la incorporación o el incremento de ciertas bacterias productoras de los neurotransmisores de interés, puedan tratar la patología en cuestión mediante el aumento en la producción de neurotransmisores y no mediante el bloqueo de la recaptación de los mismos en el sistema nervioso. Entre los principales beneficios que tendría este tipo de terapia cabe destacar principalmente la posible

ausencia de tolerancia al tratamiento, el sitio de acción (ya que al no tratarse del sistema nervioso podría no ser necesaria una receta de archivo y los arduos controles que estas conllevan para evitar el mal uso o abuso de ellos) y la gran disminución (casi ausencia) de efectos adversos.

Mayores y más profundas investigaciones serán requeridas para determinar si este enfoque podría ser un complemento a la terapia de psicofármacos ya existentes o, por qué no, un futuro reemplazo a los mismos.

“Las únicas terapias farmacológicas efectivas desarrolladas hasta ahora para el tratamiento de trastornos psiquiátricos comunes se dirigen a sistemas de neurotransmisores dentro del cerebro. Durante la última década ha comenzado a surgir otro paradigma, el eje intestino-cerebro.

Recientemente, estudios preclínicos han demostrado la importancia de la microbiota para el comportamiento normal del neurodesarrollo. Se ha tomado conciencia de la importancia de la microbiota intestinal como un regulador de este eje, lo que aumenta el potencial de apuntar al eje microbiota-intestino-cerebro como blanco farmacológico en el desarrollo de nuevos psicotrópicos. Este enfoque ofrece un nuevo y prometedor medio para tratar afecciones psiquiátricas como la depresión mayor o los trastornos de ansiedad.” (Dinan, 2007, p.158)<sup>1</sup>

La esperanza es que los psicobióticos, eventualmente, puedan usarse tan fácilmente como actualmente se utiliza Fluoxetina para tratar la depresión o Diazepam para tratar la ansiedad, pero con menos efectos secundarios. Sin embargo, encontrar la dosis, la combinación y el método de administración correctos presenta un problema inusual. Hay miles de especies de bacterias y otros microbios para elegir, y de alguna manera tienen que establecerse e interactuar beneficiosamente con la microbiota existente, la cual es única para cada persona dependiendo su historia y composición genética. Incluso las diferencias de estilo de vida aparentemente simples, como beber, fumar o el tipo de alimentación, pueden hacer que las necesidades psicobióticas sean diferentes de las de otra persona.

## 3.Objetivos

### 3.1 Objetivo general

El objetivo de este trabajo es analizar la relación entre el cerebro y la microbiota presente en el tracto gastrointestinal y cómo esta última puede influir, beneficiando o perjudicando, al propio individuo; pudiendo utilizar esto como diana terapéutica para tratar diversas enfermedades, tanto de origen psicológico o intestinal (entre otras), como también para mejorar el sistema inmunológico.

### 3.2 Objetivos específicos

- Realizar una revisión bibliográfica sobre diferentes conceptos del tema a desarrollar.
- Evidenciar la interacción cerebro intestino en situaciones de estados nerviosos.
- Comprobar la posibilidad de utilizar a la microbiota como blanco farmacológico para tratar enfermedades mentales como la depresión.
- Recolectar información estadística sobre la incidencia de enfermedades gastrointestinales en la población general.



## 4. Marco teórico

### 4.1 Depresión

#### 4.1.1 Definición de depresión

La depresión es el trastorno mental que más afecta a la población y es, además, una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Aunque es una enfermedad tratable, seis de cada diez personas que la padecen en América Latina, no buscan o no reciben el tratamiento que necesitan.<sup>2</sup>

Los trastornos depresivos se caracterizan por la presencia del sentimiento de tristeza de intensidad y/o duración suficientes como para interferir en la funcionalidad y, en ocasiones, por una disminución del interés o del placer.

Se desconoce la causa exacta, pero es probable que tenga relación con la carga genética del individuo, factores psicosociales predisponentes, cambios en las concentraciones de neurotransmisores y alteraciones en las funciones neuroendocrinas.

La herencia da cuenta del 50% de la etiología (menos en la denominada depresión de inicio tardío). Por lo tanto, la depresión es más frecuente entre los familiares de primer grado de los pacientes con este cuadro. Además, los factores genéticos probablemente influyen en el desarrollo de las respuestas depresivas a los eventos adversos.

Otras teorías se enfocan en los cambios en las concentraciones de los neurotransmisores, que incluyen la regulación anormal de la neurotransmisión colinérgica, catecolaminérgica (noradrenérgica o dopaminérgica), glutamatérgica, y serotoninérgica (5-hidroxitriptamina). La desregulación neuroendocrina puede ser un factor, y se destacan 3 ejes en particular: hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hipotálamo-hipófisis-tiroides y hormona de crecimiento.

También pueden estar implicados factores psicosociales. Las situaciones de estrés mayor de la vida cotidiana, en especial las separaciones y las pérdidas, preceden habitualmente a los episodios de depresión mayor; sin embargo, estos acontecimientos no suelen provocar depresión intensa de larga duración, excepto en personas predispuestas a padecer un trastorno del estado de ánimo.

Las mujeres tienen un riesgo más alto, pero no hay ninguna teoría que explique por qué. Los posibles factores incluyen los siguientes:

- Una mayor exposición o una mayor respuesta a las tensiones diarias
- Niveles más altos de la monoaminoxidasa (la enzima que degrada los neurotransmisores se considera importante para el estado de ánimo)
- Tasas más altas de disfunción tiroidea
- Cambios endocrinos que se producen con la menstruación y la menopausia<sup>3</sup>

#### 4.1.2 Tipos de depresión

El término depresión se utiliza especialmente para referirse a cualquiera de los trastornos depresivos. En la quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5)<sup>3</sup>, se clasifican algunos tipos de trastornos según los síntomas específicos:

- Trastorno depresivo mayor (a menudo denominado depresión)
- Trastorno depresivo persistente (distimia)
- Otro trastorno depresivo especificado o no especificado

Otros son clasificados por la etiología:

- Trastorno disfórico premenstrual
- Trastorno depresivo debido a otra enfermedad
- Trastorno depresivo inducido por sustancias/fármacos

Los trastornos depresivos pueden presentarse a cualquier edad, pero es típico su desarrollo a mediados de la adolescencia, en la tercera y la cuarta década de la vida.

Esta investigación se centra principalmente en los trastornos depresivos posteriormente mencionados:

#### Depresión mayor (trastorno unipolar)

Implica síntomas como estado de ánimo deprimido, pérdida de interés y disfrute y disminución de la energía; según el número y la gravedad de los síntomas, un episodio depresivo se puede clasificar como leve, moderado o grave.<sup>4</sup>

Los pacientes tienen un aspecto triste, escaso contacto visual, ausencia de expresión facial, pocos movimientos corporales y cambios en el habla.

Para el diagnóstico de depresión mayor, cinco o más de los siguientes síntomas deben haber estado presentes casi todos los días durante un período dado de 2 semanas, y uno de ellos debe ser el estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o placer:

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día.
- Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día.
- Aumento o pérdida significativa de peso, o disminución o aumento del apetito.
- Insomnio o hipersomnia.
- Agitación o retardo psicomotor observado por otros.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada.
- Capacidad disminuida para pensar o concentrarse, indecisión.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.

#### Distimia / Trastorno depresivo persistente<sup>3</sup>

Los síntomas depresivos que persisten durante dos años o más sin remisión se clasifican como trastorno depresivo persistente, una categoría que consolida trastornos anteriormente denominados trastorno depresivo mayor crónico y trastorno distímico.

Los síntomas generalmente comienzan de forma insidiosa durante la adolescencia y pueden durar muchos años o décadas. La serie de síntomas a menudo fluctúa por encima y por debajo del umbral del episodio depresivo mayor.

Los pacientes afectados pueden presentarse habitualmente negativos, pesimistas, sin sentido del humor, pasivos, obnubilados, introvertidos, hipercríticos respecto de sí mismos y de los demás y quejumbrosos. También es más probable que tengan ansiedad subyacente, abuso de sustancias o trastornos de la personalidad (p. ej., personalidad de tipo límite).

Para el diagnóstico del trastorno depresivo persistente, los pacientes deben haber tenido un estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, con más días presente que ausente durante dos o más años, y presentar dos o más de las siguientes características:

- Falta o exceso de apetito
- Insomnio o hipersomnias
- Baja energía o fatiga
- Baja autoestima
- Falta de concentración o dificultad para tomar decisiones
- Sentimientos de desesperanza

#### 4.1.3 Diagnóstico

Los diagnósticos de depresión se realizan por profesionales de la salud (psiquiatras y psicólogos) capacitados en el área en cuestión. Para el diagnóstico, el médico tendrá en cuenta:

- Criterios clínicos (DSM-5)
- Hemograma, electrolitos y tirotrófina, vitamina B<sub>12</sub> y folato para descartar trastornos físicos que puedan producir depresión.

El diagnóstico de los trastornos depresivos se basa en la identificación de los signos y síntomas (y los criterios clínicos descritos anteriormente). Para poder diferenciar los trastornos depresivos de los cambios de ánimo normales debe existir angustia significativa o deterioro en el funcionamiento social, laboral o en otras áreas importantes.

Existen varios cuestionarios disponibles para el examen de detección que ayudan a evidenciar algunos de los síntomas de depresión, pero no pueden ser la única herramienta de diagnóstico. Los mismos, explicados seguidamente, cuentan con una serie de preguntas específicas que ayudan a determinar si los pacientes tienen los síntomas que requiere el DSM-5 para el diagnóstico de depresión mayor.

La gravedad se determina por el grado de dolor y discapacidad (físico, social y ocupacional) y también por la duración de los síntomas.<sup>3</sup>

#### 4.1.4 Escalas diagnósticas

Los diagnósticos de depresión se realizan por un médico psiquiatra mediante diferentes herramientas, entre las cuales destacan las escalas o cuestionarios. Estos cuestionarios, compuestos por preguntas de diferente índole, serán indispensables para hacer un reconocimiento de la gravedad y el tipo de depresión que el paciente presenta, como así también un seguimiento de la patología y el grado de respuesta al tratamiento.

Las preguntas que conforman las distintas escalas interrogan sobre aspectos como:

- Pensamientos, sentimientos y comportamientos.
- Duración de los síntomas y cómo afectan al día a día.
- Nivel de actividad diaria.
- Relación con familiares y amigos.
- Existencia de problemas que se puedan ver relacionados con la depresión.
- Enfermedades que haya padecido o padezca.

Las escalas más utilizadas son la Escala de Depresión de Hamilton (HRSD, por sus siglas en inglés), la Escala de Depresión de Montgomery Asberg (MADRS) o el Inventario de Depresión de Beck (BDI) entre otros.<sup>5</sup>

Los formatos de las escalas son variados: algunas son autoadministradas (escalas en las cuales se le pide a la persona evaluada que seleccione de entre varios enunciados el que mejor se aplique en su caso, o escalas en la cual la persona puntúa de 1 a 5 qué tanto aplica un enunciado o síntoma determinado en su caso, o bien tiene que marcar verdadero o falso en un inciso, entre otros muchos formatos). Un ejemplo de escala autoadministrada es el Inventario de Depresión de Beck (BDI). Otra opción son las escalas heteroaplicadas, administradas por el clínico, y completadas por el psicólogo o psiquiatra. El ejemplo más conocido quizá sea la escala de Hamilton para depresión (HRSD), en la cual el clínico tiene que puntuar varios ítems según cómo se presentan en el paciente.

Estas escalas son herramientas cruciales para las investigaciones. Sin embargo, se presenta una problemática muy grande a la hora del diagnóstico y de la elección del tratamiento para la patología en cuestión debido a que habitualmente, una investigación toma una de ellas como forma primaria de evaluación, pero no todas las investigaciones utilizan la misma escala primaria.

Si bien no hay una normativa sobre qué escala utilizar, las investigaciones psicológicas, por ejemplo, suelen usar el BDI (en la cual hace hincapié en síntomas psicológicos y emocionales) mientras que las investigaciones farmacológicas habitualmente recurren al HRSD, que enfatiza aspectos físicos, con ítems que evalúan síntomas somáticos, ansiedad somática, insomnios, etc. El inconveniente principal para lograr estandarizar entre las diferentes herramientas de evaluación radica en los diferentes elementos en que cada una de las mismas se sustenta.

Pese a estas diferencias, las distintas escalas se utilizan de manera intercambiable en la literatura. Un antidepresivo que se haya investigado utilizando el HRSD se utilizará para una persona que recibió un diagnóstico de depresión evaluado por el BDI. Sin embargo, con tantas herramientas de evaluación cabe hacerse una pregunta: ¿hasta qué punto todas estas escalas miden lo mismo? ¿hasta qué punto los resultados de un antidepresivo medidos con el HRSD son generalizables a un paciente con depresión evaluada por el BDI?

En una investigación<sup>6</sup> realizada en el año 2016 por Eiko Fried (psicólogo clínico especializado en síntomas y diagnósticos de los trastornos mentales) en la Universidad de Ámsterdam, se analiza el contenido de siete de las escalas más utilizadas para el diagnóstico de la depresión con el propósito de investigar cuál es el grado de solapamiento entre ellas, es decir, en qué grado están midiendo los mismos síntomas.

Para realizar el análisis se procedió a la comparación de los ítems de las distintas escalas; las cuales fueron seleccionadas en función de su frecuencia en la literatura, inclusión en revisiones recientes, aparición en estudios que comparan múltiples escalas y recuento de citas. Las mismas se mencionan seguidamente:

- BDI (Inventario de Depresión de Beck)
- HRSD (Escala de Hamilton para depresión)
- IDS (Inventario de síntomas depresivos)
- QIDS-C (Inventario rápido de síntomas depresivos)
- CES-D (Escala de depresión del centro para estudios Epidemiológicos)
- MADRS (Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg)
- SDS (Escala de depresión de autoevaluación de Zung)

Las siete escalas suman una totalidad de 125 ítems totales que evalúan 52 síntomas de depresión (ya que varios de esos ítems miden los mismos síntomas, por lo tanto son tenidos en cuenta como uno. Los síntomas que mide cada escala se representan en el siguiente gráfico:

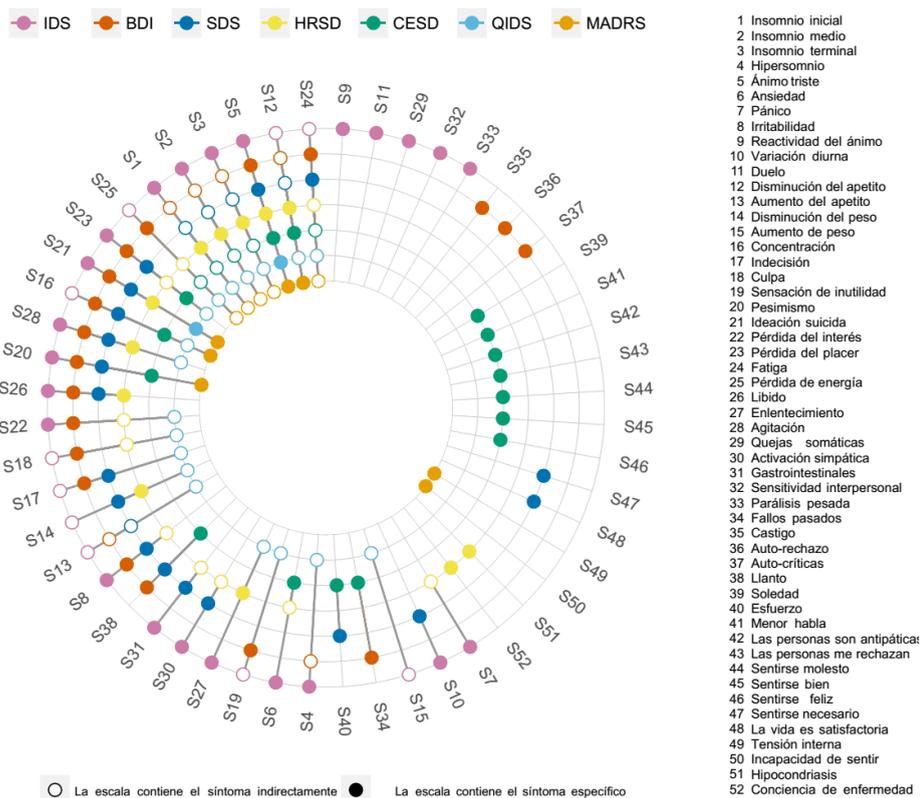


Gráfico N° 1 - Maero, F. (2016, 1 noviembre). *¿Qué miden las escalas de la depresión?* [Gráfico]. <https://www.psyciencia.com/miden-las-escalas-depresion/>

La lista de la derecha enumerará los 52 síntomas, mientras que la lista de siglas y referencia cromática de la parte superior representa cada escala. El círculo completo hace referencia a que la escala evalúa específicamente ese síntoma, si lo evalúa indirectamente, se marca con un círculo vacío.

De los 52 síntomas, sólo seis (ánimo triste, disminución del apetito, fatiga, y el insomnio inicial, medio y terminal (no poder conciliar el sueño, despertarse a la noche, y despertarse temprano a la mañana, respectivamente)) son evaluados por todas las escalas. Por otro lado, el ánimo triste (S5) es el único que es medido específicamente por todas las escalas, mientras que los cinco síntomas restantes son medidos indirectamente en algunos casos.

Sumado a lo mencionado anteriormente, se debe agregar la preocupación de que algunos síntomas son idiosincráticos a una escala, es decir, son evaluados únicamente por esa escala. Se puede observar así que el BDI, por ejemplo, tiene un 12% de síntomas idiosincráticos, mientras que el HRSD tiene un 9%, y el CES-D tiene un 33%. Esto significa

que un 33% de lo que evalúa el CES-D no es evaluado ni compartido con ninguna otra escala.

Se realizó una evaluación de la superposición de los contenidos de las tres escalas más comunes para evaluar depresión (el BDI, CES-D, y HRSD) mediante el *índice de Jaccard*, el cual puntúa de 0 (no hay superposición en absoluto) a 1 (superposición total).

	<b>BDI</b>	<b>CES-D</b>	<b>HRSD</b>
<b>BDI</b>	1.00	0.35	0.42
<b>CES-D</b>	0.35	1.00	0.26
<b>HRSD</b>	0.42	0.26	1.00

Tabla N° 1 - *Superposición entre tres escalas comunes de diagnóstico de depresión*. Maero, F. (2016, 1 noviembre). <https://www.psyciencia.com/miden-las-escalas-depresion/>

A partir del análisis se puede concluir que la superposición de contenido entre el HRSD y el BDI, es de 0.42, lo cual implica una similitud moderada, mientras que la superposición entre el CES-D y HRSD es de 0.26 y del CES-D y el BDI es de 0.35, ambos casos representa una similitud débil. Esto demuestra que los contenidos de dichas escalas no son muy similares ya que los síntomas que están midiendo no coinciden completamente.

En un escenario hipotético podríamos analizar que se lleva a cabo un tratamiento psicológico para la depresión que fue evaluado con la escala BDI (la cual mide preferentemente síntomas cognitivos y emocionales) y el resultado indica que un 80% de los pacientes se recuperaron de la depresión; posteriormente, en una investigación, se compara ese tratamiento psicológico con un antidepresivo que utiliza la escala HRSD (que mide preferentemente síntomas físicos), y esta vez los resultados son regulares para el tratamiento psicológico, con un valor aproximado de, por ejemplo, 40% de los pacientes recuperados con el tratamiento psicológico y 80% con el antidepresivo.

Estos valores no concluyen que uno de los cuestionarios tomados está errado ni que el tratamiento perdió eficacia, sino en que la diferencia podría deberse al cambio de escala. De este modo, el tratamiento psicológico podría resultar muy bueno para los síntomas cognitivos y emocionales pero no tanto para los físicos. Otra causa podría ser que los

pacientes que en el primer estudio se etiquetaron como depresivos con la BDI hayan sido calificados como no depresivos y excluidos del estudio con la HRSD.

Las conclusiones de este análisis se basan en que los resultados de una investigación realizada con una escala particular, como por ejemplo el CES-D, que es altamente idiosincrática, no serán completamente generalizables a investigaciones realizadas con otras escalas, como las HRSD o el BDI. Por todo lo mencionado anteriormente, se debe considerar cuál es el instrumento que se usó para evaluar un tratamiento, y tener en cuenta que los tratamiento o escalas que pueden ser útiles para un perfil determinado de síntomas puede no serlo para otro. También resulta de interés para que, a la hora de evaluar la eficacia de los tratamientos, las investigaciones utilicen más de una escala primaria para depresión.<sup>7</sup>

#### 4.1.5 Datos estadísticos de depresión

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la depresión es un trastorno mental frecuente que afecta a un promedio de 320 millones de personas a nivel mundial.<sup>8</sup> Una alta prevalencia de depresión conduce a una mayor carga socioeconómica; mayor riesgo de desarrollar varias enfermedades, como cáncer, enfermedades cardíacas y suicidio; y disminución de la productividad laboral y la calidad de vida en general. Además, todavía no se han desarrollado estrategias terapéuticas totalmente eficaces para el tratamiento de la depresión porque alrededor de un tercio de los pacientes no responden a los antidepresivos estándar.

En mayo de 2012, la 65.a Asamblea Mundial de la Salud adoptó la resolución WHA65.4 sobre la carga mundial de trastornos mentales y la necesidad de una respuesta integral y coordinada de los sectores sanitario y social de los países. En ella se pidió a la Directora General, entre otras cosas, que prepare un plan de acción integral sobre salud mental que abarque los servicios, políticas, leyes, planes, estrategias y programas.<sup>9</sup> Se procedió entonces a la conformación del plan de acción integral sobre salud mental 2013-2020, el cual reconoce la función esencial de la salud mental en la consecución de la salud de todas las personas y pretende alcanzar la equidad a través de la cobertura sanitaria universal, y hace hincapié en la importancia de la prevención.<sup>10</sup>

## Datos estadísticos a nivel mundial y en América Latina

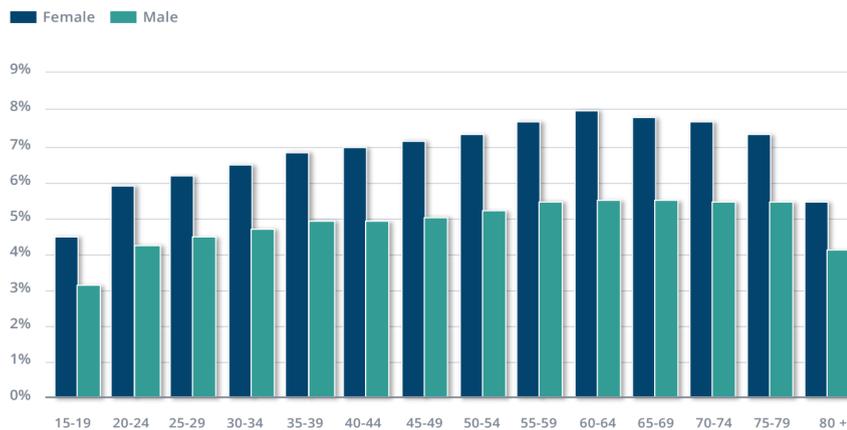
- La depresión es el trastorno mental que más afecta a la población en el mundo.
- Más de 320 millones de personas de todas las edades sufren de depresión globalmente.
- El 5% de la población adulta de América Latina padece depresión, y de ellas, entre el 60% y el 65% no la reciben.
- Un millón de personas mueren cada año en el mundo por causa del suicidio; en las Américas alcanzan alrededor de 63.000.
- Entre los trastornos mentales en América Latina y el Caribe, la depresión es la más común (5%).
- El porcentaje del presupuesto sanitario destinado a salud mental en la región es inferior al 2% y de este, el 67% se gasta en los hospitales psiquiátricos.
- El 76,5% de los países de América Latina y el Caribe informaron que cuentan con un plan nacional de salud mental.<sup>2</sup>

Depressive disorders	Total YLD (thousands)	YLD per 100,000	% of all YLDs	Rank cause
<b>Low- and middle-income countries</b>				
- African Region	7 229	731	7.9	2
- Eastern Mediterranean Region	4 049	685	6.9	2
- European Region	3 517	859	8.1	2
- Region of the Americas	5 106	844	9.3	1
- South-East Asia Region	13 967	724	7.0	2
- Western Pacific Region	10 525	640	7.2	2
<b>High-income countries</b>	9 608	839	7.9	2
<b>World</b>	<b>54 215</b>	<b>738</b>	<b>7.5</b>	<b>1</b>

Source: WHO Global Health Estimates ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease))

Tabla N° 2 - *Tabla de años vividos con discapacidad (YLD) en distintas regiones del mundo.* (2017). [Gráfico]. WHO Global Health Estimates ([www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease)).

### Global prevalence of depressive disorders, by age and sex (%)



Source: Global Burden of Disease Study 2015 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>)  
Regional data shown are age-standardized estimates.

