

Depresión, ansiedad y microbiota intestinal: mecanismos neurobiológicos

Marah Sophie Sabine Kransel¹  , Juan Jose Jaramillo Zafra¹ ,
Isabella Osorio Diago¹ , Lina Vanessa Becerra Hernández² 

Resumen

Introducción: la disbiosis intestinal ha sido reconocida como un factor relevante en la etiología de trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión y la ansiedad; aunque la relación entre una microbiota intestinal alterada y estos trastornos está bien documentada, los mecanismos moleculares subyacentes aún no se comprenden completamente. Este estudio revisa la literatura reciente para analizar las vías biológicas que podrían explicar esta conexión.

Materiales y métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura disponible en bases de datos biomédicas, seleccionando estudios que abordan la relación entre disbiosis intestinal y trastornos afectivos. Se clasificaron los mecanismos implicados en tres categorías: la vía vagal, la permeabilidad intestinal y los efectos de metabolitos bacterianos. Se incluyeron estudios en modelos animales y humanos.

Resultados: la revisión identificó que la disbiosis intestinal afecta al sistema nervioso central a través de tres mecanismos principales: la vía vagal que actúa como un puente entre la microbiota intestinal y el cerebro; la permeabilidad intestinal aumentada que permite la translocación de productos; y los metabolitos bacterianos, como el lipopolisacárido, que inducen neuroinflamación y alteraciones en la neurotransmisión.

Discusión: los resultados sugieren que la disbiosis intestinal desempeña un papel crucial en la modulación de la inflamación sistémica y cerebral, lo que contribuye a la aparición de síntomas de depresión y ansiedad. La alteración de la barrera intestinal y los efectos de los metabolitos bacterianos son elementos clave en esta relación.

Conclusiones: la disbiosis intestinal y las alteraciones en el eje cerebro-intestino son determinantes en la manifestación de trastornos afectivos, destacando el potencial de la microbiota como objetivo terapéutico en el manejo de la depresión y la ansiedad.

Palabras clave: ansiedad, depresión, disbiosis, eje cerebro-intestino, intestino permeable, mecanismos moleculares, microbioma intestinal, neurobiología.

Depression, anxiety, and intestinal microbiota: Neurobiological mechanisms

Abstract

Introduction: Gut dysbiosis has been recognized as a relevant factor in the etiology of neuropsychiatric disorders such as depression and anxiety. Although the relationship between altered gut microbiota and these disorders is well documented, the underlying molecular mechanisms remain incompletely understood. This study reviews recent literature to analyze the biological pathways that may explain this connection.

Materials and methods: A narrative review of the available literature was conducted using biomedical databases, selecting studies that address the relationship between gut dysbiosis and affective disorders. The involved mechanisms were classified into three categories: the vagal pathway, intestinal permeability, and the effects of bacterial metabolites. Both animal and human studies were included.

Results: The review identified that gut dysbiosis affects the central nervous system through three main mechanisms: the vagal pathway acts as a bridge between the gut microbiota and the brain, increased intestinal permeability allows the translocation of bacterial products, and bacterial metabolites such as lipopolysaccharides induce neuroinflammation and neurotransmission alterations.

Discussion: The findings suggest that gut dysbiosis plays a critical role in modulating systemic and cerebral inflammation, contributing to the emergence of depressive and anxiety symptoms. Disruption of the intestinal barrier and the effects of bacterial metabolites are key elements in this relationship.

Conclusions: Gut dysbiosis and alterations in the gut-brain axis are key determinants in the manifestation of affective disorders, highlighting the potential of the microbiota as a therapeutic target in managing depression and anxiety.

Keywords: Anxiety, Depression, Dysbiosis, Gut-Brain Axis, Intestinal microbiome, Intestinal permeability, Molecular mechanisms, Neurobiology.

- 1 Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia
- 2 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

✉ Correspondencia/Correspondence

Marah Sophie Sabine Kransel, calle 18 #118-250, barrio Pance, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

Correo-e: sophie.sabine11@gmail.com

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 6 de mayo, 2023

Revisado/Revised: 10 de septiembre, 2024

Aceptado/Accepted: 3 de octubre, 2024

Publicado/Published online: 23 de noviembre, 2024

Citación/Citation: Kransel MSS, Jaramillo Zafra JJ, Osorio Diago I, Becerra Hernández LV. Depresión, ansiedad y microbiota intestinal: mecanismos neurobiológicos. Acta Neurol Colomb. 2024;40(3):e1341.

