

Microbiota intestinal y su relación con la salud mental. Una revisión narrativa Gut microbiota and its relationship with mental health. A narrative review

Yaneth Citlali Orbe-Orihuela ^a; José; Ángel Hernández Mariano ^b; Ana Cristina Castañeda Márquez ^c; Alejandro Alvarado Delgado ^d.

Abstract:

In recent decades the prevalence of mental disorders has increased globally. Although there have also been advances in pharmacological therapies, the prevention and management of this type of disease continue to be a challenge for public health. Emerging evidence suggests that the gut microbiota exerts considerable influence on human neurophysiology so interactions between gut microbiology and host regulatory systems have now been implicated in both the development of psychiatric conditions and the efficacy of many common therapies. It is imperative that health personnel who have direct contact with people suffering from mental health problems know the effect of dysbiosis in the gut microbiota on the development of mental illnesses, as well as the underlying mechanism of said relationship, to undertake strategies for its treatment and prevention. For this reason, this manuscript presents a narrative review of the experimental and epidemiological evidence that links the intestinal microbiota with the presence of anxiety, depression, obsessive-compulsive disorder, autism spectrum disorder, and dementia.

Keywords:

Gut microbiota; mental health, psychiatric disorders, depression, anxiety, autism, dementia, probiotics

Resumen:

En las últimas décadas la prevalencia de los trastornos mentales ha incrementado de manera global. A pesar de que también han existido avances en las terapias farmacológicas, la prevención y el manejo de este tipo de enfermedades continúan siendo un reto para la salud pública. Diversa evidencia sugiere que la microbiota intestinal ejerce una influencia considerable en la neurofisiología humana por lo que las interacciones entre la microbiología intestinal y los diversos procesos metabólicos y fisiológicos del huésped ahora se han implicado tanto en el desarrollo de afecciones psiquiátricas como en la eficacia de muchas terapias comunes. Es imperativo que el personal de salud que tienen un trato directo con personas que padecen problemas de salud mental, conozcan el efecto de la disbiosis de la microbiota intestinal sobre el desarrollo de enfermedades mentales, así como el mecanismo subyacente de dicha relación, para poder emprender estrategias para su tratamiento y prevención. Por tal motivo, este manuscrito presenta una revisión narrativa sobre la evidencia experimental y epidemiológica que vincula al microbiota intestinal con la presencia de ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del espectro autista y demencia.

Palabras Clave:

Microbiota intestinal; salud mental, trastornos psiquiátricos, depresión, ansiedad, autismo, demencia, probióticos

^a Instituto Nacional de Salud Pública; Morelos; México; <https://orcid.org/0000-0001-7397-9019>. Email: yaneth.orbe@insp.mx

^b Autor de Correspondencia, División de Investigación. Hospital Juárez de México, <https://orcid.org/0000-0003-0339-5610>, Email: j_a_hm@hotmail.com

^c Instituto de Investigación Científica. Universidad Juárez del Estado de Durango; <https://orcid.org/0000-0001-6948-5892>. Email: cristy_acm@hotmail.com

^d Instituto Nacional de Salud Pública; Morelos; México; <https://orcid.org/0000-0003-2348-379X>. email: adelgado@insp.mx