Gráfico N° 2 - Representación de la prevalencia global de depresión por edad y sexo. (2017). [Gráfico]. WHO Global Health Estimates ([www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease)).<sup>4</sup>

### Prevalence of depressive disorders (% of population), by WHO Region

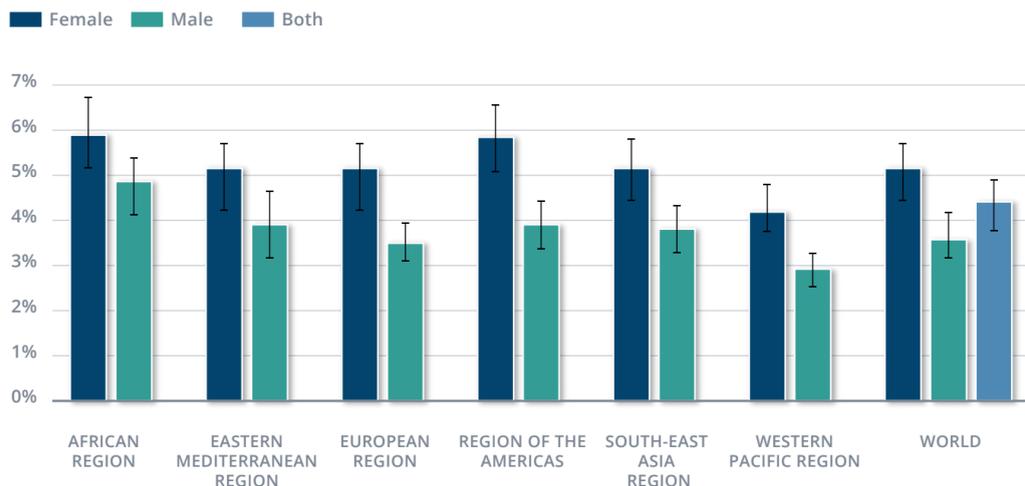


Gráfico N° 3 - Prevalencia de los desórdenes depresivos. (2017). [Gráfico]. WHO Global Health Estimates ([www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease)).<sup>4</sup>

En el año 2018 se realizó en nuestro país el primer Estudio Argentino de Epidemiología en Salud Mental,<sup>11</sup> publicado en la revista científica *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, que busca estimar las tasas de prevalencia y severidad de los trastornos mentales a lo largo de la vida, la edad de inicio de los mismos, la demora en buscar asistencia y la eficiencia de los servicios. Entre las conclusiones obtenidas del mismo, se pudo evidenciar que uno de cada tres argentinos mayores de 18 años presentó un

trastorno de salud mental en algún momento de su vida, siendo el episodio depresivo mayor el más frecuente, seguido por el abuso de sustancias y las fobias específicas.

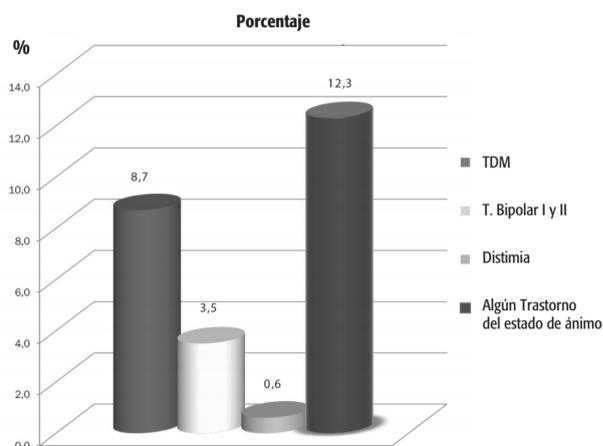
El psiquiatra Juan Carlos Stagnaro (uno de los autores del trabajo y profesor titular del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UBA), afirmó que dentro de los trastornos que encabezan la epidemiología mundial, los de salud mental tienen una muy alta prevalencia, encontrándose cercanos a los de oncología o enfermedad cardiovascular.

El estudio incluyó casi cuatro mil participantes mayores de 18 años de las nueve ciudades más importantes del país (Buenos Aires, Córdoba, Corrientes, Resistencia, Mendoza, Neuquén, Rosario, Salta y Tucumán), representativas del 50% de la población total de la Argentina. La muestra total fue de 3.927 participantes y la tasa de respuesta fue del 77%.

Los trastornos de ansiedad fueron los de mayor prevalencia con un porcentaje de 16,4%. En segundo lugar se encuentran los trastornos del estado de ánimo, con un 12,3% (dentro de los cuales se incluye el trastorno depresivo mayor (con un 8,7%, posicionándose como el de mayor prevalencia a lo largo de la vida), la bipolaridad (3,5%) y la distimia (0,6%)).

En tercer término se encuentran los trastornos por abuso de sustancias (10,4%) siendo el abuso de alcohol el mayoritario. Los mismos se presentaron con mayor frecuencia en hombres.

Finalmente, se encuentran los trastornos del control de impulsos (2,5%), donde prevalece el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), con solo el 1%.





aumentaba el ánimo de los pacientes. Debido a este éxito inesperado, los científicos comenzaron a buscar más medicamentos que pudieran lograr este efecto y de este modo, en rápida sucesión, llegaron al mercado la Fluoxetina, Paroxetina y Sertralina. Otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y los antidepresivos tricíclicos (ATCs), también funcionan incrementando los niveles de serotonina y noradrenalina.

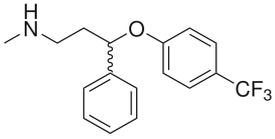
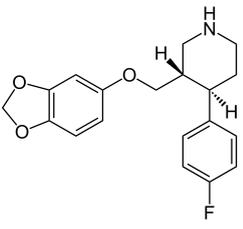
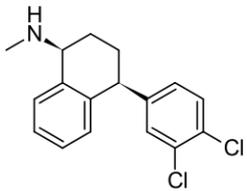
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)			
	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina
Fórmula			

Tabla N° 3 - Comparación entre las tres moléculas de antidepresivos ISRSs mencionadas anteriormente. Elaboración propia.

Los antidepresivos mejoran la transmisión serotoninérgica o noradrenérgica. Los más comúnmente empleados son los denominados antidepresivos de segunda generación, cuyo mecanismo de acción se basa en inhibir selectivamente la recaptación de serotonina. Estos son los ISRS (o SSRI por sus siglas en inglés) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN o SNRI) que poseen menor toxicidad y una mayor seguridad en comparación con los medicamentos de primera generación, compuestos por los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC).

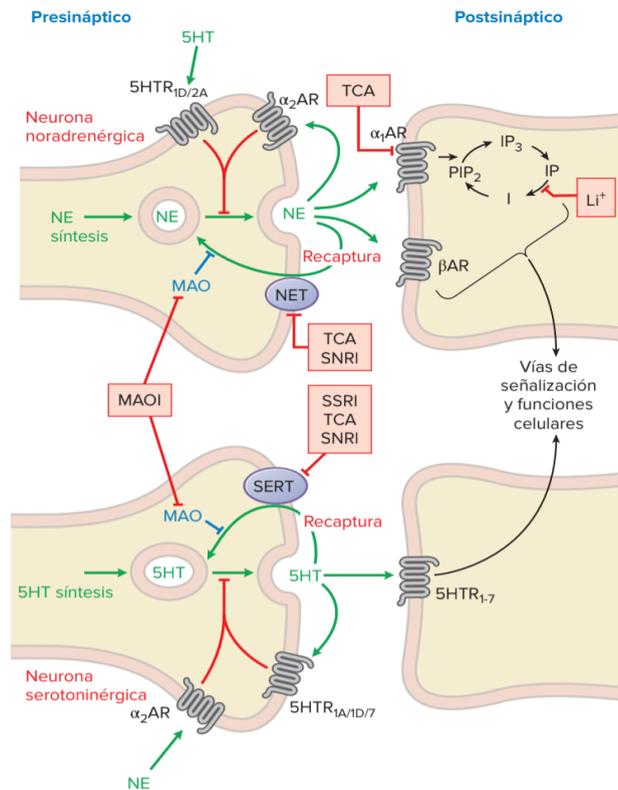
En la siguiente tabla se observan algunos tipos de fármacos antidepresivos ordenados por grupos. Los mismos serán explicados con mayor detalle seguidamente.

Datos farmacológicos para su formulario personal: <i>trastornos de depresión y ansiedad</i>		
Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
<b>Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina</b>		
Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vilazodona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos de ansiedad y depresión</li> <li>Trastorno obsesivo-compulsivo, PTSD</li> <li>SERT selectivo, poco efecto en NET</li> <li>Vilazodona también actúa como agonista parcial 5HT<sub>1A</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algunos efectos secundarios incluyen trastornos gastrointestinales</li> <li>Puede causar disfunciones sexuales</li> <li>Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas</li> <li>Síndrome de serotonina con MAOI</li> <li>Algunas interacciones CYP</li> <li>Vilazodona no se asocia con disfunciones sexuales o ganancia de peso corporal</li> </ul>
<b>Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina</b>		
Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnaciprán Levomilnaciprán	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ansiedad y depresión, ADHD, autismo, fibromialgia, PTSD, síntomas de menopausia</li> <li>Inhibidores de SERT y NET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algunos efectos secundarios incluyen náuseas y vértigo</li> <li>Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas</li> <li>Puede causar disfunción sexual</li> <li>Duloxetina y milnaciprán están contraindicados en el glaucoma de ángulo abierto o ángulo cerrado no controlado</li> </ul>
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>		
Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Trimipramina Nortriptilina Maprotilina Protriptilina Desipramina Amoxapina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bloqueo de receptores SERT, NET, <math>\alpha_1</math>, H<sub>1</sub> y M<sub>1</sub></li> <li>Depresión mayor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generalmente reemplazado por antidepresivos más nuevos, con menos efectos secundarios</li> <li>Numerosos efectos secundarios: hipertensión ortostática, ganancia de peso corporal, trastornos gastrointestinales, disfunción sexual, convulsiones, latidos cardíacos irregulares</li> <li>No debe usarse dentro de los 14 días posteriores a la toma de MAOI</li> <li>Pensamientos o comportamiento suicidas</li> </ul>
<b>Inhibidores de monoamino oxidasas</b>		
Isocarboxazida Fenelzina Selegilina Tranilcipromina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibir MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub> para prevenir el colapso de NE, DA y 5HT</li> <li>Trastorno de depresión mayor resistente a otros antidepresivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muchos efectos secundarios, que incluyen aumento del peso corporal y disfunción sexual; reemplazado por antidepresivos más nuevos</li> <li>Pensamientos suicidas</li> <li>Eliminación lenta</li> <li>Puede causar crisis de hipertensión si se toma con alimentos/bebidas que contienen tiramina</li> <li>La selegilina a dosis más bajas es selectiva para MAO<sub>B</sub> (que se encuentra en las neuronas serotoninérgicas)</li> <li>Selegilina, como parche transdérmico, está aprobado para el tratamiento de la depresión</li> </ul>
<b>Antidepresivos atípicos</b>		
Bupropión Trazodona Nefazodona Mirtazapina Mianserina (no se comercializa en Estados Unidos) Vortioxetina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depresión</li> <li>Dejar de fumar (bupropión)</li> <li>Insomnio (dosis bajas de trazodona)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bupropión es un inhibidor de DAT utilizado para ayudar a dejar de fumar; sin efecto secundario de ganancia de peso</li> <li>Mirtazapina, trazodona y nefazodona son antagonistas del receptor 5HT<sub>2</sub></li> <li>Mirtazapina y trazodona pueden causar somnolencia y deben tomarse antes de acostarse</li> <li>Riesgo de insuficiencia hepática con nefazodona</li> <li>Vortioxetina: inhibidor de SERT, agonista de 5HT<sub>1A</sub> y antagonista de 5HT<sub>3</sub></li> <li>Pensamientos o comportamiento suicida</li> <li>No usar dentro de los 14 días de tomar MAOI</li> </ul>

Tabla Nº 4 - Goodman & Gilman. (2019). Datos farmacológicos para su formulario personal: trastornos de depresión y ansiedad [Cuadro]. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13.<sup>a</sup> ed., pp. 275-276).

En los sistemas mediados por monoaminas, la recaptación de los neurotransmisores se produce a través de proteínas transportadoras de alta afinidad presinápticas; al inhibirlas se observa una mejoría en la neurotransmisión. Disminuir la recaptación de un neurotransmisor, aumenta la concentración del mismo en el espacio sináptico, generando mayor interacción con su receptor postsináptico. Esta es la manera en la que actúan los ISRS, incrementando la concentración endógena de 5HT (serotonina). De forma similar, los ATC, que inhiben la recaptación de 5HT, NA y DA a través del transportador de serotonina (SERT), del transportador de noradrenalina (NET), y del transportador de

dopamina (DAT) y los IMAO potencian la neurotransmisión monoaminérgica al inhibir la degradación de las monoaminas (glutamato, dopamina, adrenalina y serotonina).



Imágen N° 1 - Goodman & Gilman. (2019). Sitios de acción de los antidepresivos en las terminales nerviosas noradrenérgicas (arriba) y serotoninérgicas (abajo) [Imagen]. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13.ª ed., p. 269).

Los ISRS, los ISRN y los ATC aumentan la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica al bloquear el transportador de NE o 5HT (NET o SERT) en las terminales presinápticas., mientras que los IMAO inhiben la degradación de NE y 5HT. Al inhibir a los diferentes transportadores (NET, SERT y DAT), los antidepresivos impiden la recaptación de los neurotransmisores; como consecuencia, se incrementa la interacción entre estos y sus receptores.

El tratamiento prolongado con fármacos antidepresivos evoca mecanismos reguladores que pueden contribuir a la efectividad de la terapia.<sup>12</sup> Estas respuestas contemplan: alteración de la densidad o sensibilidad del receptor adrenérgico o serotoninérgico, alteración en el acoplamiento de la proteína G sobre el receptor y la modificación de las vías de señalización del AMPc, estimulación de los factores neurotróficos y aumento de la neurogénesis en el hipocampo.<sup>13</sup> Los efectos antidepresivos persistentes dependen de la inhibición continua de SERT o NET, o de la neurotransmisión serotoninérgica o

noradrenérgica alcanzada mediante un mecanismo farmacológico alternativo (Delgado et al., 1991; Heninger et al, 1996).<sup>14</sup>

### **Consideraciones clínicas con medicamentos antidepresivos**

La respuesta al tratamiento con medicamentos antidepresivos generalmente tiene un “retraso terapéutico” que dura de 3 a 4 semanas, antes de que sea evidente un efecto medible. Si bien parte del retraso es por su farmacocinética, es probable que un componente esté relacionado con cambios postsinápticos. Después de la fase inicial de tratamiento, prosigue una fase de mantenimiento que tiene una duración de entre 6 y 12 meses y posteriormente se retira el medicamento en forma gradual. Si un paciente padece depresión crónica (es decir, ha estado deprimido por más de dos años) es aconsejable un tratamiento de por vida con un antidepresivo. Aproximadamente dos tercios de los pacientes muestran una marcada disminución de los síntomas depresivos en los momentos iniciales del tratamiento y un tercio alcanza la remisión completa.<sup>15</sup>

Los antidepresivos, especialmente los ATC, los IRSN y, en menor medida, los ISRS, pueden inducir el cambio de un episodio depresivo a uno maníaco o hipomaníaco en algunos pacientes.<sup>16 17</sup> Por otro lado, en los pacientes con depresión grave, el riesgo de no tomar un antidepresivo eficaz supera el riesgo de ser tratado con uno.<sup>18</sup> Estas características, sumadas a la eficacia incompleta, o ausente, en algunas personas, y a los efectos adversos (entre los cuales destaca la disfunción sexual como una de los principales motivos de discontinuación del tratamiento por parte de los pacientes), como así también las grandes tasas de prevalencia a nivel mundial, promueven el estudio de la patología para poder comprender más claramente sus causas, como así también la búsqueda de nuevos blancos farmacológicos para el tratamiento de la misma.

### **Tipos de antidepresivos**

#### ***Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS/SSRI)***

Los ISRS son efectivos en el tratamiento de la depresión mayor. Actúan bloqueando la recaptura y prolongando la neurotransmisión serotoninérgica. La recaptación de 5HT en las terminales presinápticas está regulada por el SERT y es el primer proceso de equilibrio de la 5HT endógena localizada en la hendidura sináptica; por este efecto se considera que finaliza la sinapsis serotoninérgica.

El tratamiento con los SSRI provoca la estimulación de los autorreceptores 5-HT en las terminales serotoninérgicas presinápticas, lo cual reduce la síntesis y liberación de 5HT.

Con el tratamiento continuo con los SSRI, existe una desensibilización de los autorreceptores, se reduce la expresión de SERT, lo que resulta en una eliminación reducida de la liberación de la 5HT y una mayor neurotransmisión serotoninérgica.

Los efectos adversos más comúnmente presentados en el tratamiento con ISRS son consecuencia de la estimulación excesiva de los receptores 5HT<sub>2</sub> del cerebro, estos incluyen: insomnio, aumento de ansiedad, irritabilidad, disminución de la libido y efectos secundarios sexuales como disfunción eréctil, anorgasmia y retraso eyaculatorio.<sup>14</sup>

#### Inhibidores de la recaptación de la serotonina-adrenalina (IRSN/SNRI)

Estos fármacos inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina mediante la inhibición de los SERT y NET, lo cual mejora la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica.

Cinco medicamentos pertenecientes a este grupo fueron aprobados para su uso en Estados Unidos: venlafaxina, y su metabolito desmetilado desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán, para tratar la depresión, los trastornos de ansiedad, el dolor crónico u otras afecciones específicas.

Los efectos adversos de los fármacos pertenecientes a este grupo son similares a los que presentados con el uso de ISRS. Incluyen: náuseas, estreñimiento, insomnio, dolor de cabeza y disfunción sexual.<sup>14</sup>

#### Antagonistas de los receptores serotoninérgicos (antidepresivos atípicos)

Varios antagonistas de los receptores 5HT<sub>2</sub> son antidepresivos eficaces. Éstos incluyen dos análogos estructurales cercanos, trazodona (bloquea los receptores alfa<sub>1</sub> adrenérgicos y 5HT<sub>2</sub>) y nefazodona (bloquea los receptores 5HT<sub>2</sub>), así como mirtazapina y mianserina (bloquean también los receptores de histamina H<sub>1</sub> centrales).

Como ejemplo de efectos adversos se pueden mencionar la somnolencia y el aumento de peso y de apetito en el caso de la mirtazapina.<sup>14</sup>

#### Bupropión

El bupropión es un fármaco antidepresivo que presenta múltiples mecanismos de acción, por lo cual merece ser apartado de los anteriores grupos. Inhibe a los NET y DAT mejorando la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica y produciendo la liberación presináptica de noradrenalina y dopamina.

Está indicado para el tratamiento de la depresión y para la prevención del trastorno depresivo estacional. Los efectos adversos típicos incluyen ansiedad, taquicardia leve, hipertensión arterial, irritabilidad y temblores.<sup>14</sup>

#### Antidepresivos tricíclicos (ATC/TCA)

Si bien los ATC poseen una eficacia establecida, desde hace algún tiempo han promovido efectos secundarios graves y por lo general no se usan como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la depresión.

La acción farmacológica de los ATC radica en inhibir al SERT y al NET (imipramina y amitriptilina), o en la inhibición selectiva del NET (desipramina, nortriptilina, protriptilina y amoxapina). También bloquean los receptores H1, 5HT2, M1 y alfa1.

Entre los efectos adversos destaca el efecto sedante, debido al potente antagonismo de los receptores H1, y la disminución cognitiva y los efectos mediados por el sistema nervioso parasimpático (incluyen visión borrosa, sequedad bucal, taquicardia, estreñimiento, etc) como consecuencia del antagonismo de los receptores ACh muscarínicos.<sup>14</sup>

#### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO/MAOI)

Las monoaminoxidasas (MAO) son enzimas mitocondriales ampliamente distribuidas cuyas actividades en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente MAOA) protegen al cuerpo de aminas biogénicas en la dieta. En las terminales nerviosas presinápticas, la MAO metaboliza los neurotransmisores monoaminos: MAOA preferentemente metaboliza 5HT y NE y puede metabolizar DA; MAOB es efectiva contra 5HT y DA.

Los IMAO tienen una eficacia equivalente a la de los ATC pero rara vez se usan debido a su toxicidad e interacciones importantes con algunos medicamentos (como simpaticomiméticos y algunos opioides) y alimentos (especialmente aquellos que contienen tiramina en su composición).

Algunos de los fármacos que componen los IMAO son la tranilcipromina, la fenelzina y la isocarboxazida. Su mecanismo de acción radica en inhibir de forma irreversible tanto la MAOA como la MAOB y, de esta manera, disminuyen la capacidad del cuerpo para metabolizar no sólo las aminas biogénicas como NE y 5HT, sino también aminas biógenas exógenas como la tiramina.

La inhibición de las MAO incrementa la biodisponibilidad de la tiramina dietética (efecto tiramínico); la liberación de tiramina inducida de NE puede causar aumentos marcados en la presión arterial, con toxicidad potencialmente mortal, generada por la interacción con otros fármacos o alimentos. Otros efectos adversos incluyen el síndrome serotoninérgico (muy grave) y hepatotoxicidad en el caso de administraciones crónicas.<sup>14</sup>

## 4.2 Microbiota

### 4.2.1 Definiciones

La *microbiota* se define como el “conjunto de *microorganismos* (bacterias, arqueas, eucariotas y virus) *presentes en un entorno definido*”. La composición de la microbiota varía según el entorno en el que se encuentra, teniendo así distintos tipos de microbiotas. La mayor población de microorganismos en el cuerpo humano reside en el intestino, formando la denominada “microbiota intestinal”. Esta investigación se centrará en las bacterias, por ser el mayor componente de la microbiota y contar con evidencia relacionada al tema en cuestión.

Resulta interesante realizar un análisis comparativo de la cantidad de bacterias que compone el cuerpo en relación con las cantidad de células humanas. Se puede concluir que cada individuo consta de aproximadamente 10 billones de células, pero se tienen hasta 100 billones de células microbianas en el cuerpo. Entonces, en cualquier caso, superan en número en aproximadamente diez a uno a las células. Por lo que, según este cálculo, sólo se es un 10% humanos.

Si estos valores se analizan en términos de genes, se puede decir que cada persona tiene alrededor de 20.000 genes humanos. Pero se tienen entre dos y 20 millones de genes microbianos. Mediante este argumento se podría decir que, en realidad, sólo somos del 1% al 0,1% humanos. El kilo de microbios que son contenidos en el cuerpo humano tienen diez veces más células y de 100 a 1000 veces más genes que el propio cuerpo y el propio genoma.

La relación entre algunas bacterias intestinales y los humanos no es meramente comensal, sino que, debido a los grandes beneficios que estas aportan al cuerpo, se considera más bien una relación mutualista. Algunos microorganismos intestinales benefician al huésped al fermentar la fibra dietética en ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el ácido acético y el ácido butírico, que luego son absorbidos por el

huésped. Las bacterias intestinales también juegan un papel en la síntesis de vitamina B y K, así como en la metabolización de los ácidos biliares, esteroides y xenobióticos. La importancia de los AGCC y otros compuestos que son producidos por las bacterias es que funcionan como las hormonas, mientras que la flora intestinal parece funcionar como un órgano endocrino, cuya desregulación se ha relacionado con ciertas enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes.<sup>19, 20</sup>

Si bien existe un conjunto de bacterias comunes a todos los seres humanos sanos, la composición de cada microbiota intestinal es única y varía en función de diferentes factores:

- Factores sobre los que podemos actuar:
  - Los hábitos alimentarios y las maneras de cocinar (lo cual definirá tener un microbioma disbiótico o simbiótico)
  - Los fármacos administrados (antibióticos, antiácidos, antidiabéticos, etc)
  - El entorno y el modo de vida (medio rural frente a urbano, actividad física, etc)
  - El aumento de peso
  
- Factores sobre los que no podemos actuar directamente:
  - La genética
  - El componente anatómico del tracto intestinal (por ejemplo, la diversidad microbiana del intestino grueso es mayor que la del intestino delgado)
  - La edad gestacional (parto prematuro frente a parto a término)
  - El modo de nacimiento (parto vaginal frente a cesárea)
  - La edad.

Cada persona contiene una microbiota específica, que equivale a un documento de identidad personal o a la huella dactilar, incluso estudios recientes analizan la posibilidad de poder utilizar la microbiota como medio de identificación.

La microbiota aporta al ser humano funciones únicas como:

- La defensa:
  - Actúa frente a patógenos formando parte del sistema inmunitario.
  - Permite al sistema inmunitario distinguir entre microorganismos patógenos, comensales y benéficos.

- Degrada las toxinas.
- La nutrición:
  - Permite la digestión de ciertos alimentos (como las fibras alimentarias) que el hombre no puede digerir.
  - Cuando la microbiota intestinal descompone las fibras alimentarias, produce moléculas importantes (como ácidos grasos de cadena corta) cuyos beneficios van más allá del intestino.
  - Facilita la absorción de minerales (magnesio, calcio y hierro).
  - Sintetiza ciertas vitaminas esenciales (vitamina K y B9) y aminoácidos.
- El comportamiento:
  - Puede influir en el estado de ánimo y el comportamiento.