<https://doi.org/10.22379/anc.v40i3.1341>



Introducción

El vínculo entre la depresión y la ansiedad con la disbiosis se encuentra respaldado por evidencia científica, tanto en estudios preclínicos, como en correlaciones epidemiológicas y clínicas (1-3). Sin embargo, los mecanismos moleculares que vinculan las dos condiciones no han sido totalmente dilucidados, y es de particular interés de los autores consolidar y organizar información reciente sobre los principales y potenciales mecanismos identificados. Según el DSM-5, el trastorno depresivo mayor puede diagnosticarse clínicamente en las personas que cuenten con cinco o más de los siguientes síntomas durante dos semanas, siempre y cuando estos representen un cambio sobre el funcionamiento previo: estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, disminución del interés o placer por las actividades diarias, pérdida importante o aumento de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimiento de inutilidad o culpabilidad y disminución de las capacidades de concentración y de toma de decisiones (4). El espectro de la depresión no se limita a este trastorno y se considera que, en términos generales, encabeza las listas de contribución a la carga global de enfermedad con aproximadamente 350 millones de personas afectadas, siendo también para el año 2023, la primera causa de carga mundial de morbilidad (5-8). La depresión constituye un problema de salud pública e implica altos costos socioeconómicos, además, se tiene estimado que entre los años 2016 y 2030, la atención e intervención a pacientes con depresión implicará un total de gastos que se elevarán a USD 147 000 billones a nivel global (9). En Colombia, el Ministerio de Salud ha arrojado cifras de prevalencia hasta de un 11,7% (10). Concomitantemente, la ansiedad se define como la presencia de dos o más de los siguientes síntomas durante la mayoría de los días de un episodio de depresión mayor o de un trastorno depresivo persistente: sensación de tensión o nerviosismo, inquietud inhabitual, dificultad para concentrarse debido a las preocupaciones, miedo a que suceda algo terrible o sentimiento de perder el control de sí mismo (4). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2019, 301 millones de personas vivieron con ansiedad, incluyendo 58 millones de niños y adolescentes (11). Los trastornos de depresión y ansiedad tienen un gran impacto en la vida de las personas, afectan sus relaciones interpersonales y su calidad de vida, además de desencadenar síntomas físicos

como tensión muscular, fatiga, trastornos del sueño, favorecer el abuso de sustancias y aumentar el riesgo de padecer otros desórdenes mentales (12).

La microbiota, por su parte, ha sido definida como el conjunto de microorganismos (virus, bacterias, arqueas y eucariotas inferiores y superiores) que coexisten simbióticamente en nuestros cuerpos; y el microbioma ha sido definido como el hábitat entero de estos microorganismos: los productos génicos expresados por ellos que entran en interacción con nuestro cuerpo y las condiciones ambientales exteriores a los mismos. El microbioma intestinal, en relación con el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso entérico (SNE) y el sistema inmune de mucosas, ha constituido un punto de alto interés en la ciencia global durante la última década. Esta asociación establecida entre el intestino y el cerebro se basa en una comunicación mediada por vías neuronales, sensoriales y neuroendocrinas, donde la alteración del llamado eje cerebro-intestino, con incremento de la permeabilidad intestinal secundaria a alteraciones de la composición de la microbiota o "disbiosis", se ha asociado con enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas, como la depresión y la ansiedad (13-15).

El presente artículo pretende describir los principales mecanismos biológicos que explicarían la aparición de los síntomas depresivos y ansiosos asociados a la alteración de la microbiota, a partir de la evidencia de trabajos clínicos y preclínicos. La revisión de literatura con respecto a la pregunta central de investigación se realizó desde el año 2010 hasta el 2024, buscando con los términos MeSH: *Anxiety, Depression e Intestinal Microbiome*, y palabras clave como: *Dysbiosis, Gut-Brain Axis, Intestinal Permeability, Molecular mechanisms y Neurobiology*. Estas búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed y Scielo, incluyendo 15 revisiones de literatura, 4 revisiones sistemáticas y 11 documentos científicos originales; seleccionados a criterio de los autores según el objetivo de la revisión (tabla 1). La búsqueda se hizo en idiomas español e inglés.