Teniendo en cuenta sus importantes funciones, los investigadores lo consideran en la actualidad como un “órgano” independiente que forma parte del cuerpo humano.<sup>21</sup>

#### 4.2.2 Filos de bacterias

Las bacterias se clasifican de varias maneras:

- **Nombres científicos:** es la clasificación por género (basado en la existencia de una o varias características comunes) y, dentro del género, por especie. Su nombre científico se compone del nombre del género seguido por la especie a la que pertenecen (por ejemplo, *Clostridium botulinum*). Dentro de una especie, puede haber diferentes tipos, denominados cepas. Las cepas difieren en su composición genética y en sus componentes químicos.
- **Tinción:** las bacterias pueden ser clasificadas por el color que adquieren después de que se les apliquen ciertos reactivos químicos para teñirlas y mejorar su visualización en el microscopio. La diferencia en la tinción se debe a la composición bioquímica de sus paredes celulares. Aquellas bacterias que se tiñen de azul se denominan grampositivas, mientras que las que se tiñen de color rojo son las gramnegativas.

- **Formas:** todas las bacterias se pueden clasificar en una de las cinco formas básicas: cocos (esféricas), bacilos (bastones), vibrios (filamentos curvados), espirilo (helicoidal rígida) y espiroquetas (helicoidal flexible).

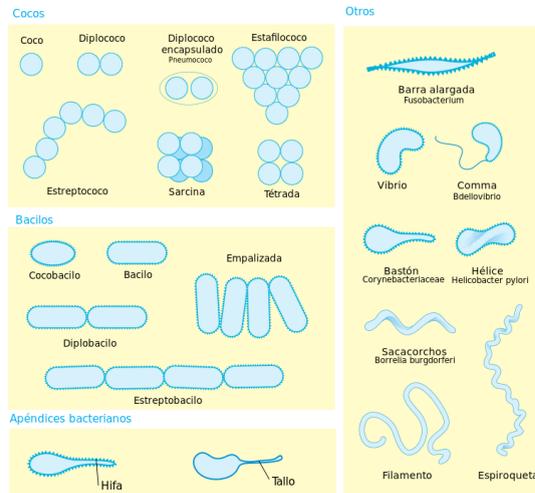


Imagen N° 2 - *Esquema de las diversas morfologías que pueden presentar las bacterias.* (2008, 31 enero).

[https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Morfolog%C3%ADa\\_bacteriana.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Morfolog%C3%ADa_bacteriana.jpg)

- **Necesidad de oxígeno:** las bacterias también se clasifican dependiendo de si necesitan oxígeno para vivir y crecer (aerobias estrictas) o si tienen problemas para vivir o crecer en presencia de oxígeno (anaerobias). También se encuentran las bacterias facultativas, quienes pueden vivir y crecer con o sin oxígeno.
- **Composición genética:** pruebas especializadas que permiten determinar diferencias en la composición genética de las bacterias.<sup>22</sup> A partir de ellas surge la filogenia (categoría en taxonomía situada entre el reino y la clase), que se desarrolla en la actualidad a partir de la elaboración de árboles filogenéticos moleculares, basados especialmente en el ARN ribosomal, pero también sobre la base de proteínas (proteoma) y genes (genoma).

Los cuatro filos de bacterias dominantes en el intestino humano son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria.<sup>23</sup>

- Firmicutes/Endobacteria (referencia a la presencia de endosporas): son un filo de bacterias, la mayoría son Gram-positiva con forma de bacilo y a veces de coco.

Muchos Firmicutes producen endosporas, que las hacen resistentes a la desecación y pueden sobrevivir en condiciones extremas.

- Bacteroidetes: grupo grande de bacterias Gram negativas anaerobias. Presentan una distribución amplia en el medio ambiente, que incluye el suelo, los sedimentos, el agua de mar y el tracto digestivo de los animales.
- Actinobacterias: son un filo de bacterias Gram positivas. La mayoría se encuentran en el suelo, e incluyen algunas de las más típicas formas de vida terrestre, presentando un importante rol en la descomposición de materia orgánica. Muchas actinobacterias se destacan por su capacidad para producir compuestos que tienen características útiles en farmacología. En 1940 Selman Waksman descubrió en el suelo bacterias que producían actinomicina, a partir del cual posteriormente se produciría la estreptomina (el segundo antibiótico más útil en la Historia de la humanidad, después de la penicilina descubierta por Alexander Fleming). Se han descubierto desde entonces centenares de antibióticos naturales en estos microorganismos terrestres, especialmente en el género *Streptomyces*.<sup>24</sup>
- Proteobacterias: es uno de los principales filos de bacterias. Todas las proteobacterias son Gram negativas con una morfología muy variable. Muchas se mueven utilizando flagelos, pero algunas lo pueden hacer por deslizamiento bacterial. Tienen también una gran variedad de tipos de metabolismo y la mayoría son anaerobias, pero hay muchas excepciones.<sup>25</sup>

La mayoría de las bacterias que componen la microbiota intestinal pertenecen a los géneros *Bacteroides* (principal componente siendo alrededor del 30% de todas las bacterias en el intestino),<sup>26</sup> *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Bifidobacterium*.<sup>27 28</sup>

#### 4.2.3 Composición de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene la mayor cantidad de bacterias y especies en comparación con otras áreas del cuerpo. Esta se establece entre el primer y el segundo año después del nacimiento, y si bien hay una cantidad de especies centrales de microorganismos compartidas por la mayoría de los individuos, las poblaciones de microbios pueden variar ampliamente entre diferentes individuos e incluso en una misma persona dependiendo de los factores antes mencionados (como la alimentación, la edad, la utilización de fármacos,

etc). Cualquier alteración en su composición podría provocar disfunciones metabólicas, inmunitarias o digestivas en la persona afectada.

La composición microbiana intestinal también varía a lo largo del tracto digestivo. El estómago y el intestino delgado presentan relativamente pocas especies de bacterias debido a su pH bajo. El colon, por el contrario, contiene la densidad microbiana más alta registrada en cualquier hábitat en la Tierra con hasta  $10^{12}$  células por gramo de contenido intestinal que representan entre 300 y 1000 especies diferentes.<sup>26 27</sup> Sin embargo, el 99% de las bacterias provienen de unas 30 o 40 especies.<sup>28</sup> Como consecuencia de su abundancia en el intestino, las bacterias también constituyen hasta el 60% de la masa seca de las heces.<sup>29</sup>

Los filos dominantes que la componen incluyen los Firmicutes (compuesta principalmente de especies que pertenecen a los Clostridia) y los Bacteroidetes, que constituyen el grupo más importante de la microbiota intestinal.

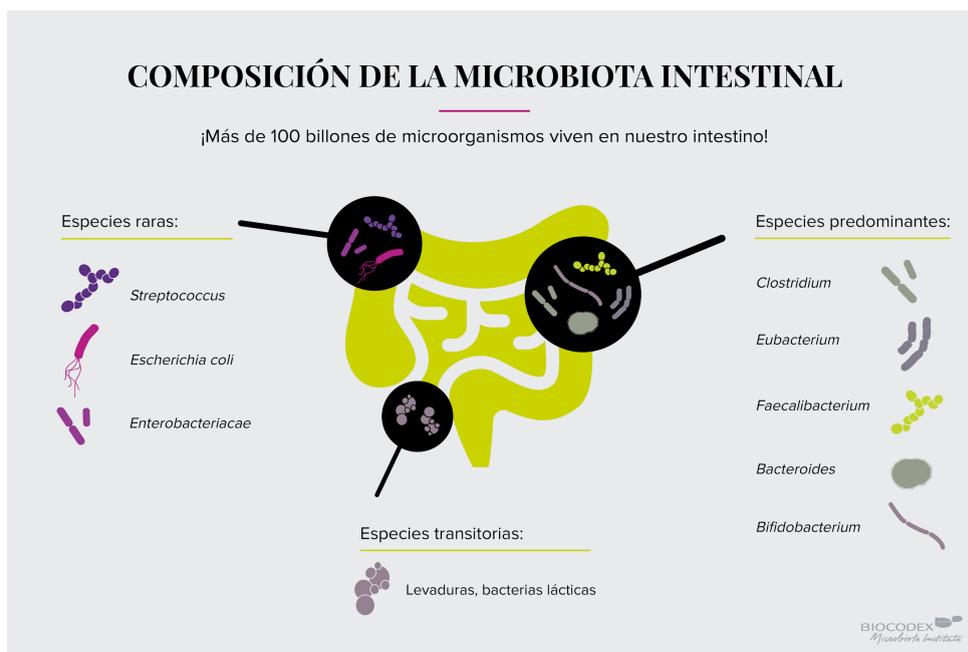


Imagen N° 3 - Composición de la microbiota intestinal por especie y morfología. *Biocodex Microbiota Institute*. (s. f.). [Ilustración]. <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/intestinal>

### Estómago

Los principales habitantes bacterianos del estómago incluyen: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* y algunos tipos de levadura. Sin

embargo, debido a la alta acidez del estómago, la mayoría de los microorganismos no pueden sobrevivir allí.<sup>30</sup>

### Intestino delgado

El intestino delgado contiene una pequeña cantidad de microorganismos debido a la proximidad e influencia del estómago. Predominan los cocos grampositivos y bacilos. La microbiota del intestino delgado ayuda en una amplia gama de funciones intestinales, proporcionando señales reguladoras que permiten el desarrollo y la utilidad del intestino.

### Intestino grueso

El intestino grueso contiene el ecosistema bacteriano más grande del cuerpo humano.<sup>30</sup> Aproximadamente el 99% de las bacterias del intestino grueso y las heces están compuestas por anaerobios obligados como *Bacteroides* y *Bifidobacterium*.<sup>31</sup> La población de microorganismos del intestino grueso puede verse alterada por factores entre los que se incluyen antibióticos, estrés y parásitos.<sup>30</sup>

### Colon

La mayor parte de la flora del colon y el 60% de la masa seca de las heces están constituidas por bacterias, lo cual convierte a las heces en una fuente ideal para cualquier prueba al extraer el ácido nucleico de las muestras fecales.<sup>27</sup> Es probable que el 99% de las bacterias provengan de aproximadamente 30 o 40 especies, con *Faecalibacterium prausnitzii* siendo la especie más común en adultos sanos.<sup>28 32</sup>

<b>Bacterias que se encuentran comúnmente en el colon humano</b>	
<b>Bacteria</b>	<b>Incidencia (%)</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	100
<i>Bacteroides oralis</i>	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	100

<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Enterobacter sp.</i>	40 – 80
<i>Klebsiella sp.</i>	40 – 80
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	30 – 70
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 - 50
<i>Lactobacillus</i>	20 - 60
<i>Clostridium perfringens</i>	25 – 35
<i>Proteus mirabilis</i>	5 - 55
<i>Clostridium tetani</i>	1 - 35
<i>Clostridium septicum</i>	5 - 25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 - 11
<i>Salmonella enterica</i>	3 - 7

Tabla Nº 5 - *Bacterias que se encuentran comúnmente en el colon humano según su porcentaje.* Kenneth Todar (2012). "The Normal Bacterial Flora of Humans". Todar's Online Textbook of Bacteriology. Retrieved June 25, 2016.

La investigación señalada sugiere que la relación entre la microbiota intestinal y los seres humanos es una relación simbiótica.<sup>26</sup> Los microorganismos realizan funciones útiles, como fermentar sustratos energéticos no utilizados, entrenar al sistema inmunológico a través de productos finales del metabolismo como propionato y acetato, y prevenir el crecimiento de especies dañinas, regulando el desarrollo del intestino, produciendo vitaminas para el huésped (como biotina y vitamina K ) y la producción de hormonas para promover al hospedero a almacenar grasas.<sup>30</sup>

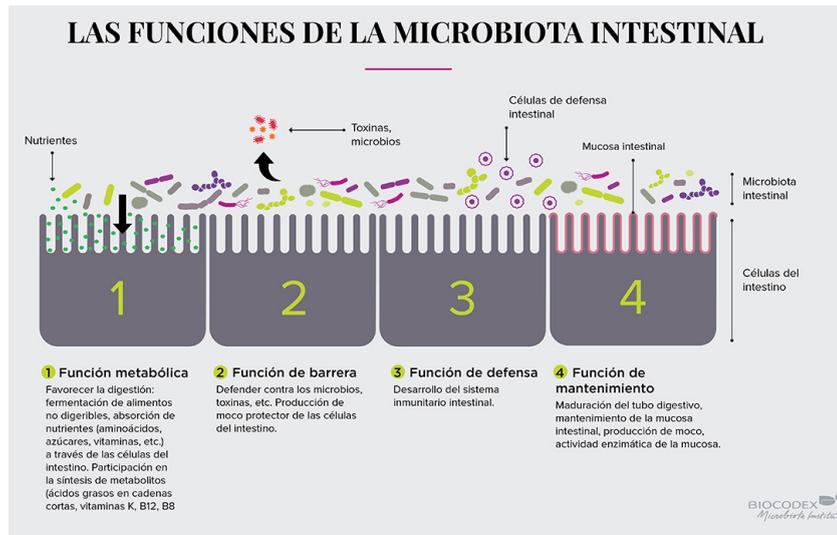


Imagen N° 4 - Funciones de la microbiota intestinal. *Biocodex Microbiota Institute*. (s. f.).  
[Ilustración]. <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/intestinal>

#### 4.2.4 Probióticos, prebióticos y postbióticos

##### Definiciones

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.<sup>33</sup> 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”.<sup>34</sup>

El término **prebiótico** se refiere a los sustratos que los microorganismos del anfitrión utilizan para aportar un beneficio a la salud. Estos son ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el anfitrión estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias benéficas en tracto gastrointestinal. Esta definición se solapa en parte con la definición de fibra dietética, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto (por ejemplo, la ingestión de fructooligosacáridos y la inulina favorecen a las bifidobacterias de forma selectiva).<sup>34</sup>

Los tres compuestos prebióticos más importantes hasta la actualidad son: la inulina, un polisacárido presente en numerosas plantas; los fructooligosacáridos (FOS),

oligosacáridos que se encuentran en ciertos alimentos o se producen industrialmente; y los galactooligosacáridos (GOS), una mezcla de sustancias producidas a partir de la lactosa que es usualmente consumido por las especies *Lacto* y *Bífido*, por lo que demuestra ser un prebiótico beneficioso.<sup>35</sup>

En su libro “The psychobiotic revolution”, los científicos Ted Dinan y John Cryan (pioneros en el tema en cuestión) describen el potencial de los prebióticos FOS y GOS demostrando, mediante un trabajo realizado en ratones, su capacidad de reducir la ansiedad, mejoran la cognición y amortiguar la respuesta al estrés.

En 2015, un estudio de Oxford con 45 voluntarios sanos comparó FOS, GOS y un placebo. Encontraron indicios de que solo GOS pudo reducir el estrés, pero que todos mostraron una reducción de la ansiedad similar a la producida por ISRSs o diazepam. Sus resultados sugieren que estos oligosacáridos prebióticos, en particular GOS, ofrecen un tratamiento psicobiótico comparable a las drogas, pero con menos efectos secundarios.

Si bien las personas con síndrome de intestino irritable (SII) pueden no reaccionar bien a algunos prebióticos, un estudio británico realizado en 2009 en 44 pacientes con SII encontró que el consumo de GOS mejora significativamente a las especies *Bífido*, lo cual produce mejores medidas de incomodidad intestinal, mejoras en la depresión y la ansiedad.<sup>1</sup>

Por su parte, el término **fibra dietética** es más amplio, ya que se refiere a diversos carbohidratos y la lignina que resisten la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas, pero que pueden ser fermentados por la microbiota y/o excretadas parcialmente por las heces. En otras palabras, es simplemente una cadena de moléculas de azúcares (oligosacáridos) que son demasiado complejas para ser digeridas por cualquiera de los ácidos y enzimas del sistema digestivo, y al llegar al colon, alimentan la microbiota.

El término **simbiótico** se refiere a aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos. En sentido estricto debería ser reservado a productos en los que el componente prebiótico favorece selectivamente al componente probiótico (por ejemplo oligofruktosa y *bifidobacterias* pero no oligofruktosa con *Lactobacillus (L) casei*; no obstante, si se entiende el sinergismo ampliamente ésta última combinación sería posible).<sup>36</sup>

Los “**postbióticos**” son productos de fermentación de las bacterias (como ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SCFAs)) que ejercen efectos metabólicos y/o

inmunomoduladores en el hospedero. En otras palabras, son factores solubles generados por el metabolismo de los probióticos que tendrían actividad beneficiosa sobre la salud. Estos están siendo especialmente utilizados en la industria cosmética.<sup>37</sup>

El concepto fue introducido por el grupo de María Rescigno en 2012, aunque las pocas revisiones que hablan de posbióticos citan como primera referencia el artículo de DW Thomas *et al.* publicado en *Pediatrics* en 2010.<sup>38</sup>

Trabajos recientes sobre cepas probióticas específicas también han llevado al aislamiento y caracterización de ciertos postbióticos con efecto inmunomodulador, por lo que la utilización de componentes bien caracterizados podría ser una alternativa segura para aplicaciones clínicas, sobre todo en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o el síndrome del intestino irritable (SII).

Por otro lado, distintos autores han propuesto el nuevo término de **paraprobiótico** para indicar el empleo de material no viable de origen microbiano (microorganismos inactivados o fracciones celulares) que habrían demostrado que pueden tener beneficios para la salud humana y/o animal y que, teóricamente, tendrían la ventaja de ser productos más seguros y estables.<sup>39</sup>

Hasta hace poco tiempo, la investigación científica indicaba que los beneficios de los probióticos eran limitados, y la complejidad del ecosistema intestinal era subestimado. En las últimas tres décadas, la investigación ha progresado y se han realizado importantes avances en la caracterización de probióticos específicos, así como en la comprensión de sus mecanismos de acción y efectos en la salud.<sup>34</sup>

#### Selección de candidatos probióticos

La selección de una cepa probiótica está dada principalmente por el potencial para conferir un beneficio en la salud del consumidor. Para las aplicaciones en la alimentación, se considera que los probióticos necesitan sobrevivir hasta que alcancen la parte del tracto gastrointestinal, donde ejercen su función. Así, por ejemplo, para estar activos en el colon, los probióticos deben resistir las enzimas salivales, el ácido del estómago, el intestino delgado, secreciones de bilis y enzimas, así como a cambios de pH y medio químico de otros alimentos y bebidas que encontrarán durante su paso a lo largo del tracto gastrointestinal. Además, necesitan competir con la microbiota residente. Por todo lo anteriormente mencionado, la identificación de cepas probióticas adecuadas merecen un

estudio más profundo bajo un proceso complejo y detallado que puede llevar esfuerzo de investigación.

Los probióticos más utilizados en los alimentos son las especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

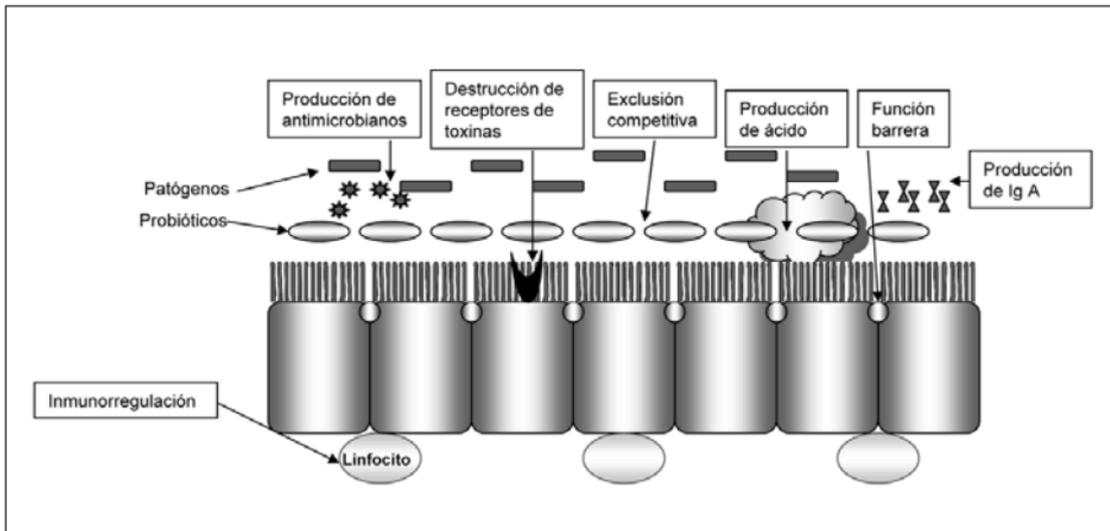


Imagen N° 5 - *Mecanismo de actividad probiótica*. (Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2006 October 7;12:5941-5950)

### Caracterización y taxonomía

La determinación del género, especie y cepa de un microbio resulta esencial para la caracterización completa del mismo. La taxonomía proporciona las principales propiedades fisiológicas y metabólicas, indica si existen posibles problemas de seguridad, y permite la discriminación entre cepas individuales.

Gracias al progreso de la tecnología, secuenciar el genoma completo de una cepa ya no es muy costoso ni requiere demasiado tiempo. Esto abre el camino para la caracterización detallada y la comparación entre diferentes bacterias.<sup>34</sup>

A la hora de nombrar a las bacterias, se debe seguir el Código Internacional de Nomenclatura de bacterias (ICNB, por sus siglas en inglés). La siguiente imagen detalla los grupos a tener en cuenta usando a *Lactobacillus acidophilus* a modo de ejemplo.

Code of Nomenclature, showing *Lactobacillus acidophilus* as an example

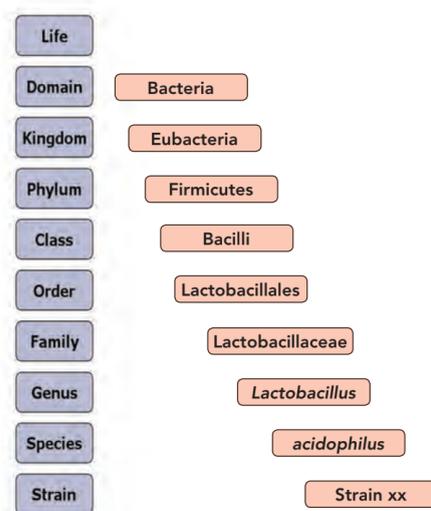


Imagen N° 6 - Binns, N. M. (2013). *Code of Nomenclature, showing Lactobacillus acidophilus as an example* [Imagen].

<https://www.semanticscholar.org/paper/PROBIOTICS-%2C-PREBIOTICS-AND-THE-GUT-MICROBIOTA-by-Binns/c33803538b95384c73e157eaae392e5f98d07f93/figure/5>

#### 4.2.5 Probióticos en los alimentos

##### Aplicación de probióticos en alimentos.

Los organismos probióticos se utilizan en una amplia variedad de alimentos, siendo los productos lácteos la categoría principal, pero también están presentes en forma de cápsulas o comprimidos como complementos alimenticios. Dado que la viabilidad es una propiedad esencial en los probióticos, el producto final debe contener una cantidad adecuada de probióticos vivos hasta el final de su vida útil.<sup>34</sup>

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.

Las frutas y verduras contienen polifenoles que actúan como antioxidantes, y brindan protección contra los patógenos, así como contra la diabetes, enfermedades cardíacas y problemas neurológicos. Sin embargo, son en gran medida inútiles a menos que la microbiota intestinal sea saludable y pueda descomponerlos adecuadamente.

## Fibra

Los alimentos ricos en fibra son prebióticos naturales. La fibra se encuentra contenida en frutas y verduras y en los productos de granos. El sistema digestivo humano no es capaz de digerirla directamente, pero eso no la hace menos importante para la salud. Algunas bacterias intestinales beneficiosas, como las *Bifidobacterias*, por ejemplo, consumen la fibra que pasa a través de los intestinos y producen ácido butírico como subproducto. El ácido butírico resulta ser de alta utilidad para las células que recubren el intestino (enterocitos), ayudando a reconstruir el revestimiento de forma continua, y también puede afectar el cerebro alentando la producción de neurotransmisores, lo cual genera una sensación de bienestar.

La fibra prebiótica puede resistir a los ácidos y a las enzimas del estómago y el intestino delgado, pudiendo llegar al colon, donde realiza su acción. Si se obtiene fibra de los alimentos, como las verduras (que también son fuente de vitaminas y antioxidantes), se obtendrán varios prebióticos diferentes que asegurarán la viabilidad de un gran número de microbios.

Por otra parte, la inulina, una importante fuente natural de fibra, es un tipo de FOS que se encuentra presente en muchas plantas y en varios alimentos comunes como la cebolla, las lentejas, el ajo, la remolacha, los espárragos, los puerros, las bananas, y el brócoli, entre otros.