Un punto crucial en cualquier discusión sobre este tema se relaciona con la cuestión de cómo la microbiota puede influir en un órgano remoto como lo es el cerebro. Teóricamente, se han planteado múltiples y posibles mecanismos relacionados entre sí basados en las interacciones bidireccionales entre la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal y el SNC.

Tabla 1. Artículos seleccionados

Tipo de artículo	Año de publicación	Total de artículos revisados	Total de artículos revisados de cada tipología
Revisión	2010	1	15
	2011	1	
	2012	2	
	2013	1	
	2018	2	
	2020	2	
	2022	1	
	2023	1	
	2024	4	
Investigación original	2010	1	11
	2011	2	
	2012	3	
	2015	1	
	2018	1	
	2022	1	
	2023	2	
Revisión sistemática	2020	3	4
	2022	1	

Fuente: elaboración propia.

La vía vagal en el contexto de la depresión y la ansiedad

El nervio vago es un nervio mixto compuesto por un 80% de fibras aferentes y un 20% de fibras eferentes. Tiene un papel fundamental en la conciencia interoceptiva, gracias a la capacidad de detectar diferentes metabolitos, producto del microbioma por medio de sus fibras aferentes y la posterior transferencia de esa información al SNC, específicamente al núcleo solitario del bulbo raquídeo, para que posteriormente sea integrada por vías solitario-hipotalámicas y solitario-talámicas-insulares, y se genere una respuesta adaptada o inapropiada según el caso (16–17).

Se ha demostrado que las fibras aferentes vagales se distribuyen en: las puntas apicales de las vellosidades intestinales, por debajo de la pared epitelial, alrededor de las glándulas intestinales o criptas y a lo largo de las glándulas antrales gástricas, sin embargo, estas fibras no cruzan la capa epitelial, es decir, no están en contacto directo con la microbiota luminal intestinal, por lo que algunos

mecanismos por los cuales se detectan las señales de la microbiota parecen ser indirectos (16, 18). La difusión de metabolitos o compuestos bacterianos y la mediación de las células transmisoras de señales lumbinales parecen ser importantes en este proceso, especialmente las células enteroendocrinas (EEC). Estas corresponden al 1% de las células epiteliales intestinales y exponen su contenido al exterior ante la presencia de proteínas, triglicéridos y ciertos carbohidratos, modulando la motilidad intestinal y la ingesta de alimentos (19). Las EEC interactúan con las aferentes vagales, ya sea por medio de la activación de los receptores 5-HT₃ secundaria a la liberación local de serotonina, o por la acción de moléculas intestinales como la colecistoquinina (CCK, según sus siglas en inglés) y el péptido-1 similar al glucagón, sobre receptores específicos expresados en las aferentes vagales (16).

También se ha descrito que los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, según sus siglas en inglés) y algunos de cadena larga, como el oleato, están involucrados en la detección de señales de la microbiota a través del nervio vago. Los ácidos grasos que son producidos por la misma microbiota tienen la capacidad de activar fibras vagales en dependencia al compuesto específico: así, mientras el oleato actúa mediante un mecanismo mediado por CCK, el butirato tiene un efecto directo sobre las aferentes vagales (20). Adicionalmente a estos mecanismos, se ha descrito que los receptores tipo Toll 4 (TLR4) se expresan en las fibras aferentes vagales, confiriendo la capacidad de detectar productos bacterianos como lipopolisacáridos (LPS) para activar el sistema a nivel de los ganglios nodosos o inferiores del vago (21–22).

En los modelos animales, la administración de *Campylobacter jejuni* en el intestino provoca un cuadro similar a la ansiedad, en cuyo contexto se evidencia un incremento de la actividad en el núcleo solitario y en otras áreas relacionadas con el relevo de la sensibilidad visceral del vago (23). Además, en el caso de ratones infectados intestinalmente con el parásito no invasivo *Trichuris muris*, estos también exhiben un comportamiento similar a la ansiedad, asociado a una disminución de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*, según sus siglas en inglés) en el hipocampo, junto con aumentos en la circulación de citoquinas como TNF- α e IFN- γ , cambios que se han explicado a través de la vía neural vagal (24). También se ha descrito la relación del nervio vago con los efectos conductuales de los

LPS microbianos, ya que los LPS pueden provocar comportamientos ansiosos y depresivos en modelos animales y hay evidencia de que los ratones sometidos a vagotomía previa a la exposición a LPS no muestran estos comportamientos depresivos (25–26). Por otro lado, la administración intraduodenal de probióticos o bacterias no patógenas como *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus* dan como resultado un efecto ansiolítico y generan cambios en la expresión de las subunidades de los receptores de GABA, en sectores límbicos como la amígdala y en el hipocampo, efectos que se sugieren son mediados vía vagal (27).

Según estos datos, las fibras aferentes del vago, de manera directa o indirecta, pueden detectar y transmitir señales de la microbiota intestinal al cerebro, lo que podría influir en la aparición de depresión. Asimismo, los cambios cerebrales en respuesta al estrés pueden causar hiperpermeabilidad intestinal e inflamación mediada por las fibras eferentes del vago, lo cual podría agravar la depresión. En humanos, es notable que la estimulación del nervio vago tiene un efecto antiinflamatorio y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión; no obstante, la depresión suele estar acompañada de un tono vagal bajo, lo cual puede deberse a la respuesta al estrés y contribuir a la patogénesis de la depresión (28–30).

El incremento de la permeabilidad intestinal y la vía circulatoria

El epitelio intestinal actúa como barrera física, absorbe nutrientes, contiene las células enteroendocrinas y, en conjunto con la lámina propia, contiene un gran depósito de células inmunitarias, en su mayoría linfocitos CD8+ (31–33). El deterioro de la función de la barrera intestinal, y por ende, el aumento de su permeabilidad, permite la translocación bacteriana y de metabolitos a través de la pared hacia la circulación y en el tejido linfóide (34), y aunque los mecanismos de daño de la barrera intestinal no están totalmente dilucidados, el contexto de la disbiosis y la prevalencia de cepas bacterianas patogénicas podría explicar la pérdida de las proteínas de oclusión en las uniones estrechas de la misma. La evidencia sugiere una relación directa entre dietas altas en grasas y dietas no saludables, la aparición de disbiosis y la alteración de la permeabilidad intestinal (35); además, el aumento

de la exposición a estas bacterias por parte de las células inmunes de la mucosa produce una respuesta inmunitaria que desencadena liberación de citocinas proinflamatorias, la activación del sistema vagal y una modulación del SNE y del SNC, amplificando el daño (figura 1) (34).

En el año 2017, Stevens et al. (36) llevaron a cabo un estudio observacional transversal para investigar la posible relación entre la disbiosis intestinal, la ansiedad y la depresión en humanos, comparando pacientes con estos diagnósticos con un grupo control. En este estudio se midió la permeabilidad intestinal con niveles de los biomarcadores zonulina y proteína ligante de ácidos grasos intestinal (FABP2) en plasma, y se registraron también los niveles de LPS en plasma. Adicionalmente, se analizaron muestras de heces de todos los participantes para determinar la composición de la microbiota intestinal. Los pacientes con ansiedad o depresión presentaron niveles más altos de zonulina y FABP2 en plasma que los controles sanos, tenían niveles elevados de LPS en plasma y presentaron cambios en la composición de su microbiota intestinal, incluyendo una disminución en la diversidad de la microbiota y abundancia relativa de ciertas especies de patobiontes (36). Recientemente, también se ha documentado que los biomarcadores de permeabilidad intestinal, como la calprotectina y la LBP (*lipopolysaccharide-binding protein* o proteína de unión a lipopolisacáridos), están correlacionados con la depresión en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y que los niveles de zonulina en heces están estrechamente relacionados con la nutrición, los niveles de ansiedad, el cortisol y la secreción de serotonina en pacientes con síndrome del intestino irritable (37–38). La alteración de la permeabilidad intestinal con el abordaje a circulación y la vía vagal constituyen los dos medios más descritos en la literatura científica actual para la diseminación de bacterias, subproductos y metabolitos hacia el SNC, donde generan fenómenos inflamatorios que afectan las funciones emergentes del mismo (39–40).