Para resumir, el consumo de fibra es importante para mantener a las bacterias gastrointestinales viables y así lograr la simbiosis. La fibra dietaria puede ser incorporada mediante productos horneados integrales en lugar de refinados, incorporando semillas ricas en fibra como la quinoa y el arroz integral, cereales, en frutas enteras, verduras, etc. Cada elección que se haga a favor del aumento de fibra en la dieta amplificará la salud del intestino.<sup>1</sup>

## Alimentos fermentados

La fermentación, descubierta por Louis Pasteur, es un proceso catabólico de oxidación incompleta que se produce en ausencia de oxígeno, y cuyo producto final es un compuesto orgánico. Es propio de microorganismos como bacterias y levaduras, e incluso se produce en la mayoría de las células de los animales (incluido el ser humano) a excepción de las neuronas. Dependiendo de cual sea el producto final será el tipo de fermentación.<sup>40</sup>

En el pasado la fermentación se utilizaba para conservar los alimentos. Esta técnica permitió a las personas conservar de manera segura la cosecha de alimentos que solo podían cultivarse durante una época del año. Con el paso de los años, el avance de la tecnología dio lugar a la refrigeración, que si bien es muy útil para la conservación en buen estado de los alimentos, también ha desplazado los alimentos fermentados de las dietas, y con ellas a sus respectivas consecuencias.<sup>1</sup>

Para que un alimento fermentado pueda ser considerado probiótico debe contener cepas de bacterias con acción beneficiosa comprobada en cantidades adecuadas, por lo tanto, los alimentos fermentados de manera tradicional, no podrían clasificarse como “probióticos”, aunque eso no significa que no aporten una gran variedad de beneficios. Por otra parte, el alimento no debe someterse a un proceso térmico que pueda destruir las bacterias.<sup>41</sup>

Algunos productos con propiedades probióticas incluyen:

- **Yogurt:** El yogur es el producto con probióticos más conocido y consumido. Es un alimento vivo compuesto por leche fermentada y acidificada por bacterias. El producto final debe tener 10 millones de bacterias viables (capaces de mantener sus características durante la vigencia legal del producto) y activas (capaces de reproducirse en este tiempo) por gramo de yogurt, y se obtiene mediante la fermentación de *Lactobacilo búlgaro* y *estreptococo termófilo*.
- **Kéfir:** El kéfir es un producto que resulta de la fermentación de la leche, o del azúcar presente en el agua, llevada a cabo por un conjunto de levaduras, hongos y bacterias, principalmente del género *Lactobacillus*, las cuales se encuentran en un relación simbiótica.
- **Kombucha:** La kombucha es una infusión que se elabora con la mezcla de un té (preferiblemente verde o negro) y un cultivo simbiótico de levaduras y bacterias beneficiosas denominado SCOBY (por las siglas en inglés de Colonia Simbiótica de Bacterias y Levaduras), que es capaz de transformar los polifenoles del té en otros compuestos orgánicos que evitan que se desarrollen otros microorganismos. La misma debe dejarse fermentar entre siete y 14 días, periodo tras el cual se transforma en una bebida efervescente algo ácida. Al igual que el kéfir, se pueden añadir frutas luego del proceso de fermentación para obtener sabores diferentes.
- **Chucrut:** Es un fermento de col típico de Alemania que, al no ser sometido a ningún proceso de calor, conserva los microorganismos vivos con un alto aporte probiótico.

Las enzimas bacterianas presentes en él liberan vitaminas C, B y K, así como otros nutrientes, haciéndolo más nutritivo que el repollo original. Una sola taza de chucrut puede contener 10 millones de UFCs de *Lactobacillus* y *Leuconostoc*, suficientes para calificar el chucrut como un verdadero probiótico.<sup>1</sup>

Como conclusión, los alimentos fermentados que contienen microorganismos vivos (como el chucrut y el kéfir) ayudan a aumentar la diversidad de la microbiota intestinal. Por otra parte, se han encontrado microorganismos específicos en ciertos alimentos fermentados que han demostrado ejercer un efecto beneficioso sobre la salud, por lo que serían probióticos. Sin embargo, estos no tienen una cantidad y variedad de bacterias conocidas.

#### **4.3 Eje microbiota-intestino-cerebro**

La microbiota intestinal se comunica con el sistema nervioso central (SNC) a través de vías neuronales, inmunes y endocrinas; influyendo en la función cerebral y en el comportamiento. Las interacciones entre estos tres sistemas son estudiadas por la ciencia denominada psiconeuroinmunoendocrinología. La comunicación entre los sistemas reguladores, se evidencia mediante numerosos estudios en animales libres de gérmenes (GF) y en animales expuestos a patógenos, probióticos o antibióticos, que sugieren un papel de la microbiota intestinal en la regulación de la ansiedad, el estado de ánimo, la cognición y el dolor. Por lo tanto, el concepto de un eje microbiota-intestino-cerebro sugiere que la modulación de la microbiota intestinal puede ser una estrategia útil para desarrollar nuevas terapias para trastornos complejos del SNC.

El cerebro y el intestino se comunican mediante tres canales importantes: el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino. Si bien cada sistema tiene sus propios mediadores típicos (los neurotransmisores (NT) en el sistema nervioso, las hormonas (H) en el endocrino y las citoquinas en el inmunitario) estos también interactúan entre sí, ya que las células de los otros sistemas presentan receptores químicos y producen los mediadores específicos de los demás. Así, los leucocitos producen NT y H, y las células nerviosas y endocrinas pueden producir citoquinas.

Para realizar la comunicación entre el cerebro y el sistema neuroentérico del tubo gastrointestinal (usualmente denominado segundo cerebro), los tres sistemas principales de comunicación realizan las siguientes tareas primarias y se componen de diferentes químicos para lograrlo:

- El sistema nervioso transmite información a todo el cerebro. Su comunicación se da mediante neurotransmisores, de manera rápida pero de acción corta.
- El sistema inmunitario genera respuestas defensivas contra amenazas a la homeostasis mediante las citocinas. Su comunicación se da de manera rápida, pero su efecto químico urgente puede ser lo suficientemente fuerte como para causar daño tisular.
- El sistema endocrino, por su parte, monitorea y maneja el crecimiento y el metabolismo. Las glándulas que lo componen se comunican segregando hormonas en la sangre y enviando señales a todo el cuerpo. Sus operaciones son más lentas, moderadas y sistémicas, pero de acción más prolongada que las de los otros dos sistemas.

En base a la bidireccionalidad de la comunicación se puede explicar cómo las alteraciones que experimenta el sistema inmunitario (por ejemplo cuando se tiene un proceso infeccioso) llegan a modificar la funcionalidad del sistema nervioso, pudiéndose, en determinadas situaciones, desarrollar estados depresivos o incluso psicóticos. Así, cuando se modifica el sistema nervioso o endocrino, por ejemplo por estímulos psico-sensoriales, se presentan no sólo los efectos típicos de cambios conductuales, sino también modificaciones a nivel del sistema inmunitario que existe en el cerebro y de la inmunidad sistémica. Por su parte, el sistema inmunitario responde generando, fundamentalmente, citoquinas. Estas moléculas no sólo ejercen su típica función defensiva, sino que también modifican el funcionamiento de los sistemas nervioso y endocrino. Como consecuencia de esa comunicación también se afecta el metabolismo general del individuo.

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). 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.

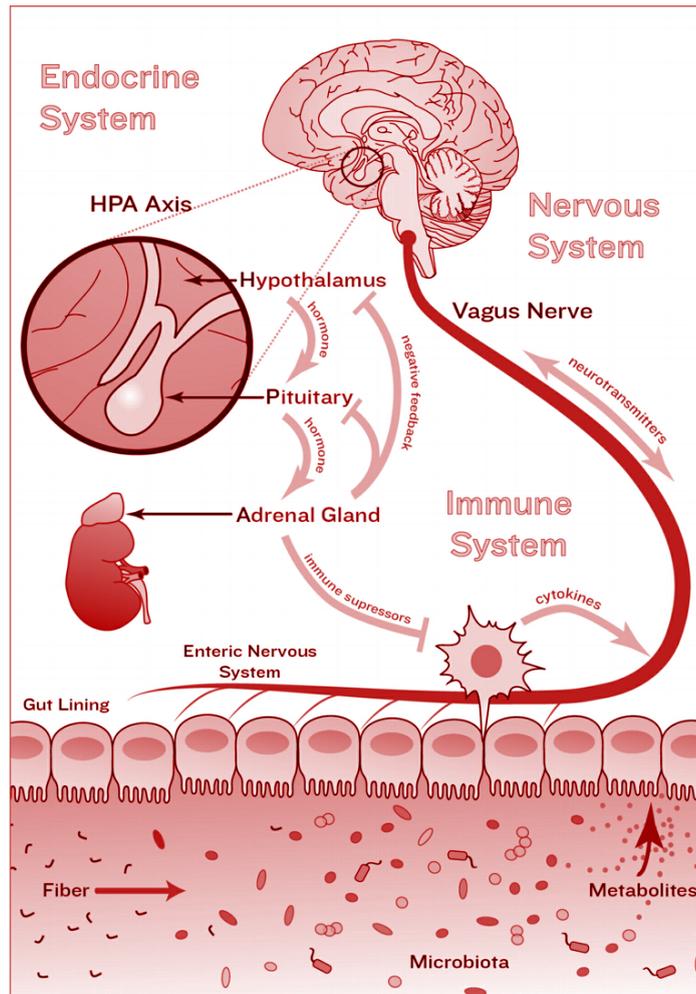


Imagen N° 7 - Anderson, S. C., Dinan, T., & Cryan, J. (2017). La comunicación cerebro-intestino [Imagen]. En *The psychobiotic revolution*.

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).<sup>1</sup>

#### 4.3.1 El 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:

- 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.

- 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.
- 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.
- 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.

Para lograr una salud óptima del intestino-cerebro, las cuatro partes deben estar en equilibrio y en comunicación entre sí y con el SNC.

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.

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. El cerebro utiliza neurotransmisores para enviar mensajes,

pero un exceso de ellos pueden alterar las señales. Esa es una de las razones por las que 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. Aún así, la investigación muestra que estos neurotransmisores tienen un impacto en el cerebro y usualmente está involucrado el nervio vago. Los detalles están siendo estudiados aún.

### Tres centros del estado de ánimo

Los neurotransmisores son las moléculas responsables de controlar el estado de ánimo. Estas se producen en el tronco encefálico, prolongación que interconecta la médula espinal con el cerebro. Uno de los centros del ánimo, denominado locus coeruleus (LC) produce noradrenalina (NA), neurotransmisor encargado del estado de euforia y la atención. En respuesta al estrés, el LC alerta a la amígdala, que procesa el miedo. Si el estrés continúa o aumenta, se pasa del estado de alerta al de ansiedad e incluso al pánico.

Otro centro de ánimo son los denominados núcleos del rafe (NR), que son un pequeño grupo de nodos en el tronco encefálico. Estos núcleos forman una cresta, o costura, en el centro del tronco encefálico produciendo y distribuyendo serotonina a la amígdala, el hipotálamo, el LC y el prosencéfalo, lo que afecta la vigilia, la cognición y el estado de ánimo. Cuando este centro del ánimo no funciona correctamente, puede causar trastornos del sueño, cambios en la percepción del hambre, dolor e incluso depresión.

El tercer centro del ánimo es el área tegmental ventral (ATV), que produce dopamina, neurotransmisor involucrado en el sistema de recompensa del cerebro, en la emoción, la motivación y la adicción. Los problemas con el ATV pueden provocar ansiedad y depresión.

Muchos otros centros nerviosos interactúan entre sí, enviando mensajes complejos por todo el cerebro, a veces aumentando y otras veces disminuyendo el estado de ánimo. Todo está interconectado, y muchas de estas conexiones están aún en estudio. Sin embargo, los conceptos básicos se conocen: los neurotransmisores, como la serotonina y la dopamina, pueden favorecer el estado de ánimo, y su falta puede producir depresión, angustia o ansiedad, y esto puede verse afectado por los cambios en la microbiota.

#### 4.3.2 El sistema inmune

La reacción inmune comienza en el sitio de una infección y puede crecer desde allí. El sistema usa citocinas para propagar la alarma y coordinar la respuesta de otras células inmunes. Cada vez que se detecta un patógeno, las células inmunes de gran impacto producen citocinas, pero las células que recubren el intestino también pueden producir citocinas, lo que significa que prácticamente todas las células del tracto gastrointestinal pueden desencadenar una respuesta inmune. Los factores inmunes como los ácidos grasos y las citocinas activan las *microglias*, células inmunes en el cerebro que responden ante los patógenos, pero que también pueden provocar ansiedad o depresión.

Los microbios también pueden producir citocinas e interactuar directamente con el sistema inmune. Así, los microorganismos patógenos pueden fomentar la inflamación, pero los psicobióticos la disminuirán ayudando a reparar el revestimiento intestinal que se inflama. Básicamente, lo que hace la microbiota es influir en el control de la respuesta de oxidación e inflamación, que genera el sistema inmunitario para destruir a los patógenos.

Algunas citoquinas son inflamatorias y otras son antiinflamatorias. Si las cantidades se inclinan crónicamente hacia las inflamatorias, con el tiempo puede aparecer depresión y ansiedad. Las células inmunes producen citocinas cuando aparecen los patógenos, estas señales alcanzan rápidamente las células nerviosas en el intestino y luego se transmiten al cerebro a través del nervio vago, proporcionando información sobre el tipo y la gravedad de la inflamación.

El sistema inmunitario sirve así como un canal fundamental para las comunicaciones microbio-cerebrales, transmitiendo información sobre la acción microbiana que ocurre en el intestino a varias partes del sistema nervioso a la vez, siendo más rápido y más directo que una respuesta endocrina. Si el patógeno se considera lo suficientemente desagradable, este sistema se encargará de realizar una purga, mediante vómitos y diarrea, para eliminarlo.

Tras el reconocimiento de los microorganismos autóctonos por las células de la inmunidad intestinal y la posterior secreción de determinadas citoquinas, se da una modulación del equilibrio entre inflamación/anti-inflamación, fundamentalmente por parte de las subpoblaciones de células T. Así, el balance se deriva a favor de la antiinflamación, ya que los linfocitos T reguladores (LTreg, también llamados LT supresores o LT CD4),

cuya presencia en la mucosa intestinal es más relevante que en otras localizaciones, producen citoquinas antiinflamatorias que controlan la inflamación y facilitan la tolerancia.

Se ha comprobado que los metabolitos de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente el butirato, pueden estimular la expansión clonal de esas células, al hacer que las de la inmunidad innata ayuden en esa red de regulación y promuevan el control de la inflamación.<sup>42 43</sup> Además, la microbiota, hace que esas células inmunitarias se reprogramen epigenéticamente y metabólicamente, adquiriendo de esta manera características de “memoria” que les posibilita aumentar su posterior capacidad de respuesta.<sup>44</sup>

La acetilcolina es un neurotransmisor presente en todo el sistema nervioso. Entre sus funciones se encuentra la capacidad de regular a las células inmunes para que dejen de reaccionar de forma exagerada a los microbios. La estimulación del nervio vago hace que se produzca acetilcolina, que, junto con el cortisol, inhibe al sistema inmunitario y disminuye sus respuestas. Muchas bacterias, incluidas las especies *Lacto*, también pueden producir acetilcolina, y de ese modo pueden acceder al sistema inmunológico, aspecto importante de su efecto psicobiótico.

La inflamación que se desarrolla como respuesta del sistema inmunitario a los patógenos puede dar lugar a problemas psicológicos. De igual manera, el estrés sostenido en el tiempo también puede cambiar la efectividad de las respuestas del sistema inmunitario. Este último utiliza anticuerpos como si fueran marcadores que identifican microbios extraños, pero bajo situaciones prolongadas de estrés, la circulación de anticuerpos disminuye para ahorrar energía para las tareas más esenciales. Esto reduce el nivel de vigilancia inmunológica, permitiendo que los patógenos escapen del sistema inmune y se establezcan. Una vez allí, pueden causar infección localizada o, a partir del intestino, pueden generar infecciones sistémicas por pasaje al medio interno de los gérmenes (sepsis).

En resumen, el cuerpo debilita al sistema inmunológico mientras lidia con el estrés. En el corto plazo, esa puede ser una buena elección, pero si el estrés persiste y la reacción al estrés continúa por mucho tiempo, el intestino permeable resultante puede causar más inflamación, iniciando un ciclo de retroalimentación positiva mortal y elevando la depresión a un nuevo nivel.

#### 4.3.3 El sistema endócrino

El nervio vago cumple una función indispensable en todas las interacciones bacterianas. Se conecta al cerebro a través del hipotálamo, una porción especializada de nervios que une el sistema nervioso al sistema endocrino. El hipotálamo es una de las muchas estructuras que integran el sistema límbico, el cual es fundamental para el estado de ánimo, la motivación, el hambre y el sueño.

En el intestino, las células inmunes cortan fragmentos de bacterias que actúan como marcadores de identificación para microbios benéficos y patógenos y los transportan a través de la sangre y de los sistemas linfáticos. El hipotálamo responde tanto a las buenas como a las malas etiquetas bacterianas, pero tiene una respuesta fuerte y prolongada hacia los patógenos, transmitiendo señales de alarma a las glándulas pituitaria y suprarrenal. Estos tres órganos, el hipotálamo, la glándula pituitaria y la glándula suprarrenal, constituyen el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), una red primaria para la comunicación entre el intestino y el cerebro. Cuando se detecta inflamación, el eje HPA libera cortisol (entre otras hormonas) para responder al estrés. Esta respuesta es fundamental en la regulación del estado de ánimo, ya que muchas personas con depresión tienen un eje HPA alterado. Por lo que solucionar problemas de este eje puede ser una forma de aliviar la depresión.

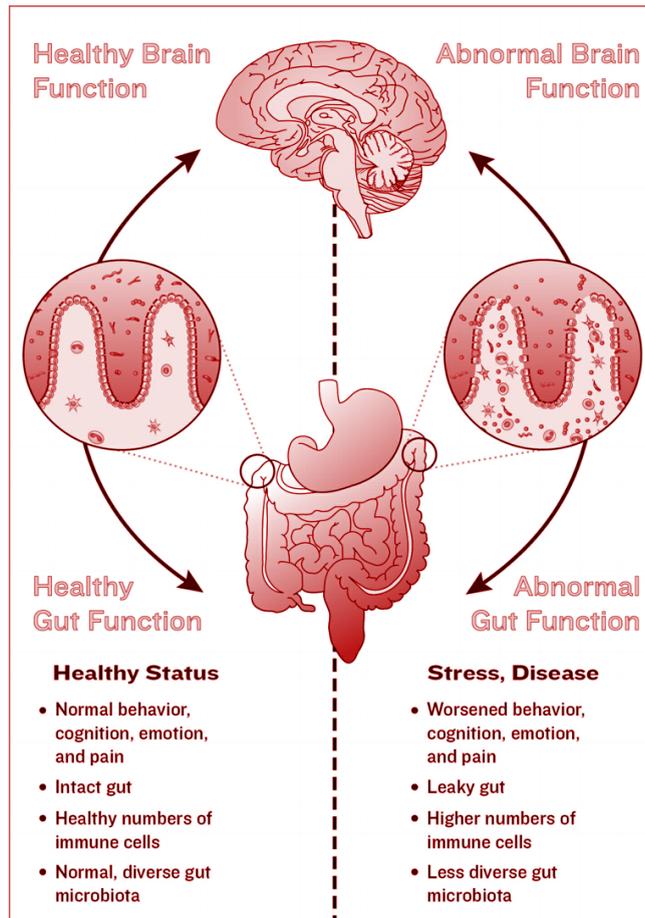


Imagen N° 8 - Anderson, S. C., Dinan, T., & Cryan, J. (2017). Intestino saludable vs. intestino disbiótico [Imagen]. En *The psychobiotic revolution*.

Un intestino saludable (izquierda) mantiene la homeostasis mientras que un intestino disbiótico (derecha) deja pasar a los patógenos, provocando una inflamación en el cerebro y el intestino.

### La búsqueda de la homeostasis

Los sistemas nervioso, inmune y endocrino tienen una característica en común: todos buscan un estado de homeostasis, cuyo objetivo final es llegar a un punto de equilibrio óptimo, que se realiza con retroalimentación negativa: cuando se detecta una señal, la retroalimentación la amortigua rápidamente.

La mayoría de las veces, el cuerpo mantiene la homeostasis con facilidad, pero si se desequilibra no hay formas automáticas de mantener la homeostasis. El cerebro recibe una alerta (a veces proveniente del intestino), pero todo lo que se percibe es una

sensación de ansiedad, no llega a la conciencia la causa originaria. Si este proceso continúa durante mucho tiempo, puede evolucionar y manifestarse como depresión, y cuando no se sabe cuál es el motivo del problema, es difícil solucionarlo.

La microbiota también contribuye a tratar de mantener la homeostasis, intentando preservar un grupo central constante de microbios. Dependiendo de la alimentación, se fomenta la proliferación de diferentes especies bacterianas, pero entre comidas la microbiota central se reafirmará. Se debe hacer mucho daño para alterar este equilibrio, pero puede suceder con el tiempo con una dieta pobre o a un ritmo mucho más rápido con un tratamiento con antibióticos.

#### 4.3.4 El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

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 cortisol puede provocar ansiedad, pero su trabajo principal es moderar la reacción inmune. A mayor cantidad de patógenos durante una infección, más cortisol se produce y mayor es la ansiedad. El cortisol también ejerce una retroalimentación negativa sobre sí mismo, amortiguando todo el HHA en cascada, al menos hasta que las citoquinas se detecten nuevamente, con lo cual nuevamente se producen hormonas del estrés.

Por lo tanto, la inflamación crónica produce cortisol de manera indefinida, lo que lleva al desencadenamiento de problemas mentales, que incluyen la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno por déficit de atención. Un contagio simple puede conducir a una disbiosis a largo plazo y al consiguiente malestar mental. Frecuentemente se recetan antidepresivos para estas enfermedades, pero si los propios microbios psicobióticos pueden reducir la inflamación, el eje HHA puede volver a la normalidad homeostática.

#### 4.3.5 Otras conexiones del cerebro intestinal

##### 4.3.5.1 Sistema circulatorio

Una ruta importante desde el intestino hasta el cerebro es el sistema circulatorio. La sangre transporta regularmente microbios y secreciones por todo el cuerpo, incluso a los capilares en el cerebro. En términos generales, los microbios deben permanecer en el intestino, no en la sangre, desde la cual pueden infectar otros sistemas corporales. Para ello, la barrera hematoencefálica, entre otras funciones, impide el ingreso de microorganismos patógenos al cerebro.

El sistema linfático transporta líquido linfático por todo el cuerpo limpiando los tejidos a medida que avanza y cargándose con bacterias que deben eliminarse del cuerpo. La circulación de la linfa está completamente impulsada por el movimiento del cuerpo, por lo que el ejercicio es esencial para mantener un sistema linfático saludable.

##### 4.3.5.2 Ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SFCAs)

Los microbios también pueden comunicarse con el cerebro a través de ácidos grasos de cadena corta (AGCC o SCFAS por sus siglas en inglés), pequeñas moléculas producidas por algunas bacterias al consumir fibra. Estos ácidos grasos son detectados por la microbiota, que tiene receptores a lo largo del intestino conectados al cerebro a través del nervio vago.

En un estudio<sup>45</sup> realizado en Atlanta, Estados Unidos, se observó que las personas mostraron un mejor estado de ánimo a los pocos minutos de recibir una dosis de ácido láurico, un componente de ácido graso del aceite de coco. Otro SCFA que presenta abundantes beneficios es el butirato, siendo la fuente de energía preferida para las células que recubren el intestino. También puede ingresar al cerebro, donde estimula los factores de crecimiento cerebral y actúa como antidepresivo.

El metabolismo energético del huésped y las funciones inmunes dependen críticamente del butirato como un potente regulador, como un mediador clave de la diafonía entre el microbio y el huésped. Se considera entonces que el butirato y otros SCFAS volátiles producidos por microbios pueden estar involucrados en la regulación del impacto de la microbiota en el comportamiento.

En dosis más altas, algunos SCFAS son perjudiciales. Se ha demostrado que el ácido propiónico, otra secreción bacteriana, induce un comportamiento de tipo autista en las ratas y, junto al acético, también se asocian con ansiedad elevada en pacientes con SII.

Se debe tener en cuenta que los ácidos grasos son ricos en energía, y muchos de ellos pueden conducir al aumento de peso, por lo que este enfoque de la terapia psicobiótica podría necesitar modificaciones para las personas con sobrepeso. Sin embargo, juegan un papel importante en los psicobióticos aumentando las bacterias productoras de butirato en el intestino, mejorando la salud y el estado de ánimo.

#### 4.3.6 Los efectos intestinales del estrés

El sistema nervioso usa neurotransmisores para comunicarse mientras que el sistema endócrino usa hormonas. Estas dos clases de moléculas tienen características en común, pudiendo incluso algunas hormonas actuar como neurotransmisores y viceversa. La acción de los neurotransmisores (hormonas funcionales), como la noradrenalina y dopamina; tiene efecto sobre los patógenos intestinales como la *Salmonella* y la *E. coli* aumentando de manera drástica su número. Cada especie de bacteria tiene preferencia por neurotransmisores específicos, siendo la noradrenalina de preferencia para la mayoría.

Las hormonas del estrés forman parte de la respuesta de “lucha o huida”, la cual tiene prioridad sobre todas las demás funciones corporales, produciendo ansiedad y estado de alerta. Estas hormonas actúan en todo el cuerpo como estimulantes, aumentando el ritmo cardíaco y la presión arterial y atenuando el intestino y el sistema inmunitario, lo que baja la guardia en todo el tracto gastrointestinal permitiendo que los patógenos prosperen. Por dicho motivo, cuando una persona está estresada las defensas bajan, y las probabilidades de que los patógenos ataquen son mayores (patógenos oportunistas), ya que el estrés vuelve más susceptibles a la infección y la inflamación. Dicha situación, a su vez, puede conducir a un mayor estrés generando un ciclo vicioso que puede dejar a las personas profundamente ansiosas y deprimidas.