Metabolitos bacterianos: acción en el sistema nervioso central

Como se ha mencionado previamente, los LPS y los SCFA parecen ocupar un lugar protagónico en la alteración del eje cerebro-intestino. Localmente, los LPS activan los receptores toll-like presentes en neuronas aferentes sensoriales, células epiteliales

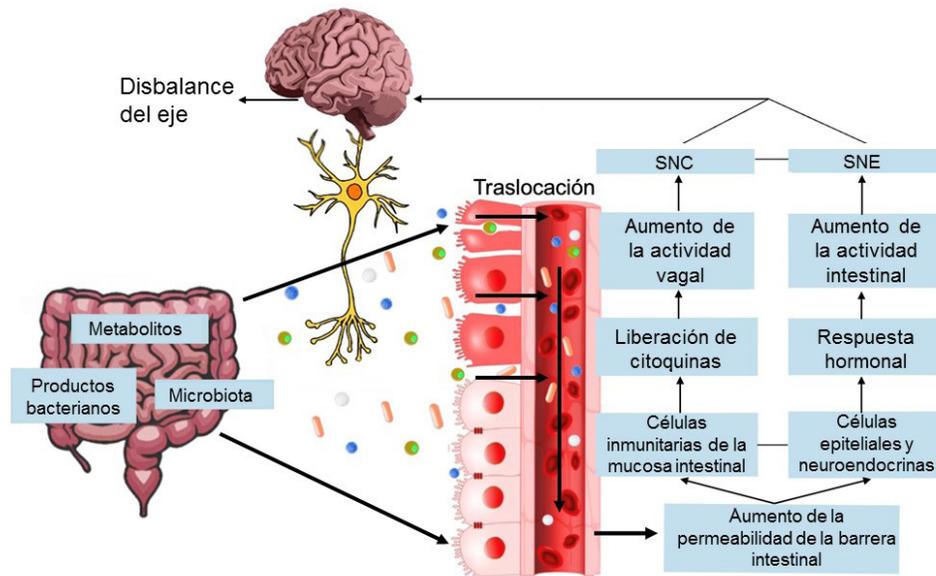


Figura 1. Permeabilidad y microbiota intestinal

Notas: la exposición de las células epiteliales, neuroendocrinas o inmunitarias de la mucosa intestinal puede provocar la activación de una respuesta inmunitaria y la liberación de citoquinas proinflamatorias, que dan como resultado un aumento de la actividad vagal y de la actividad intestinal, que repercute sobre el SNC, dando como resultado final un desbalance del eje microbiota-intestino-cerebro.

SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico; LPS: lipopolisacárido.

Fuente: elaboración propia.

y neuronas entéricas, donde en conjunto con otras sustancias producidas por bacterias, modulan su actividad y, a través de la vía vagal, alteran la función del SNC (41). Así mismo, se ha descrito como un producto bacteriano que puede ser absorbido por el torrente sanguíneo y afectar diferentes sitios del encéfalo a través de esa vía. En el SNC se ha reportado que los LPS activan el receptor Toll tipo 4 en las células microgliales, las cuales inducen la liberación de citocinas inflamatorias (42). También se ha descrito una asociación entre el incremento de LPS y los cambios de comportamiento y estados de ánimo durante (o posteriores) una enfermedad aguda, lo cual los ha postulado como un factor relacionado con los mecanismos de depresión y ansiedad. Además, la IgA y la IgM anti-LPS de las bacterias intestinales se han encontrado elevadas en sangre de pacientes con diagnóstico de depresión, ansiedad, y síndrome de fatiga crónica, reflejando un potencial papel de LPS en la patogénesis de estas condiciones (43).

Por otro lado, los ácidos grasos de cadena corta son en su mayoría derivados del catabolismo bacteriano

de los carbohidratos por parte del microbioma gastrointestinal, siendo afectada su producción según la disponibilidad del sustrato, la composición bacteriana de la microbiota y el tiempo de tránsito intestinal (44-45). Estos ácidos actúan como moléculas de señalización al unirse a receptores acoplados a proteínas G, Gpr41 y Gpr43, presentes en las células epiteliales e inmunitarias intestinales, provocando una respuesta inflamatoria e inmune que puede ser de utilidad durante un cuadro clínico de infección aguda. En relación con la síntesis de neurotransmisores, el butirato ha evidenciado incrementar la producción serotoninérgica y dopaminérgica, tanto a nivel entérico como central, estando estas sustancias involucradas en la regulación de funciones perceptuales, afectivas, autonómicas y de aprendizaje por gratificación, entre otros (46). Así mismo, los SCFA han evidenciado una disminución de la inflamación por medio de la acción directa en las microglías y la regulación de la plasticidad sináptica, a través de la activación de cascadas de señalización mediadas por sus receptores (47-48). La desregulación de esta activación puede provocar