## 4.4 Psicobióticos

### 4.4.1 Definiciones

Logan y Katzman fueron los primeros en proponer el uso de probióticos como terapia complementaria en el tratamiento de la depresión en el año 2004. En la publicación titulada “Trastorno depresivo mayor: los probióticos pueden ser una terapia adyuvante” los

autores describen que “algunas bacterias potencialmente beneficiosas, que disminuyen en estados de estrés y enfermedades crónicas, pueden influir potencialmente en la depresión a través de varios mecanismos. La investigación emergente sugiere que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden tener manifestaciones inmunes y no inmunes más allá del tracto gastrointestinal”.

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*”.<sup>46</sup>

La terapia probiótica generalmente se define como el uso de bacterias beneficiosas para mejorar el equilibrio microbiano intestinal del huésped.<sup>47</sup>

Ciertas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* secretan ácido gamma-aminobutírico (GABA) a partir del glutamato monosódico. Este es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro y regula muchos procesos fisiológicos y psicológicos. Si hay depresión, su función suele estar alterada en el sistema implicado. Se ha sugerido que el GABA producido microbianamente en el intestino puede tener un efecto sobre el eje cerebro-intestino.

La serotonina (5-HT) es un metabolito del aminoácido triptófano y juega un papel importante en la regulación de varias funciones corporales, incluido el estado de ánimo. 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.<sup>48</sup> Además, la ingestión oral de *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*) aumentó los niveles del triptófano (precursor de la serotonina), en el plasma de ratas, lo que sugiere que la cepa puede tener potencial como antidepresivo.<sup>49</sup> Entre otros géneros bacterianos con potencial psicobiótico se pueden destacar *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces* que producen norepinefrina. *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* y *Enterococcus* que producen serotonina, mientras que *Bacillus* y *Serratia* tienen el potencial de producir dopamina.<sup>50</sup>

Los endocannabinoides son moléculas de lípidos que contienen receptores específicos y actúan como neurotransmisores y neuromoduladores en el cerebro. Estos sitios receptores celulares también se relacionan con el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, el principio activo de la *Cannabis sativa*, utilizada hasta la actualidad como droga de abuso en actividades

recreativas por sus propiedades psicotrópicas. Una cepa de *Lactobacillus acidophilus* modula la expresión de los receptores cannabinoides en la médula espinal.<sup>51</sup>

Por lo tanto, los microbios producen una gran variedad de neurotransmisores esenciales, muchos de los cuales son fundamentales dentro de la microbiota intestinal humana. Aquellos probióticos que se ha demostrado in vitro para producir compuestos neuroactivos y en estudios con animales muestran efectos conductuales son dignos de prueba para determinar su potencial psicobiótico, especialmente en trastornos relacionados con el estrés como la depresión y la ansiedad.<sup>46</sup>

#### 4.4.2 Psicobióticos y neurotransmisión

En los últimos 25 años, surgieron los antidepresivos, cuyo principal mecanismo de acción se basa en dirigirse principalmente a la 5-HT y/o a la norepinefrina (NE). Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento, otros lo abandonan debido a sus efectos adversos y algunos son reacios a las intervenciones farmacológicas.

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.<sup>52</sup> El tratamiento con antidepresivos se acompaña de la reversión de estas anomalías. En experimentos con ratones GF se observó que los niveles de NE y 5-HT en la corteza y el hipocampo se reducen significativamente.<sup>53</sup> Por lo tanto, los datos preclínicos muestran claramente que las bacterias comensales tienen la capacidad de alterar no solo el eje HPA sino también los neurotransmisores, que se cree que son de relevancia en la etiología de la depresión.

Es necesario realizar más análisis en profundidad de la microbiota en la depresión y otros trastornos relacionados con el estrés. Los datos preclínicos indican que una microbiota disbiótica puede alterar el comportamiento, la inmunidad y la endocrinología de la persona. Como se detalla más adelante, una microbiota disbiótica puede ser reemplazada por una sana mediante un trasplante fecal, como se muestra en pacientes con infección por *C. difficile* refractaria al tratamiento.<sup>54</sup>

#### 4.4.3 Tipos de psicobióticos

La siguiente lista incluye los psicobióticos que fueron estudiados y de los que se halló evidencia de eficacia. En este trabajo se especificarán únicamente las funciones

relacionadas con la depresión, sin embargo, cabe aclarar que la mayoría cuenta también con efectos antiinflamatorios, inmunológicos, benéficos para las alergias y/o intolerancias, entre otros.

Estas bacterias deberían ser compatibles entre sí en una fórmula psicobiótica combinada. La mayoría son especies *Bífido* y *Lacto*, sin embargo, el campo es nuevo y hay muchas investigaciones en curso, por lo que es probable que se identifiquen nuevos psicobióticos en el futuro.

La nomenclatura de los psicobióticos se compone del nombre de la bacteria y un número, entre paréntesis, que identifica la cepa específica utilizada en cada estudio.

*Bifidobacterium longum* (R0175 y 1714) o *Bifidobacterium infantis* (35624)

A través del sistema neuroendocrino y el nervio vago, *B. longum* reduce la ansiedad y los niveles de cortisol.<sup>55</sup> A través de sus efectos sobre los factores de crecimiento del hipocampo, también puede reducir la depresión. También puede mejorar la cognición y, por lo tanto, puede ser útil para personas sanas que desean mejorar el rendimiento.<sup>56</sup> Se ha probado en humanos y los resultados guardan paralelismo con los encontrados en ratones y ratas.<sup>57</sup>

*Bifidobacterium breve* (1205)

*B. breve* muestra resultados similares a *B. longum*, pero con algunas diferencias. Parece tener una mayor influencia en la ansiedad que en la depresión.<sup>58</sup> Presenta un fuerte efecto anti patógeno, por lo cual es útil para tratar la diarrea, el SII y las alergias. Además, entre otras cosas, alivia los problemas asociados con el uso oral de los antibióticos.<sup>59</sup>

*Bifidobacterium animalis* (DN 173 010, BB-12, Bi-07) o *Bifidobacterium animalis lactis* (HN019, DR10)

*B. animalis* es otro miembro del género *Bífido* que incluye la subespecie *B. animalis lactis*. Es tolerante con la proliferación simultánea de otros psicobióticos, incluidas varias especies de *Bífido* y *Lacto*, lo que hace que su número aumente.<sup>60</sup>

*B. lactis* ha demostrado mejorar el estado de ánimo cuando se usa en combinación con *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* y *L. lactis*. También se destacan beneficios para las personas con colitis ulcerosa, mejorando tanto el estreñimiento como la diarrea asociada con el síndrome del intestino irritable (SII), el cual, por los motivos explicados anteriormente, puede producir depresión.<sup>61</sup>

#### *Bifidobacterium bifidum*

*B. bifidum* es habitualmente adquirido al momento del nacimiento mediante el canal de parto, en los casos de nacimientos por parto natural. En combinación con *L. acidophilus* y *L. casei* (en forma de cápsula) durante ocho semanas ha demostrado que ayuda a las personas con trastorno depresivo mayor.<sup>62</sup>

#### *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356)

*L. acidophilus* es la bacteria más popular en formulaciones probióticas y psicobióticas y se encuentra en alimentos fermentados como el yogur, el chucrut y el kéfir. Ayuda a prevenir la diarrea y es útil en el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Además de reducir la inflamación, aumenta los receptores de opioides y cannabinoides, actuando como analgésico y mitigando el dolor intestinal.<sup>63</sup> También compite contra *Campylobacter jejuni*, patógeno que causa gastroenteritis y ansiedad, evitando que se adhiera e infecte las células que recubren el intestino.<sup>64</sup> Este comportamiento anti patógeno es uno de los principales contribuyentes a su efecto contra la ansiedad.

#### *Lactobacillus delbrueckii* (bulgaricus) o *Lactobacillus helveticus* (R0052 y NS8)

*L. bulgaricus* / *L. delbrueckii*, recientemente reclasificado como *L. helveticus*, se encuentra en el yogur y el kéfir con otras especies de *Lacto* y *Bífido*. Se ha demostrado que mejora el estado de ánimo cuando se usa en una mezcla con otros fermentadores de leche y puede ser útil para tratar la intolerancia a la lactosa debido a que la fermenta. Los estudios en humanos han demostrado que mejora la función inmune y modera la respuesta a los estímulos emocionales. *L. helveticus* es una adición popular a los cultivos de queso, ya que inhibe los sabores amargos. Se ha demostrado que aumentar el nivel de *Lacto* en el intestino reduce la presión arterial de las personas con hipertensión, como también la depresión. Su principal modo de acción es reducir la inflamación y mejorar la señalización de la serotonina (incremento del tono serotoninérgico).

En modelos animales de enfermedad hepática, *L. helveticus* ayuda a prevenir la ansiedad y el deterioro cognitivo. Los estudios han demostrado que *L. helveticus* puede mitigar la inflamación y la ansiedad relacionadas con comer una dieta occidental. Aunque la mayoría de estos estudios se han realizado en ratones, los estudios en humanos han demostrado que *L. helveticus* mejora la absorción de nutrientes, elimina los alérgenos y combate los patógenos.<sup>65</sup> Su uso en la fabricación de queso garantiza que sea seguro para el consumo humano.

#### *Lactobacillus rhamnosus* (IMC 501, JB-1, GG)

Se demostró en estudios con animales que *L. rhamnosus* reduce la depresión y la ansiedad, posiblemente al aumentar los niveles del neurotransmisor GABA. Los efectos dependen del nervio vago, por lo que si este se corta los efectos desaparecen.<sup>66</sup> También se vio en ratones que puede aliviar el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Produce AGCC, incluido el butirato (el cual puede penetrar la BHE, donde actúa como antidepresivo), que nutren y curan el intestino.

#### *Lactobacillus reuteri*

*L. reuteri* es una de las especies de bacterias intestinales más ubicuas, presente en un amplio espectro de animales y siempre con un efecto positivo en la salud. Produce antibióticos contra bacterias patógenas, levaduras y protozoos, lo que lo convierte en un potente probiótico y un antiinflamatorio. Se coloniza en el intestino rápidamente. Mejora el tono de la piel, junto con la aptitud reproductiva, disminuye la inflamación y aumenta los niveles de oxitocina tanto en ratones como en humanos.<sup>67</sup> También se le adjudican beneficios relacionados con la disminución de la ingesta calórica, la reducción del dolor visceral, la ansiedad, los niveles de LDL y la prevención de enfermedades cardíacas.<sup>68</sup>

#### *Lactobacillus plantarum* (299v, PS128)

*L. plantarum* se encuentra en muchos alimentos fermentados, incluidos encurtidos, kimchi, aceitunas en salmuera y chucrut. En estudios con animales se ha demostrado que mejora la memoria e incluso reduce la pérdida de ella relacionada con la edad.<sup>69</sup> También inhibe la inflamación y reduce el dolor intestinal en pacientes con SII.<sup>70</sup>

La cepa de *L. plantarum* PS128 compete con Especies de *Clostridium* y *Enterococcus*, por lo que no solo aumenta los niveles de *Bifido*, sino que también elimina esos posibles patógenos.<sup>65</sup>

#### *Lactobacillus casei* (Shirota, DN-114001, Immunita)

*L. casei*, como otras especies de *Lacto*, se utiliza junto a *L. acidophilus* en la fabricación de queso y yogurt. Se ha encontrado que es útil para prevenir la diarrea inducida por antibióticos y las infecciones por *Clostridium difficile*, que están asociadas con la depresión. Cuando los pacientes toman antibióticos, muchos médicos recetan yogurt, que gracias a los beneficios aportados por *L. casei*, ayuda a mitigar el daño inevitable en la microbiota.

Estudios en humanos con depresión mostraron una mejora en el estado de ánimo después de 10 días de consumir yogurt que contenía *L. casei*.<sup>71</sup> A su vez, hace que aumente la cantidad de *Bifidobacterias*, lo que contribuye al efecto beneficioso.

#### *Lactobacillus paracasei* (IMC 502)

*L. paracasei* se encuentra comúnmente en los productos lácteos fermentados y es común en las mezclas de probióticos. Se ha demostrado que reduce los niveles de dolor y malestar intestinal causados por los antibióticos por lo que es un buen complemento cuando se toman dichos fármacos.

#### *Streptococcus thermophilus*

*S. thermophilus* es una bacteria que se encuentra en el yogurt y el kéfir, y suele encontrarse junto con *L. delbrueckii* por ser sinérgicos: el *S. thermophilus* proporciona ácido fólico al *Lactobacillus bulgaricus*, mejorando así el número de ese psicobiótico. Las mujeres que consumieron *S. thermophilus* en una fórmula de yogurt mostraron menos respuesta a la estimulación emocional negativa.

#### *Saccharomyces boulardii*

*Saccharomyces boulardii* es el único psicobiótico en esta lista que no es una bacteria, sino que es una levadura (hongo), por lo cual no es recomendable para personas con un sistema inmune comprometido (principalmente si está afectada la inmunidad celular) o sensibilidad a la levadura. Este hongo tiene una larga historia de tratamiento de la diarrea. Administrado con antibióticos, ayuda a reducir las posibilidades de infección por *C. difficile*. Algunos estudios han demostrado que es eficaz para tratar el SII y su posible depresión concomitante. También se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de las dos manifestaciones de EII: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.<sup>72</sup>

#### 4.4.4 Combinación de psicobióticos para tratar la depresión

Aunque los psicobióticos tienen efectos de amplio alcance, la mayoría de ellos actúa sobre el intestino, reduciendo la inflamación y mejorando el estado de ánimo. Pero cada especie bacteriana tiene una ubicación específica en el tracto gastrointestinal, por lo que cada bacteria funcionará en un problema intestinal específico mejor que otros.

A continuación se detallan los psicobióticos, o combinaciones de ellos, basada en la literatura publicada actual que pueden servir como una guía aproximada para tratar la depresión.

- *L. plantarum*
- *L. delbrueckii*
- *B. breve*
- *L. rhamnosus*
- *L. salivarius*
- *B. bifidum*
- *L. acidophilus*
- *L. casei*
- *B. longum + L. helveticus*
- *L. brevis*
- *L. lactis*
- *S. thermophilus*

#### 4.5 Probióticos en el mercado

##### 4.5.1 Etiqueta de un probiótico

La etiqueta de los suplementos de probióticos puede decir mucho, si se sabe interpretar. La siguiente imagen muestra las características principales que se incluyen en las etiquetas.

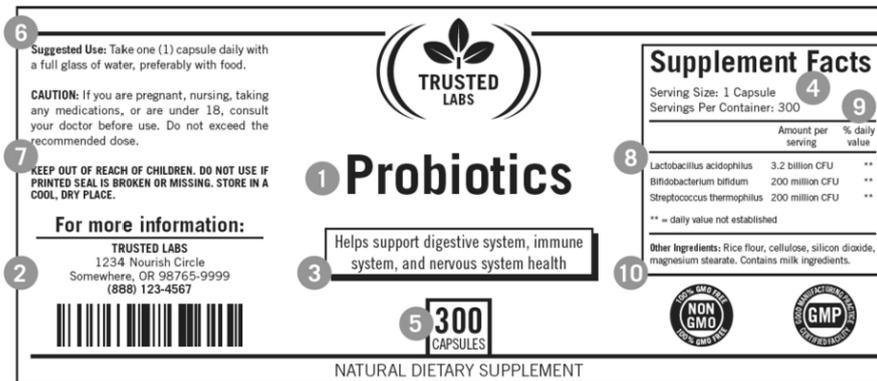


Imagen N° 9 -Anderson, S. C., Dinan, T., & Cryan, J. (2017). *Elementos de una etiqueta típica de suplemento probiótico* [Imagen]. En *The psychobiotic revolution*.

1. Nombre del producto

El nombre del producto puede ser informativo o puede ser simplemente una herramienta de marketing. En ocasiones, el nombre identificará un solo probiótico o el número de cepas bacterianas contenidas en la formulación.

## 2. Nombre del fabricante e información de contacto

El nombre del fabricante debe estar obligatoriamente en la etiqueta para que pueda contactarse en caso de consultas o para reportar casos de efectos secundarios. Los fabricantes están obligados a informar cualquier efecto grave.

## 3. Reclamaciones

Este aspecto está ligado a las reglamentaciones de los distintos países donde son comercializados los productos. En el caso de Estados Unidos, como así también en nuestro país, se imponen pocas reglas sobre los suplementos, por lo que su regulación es extremadamente baja. Muchas etiquetas describen: "Estas declaraciones no han sido evaluadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), o la ANMAT en el caso de Argentina, y "Este producto no está destinado a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad".

## 4. Dosis

Para que las bacterias puedan producir efectos se requieren miles de millones de ellas, y la mayoría, a su vez, deben estar vivas. El término estar vivo hace referencia a que cada bacteria tiene la capacidad de dividirse en dos y formar una nueva colonia bacteriana, por lo que la unidad de dosificación típica para los probióticos es la UFC (unidades formadoras de colonias). Sin embargo, menos de un tercio de las bacterias sobreviven al paso a través del intestino. Debido a esto, por lo general, una mezcla de probióticos tendrá decenas de miles de millones de UFCs. Sin embargo, a diferencia de los medicamentos, que requieren estudios de dosis-respuesta para ser aprobados, hay muy pocos probióticos para los que se estableció la dosis ideal.

## 5. Formato

Los probióticos vienen en muchas formas, desde pastillas hasta cápsulas y polvo. Lo ideal es introducir la mayor cantidad de probióticos en el intestino como sea posible, por lo que los mejores métodos de administración son aquellos que protegen a las bacterias de los ácidos del estómago. Las cápsulas son la mejor forma farmacéutica y la más común para la administración de probióticos. Generalmente, la composición de

la cápsula también figura en la etiqueta, y los recubrimientos entéricos tienden a proporcionar un paso seguro a los intestinos.

Los comprimidos pueden ser más pequeños y fáciles de tragar que una cápsula, pero, a menos que estén recubiertos, pueden estar sujetos a una mayor agresión gástrica y duodenal.

Los prebióticos pueden encontrarse en formulaciones como polvos, ya que requieren mayores cantidades por porción (hasta una cucharada o más) generalmente mezclados con agua, jugo o un batido. Sin embargo, los probióticos rara vez se venden en forma de polvo debido a que los fabricantes apuntan a una dosis de administración más exacta.

#### 6. Uso sugerido

Esta sección informa sobre el uso sugerido por el fabricante, como la dosis diaria sugerida, cómo distribuir las dosis durante un día, cómo mezclar o preparar el producto (en el caso, por ejemplo, de los polvos), etc. Esta información también se transmite como "tamaño de la porción" y puede ser útil al comparar los productos.

#### 7. Advertencias

En esta sección (cuya presencia no es obligatoria) se enumeran contraindicaciones en las que se puede advertir sobre la preferencia de no consumo en niños, en mujeres embarazadas, personas con alergias o intolerancias a algún componente, etc.

#### 8. Datos complementarios

Esta sección de la etiqueta detalla los ingredientes como una lista de especies microbianas y, en algunos casos, la proporción de cada uno en la formulación. También pueden incluirse prebióticos, típicamente azúcares o fibra.

#### 9. % del valor diario

Debido a que los suplementos probióticos no tienen una regulación estricta, no hay un valor diario establecido para los probióticos, por lo que esta columna se encuentra en blanco.

Si el producto contiene prebióticos, se pueden enumerar por % de valor diario, donde los porcentajes generalmente se basan en una dieta de 2.000 kilocalorías.

#### 10. Otros ingredientes

Esta sección declara los excipientes que presenta la fórmula (por ejemplo: aglutinantes, componentes de la cápsula y otros artículos especiales). Se debe prestar especial atención a esta parte en el caso de presentar alergias, restricciones dietéticas o preferencias religiosas y/o ideológicas.

#### 11. Fecha de caducidad

Los probióticos son organismos vivos, por eso la mayoría morirá y perderá su efectividad con el tiempo. El número de UFCs en la etiqueta está garantizado hasta la fecha de vencimiento indicada. Después de eso, la efectividad puede perderse rápidamente. Es importante tener en cuenta que la fecha de vencimiento solo se aplica a un producto almacenado adecuadamente, por lo cual es indispensable seguir las instrucciones de almacenamiento correctamente.

#### 12. Número de lote

Como en todo producto de consumo, el número de lote permite localizar los componentes constitutivos del mismo y determinar la fuente de un problema (en caso de haberlo).

#### 13. Sellos de calidad

En una etiqueta probiótica se pueden encontrar diversos sellos de calidad, pero el más importante es el de GMP (Buenas prácticas de fabricación), que asegura que la autoridad correspondiente ha inspeccionado las instalaciones donde se fabrica el producto y ha aprobado los protocolos de la compañía para la limpieza, el manejo adecuado de los materiales de origen y la capacitación de los empleados.

Hay muchos otros sellos de calidad, como los que indican el cumplimiento de las normas orgánicas, productos sin alérgenos, etc. Sin embargo, si el producto es un probiótico simple (sin prebióticos añadidos), no debería tener un costo mayor por dichas promesas adicionales debido a que las bacterias son, por naturaleza: no transgénicas, sin gluten, sin nueces, sin soja, sin maíz y veganas.

#### 4.5.2 Marcas de probióticos aprobadas en el mundo

Hoy en día hay una gran cantidad de productos probióticos en el mercado. Sin embargo, no todos son psicobióticos y no todos han demostrado ser efectivos, ya que, tanto la FDA como la ANMAT, no están autorizadas a revisar la seguridad y eficacia de los suplementos dietéticos antes de comercializarlos.

Un estudio realizado en Milán en el año 2009, analizó mediante una evaluación microbiológica aleatoria los productos probióticos comercializados en Estados Unidos, y mostró que de 13 probióticos, solo cuatro contenían lo que se afirmaba en la etiqueta. Algunos no alcanzaron el conteo de UFCs, otros no tenían las especies de microbios declaradas, y algunos tenían especies de microbios que no figuraban en la etiqueta, incluidos, en algunos casos, posibles patógenos.<sup>73</sup>

Muchos de los probióticos que son efectivos en el tratamiento de patologías existen en fermentos, pero la mayoría de ellos no reside naturalmente en el cuerpo. Algunas especies de *Lactobacillus* pueden habitar temporalmente el intestino delgado, y algunas otras especies (en particular *Bifidobacterium longum*) han demostrado ser capaces de permanecer al menos seis meses en el intestino. Pero la mayoría de ellos son transitorios, por lo que cualquier efecto que tengan persiste mientras las bacterias en cuestión estén presentes.<sup>1</sup>

Idealmente, una formulación psicobiótica es una mezcla de varias especies que habitan en relación simbiótica. Se ha demostrado que las mezclas son más benéficas que una especie solitaria, sin embargo, eso no significa que cualquier mezcla de bacterias sirva.<sup>74</sup> Las cepas específicas, especialmente las provenientes de un mismo origen, son competitivas entre sí, y si se combinan, podrían anular cualquier beneficio.

La siguiente lista contiene marcas que se han probado en laboratorios de investigación independientes y se ha demostrado que coinciden con la información en sus etiquetas, y que cumplen con los criterios de seguridad y eficacia.

##### Probio'Stick

Este producto probiótico de la compañía francesa Lallemand SAS fue uno de los primeros estudios que, en 2008, promocionó el valor de los probióticos para tratar el estrés. La formulación contiene tres mil millones de UFCs por dosis de *L. helveticus* (R-52) y *B. longum* (R-175).<sup>75</sup> Un estudio encontró que Probio'Stick redujo la ansiedad en ratas y alivió el malestar psicológico en humanos, convirtiéndolo en un

psicobiótico.<sup>57</sup> Otro estudio encontró que podría reducir el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos en las personas afectadas por el estrés crónico.<sup>76</sup> El estudio también demostró que puede beneficiarse de los psicobióticos incluso si ya está sano.

Probio'Stick fue aprobado en el año 2016 como tratamiento para el alivio del estrés y la ansiedad, así como para equilibrar el estado de ánimo, siendo el primer probiótico con declaraciones de propiedades saludables en el área del eje intestino-cerebro (lo que lo convierte en un psicobiótico) aprobado en Canadá.

### VSL # 3

VSL # 3 es un probiótico de Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., de Maryland. Contiene cuatro cepas de *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *helveticus* y *plantarum*) y dos cepas de *Bifidobacterium* (*longum* y *breve*), así como *S. salivarius thermophilus*. Es eficaz para tratar la pouchitis (inflamación de la bolsa ileal creada quirúrgicamente en el tratamiento de la colitis), así como el SII y la colitis ulcerosa, todas condiciones asociadas con la depresión. Se administra en dosis grandes, de 200 a 900 mil millones de UFCs.<sup>1</sup>

### Mutaflor

Mutaflor es un probiótico de la compañía alemana Ardeypharm GMBH. Como ingrediente farmacéutico activo (IFA) contiene una versión de *E. coli* (06: K5: H1), también conocida como *Nissle 1917* (llamada así por su descubridor y el año de su descubrimiento). Los efectos beneficiosos de esta especie bacteriana se conocen desde hace más de 100 años. Inicialmente se aisló de las heces de un soldado alemán que resultó ser el único no afectado por un brote de disentería durante la Primera Guerra Mundial. Pudo cultivarse a escala industrial y ha estado disponible desde entonces. Sigue siendo un probiótico de primera línea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el estreñimiento y el SII. Sus propiedades psicobióticas incluyen: la reducción de la inflamación y el aumento de la producción de serotonina.<sup>77</sup> Recientemente, los investigadores han creado cepas de *Nissle 1917* que producen GABA, un neurotransmisor que puede reducir la ansiedad, pero esta versión aún no está en el mercado.