una respuesta exagerada con inflamación y activación del sistema nervioso simpático a través de las neuronas ganglionares, influyendo también en el comportamiento, en la producción de neurotransmisores y en la señalización neuronal (49–50). Esta desregulación se caracteriza por estrés oxidativo, depleción de glutatión y perfiles de fosfolípidos y acilcarnitina alterados (51).

En el año 2018, un estudio preclínico evaluó si los ácidos grasos de cadena corta podrían contrarrestar los efectos del estrés crónico, a través de suplementación oral de acetato, propionato y butirato en modelos murinos. Se encontró disminución de las alteraciones del comportamiento en la búsqueda de recompensa y de la capacidad de respuesta a desencadenantes agudos, asociados a disminución de la permeabilidad intestinal y, adicionalmente, se exhibieron efectos antidepresivos (52). En estudios realizados en humanos, se ha documentado que el contenido de ácidos grasos de cadena corta en el suero de pacientes que experimentan un primer episodio de depresión es significativamente mayor en comparación con el grupo control, además, se ha observado que este contenido muestra una correlación positiva con las puntuaciones en escalas de ansiedad, sugiriendo una relación directa entre los niveles de estos ácidos y el aumento de los síntomas ansiosos (53). Asimismo, se ha descrito que las alteraciones en los niveles de estos ácidos grasos están asociadas tanto con síntomas depresivos como con problemas gastrointestinales en adultos jóvenes, lo que refuerza la conexión entre el eje intestino-cerebro y las manifestaciones psiquiátricas. Estos hallazgos destacan a los *SCFA*, no solo como actores clave en las alteraciones conductuales y afectivas vinculadas a la disbiosis intestinal, sino también como posibles blancos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de trastornos afectivos y gastrointestinales asociados (54–55).

Es importante considerar que la relación entre el intestino y el cerebro es bidireccional y es así como la disbiosis se ha relacionado con los mecanismos neurobiológicos de depresión y ansiedad a través de las vías vagal y circulatoria, los cambios neurológicos asociados al estrés propio de estas condiciones activan mecanismos centrales que agravan el contexto de la microbiota intestinal o incluso, generan la disbiosis (56–57). En el estado de estrés crónico, la activación del eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA) genera la síntesis y secreción de cortisol,

el cual aumenta sus niveles, pero presenta una respuesta atenuada, lo que resulta en una falla para amortiguar la respuesta inflamatoria. La sola percepción del estrés estimula el hipotálamo para secretar hormonas liberadoras que actúan sobre la adenohipófisis para promover la secreción de hormona adrenocorticotrópica, que a su vez actúa sobre la corteza suprarrenal para iniciar la síntesis y liberación de hormonas glucocorticoides. Se ha descrito que la activación del eje HHA, la activación alterada del sistema vagal y la activación de una respuesta inmune con liberación de citocinas como $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ e $IL-4$ son factores determinantes en la disbiosis inducida desde mecanismos centrales (58).

Conclusiones

Los procesos de disbiosis han sido descritos en el contexto de la depresión y la ansiedad, teniendo como punto vinculante el eje cerebro-intestino y las dos vías fundamentales para la diseminación de factores relacionados: la vía vagal y la vía circulatoria, esta última secundaria a un incremento en la permeabilidad intestinal.

Los diferentes hallazgos sugieren que la alteración de la composición de la microbiota intestinal juega un rol importante en las alteraciones características de estas entidades clínicas, a través de mecanismos neuroinflamatorios, autonómicos y de plasticidad neuronal. Las moléculas que parecen estar más asociadas a los cambios reportados son el lipopolisacárido y los ácidos grasos de cadena corta que, al mostrar variaciones, pueden influir sobre el contexto local intestinal y sobre el sistema nervioso central, generando cambios a distancia. Estos metabolitos y la comprensión de los mecanismos en los cuales se encuentran involucrados podrían constituir un punto de partida para el diseño de nuevas terapéuticas en los contextos de trastornos del afecto.