Mutaflor está disponible en cápsulas en tres tamaños de envases (20, 50 o 100 cápsulas). Se proporciona en una dosis de 10 mil millones de UFCs por cápsula. Estas

cápsulas poseen un recubrimiento entérico y solo se abren en el íleon terminal o al comienzo del colon, donde liberan el principio activo.

### Align

Align es un probiótico de Procter and Gamble de una sola cepa que contiene *B. infantis* 35624. En un estudio aleatorizado controlado con placebo, se demostró que alivia los síntomas a menudo asociados con la depresión tanto para la diarrea como para las formas de estreñimiento del SII.<sup>78</sup> La forma farmacéutica es en forma de cápsula con mil millones de UFCs y se administra una vez al día.

### Culturelle

Culturelle es un probiótico de Amerifit de una sola cepa que contiene *L. rhamnosus* GG (LGG). Viene en una cápsula con 10 mil millones de UFCs para tomar una vez al día. Este producto es popular para tratar el SII y la diarrea, especialmente la diarrea inducida por antibióticos, junto con la depresión y ansiedad comórbidas. LGG es uno de los probióticos más probados, ya que ha mostrado buenos resultados en estudios de SII y asma.<sup>1</sup>

### Florastor

Florastor es un probiótico de una sola cepa de *S. boulardii* producido desde 1953 por la compañía francesa Laboratories Biocodex. La dosis es de 250 mg, que equivale a aproximadamente mil millones de células por cápsula diaria. Está disponible tanto para niños como para adultos y se ha probado tanto la integridad como la eficacia del producto.<sup>1</sup>

### Activia

Activia es una línea de productos de yogurt de la empresa francesa Danone que están diseñados para mejorar la salud intestinal. En el año 2013, se realizó un estudio, utilizando imágenes de resonancia magnética funcional, cuyo objetivo era visualizar los cambios mentales provocados por el consumo de yogurt. El yogurt que utilizaron contenía una mezcla estándar de probióticos que incluía *B. lactis*, *S. thermophilus* y *L. bulgaricus*, una combinación similar a la fórmula de Activia, que agrega otras especies de *Bifidobacterias* a la mezcla. Descubrieron que después de cuatro semanas, las mujeres habían mejorado la actividad en las partes del cerebro que procesan la emoción y la sensación, cambios que correspondían a una mejora en el estado de

ánimo, y evidenció que incluso las personas sanas pueden beneficiarse de los psicobióticos.<sup>79</sup> Este fue uno de los primeros estudios en humanos para visualizar directamente la conexión intestino-cerebro, lo que demuestra claramente que el consumo de un probiótico puede modular la actividad cerebral.

La investigación continúa hoy y en el futuro sobre las posibilidades de los productos psicobióticos, no sólo evaluando probióticos comerciales dados sino también observando el efecto de cepas bacterianas individuales y combinaciones de bacterias en la actividad del eje intestino-cerebro, en el estado de ánimo y en cualquier número de enfermedades. que se han encontrado acompañadas de depresión o ansiedad. Al aprender a reconocer los tipos de psicobióticos pertinentes a su situación y al leer cuidadosamente las etiquetas, para evaluar la legitimidad de un fabricante, puede encontrar el camino a través del creciente número de probióticos en los estantes de las tiendas y seleccionar los más apropiados para sus necesidades. La siguiente sección y el siguiente capítulo ofrecen algunas pautas para seleccionar los suplementos psicobióticos adecuados para su situación particular.<sup>1</sup>

#### 4.5.3 Reglamentación y productos en Argentina

En nuestro país, los probióticos comercializados son regulados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La disposición 2873 del año 2012<sup>80</sup> establece la regulación de los probióticos (artículo 1389) y de los prebióticos (artículo 1390) mediante los mencionados artículos añadidos al Código Alimentario Argentino (CAA).

Dichos artículos contienen la reglamentación de los pro y prebióticos como componentes de los alimentos. Establecen que los alimentos elaborados con probióticos y/o prebióticos serán autorizados por una Comisión Evaluadora integrada por profesionales especializados pertenecientes a la Autoridad Sanitaria o que sean designados por ésta. La misma deberá evaluar los ensayos presentados por los interesados que requieran registrar sus productos como probióticos, prebióticos o como alimento con probióticos/prebióticos, evaluar la documentación presentada por los solicitantes, determinar si es necesaria la repetición de los ensayos “in vivo” cuando exista una modificación en la composición del producto, entre otras.

Las normativas que regulan a los probióticos son las correspondientes a las categorías de “suplementos dietarios”, por lo que las exigencias en cuanto a ensayos y dosis definidas, entre otras cosas, es limitada. Los suplementos dietarios (incorporados

al Código Alimentario Argentino (CAA) desde el año 1998) son definidos en el artículo 1381 como “productos destinados a incrementar la ingesta dietaria habitual, suplementando la incorporación de nutrientes en la dieta de las personas sanas que, no encontrándose en condiciones patológicas, presenten necesidades básicas dietarias no satisfechas o mayores a las habituales”.

Siendo su administración por vía oral, deben presentarse en formas sólidas (comprimidos, cápsulas, granulado, polvos u otras) o líquidas (gotas, solución, u otras), u otras formas para absorción gastrointestinal, contenidas en envases que garanticen la calidad y estabilidad de los productos”. En cuanto a su composición, deben aportar nutrientes, como proteínas, vitaminas, minerales, lípidos, carbohidratos, fibras, aunque también permite el uso de algunas hierbas, inicialmente sólo las incluidas en el C.A.A.

Debido a lo mencionado anteriormente, y a las reglamentaciones de la categoría dentro de la cual se encuentran regulados los probióticos, estos no pueden declarar en su etiqueta mejoras, tratamientos o prevención de enfermedades, aún existiendo numerosos estudios que evidencian los múltiples beneficios de los mismo en diferentes patologías.

Seguidamente, se detallan los productos probióticos que se comercializan actualmente en Argentina:

#### Enterogermina plus

Enterogermina Plus es un producto del laboratorio Sanofi compuesto por cuatro mil millones de esporas de *Bacillus clausii* (huésped habitual del intestino, sin poder patógeno) y agua. Dichas esporas llegan vivas al intestino y contribuyen al equilibrio de la microbiota intestinal. Cada frasco contiene 5mL de suspensión bebible, siendo la dosis recomendada de una toma al día (un frasco de 5 ml).

Está indicado como tratamiento antidiarreico y como profilaxis de las alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis), así como también para la recuperación del equilibrio de la microbiota intestinal alterada durante el curso de un tratamiento con antibióticos.

Dentro de las ventajas de este producto destaca la forma farmacéutica, ya que al ser una suspensión oral permite la fácil administración a niños, ancianos o personas con problemas de deglución.<sup>81</sup>

#### Dailylact

Este producto de biohelper se compone de dos cepas de *Lactobacillus plantarum* (CECT 7315 y CECT 7316), vitaminas A, B6, B9, B12, C y minerales como zinc y selenio. Se indica para fortalecer el sistema inmunológico, mejorar la digestión y regular la función intestinal y la inflamación.

La forma farmacéutica es cápsulas y la dosis recomendada es de una cápsula por día la cual debe administrarse después de las comidas y durante un tiempo mínimo de tres meses.<sup>83</sup>

#### Vitacomplex C plus

Este suplemento probiótico, registrado bajo la marca “probióticos argentina”, se define por contener 500 millones de células vivas de siete cepas de *Lactobacilos* de acción probiótica (*acidophilus*, *casei*, *gasseri*, *paracasei*, *plantarum*, *reuteri* y *rhamnosus*) por cápsula. Adicionalmente, cuenta con vitamina C, D y el complejo B completo.

En cuanto a su forma farmacéutica, se describen como cápsulas vegetales (por lo cual son aptas para veganos) con cepas liofilizadas (vivas en estado latente) y revestimiento entérico de liberación gradual, evitan ser degradadas por los ácidos gástricos y biliares, reactivando la actividad de las bacterias en el intestino para que colonicen y desarrollen su valor terapéutico. También son libres de gluten y alérgenos.

A continuación se detallan sus componentes (además de las siete cepas antes mencionadas):

#### **Porción: 1 cápsula**

#### **Porciones por envase 30**

Cantidad por porción %VD(*)	Niacina 8 mg NE - 50%
Vitamina A 450 mcg RAE -75%	Vitamina B6 1,7 mg - 131%
Vitamina C 90 mg - 200%	Folato 400 mcg DFE
Vitamina D3 5 mcg - 100%	(Ácido fólico 240 mcg) - 100%
Vitamina E 10 mg - 100%	Vitamina B12 2,4 mcg- 100%
Tiamina (B1) 1,2 mg - 100%	Biotina 3mcg - 10%
Riboflavina (B2) 1,3 mg - 100%	Ácido pantoténico 2,5 mg - 50%
	Sodio 5 mg - < 1

RNPA 051-00-012111 otorgado por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología).<sup>82</sup>

#### **4.6 Trasplante fecal**

El trasplante fecal, también conocido como trasplante de microbiota fecal (TMF) o bacterioterapia fecal, es un procedimiento que se realiza con el fin de reemplazar bacterias malignas por otras benéficas en el colon, como también restaurar aquellas que hayan sido eliminadas o reducidas, ayudando a recuperar la flora normal a través de las heces de un donante.

El procedimiento involucra la recolección de heces de un donante sano. El mismo no debe haber utilizado antibióticos en los últimos 15 días y deberá realizarse un análisis de sangre para descartar posibles infecciones. La muestra fecal del donante será analizada mediante un coprocultivo antes de su utilización.

Una vez recolectada la muestra, se mezcla con solución salina y se filtra. Esta mezcla se transfiere al colon mediante un tubo flexible y delgado que pasa a través de un colonoscopio. Otras maneras menos frecuentes de realizar el trasplante son mediante una sonda que va a través de la boca hasta el estómago, o mediante cápsulas de administración oral que contienen las heces deshidratadas del donante.

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) o enfermedades como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el síndrome del intestino irritable (las cuales, en ciertos casos, son precursoras de la depresión).

Premysl Bercik, de la Universidad McMaster, continuó una investigación iniciada por Stephen Collins, profesor en la misma universidad en Hamilton, Ontario. Bercik tomó materia fecal de pacientes con SII y la trasplantó a ratones. Posteriormente, los ratones desarrollaron un comportamiento similar a la ansiedad, lo que demuestra que la microbiota intestinal puede afectar los estados mentales y que estos estados pueden transferirse de un animal a otro, incluso de una especie a otra.

Bercik también intentó trasplantes fecales entre ratones con rasgos de comportamiento específicos y descubrió que algunos de esos rasgos se transfirieron con las heces. Cuando tomaron heces de un ratón exploratorio y lo transfirieron a un ratón tímido, el comportamiento exploratorio se transfirió al ratón tímido. Esta fue otra indicación temprana de que el comportamiento y el estado de ánimo pueden verse afectados por la microbiota intestinal. La idea de que estados como el de la depresión o la ansiedad pueden transmitirse a través del trasplante fecal tomó por sorpresa a la mayoría de los científicos.<sup>84</sup>

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 sugirió 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.<sup>85</sup>

Los estudios en animales como estos indican una asociación significativa entre la microbiota y el estado de ánimo. Si el sistema inmune está continuamente en estado de alerta, desarrollará una inflamación crónica, que puede provocar como consecuencia depresión y/o ansiedad.

### El futuro del trasplante fecal

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 TMF es asemejable a un trasplante de órganos, menos complejo y riesgoso.

Muchos animales, como las ratas y los conejos, comen materia fecal para reactivar su microbiota, y aunque parezca irreal, la coprofagia (comer materia fecal) también tiene una larga historia en la medicina humana. El médico chino del siglo IV, Ge Hong, era un entusiasta de una sopa hecha con las heces fermentadas de personas sanas, un desagradable precursor del trasplante microbiano fecal de hoy

en día, que ha sido una bendición, especialmente para las personas con infecciones intratables por *Clostridium difficile*.

Las implicaciones psicobióticas del TMF son algo nuevo. Los estudios en animales han demostrado que, junto con los microbios, un trasplante fecal también puede transferir depresión y ansiedad. Los animales a los que se les administró materia fecal de una persona ansiosa se volvieron ansiosos, lo que indica que la angustia psicológica se puede transferir e incluso puede transmitirse de una especie a otra, sugiriendo que ciertas bacterias patógenas son universales.

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.

La investigación está en auge y cuando se obtenga un perfil seguro de aquellos microbios con capacidades psicobióticas, será posible producir una píldora con esas especies.<sup>1</sup>

## 5. Materiales y métodos

En el presente trabajo se realizó un estudio descriptivo en el que se analizó, a través de material bibliográfico, cómo ciertas bacterias (componentes de la microbiota intestinal) pueden influir en los estados de ánimo, como en patologías de esta índole (en este caso depresión) a través del eje microbiota-cerebro-intestino, con el nervio vago como principal canal de comunicación. Dicho trabajo tiene, a su vez, una finalidad aplicada, dado que se analiza, mediante una encuesta, la presencia de síntomas estomacales específicos en relación a estados emocionales, evidenciando así la hipótesis sugerida.

### Diseño de la encuesta

- Descriptiva. se analiza cómo ciertas bacterias, componentes de la microbiota intestinal, pueden influir en los estados de ánimo, así como en la depresión y otras patologías de esta índole, a través del eje microbiota-intestino-cerebro, con el nervio vago como principal canal de comunicación.
- Cerrada: consta de 10 a 15 preguntas en su mayoría de tipo múltiple choice.
- Cuantitativa: se utiliza la recolección de datos, con base en medición numérica y en el análisis estadístico para dar respuesta al interrogante científico. (Sampieri, Collado & Lucio, 2004, pág. 216)
- Abordaje práctico transversal: se recolectan los datos en un tiempo único, con el propósito de describir variables y analizar su interrelación en un momento determinado. (Sampieri, Collado & Lucio, 2004, pág. 208).
- Población encuestada: preferentemente mayores de 13 años (no excluyente).
- Muestra: compuesta por personas de cualquier género que cuenten con acceso a internet. El subconjunto se compone de un N= 370, con un tipo de muestreo no probabilístico, ya que, si bien el objetivo es generalizar, se necesitan encuestas repetidas para que pueda ser considerada de carácter probabilístico. (Sampieri, Collado, & Lucio, 2004)
- Período y lugar: se realizará por un período indefinido de días hasta completar el número total de respuestas requeridas. La misma será de modalidad virtual

(por motivos de seguridad, debido a la pandemia por SARS-CoV2), pudiendo ser la población encuestada de diferentes provincias e incluso países ya que no es una limitación para la investigación en cuestión.

- Naturaleza de los datos: estandarizados. Los datos se presentan por medio de tablas y gráficos buscando una generalización. (Corbetta & Fraile Maldonado, 2003)
- Recolección de datos: se propone utilizar el servicio de Google Forms, ya que es gratuito, garantiza el anonimato, y facilita alcanzar un mayor número de personas en menor tiempo. Este tipo de sistema, garantiza que no haya datos perdidos ya que cada ítem es de respuesta obligatoria, por lo que no quedan preguntas sin responder. Asimismo, se utilizará la técnica bola de nieve, mediante la cual los participantes refieren a otros conocidos el enlace y de esa manera crece el número de personas interesadas en participar de la encuesta. (Goodman, 1961)
- Procesamiento de datos: Se realizará mediante el programa Microsoft Excel, que permite procesar los datos y obtener un análisis estadístico, así como realizar comparaciones de los mismos a través de gráficos de distintas entradas.

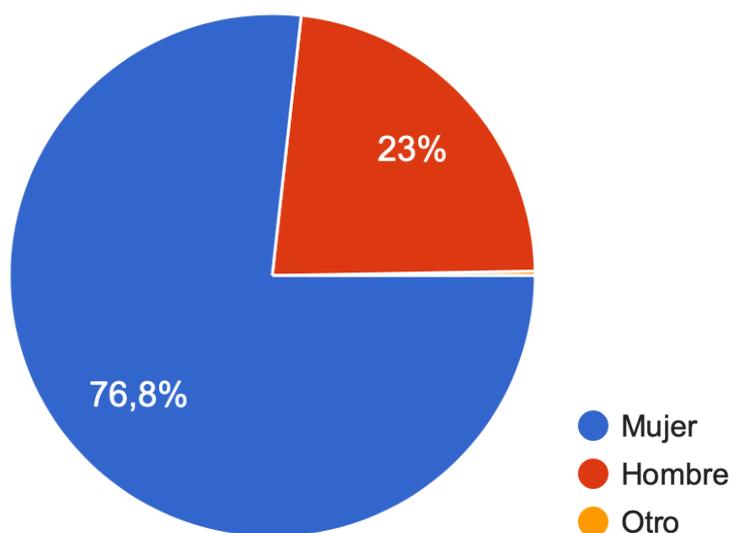
## 6. Resultados

Los resultados se obtuvieron sobre un N final de 370. De las 16 preguntas que incluyó el cuestionario, algunas de ellas no eran de carácter obligatorio, ya que sólo aplicaban a ciertas personas en particular. Estas, por lo tanto, fueron realizadas sobre un N menor.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

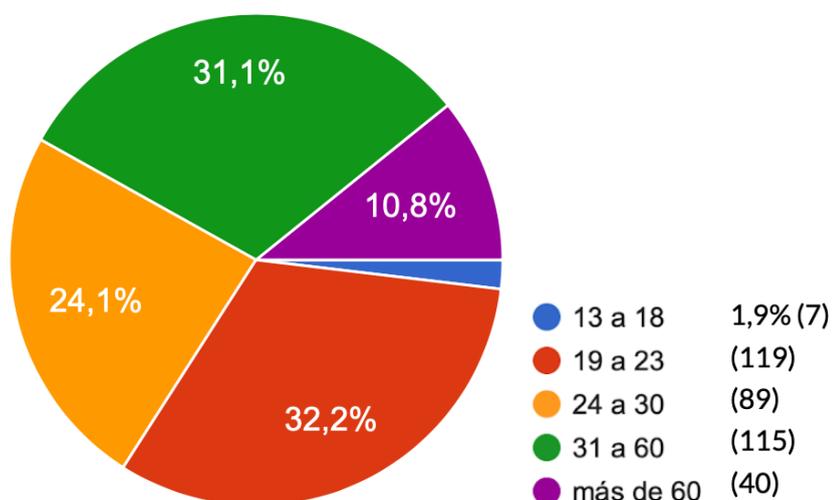
### 1) Sexo

370 respuestas



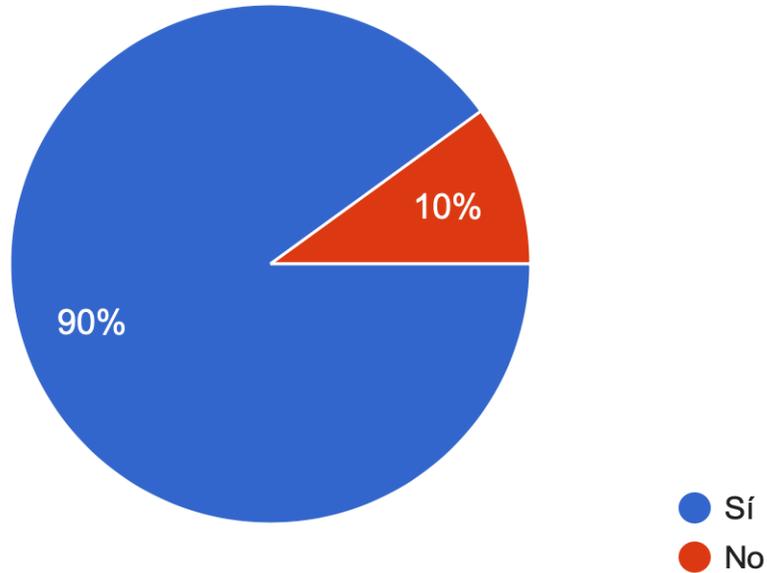
### 2) Edad

370 respuestas



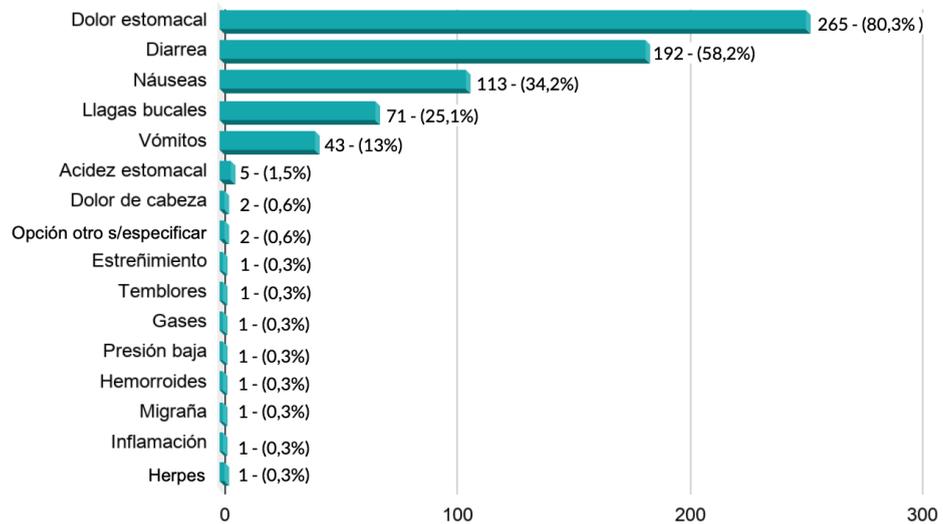
3) ¿Alguna vez sufrió de malestares digestivos en momentos de estrés? (antes de un exámen, luego de una discusión, antes de un análisis médico, etc)

370 respuestas



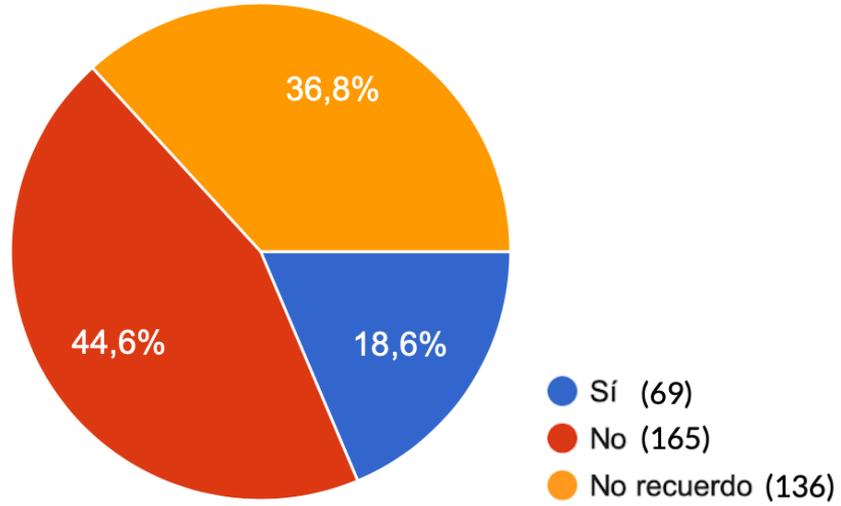
4) Si su respuesta anterior fue afirmativa, seleccione los ítems que haya experimentado:

330 respuestas



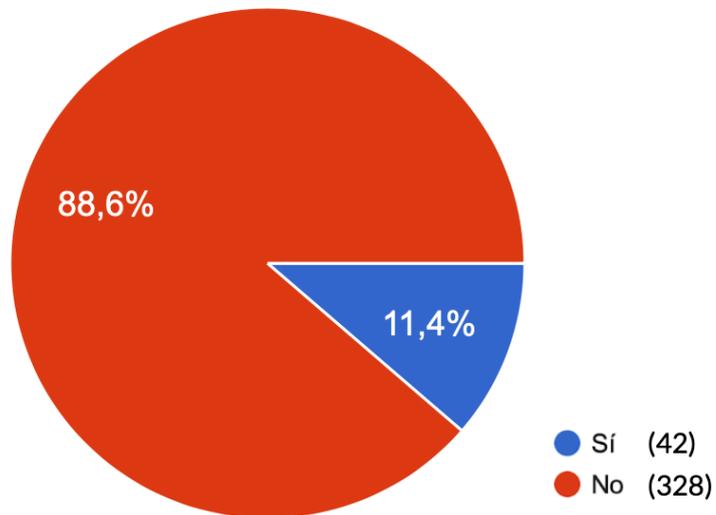
5) ¿Sintió algún malestar emocional (tristeza, ansiedad, falta de energía) luego o durante la administración de antibióticos?