Contribución de los autores. Juan José Jaramillo Zafra: curación de los datos, investigación, metodología, visualización, análisis formal, escritura (borrador original); Marah Sophie Sabine Kransel: curación de los datos, investigación, metodología, análisis formal, administración del proyecto, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Isabella Osorio Diago: curación de los datos, investigación, metodología, análisis formal, escritura (borrador

original); Lina Vanessa Becerra Hernández: curación de los datos, investigación, metodología, visualización, conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Conflictos de interés. Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en relación con este artículo.

Financiación. Los autores declaran que no se recibió financiación para la realización de este artículo.

Implicaciones éticas. Los autores declaran que este artículo no presenta implicaciones éticas en su metodología o resultados que el lector deba considerar.

Referencias

1. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–12. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
2. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021;83:101943. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
3. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut microbiota in anxiety and depression: unveiling the relationships and management options. *Pharmaceuticals.* 2023;16(4):565. <https://doi.org/10.3390/ph16040565>
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM–5. 5.a ed. Estados Unidos: APA; 2014.
5. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive–like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism. *Mol Psychiatry.* 2016;21:786–96. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
6. Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota–diet–inflammation triad in depression. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30(5):369–77. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000350>
7. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018;392(10161):2299–312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2)
8. World Health Organization. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level [internet]. Ginebra, Suiza: WHO; 2011 [citado 2023 jun. 5]. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_9-en.pdf
9. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling–up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(5):415–24. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30024-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30024-4)
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de salud mental depresión subdirección de enfermedades no transmisibles [internet]. Bogotá, Colombia: Minsalud; 2017. [citado 2023 jun. 5]. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/boletin-depresion-marzo-2017.pdf>
11. World Health Organization. Mental disorders [internet]. Ginebra, Suiza: WHO; 2022. [citado 2023 jun. 5]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
12. Simon NM. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(supl. 2):10–4. <https://doi.org/10.4088/jcp.s.7002.02>
13. Kelly JR, Keane VO, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Mood and microbes: gut–to–brain communication in depression. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(3):389–405. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.006>
14. Kelly JR, Borre Y, O’ Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression–associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
15. ESNM – European Society of Neurogastroenterology and Motility – ESNM [internet]. Viena, Austria: ESNM; 2023 [citado 2023 jun. 5]. <https://www.esnm.eu>
16. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the Microbiota–gut–brain axis. *Front Neurosci.* 2018;12:49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>

17. Agostoni E, Chinnock JE, de Burgh Daly M, Murray JG. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol.* 1957;135(1):182–205. <https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.1957.sp005703>
18. Powley TL, Spaulding RA, Haglof SA. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *J Comp Neurol.* 2011;519(4):644–60. <https://doi.org/10.1002/cne.22541>
19. Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav.* 2007;92(1–2):256–62. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.017>
20. Lal S, Kirkup AJ, Brunnsden AM, Thompson DG, Grundy D. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(4):G907–15. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.4.g907>
21. Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RPA. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun.* 2008;22(3):354–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009>
22. Hosoi T, Okuma Y, Matsuda T, Nomura Y. Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion. *Auton Neurosci.* 2005;120(1–2):104–7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2004.11.012>
23. Goehler LE, Gaykema RPA, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun.* 2005;19(4):334–44. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.09.002>
24. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology.* 2010;139(6):2102–2112.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.063>
25. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
26. Bluthé RM, Walter V, Parnet P, Layé S, Lestage J, Verrier D, et al. Lipopolysaccharide induces sickness behavior in rats via a vagal-mediated mechanism. *C R Acad Sci III.* 1994;317(6):499–503.
27. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1132–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
28. Tan C, Yan Q, Ma Y, Fang J, Yang Y. Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota–gut brain axis. *Front Neurol.* 2022;13:1015175. <https://doi.org/10.3389%2Ffneur.2022.1015175>
29. Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord.* 2020;266:429–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.124>
30. Capuco A, Urits I, Hasoon J, Chun R, Gerald B, Wang JK, et al. Current perspectives on gut microbiome dysbiosis and depression. *Adv Ther.* 2020;37(4):1328–46. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01272-7>
31. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(5):479–97. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x>
32. Gill N, Wlodarska M, Finlay BB. Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection: Barriers to enteric infection. *Cell Microbiol.* 2011;13(5):660–9. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01578.x>
33. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* 2018;50(8):1–9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
34. Dicksved J, Schreiber O, Willing B, Petersson J, Rang S, Phillipson M, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains a functional mucosal barrier during DSS treatment despite mucus layer dysfunction. *PLoS One.* 2012;7(9):e46399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046399>
35. Allam–Ndoul B, Castonguay–Paradis S, Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans–epithelial permeability. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6402. <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>
36. Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut.* 2018;67(8):1555–7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314759>
37. Iordache MM, Tociu C, Aschie M, Dumitru A, Manea M, Cozaru GC, et al. Intestinal permeability and depression in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2022;11(17):5121. <https://doi.org/10.3390/jcm11175121>
38. Gaus OV, Livzan MA. Zonulin levels are associated with cortisol, dopamine, and serotonin levels in irritable bowel syndrome. *Exp Clin Gastroenterol.* 2023;4:37–48. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-37-48>