370 respuestas



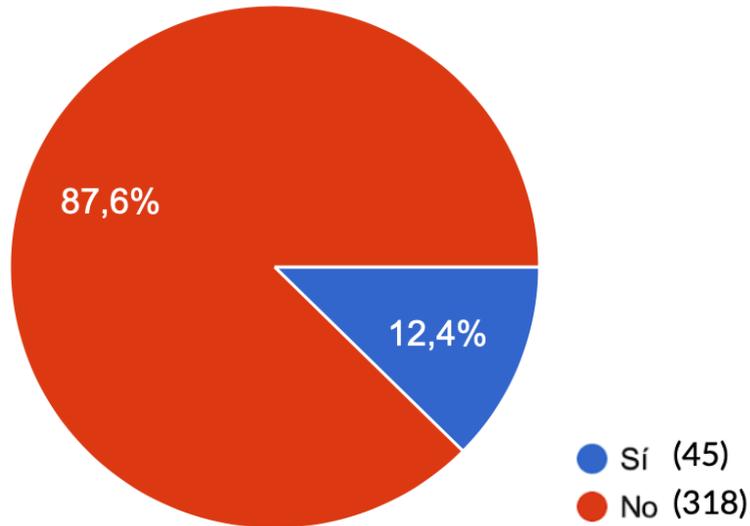
6) ¿Alguna vez fue diagnosticado/a con depresión?

370 respuestas



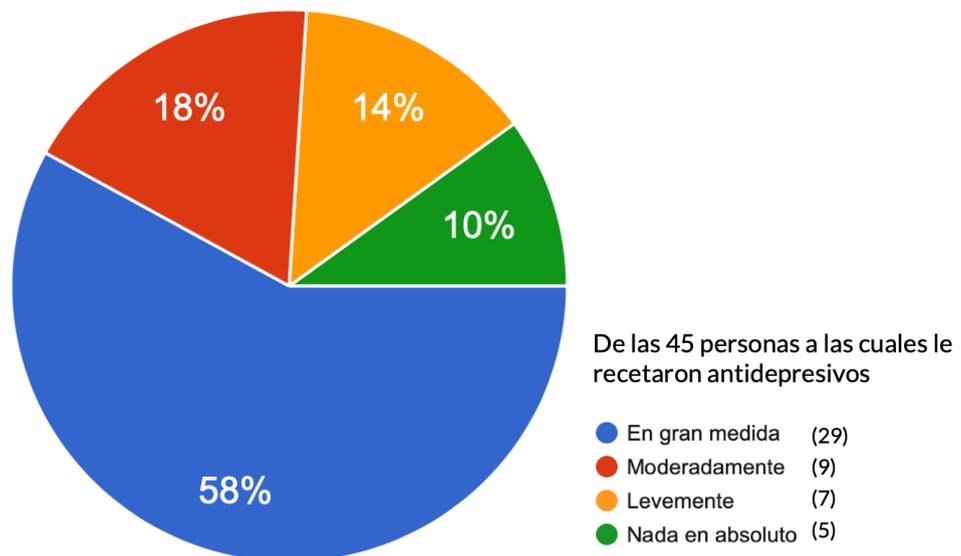
7) ¿Le recetaron medicamentos antidepresivos?

366 respuestas



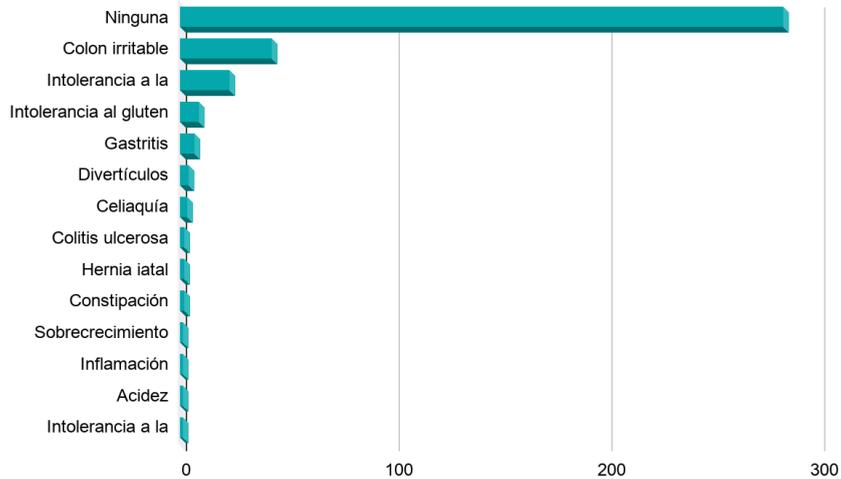
8) En caso de respuesta afirmativa ¿Cree que el tratamiento fue útil?

50 respuestas



9) ¿Presenta alguna de las siguientes patologías gastrointestinales?

370 respuestas



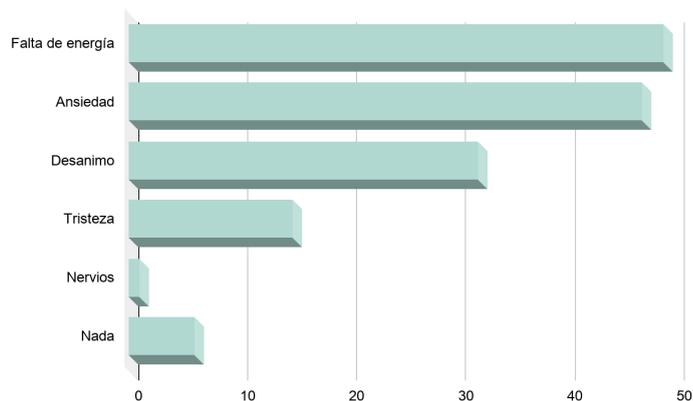
Las 370 respuestas incluyen:

- Dos encuestas sin respuesta (selección de la opción "otro" sin especificar qué)
- Un participante monorreno
- Un participante con intolerancia a un medicamento que fue suspendido.

Estos datos no se incluyeron en el gráfico por no cumplir con los requisitos de la pregunta. Por lo tanto el gráfico se realizó con un total de 366 respuestas.

10) Si la respuesta anterior fue afirmativa: ¿Siente habitualmente cambios en el estado de ánimo? Marcar las opciones que coincidan.

84 respuestas

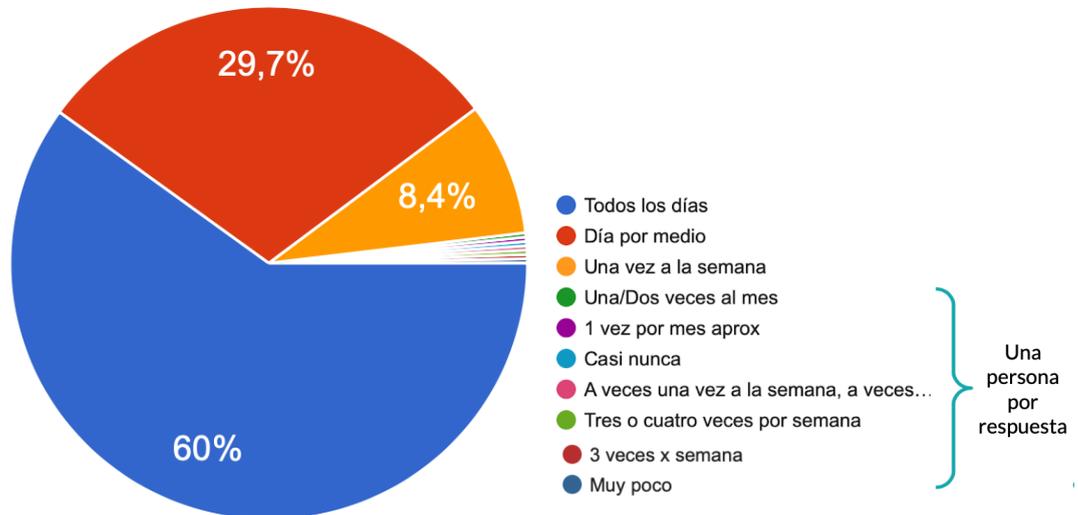


Se omitieron 6 respuestas de "nada", una respuesta vacía y una respuesta "diverticulitis" por no cumplir con los requisitos de la pregunta. El gráfico se realizó, por lo tanto, con un total de 76 respuestas.

## Alimentación

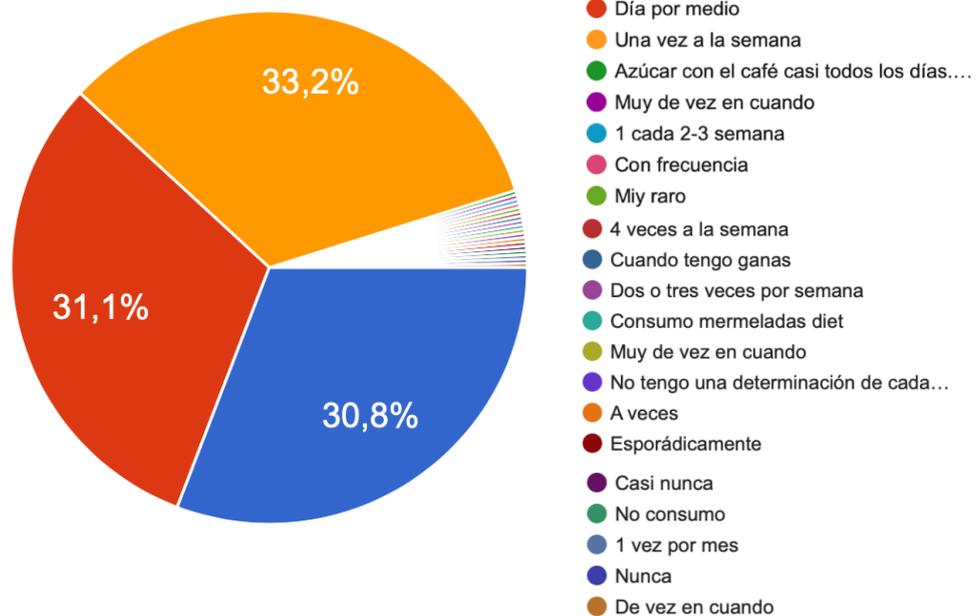
11) ¿Con qué frecuencia come frutas y verduras?

370 respuestas



12) ¿Con qué frecuencia consume azúcar, dulces y/o golosinas?

370 respuestas



13) ¿Con qué frecuencia incluye fibras (se encuentran en cereales, frutos secos, frutas y verduras) en su dieta?

370 respuestas



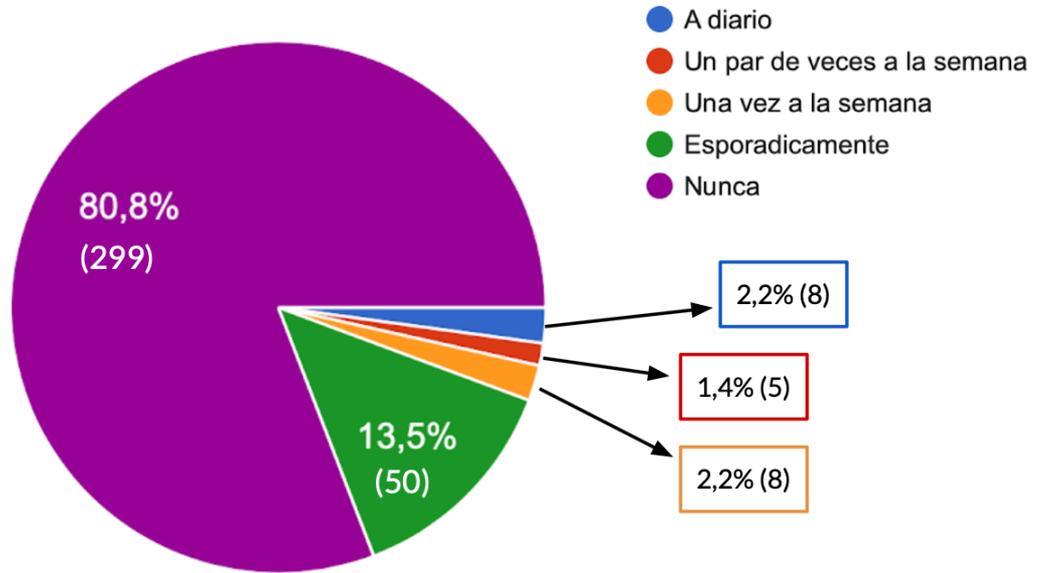
14) ¿Con qué frecuencia consume yogur?

370 respuestas



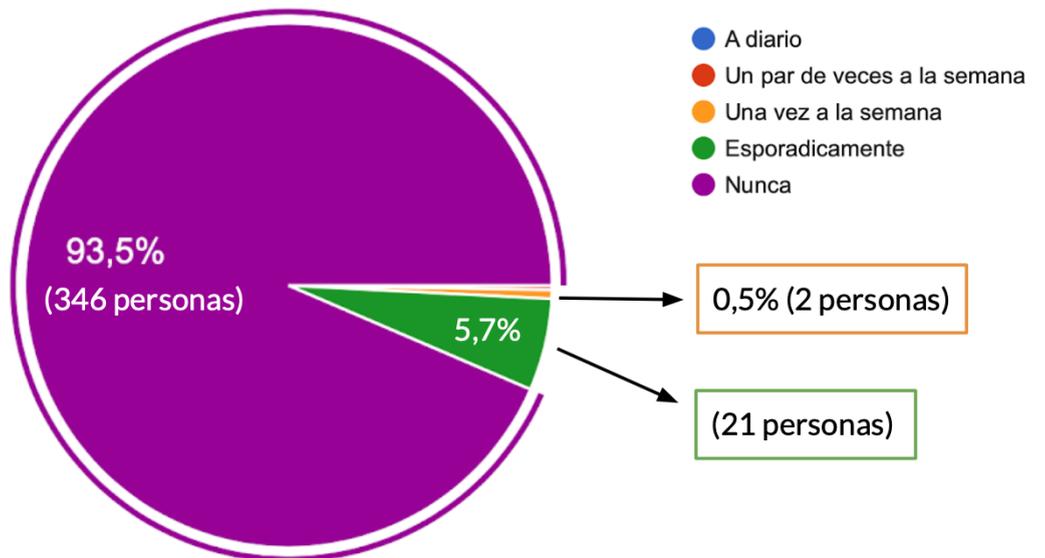
15) ¿Consume habitualmente algún alimento o bebida fermentada? (Chucrut, kefir, kombucha, kimichi, tempeh, etc)

370 respuestas



16) ¿Consume algún suplemento probiótico? (Enterogermina, dailylact, vitacomplex C plus, etc)

370 respuestas



## 7. Discusión

Según la información recolectada de la encuesta, se puede evidenciar que:

En primer lugar, el 90% de las personas (333 de 370 totales) respondió haber sufrido de malestares digestivos en momentos de estrés, siendo el dolor estomacal el principal síntoma (con 265 respuestas), seguido por la diarrea (192 respuestas), y las náuseas con 113 respuestas. Esto reafirma la conexión entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, evidenciado mediante los síntomas mencionados que se producen de manera simultánea junto con las emociones que acompañan al estrés, pudiendo ser éstas el factor desencadenante.

En segundo lugar, se preguntó sobre la presencia de malestares emocionales durante o posteriormente a la administración de antibióticos. En este caso, y de manera sorprendente, 69 personas (18,6%) respondieron en caso afirmativo, mientras que 136 personas (36,8%) optaron por la opción “no recuerdo” y 165 (44,6%) seleccionó no.

Que 69 personas afirmen haber sentido malestares emocionales asociados a la toma de antibióticos resultó una respuesta muy inesperada, ya que los malestares emocionales no suelen asociarse con la administración de antibióticos debido a que se desconoce esta relación, por lo cual la opción “no recuerdo” era la que se esperaba fuera predominante. Las personas pueden haber sentido algún malestar emocional durante o luego de la administración de antibióticos, pero al desconocer esta asociación se le quita importancia o se lo deja pasar sin hacerse preguntas al respecto.

Las siguientes dos preguntas consultan si la persona alguna vez ha sido diagnosticada con depresión, y si se le recetaron medicamentos antidepresivos. De 370 personas 42 (11,4%) afirmó haber sido diagnosticada con depresión y 45 de 363 afirma que le recetaron antidepresivos. De estos números se puede observar lo siguiente:

- 42 personas (de 370) afirmaron haber sido diagnosticadas con depresión, sin embargo, 45 (de 363) fueron las que recibieron una prescripción de estos fármacos.
- La diferencia en la totalidad de respuestas radica en que al comienzo, esta pregunta no figuraba como mandatoria, ya que fue pensada para que respondieran aquellas personas que habían sido diagnosticadas con depresión. Sin embargo, se la estableció como mandatoria al observarse la presencia de su administración en ausencia del diagnóstico para el cual están indicadas. Finalmente se observó que a un mayor número de personas le prescribieron antidepresivos que las que declararon haber sido diagnosticadas con depresión. Esto puede deberse a que los médicos estén recetando el fármaco para un uso diferente al que está aprobado, o a una automedicación.

La siguiente pregunta consulta a los usuarios de antidepresivos como tratamiento de la depresión si cree que el tratamiento fue de utilidad para tratar la patología en cuestión. Las respuestas fueron 50, de las cuales 58% (29 personas) seleccionó la opción “en gran medida”, 18% (9 personas) optó por “moderadamente”, 14% (7 personas) seleccionaron la opción “levemente” y un 10% (5 personas) optaron por la

opción “nada en absoluto”. Estos números reafirman lo anteriormente comentado al hablar de antidepresivos como tratamiento para la depresión, y es que el tratamiento no resulta efectivo para todas las personas.

También cabe destacar que fueron 50 las personas que respondieron a la pregunta de la efectividad en los antidepresivos, habiendo afirmado haber sido diagnosticadas 42, y siendo 45 las que dicen haber utilizado los mismos por prescripción médica.

Las siguientes dos preguntas hacen referencia a la presencia de patologías gastrointestinales y a cambios en el estado de ánimo debido a las mismas. 286 personas (76,5%) son las que no presentan patologías gastrointestinales, mientras que de las 84 que afirman tener alguna patología (43 presentan colon irritable, siendo esta la predominante) describen padecer los siguientes estados de ánimo:

- Falta de energía (49 personas)
- Ansiedad (47 personas)
- Desánimo (32 personas)
- Tristeza (15 personas)

En cuanto a la alimentación:

- **Frutas y verduras:** el 60% indicó comer frutas y verduras a diario, seguido por un 29,7% que indicó hacerlo día por medio y 8,4% una vez a la semana.
- **Azúcar, dulces y/o golosinas:** Entre las tres principales categorías se encuentran el 33,2% una vez a la semana, el 31,1% día por medio y 30,8% a diario.
- **Fibras:** El 54,9% indicó comer fibras a diario, seguido por 29,2% que indicaron hacerlo día por medio y 14,3% una vez a la semana.
- **Yogurt:** El 48,1% indicó no consumirlo nunca, seguido por 31,4% una vez a la semana, 15,4% día por medio y solo un 5,1% afirma consumirlo a diario.
- **Alimento o bebida fermentada:** El 80,8% de las personas indicó no consumir nunca bebidas fermentadas, seguido por 13,5% que indicó hacerlo esporádicamente, 2,2% una vez a la semana, 2,2% a diario y finalmente un 1,4% un par de veces a la semana.

Estos resultados nos indican que si bien el consumo de frutas, verduras y fibras es alto, hay un alto consumo de azúcares y una gran deficiencia en el consumo de yogurt y de alimentos y/o bebidas fermentadas (los cuales contienen un alto contenido de probióticos).

Finalmente, el 93,5% no consume suplementos probióticos y un 5,7% afirmó hacerlo esporádicamente.

Estos resultados dan indicios del poco conocimiento que hay en la población sobre el tema en cuestión y sobre los beneficios que aportan los probióticos a la salud general del individuo. Por otro lado, teniendo en cuenta los valores obtenidos en cuanto

a la eficacia de los tratamientos antidepresivos y las relaciones en el eje microbiota-intestino-cerebro, se concluye que se debe realizar una mayor investigación en esta área ya que podría ser un importante blanco farmacológico para el tratamiento de patologías como la depresión o de esta misma índole.

## 8. Conclusión

Como conclusión del trabajo realizado, se puede apreciar como las variaciones en la microbiota pueden afectar la salud de diferentes maneras, siendo esta una buena opción como blanco farmacológico.

### Conclusiones específicas

- La microbiota intestinal podría ser un importante blanco terapéutico para tratar la depresión mediante el aumento de la producción de neurotransmisores a través las bacterias que la componen. Esto sería una ventaja ya que, a diferencia de los fármacos antidepresivos existentes en la actualidad, el mecanismo de acción no sería a nivel del sistema nervioso (bloqueando la recaptación de los neurotransmisores de interés), sino del tracto digestivo, aumentando la cantidad de estos mediante las bacterias que los producen. Esta posibilidad tendría entre sus principales ventajas la reducción de efectos adversos, la ausencia de tolerancia por acostumbamiento, la ausencia de interacciones con otros medicamentos y la disminución del riesgo por mal uso o abuso de los mismos.
- El diagnóstico de la patología en cuestión no es del todo preciso debido a las grandes diferencias en las características que utiliza cada escala diagnóstica para evaluar los niveles de depresión. Esta cuestión en particular demuestra que los niveles de depresión diagnosticados por una escala pueden no ser superponibles con tratamientos analizados bajo escalas diferentes, e indica la necesidad de realizar una unificación de las escalas diagnósticas.
- Se puede presentar como una opción más natural para tratar algunos tipos de depresiones en pacientes que se niegan a utilizar psicofármacos, o que no obtienen un beneficio terapéutico de su uso.
- No se requeriría una regulación estricta y ádua, como sí requieren los antidepresivos actuales, ya que no tendría los peligros que puede generar el mal uso o abuso de los psicofármacos.
- La administración de probióticos y/o prebióticos favorece la microbiota intestinal, la cual está implicada y relacionada en otras numerosas funciones como son la inmunidad, la obesidad, etc.

- Considerando la importancia que tiene la microbiota intestinal en la salud general de las personas, sería importante que los médicos consideren prescribir probióticos durante y posteriormente al tratamiento con antibióticos orales para recomponer la microbiota.
- Finalmente, para que su administración sea completamente segura y eficaz, se deberían implementar reglamentaciones más estrictas para indicar la composición certera de los productos probióticos y asegurar su viabilidad durante su tiempo de vida útil.

## 9. Glosario

Microbiota:	Comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado.
Microbioma:	Conjunto de genes que componen la microbiota.
Microbioma humano:	Microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano: tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio y piel.
Disbiosis:	Alteraciones de la microbiota intestinal y respuesta adversa del hospedero.
Eubiosis:	Interacción estrecha y persistente entre organismos de diferentes especies.
Simbiosis:	Interacción estrecha y persistente entre organismos de diferentes especies.
Metagenoma:	Complejo formado por el material genético del microbioma y del hospedero.
Prebiótico:	Componentes no digeribles de los alimentos utilizados por la microbiota intestinal para estimular el crecimiento bacterial.
Probiótico:	Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del anfitrión.
Postbiótico:	Productos de fermentación de las bacterias (como ácidos grasos de cadena corta (SCFAs)) que ejercen efectos metabólicos y/o inmunomoduladores en el huésped.
Simbiótico:	Productos que contienen probióticos y prebióticos en los que el componente prebiótico favorece selectivamente al componente probiótico.
Psicobiótico:	Organismos vivos que, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, producen beneficios para la salud en pacientes que padecen trastornos psiquiátricos.
Mutualismo:	Interacción entre especies diferentes en la que ambas especies se benefician.
Comensalismo:	Interacción entre especies diferentes en la cual una especie se beneficia mientras que la otra no es afectada.
Parasitismo:	Interacción entre especies diferentes en la que la especie parásita se beneficia, mientras el huésped es dañado.
Diafonía:	Se dice que entre dos circuitos eléctricos existe <b>diafonía</b> cuando parte de las señales presentes en uno de ellos, considerado perturbador, aparece en el otro, considerado perturbado.



## 10. Bibliografía

- 1) 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.
- 2) M. (2012, 9 octubre). *Día Mundial de la Salud Mental: la depresión es el trastorno mental más frecuente*. Pan American Health Organization / World Health Organization.  
[https://www.paho.org/arg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1047:dia-mundial-salud-mental-depresion-es-trastorno-mental-mas-frecuente&Itemid=236](https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=1047:dia-mundial-salud-mental-depresion-es-trastorno-mental-mas-frecuente&Itemid=236)
- 3) Manuales MSD. (2018, mayo). *Trastornos depresivos*. Manual MSD versión para profesionales.  
<https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%C3%A1nimo/trastornos-depresivos>
- 4) Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 5) *MSD Salud*. (2019). MSD Salud.  
<https://www.msdsalud.es/cuidar-en/depresion/informacion-basica/se-diagnostica.html>
- 6) Fried, E. I., van Borkulo, C. D., Epskamp, S., Schoevers, R. A., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). Measuring depression over time . . . Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychological Assessment*, 28(11), 1354-1367.  
<https://doi.org/10.1037/pas0000275>
- 7) Maero, F. (2020, 18 abril). *¿Qué miden las escalas para depresión?* Psyciencia.  
<https://www.psyciencia.com/miden-las-escalas-depresion/>
- 8) *Depresión*. (2020, 30 enero). Depresión.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- 9) *Plan de acción integral sobre salud mental 2013-2020*. (2013, 27 mayo). WHO.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/151028/A66\\_R8-sp.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/151028/A66_R8-sp.pdf)
- 10) World Health Organization. (2015, 26 agosto). *OMS | Plan de acción sobre salud mental 2013-2020*. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020.  
[https://www.who.int/mental\\_health/action\\_plan\\_2013/es/#:%7E:text=EI%20plan%20est%C3%A1%20enfocado%20desde.la%20importancia%20de%20la%20prevenci%C3%B3n](https://www.who.int/mental_health/action_plan_2013/es/#:%7E:text=EI%20plan%20est%C3%A1%20enfocado%20desde.la%20importancia%20de%20la%20prevenci%C3%B3n)
- 11) Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Justas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina.*, XXIX(142), 137-142.  
<https://apsa.org.ar/docs/vertex142.pdf>
- 12) Shelton, R. C. (2000, octubre). *Intracellular*

- 13) Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2007, marzo). *VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants*.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0610282104>
- 14) Laurence, B. (2018a). Capítulo 15: Tratamiento farmacológico de trastornos de depresión y ansiedad. En *G & G: Las bases farmacológicas de la Terapéutica* (13.ª ed., pp. 266-277). McGraw-Hill SA de Cv.
- 15) Rush, J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006, noviembre). *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report*.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074942/>
- 16) Gijssman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A., & Goodwin, G. M. (2004). *Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK71242/>
- 17) Goldberg, J., & Truman, C. J. (2003, diciembre). *Antidepressant-induced mania: An overview of current controversies*. <https://www.researchgate.net>.  
[https://www.researchgate.net/publication/8992938\\_Antidepressant-induced\\_mania\\_An\\_overview\\_of\\_current\\_controversies](https://www.researchgate.net/publication/8992938_Antidepressant-induced_mania_An_overview_of_current_controversies)
- 18) Gibbons, R. D., Brown, H., Hur, K., Marcus, S. M., Bhaumik, D. K., Erkens, J. A., Herings, R. M. C., & Mann, J. J. (2007, septiembre). *Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents*. Psychiatry Online.  
<https://ajp.psychiatryonline.org/action/cookieAbsent>
- 19) Sherwood, Linda; Willey, Joanne; Woolverton, Christopher (2013). *Microbiología de Prescott*(9ª ed.). Nueva York: McGraw Hill. págs. 713-21. ISBN 9780073402406. OCLC 886600661
- 20) Clarke, Gerard; Stilling, Roman M; Kennedy, Paul J; Stanton, Catherine; Cryan, John F; Dinan, Timothy G (2014). "Minireview: Microbiota intestinal: el órgano endocrino desatendido". *Endocrinología molecular*. **28**(8): 1221–38. doi:10.1210/me.2014-1108. PMC 5414803 . PMID24892638
- 21) Team, G. E. (2020, 3 septiembre). *Información Sobre la Microbiota Intestinal*. Gut Microbiota for Health.  
<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/>
- 22) Bush, L. M. (2018, abril). *Introducción a las bacterias*. Manual MSD versión para público general.  
<https://www.msmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-introduccion-introduccion-a-las-bacterias#:~:text=Formas%3A%20todas%20las%20bacterias%20se,o%20no%20les%20es%20necesario>.
- 23) O'Hara, Ann M; Shanahan, Fergus (2006). "The gut flora as a forgotten organ". *EMBO Reports*. 688–93. doi:10.1038/sj.embor.7400731. PMC 1500832. PMID 16819463
- 24) Dongying Wu et al 2009. A phylogeny-driven genomic encyclopaedia of Bacteria and Archaea Nature Vol 462|24/31| doi:10.1038/nature08656

- 25) Madigan M; Martinko J (editors). (2005). *Brock Biology of Microorganisms* (11th ed. edición). Prentice Hall. ISBN 0-13-144329-1
- 26) Guarner, F; Malagelada, J (2003). "Gut flora in health and disease". *The Lancet*. **361** (9356): 512–19. doi:10.1016/S0140-6736(03)12489-0. PMID 12583961. S2CID 38767655
- 27) Wang, Huiying; Lee, In-Seon; Braun, Christoph; Enck, Paul (2016). "Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review". *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. **22** (4): 589–605. doi:10.5056/jnm16018. PMC 5056568. PMID 27413138
- 28) Shapira, Michael (2016-07-01). "Gut Microbiotas and Host Evolution: Scaling Up Symbiosis". *Trends in Ecology & Evolution*. **31** (7): 539–549. doi:10.1016/j.tree.2016.03.006. ISSN 0169-5347. PMID 27039196
- 29) Beaugerie, Laurent; Petit, Jean-Claude (2004). "Antibiotic-associated diarrhoea". *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. **18** (2): 337–52. doi:10.1016/j.bpg.2003.10.002. PMID 15123074
- 30) Saxena, R.; Sharma, V.K (2016). "A Metagenomic Insight Into the Human Microbiome: Its Implications in Health and Disease". In D. Kumar; S. Antonarakis (eds.). *Medical and Health Genomics*. Elsevier Science. p. 117. doi:10.1016/B978-0-12-420196-5.00009-5. ISBN 978-0-12-799922-7.
- 31) Quigley, Eamonn M.M; Quera, Rodrigo (2006). "Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probiotics". *Gastroenterology*. **130** (2): S78–90. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.046. PMID 16473077. S2CID 16904501
- 32) Gibson, Glenn R (2004). "Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept)". *Clinical Nutrition Supplements*. **1** (2): 25–31. doi:10.1016/j.clnu.2004.09.005
- 33) Podolsky, S. H. (2012, 24 noviembre). *Metchnikoff and the microbiome*. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23189332/>
- 34) ILSI Europe, & Binns, N. (2013). *Probiotics, prebiotics and the Gut microbiota*. [https://semipyp.es/pdf/pub/monografico\\_ils\\_i.pdf](https://semipyp.es/pdf/pub/monografico_ils_i.pdf)
- 35) Campbell, K. (2020, 10 marzo). *Los científicos llegan a un consenso sobre la definición de la palabra «prebiótico»*. Gut Microbiota for Health. [https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/los-cientificos-llegan-un-consenso-sobre-la-definicion-de-la-palabra-prebiotico/#:%7E:text=Aplicando%20estos%20criterios%20a%20los,producen%20industrialmente\)%20y%20los%20galactooligosac%C3%A1ridos](https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/los-cientificos-llegan-un-consenso-sobre-la-definicion-de-la-palabra-prebiotico/#:%7E:text=Aplicando%20estos%20criterios%20a%20los,producen%20industrialmente)%20y%20los%20galactooligosac%C3%A1ridos)
- 36) Oliveira Fuster, G., & González-Molero, I. (2007). *Probióticos y prebióticos en la práctica clínica*. scielo.isciii.es. <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia4.pdf>
- 37) Mörkli, S., Butler, M. I., Holl, A., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2020). Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current Nutrition Reports*, **9**(3), 171-182. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>
- 38) Thomas, D. W. (2010, 29 noviembre). *Probiotics and prebiotics in pediatrics*. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115585/>

- 39) Álvarez Calatayud, G. (2015, 4 diciembre). *¿Qué son los posbióticos? El Probiótico*. <https://www.elprobiotico.com/que-son-los-posbioticos/>
- 40) Tortora, Gerard J.; Funke, Berdell R.; Case, Christine L. (30 de junio de 2007). *Introducción a la microbiología*. Ed. Médica Panamericana. ISBN 978-950-06-0740-7. Consultado el 27 de noviembre de 2019
- 41) Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Consultation. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2001.
- 42) Li, M., van Esch, B. C. A. M., Wagenaar, G. T. M., Garssen, J., Folkerts, G., & Henricks, P. A. J. (2018). Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *European Journal of Pharmacology*, 831, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.003>
- 43) Russo, E., Giudici, F., Fiorindi, C., Ficari, F., Scaringi, S., & Amedei, A. (2019). Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-biotics in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>
- 44) Negi, S., Das, D. K., Pahari, S., Nadeem, S., & Agrewala, J. N. (2019). Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441>
- 45) Lukas Van Oudenhove et al., "Fatty Acid-Induced Gut-Brain Signaling Attenuates Neural and Behavioral Effects of Sad Emotion in Humans," *Journal of Clinical Investigation* 121, no. 8 (August 1, 2011): 3094-99, doi:10.1172/JCI46380.
- 46) 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>
- 47) Logan, A. C., & Katzman, M. (2005). Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses*, 64(3), 533-538. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>
- 48) 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>
- 49) Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., & Dinan, T. G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 43(2), 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009>
- 50) Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays*, 33(8), 574-581. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>
- 51) Rousseaux, C., Thuru, X., Gelot, A., Barnich, N., Neut, C., Dubuquoy, L., Dubuquoy, C., Merour, E., Geboes, K., Chamailard, M., Ouwehand, A., Leyer, G.,

- Carcano, D., Colombel, J.-F., Ardid, D., & Desreumaux, P. (2006). Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, 13(1), 35-37. <https://doi.org/10.1038/nm1521>
- 52) 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>
- 53) Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2010). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 255-e119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>
- 54) Agito, M. D., Atreja, A., & Rizk, M. K. (2013). Fecal microbiota transplantation for recurrent C difficile infection: Ready for prime time? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 80(2), 101-108. <https://doi.org/10.3949/ccjm.80a.12110>
- 55) Bercik, P., Verdu, E. F., Foster, J. A., Macri, J., Potter, M., Huang, X., Malinowski, P., Jackson, W., Blennerhassett, P., Neufeld, K. A., Lu, J., Khan, W. I., Corthesy-Theulaz, I., Cherbut, C., Bergonzelli, G. E., & Collins, S. M. (2010). Chronic Gastrointestinal Inflammation Induces Anxiety-Like Behavior and Alters Central Nervous System Biochemistry in Mice. *Gastroenterology*, 139(6), 2102-2112.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.063>
- 56) Savignac, H. M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 287, 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044>
- 57) Mohammadi, G., Dargahi, L., Peymani, A., Mirzanejad, Y., Alizadeh, S. A., Naserpour, T., & Nassiri-Asl, M. (2018). The Effects of Probiotic Formulation Pretreatment (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) on a Lipopolysaccharide Rat Model. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(3), 209-217. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1487346>
- 58) Savignac, H. M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(11), 1615-1627. <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>
- 59) Fuller, R. (1991). Probiotics in human medicine. *Gut*, 32(4), 439-442. <https://doi.org/10.1136/gut.32.4.439>
- 60) Gopal, P. K., Prasad, J., & Gill, H. S. (2003). Effects of the consumption of Bifidobacterium lactis HN019 (DR10TM) and galacto-oligosaccharides on the microflora of the gastrointestinal tract in human subjects. *Nutrition Research*, 23(10), 1313-1328. [https://doi.org/10.1016/s0271-5317\(03\)00134-9](https://doi.org/10.1016/s0271-5317(03)00134-9)
- 61) Rieder, R., Wisniewski, P. J., Alderman, B. L., & Campbell, S. C. (2017). Microbes and mental health: A review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 66, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>
- 62) Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016).

- Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- 63) Rousseaux, C., Thuru, X., Gelot, A., Barnich, N., Neut, C., Dubuquoy, L., Dubuquoy, C., Merour, E., Geboes, K., Chamaillard, M., Ouwehand, A., Leyer, G., Carcano, D., Colombel, J.-F., Ardid, D., & Desreumaux, P. (2006b). Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, 13(1), 35-37. <https://doi.org/10.1038/nm1521>
- 64) Campana, R., Federici, S., Ciandrini, E., & Baffone, W. (2012). Antagonistic Activity of Lactobacillus acidophilus ATCC 4356 on the Growth and Adhesion/Invasion Characteristics of Human Campylobacter jejuni. *Current Microbiology*, 64(4), 371-378. <https://doi.org/10.1007/s00284-012-0080-0>
- 65) Taverniti, V., & Guglielmetti, S. (2012). Health-Promoting Properties of Lactobacillus helveticus. *Frontiers in Microbiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00392>
- 66) Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- 67) Erdman, S. E., & Poutahidis, T. (2014). Probiotic 'glow of health': it's more than skin deep. *Beneficial Microbes*, 5(2), 109-119. <https://doi.org/10.3920/bm2013.0042>
- 68) DiRienzo, D. B. (2013). Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets. *Nutrition Reviews*, 72(1), 18-29. <https://doi.org/10.1111/nure.12084>
- 69) Ohland, C. L., Kish, L., Bell, H., Thiesen, A., Hotte, N., Pankiv, E., & Madsen, K. L. (2013). Effects of Lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1738-1747. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.008>
- 70) Niedzielin, K., Kordecki, H., & Birkenfeld, B. z. (2001). A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(10), 1143-1147. <https://doi.org/10.1097/00042737-200110000-00004>
- 71) Benton, D., Williams, C., & Brown, A. (2006). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 355-361. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546>
- 72) McFarland, L. V., & Bernasconi, P. (1993). Saccharomyces boulardii'. A Review of an Innovative Biotherapeutic Agent. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 6(4), 157-171. <https://doi.org/10.3109/08910609309141323>
- 73) Drago, L., Rodighiero, V., Celeste, T., Rovetto, L., & De Vecchi, E. (2010). Microbiological Evaluation of Commercial Probiotic Products Available in the USA

in 2009. *Journal of Chemotherapy*, 22(6), 373-377.  
<https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.6.373>

- 74) Timmerman, H. M., Koning, C. J. M., Mulder, L., Rombouts, F. M., & Beynen, A. C. (2004). Monostrain, multistain and multispecies probiotics—A comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology*, 96(3), 219-233. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.05.012>
- 75) O. (2016, 11 abril). *Probio'Stick: the first and only probiotic with approved health claims in the gut-brain axis area in Canada*. Lallemand.  
<https://www.lallemand.com/probiostick-the-first-and-only-probiotic-with-approved-health-claims-in-the-gut-brain-axis-area-in-canada/>
- 76) Diop, L., Guillou, S., & Durand, H. (2008). Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition Research*, 28(1), 1-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.10.001>
- 77) Nzakizwanayo, J., Dedi, C., Standen, G., Macfarlane, W. M., Patel, B. A., & Jones, B. V. (2015). *Escherichia coli* Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Scientific Reports*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/srep17324>
- 78) Whorwell, P. J., Altringer, L., Morel, J., Bond, Y., Charbonneau, D., O'Mahony, L., Kiely, B., Shanahan, F., & Quigley, E. M. M. (2006). Efficacy of an Encapsulated Probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in Women with Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(7), 1581-1590.  
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>
- 79) Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (2013). Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394-1401.e4.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
- 80) *Disposición 2873*. (2012, 21 mayo). ANMAT.  
[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/mayo\\_2012/Dispo\\_2873-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2012/Dispo_2873-12.pdf)
- 81) *Enterogermina Plus | 4 billones de Bacillus clausii*. (2019). plus.enterogermina.  
<https://plus.enterogermina.com.ar/productos/enterogermina-plus>
- 82) *Probioticos Argentina S.A.* (2020). Probióticos Argentina S.A.  
<https://probioticosargentina.com.ar/vita>
- 83) Def. (s. f.). Biohelper. <https://biohelper.com.ar/products/dailylact-def>
- 84) D'Amato, A., Di Cesare Mannelli, L., Lucarini, E. et al. El trasplante de microbiota fecal de ratones donantes de edad avanzada afecta el aprendizaje espacial y la memoria mediante la modulación de las proteínas relacionadas con la plasticidad sináptica y la neurotransmisión del hipocampo en receptores jóvenes. *Microbioma* 8, 140 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00914->
- 85) 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)
- 86) Knowles, S. R., Nelson, E. A., & Palombo, E. A. (2008). Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: A possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biological Psychology*, 77(2), 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.09.010>
- 87) L. Drago, V. Rodighiero, T. Celeste, L. Rovetto, and E. De Vecchi. "Microbiological Evaluation of Commercial Probiotic Products Available in the USA in 2009," *Journal of Chemotherapy* 22, no. 6 (December 1, 2010): 373–77, doi:10.1179/joc.2010.22.6.373.
- 88) Anderson, S., Dinnan, T., & Cryan, J. (2017). Chapter 7: Your personal psychobiotic journal. En *The Psychobiotic Revolution: Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection (English Edition)* (Illustrated ed., pp. 166-167). National Geographic. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30336-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30336-9)
- 89) Anderson, S., Dinnan, T., & Cryan, J. (2017). Chapter 7: Your personal psychobiotic journal. En *The Psychobiotic Revolution: Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection (English Edition)* (Illustrated ed., pp. 205-206). National Geographic. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30336-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30336-9)
- 90) Anderson, S., Dinnan, T., & Cryan, J. (2017). Chapter 9: The future of psychobiotic. En *The Psychobiotic Revolution: Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection (English Edition)* (Illustrated ed., pp. 244-245). National Geographic. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30336-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30336-9)

## 11. Anexos

### 11.1 Ensayos

#### 11.1.1 Ensayo 1

Los científicos Ted Dinan y John Cryan descubrieron que tanto *B. longum* como *B. breve* ayudaron a disminuir la ansiedad en un ratón criado para estar ansioso. Mientras que *B. longum* actuó como antidepresivo, reduciendo la percepción de estrés y los niveles de cortisol matutino en voluntarios sanos, *B. breve* disminuyó la ansiedad. Ambas especies se compararon con el antidepresivo escitalopram para reducir la ansiedad y la depresión.<sup>58</sup>

Por otro lado, también pudieron demostrar que el tratamiento regular con *L. rhamnosus* indujo alteraciones dependientes de la región GABA en todo el cerebro en comparación con los controles. Las alteraciones en la expresión de GABA están implicadas en la patogénesis de la ansiedad y la depresión, que son altamente comórbidas con trastornos intestinales funcionales.

Se observó que *L. rhamnosus* redujo la corticosterona inducida por el estrés y el comportamiento relacionado con la depresión. Además, cabe destacar que los efectos neuroquímicos y conductuales no se encontraron cuando se cortó el nervio vago, identificando a este como una importante vía de comunicación moduladora entre las bacterias intestinales y el cerebro.<sup>66</sup>.

#### 11.1.2 Ensayo 2

Desbonnet y col. evaluaron los beneficios del probiótico *B. infantis* en un modelo de depresión por separación materna en ratas, un método que ha demostrado ser valioso en el estudio de los efectos antidepresivos. Las crías de ratas adultas separadas por la madre se trataron crónicamente con *B. infantis* o el citalopram (ISRS) y se sometieron a una prueba de natación forzada para evaluar el estado de motivación. También se analizaron las concentraciones de citocinas en muestras de sangre, los niveles de monoaminas en el cerebro y las medidas de HPA central y periférica. La separación materna redujo el comportamiento de natación y aumentó la inmovilidad en la prueba de natación forzada, disminuyó el contenido de NE en el cerebro y aumentó la liberación de IL-6 periférica proinflamatoria y los niveles de ARNm del factor liberador de

corticotropina en la amígdala. El tratamiento con probióticos dio como resultado la reversión de los déficits conductuales, la normalización de la respuesta inmune y la restauración de las concentraciones basales de NE en el tallo cerebral. Estos hallazgos apuntan a un papel influyente de *Bifidobacterium* en la función neural y sugieren que los probióticos pueden tener aplicaciones terapéuticas muy amplias.<sup>46</sup>

#### 11.1.3 Ensayo 3

En un estudio clínico realizado por Dinan y Cryan, se probó si el consumo de psicobióticos (en este caso *B. longum* 1714) podría afectar la respuesta al estrés y la cognición en voluntarios sanos. Los resultados indicaron que el consumo de *B. longum* 1714 reduce la percepción de estrés y los niveles de cortisol matutino y mejora la memoria.

*B. longum* aumenta la cantidad de triptófano disponible, un precursor de la serotonina que puede tener un efecto antidepresivo. Este es el mismo neurotransmisor involucrado con ISRSs. *B. longum* ahora se considera técnicamente igual que *B. infantis*, y se sabe que la cepa número 35624 es un potente antiinflamatorio. Junto con *L. helveticus*, se encuentra naturalmente en el yogur, el kéfir y el chucrut.<sup>1</sup>

#### 11.1.4 Ensayo 4

El estrés puede causar cambios físicos y químicos en el intestino, alterando los niveles de ácidos, moco y otras secreciones intestinales y perturbando así el ambiente al que las bacterias se han acostumbrado. Estas respuestas al estrés pueden favorecer el aumento de los niveles de patógenos como *Clostridium*, lo que agrava aún más el estrés.

Un estudio<sup>85</sup> comparó las muestras fecales donadas por estudiantes al comienzo de las clases con muestras donadas durante los exámenes finales. El estrés al final del semestre redujo significativamente sus niveles de *Lactobacilos* sanos. Las hormonas del estrés y las neurohormonas reducen los microbios benéficos al mismo tiempo que aumentan la carga de patógenos. Las estrategias para amortiguar estos ciclos viciosos son fundamentales para las terapias psicobióticas en desarrollo.

La evidencia es clara: los microbios juegan un papel importante en el manejo del estado de ánimo. La microbiota actúa como un órgano de protección contra

depredadores en constante evolución, y en el proceso, ejerce un notable control sobre el estado de ánimo.

## 11.2 Casos clínicos

### 11.2.1 Caso 1

Jenny (no es su nombre real) es una mujer de 36 años, madre de dos hijos que recientemente comenzó un trabajo estresante. Acudió a su médico por una diarrea y malestar. El médico le indicó una dieta alta en fibra y un medicamento para reducir su frecuencia intestinal, pero esto no funcionó. Después de realizarse una colonoscopia, se determinó que tenía SII y luego de una consulta psiquiátrica fue diagnosticada con depresión.

Jenny fue derivada a un nutricionista que recomendó una dieta FODMAP, la cual es altamente restrictiva, por lo que solo pudo mantenerla durante cinco semanas. Luego, comenzó a tomar *B. longum* diariamente, ya que le pareció una alternativa natural a los medicamentos. Después de una semana, su diarrea mejoró y poco después informó que se sentía menos ansiosa. En otras dos semanas, sus síntomas depresivos desaparecieron por completo.

Este caso ilustra la capacidad de un psicobiótico para mejorar el estado de ánimo y aliviar los síntomas del SII. Jenny está decidida a continuar con el tratamiento en el futuro previsible.<sup>88</sup>

### 11.2.2 Caso 2

Sarah (no es su nombre real) es una exitosa empresaria de 70 años que sufre de enfermedad bipolar desde los 20. Durante los últimos tres años ha tenido cuatro infecciones del tracto urinario que requirieron tratamiento con antibióticos. En cada ocasión, el tratamiento con antibióticos resultó en un episodio de depresión que duró más de ocho semanas. Para el último episodio de depresión, tomó un suplemento de *Bifidobacterium longum* y el episodio de depresión se atenuó durante aproximadamente dos semanas. *B. longum* parece ser capaz de revertir parte del déficit incurrido por el tratamiento con antibióticos.

El resultado más extremo del abuso de antibióticos es una infección por *Clostridium difficile*, que puede implicar síntomas graves de dolor intestinal, diarrea, náuseas, y fiebre, con otras repercusiones extremadamente dolorosas. Debido a que esta bacteria puede formar esporas que son extremadamente

difíciles de erradicar. En este momento, una de las mejores terapias para tratar las infecciones por *C. difficile* es un trasplante fecal. Este tratamiento, poco ortodoxo, demuestra una tasa de éxito superior al 90%.<sup>89</sup>

### 11.2.3 Caso 3

John (no es su nombre real) es un ingeniero químico que sufrió su primer episodio de depresión a los 44 años, junto con estrés financiero y matrimonial. Se estaba volviendo de mal genio y tenía dificultad para concentrarse. Su médico le recetó fluoxetina, pero su condición no mejoró e incluso, John sintió que exacerbaba su ansiedad. El médico entonces cambió la fluoxetina por venlafaxina junto con terapia cognitivo-conductual, pero sus síntomas aumentaron y comenzó a experimentar pensamientos suicidas. Durante los siguientes tres meses, se le recetó una variedad de medicamentos que incluían olanzapina, quetiapina, amitriptilina y mirtazapina. Nada ayudó.

Sin más respuestas, su médico le recetó minociclina, un antibiótico conocido por tener efectos saludables sobre la inflamación y la depresión. En una semana, su agitación disminuyó y comenzó a dormir mejor. Diez días después se describió a sí mismo como "lo más normal que me he sentido en al menos un año". Seis semanas después de comenzar con la minociclina, volvió a su estado normal. No está claro exactamente cómo funciona la minociclina, pero es probable que sus efectos psíquicos sean debido a su acción sobre la microbiota intestinal. Un año más tarde, John se mantiene bien y sigue adelante con su trabajo y su matrimonio.

Este estudio de caso muestra que al menos algunos antibióticos pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, para John, este apuntó a los patógenos en su microbiota que estaban desencadenando angustia mental, pero otros antibióticos están mal dirigidos y matan a las bacterias benéficas junto con las patógenas. En lugar de una terapia dirigida, se administra una terapia de amplio espectro que elimina todo.<sup>90</sup>