39. Verma A, Inslicht SS, Bhargava A. Gut–Brain axis: role of microbiome, metabolomics, hormones, and stress in mental health disorders. *Cells*. 2024;13(17):1436. <https://doi.org/10.3390/cells13171436>
40. Mhanna A, Martini N, Hmaydoosh G, Hamwi G, Jarjanazi M, Zaifah G, et al. The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: a narrative review. *Medicine*. 2024;103(5):e37114. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037114>
41. Abreu MT. Toll–like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(2):131–44. <https://doi.org/10.1038/nri2707>
42. Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. High fat diet–induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One*. 2012;7(10):e47713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047713>
43. Maes M, Twisk FNM, Kubera M, Ringel K, Leunis JC, Geffard M. Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell–mediated immunity in chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*. 2012;136(3):909–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.010>
44. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
45. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short–chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(1):67–72. <https://doi.org/10.1079/pns2002207>
46. Roshchina VV. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. En: Lyte M, Free–stone PPE, editores. *Microbial Endocrinology*. Nueva York, Estados Unidos: Springer New York; 2010. p. 17–52.
47. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965–77. <https://doi.org/10.1038/nnn.4030>
48. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin–mediated fat accumulation via the short–chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829. <https://doi.org/10.1038/ncomms2852>
49. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The orphan G protein–coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem*. 2003;278(13):11312–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.m211609200>
50. Frost G, Sleeth ML, Sahuri–Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short–chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5(1):3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
51. Macfabe DF. Short–chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23. <https://doi.org/10.3402/mehd.v23i0.19260>
52. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O’Sullivan O, et al. Short–chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress–induced brain–gut axis alterations. *J Physiol*. 2018;596(20):4923–44. <https://doi.org/10.1113/jp276431>
53. Yu S, Wang L, Jing X, Wang Y, An C. Features of gut microbiota and short–chain fatty acids in patients with first–episode depression and their relationship with the clinical symptoms. *Front Psychol*. 2023;14:1088268. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1088268>
54. Archana, Gupta AK, Noumani A, Panday DK, Zaidi F, Sahu GK, et al. Gut microbiota derived short–chain fatty acids in physiology and pathology: An update. *Cell Biochem Funct*. 2024;42(7):e4108. <https://doi.org/10.1002/cbf.4108>
55. Gupta S, Dinesh S, Sharma S. Bridging the mind and gut: uncovering the intricacies of neurotransmitters, neuropeptides, and their influence on neuropsychiatric disorders. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2024;24(1):2–21. <https://doi.org/10.2174/0118715249271548231115071021>
56. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered composition of gut microbiota in depression: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2020;11:541. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00541>
57. Cooke MB, Catchlove S, Tooley KL. Examining the influence of the human gut microbiota on cognition and stress: a systematic review of the literature. *Nutrients*. 2022;14(21):4623. <https://doi.org/10.3390/n14214623>
58. Santos J, Benjamin M, Yang PC, Prior T, Perdue MH. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: role of mast cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(6):G847–54. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.6.g847>