Introducción

La microbiota intestinal (MI) es una comunidad compleja de virus, hongos, archaeas, virus y bacterias, (siendo estas últimas las que se encuentran en mayor abundancia) que viven juntos en un estado simbiótico dentro del tracto gastrointestinal humano. Se estima que su composición corresponde a 100 trillones de microorganismo, dicha cifra es 10 veces más que la cantidad total del número de células humanas [1]. Las especies más abundantes que se encuentran en el intestino pertenecen a los filos Firmicutes (principalmente bacterias pertenecientes a los géneros bacterianos *Clostridium* y *Lactobacillus*) y los filos Bacteroidetes (particularmente *Bacteroides* y *Prevotella*). La MI desempeña funciones esenciales como el metabolismo energético, la síntesis de nutrimentos, como la homeostasis entre poblaciones bacterianas y la regulación del sistema inmune [2]. Sin embargo, el desequilibrio en las comunidades bacterianas conocido como disbiosis afecta las funciones de la microbiota y por ende impacta negativamente en la salud del huésped [3]; por lo que, se ha asociado con diferentes tipos de cánceres [4], enfermedades gastrointestinales [1], alteraciones en el sistema inmune [5], diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico [6]. Bajo este contexto, también existen datos que muestran las interacciones que la MI mantiene con el sistema nervioso [7], por lo tanto, el estudio del llamado eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC), se ha posicionado como una línea de investigación que a la fecha continúa reportando información valiosa para la comprensión de los fenómenos cerebrales y del comportamiento humano.

Estudios en animales de experimentación han sugerido la importancia de la MI en la modulación de la barrera hematoencefálica, en el desarrollo del sistema central serotoninérgico, la neurogénesis del hipocampo y la función basal de la amígdala (8). Asimismo, se ha descubierto que participa en la síntesis de neurotransmisores como el ácido gamma aminobutírico (GABA), acetilcolina, serotonina y norepinefrina (9); además a través de la regulación de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) participa en el desarrollo del sistema glial cerebral.

Durante la última década, las alteraciones en la salud mental se han posicionado como un importante problema de salud pública debido a su magnitud y trascendencia. Estimaciones sugieren que a nivel mundial más de 970 millones de persona padecen algún trastorno mental. Es imperativo que el personal de salud conozca el efecto de la disbiosis intestinal sobre el desarrollo de enfermedades mentales, así como el mecanismo de dicha relación, para poder emprender estrategias para su tratamiento y prevención.

Por tal motivo, este manuscrito presenta una revisión narrativa sobre la evidencia experimental y epidemiológica que vincula a la MI con la presencia de ansiedad, depresión y trastorno del espectro autista.

Métodos

El presente estudio se trata de una revisión narrativa de la literatura, para lo cual se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Pubmed y Web of Science. La selección de los estudios preliminares se realizó empleando un algoritmo de búsqueda que incluyó los siguientes términos “microbiota”, “gut microbiota”, “microbiome”, “mental health”, “depression”, “anxiety” “autism specter disorder”. Se consideraron todos los estudios publicados entre los años 2018 y 2023 (hasta el 01 de Julio del 2023). Los títulos y resúmenes de los estudios identificados se examinaron de manera independiente por dos de los autores para determinar su relevancia para el presente manuscrito. Posteriormente, los autores evaluaron el texto completo de los estudios potencialmente relevantes.

Eje Microbiota-Intestino-Cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) se refiere a la red de conexiones que comunican de manera bidireccional al sistema nervioso con el MI. Este eje puede influir en el cerebro y tener un profundo impacto en el estado de ánimo y el comportamiento de las personas. Las vías de comunicación subyacentes en este eje incluyen procesos inmunes e inflamatorias, neurotransmisores, subproductos microbianos, y mecanismos de señalización neuroendocrina y enteroendocrina [8].

a) *Inflamación y procesos inmunitarios*

Existe un estado inflamatorio de reposo saludable en el que la MI estimulan la liberación de citocinas y quimiocinas que permiten la homeostasis de las poblaciones bacterianas en el intestino y de los procesos metabólicos [9]. En el epitelio intestinal lo constituyen glucoproteínas de mucina, defensinas y otros péptidos antibacterianos [29]. A su vez los enterocitos tienen receptores inmunitarios innatos y liberan quimiocinas y citocinas, que pueden influir en las células inmunitarias locales [10].

b) *Neurotransmisores*

Se ha demostrado que las bacterias de la MI pueden producir diferentes neurotransmisores, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el cual es producido por

bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* [11]. GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso, y la disfunción del sistema GABAérgico está implicada en la fisiopatología de varios padecimientos en salud mental entre los que destacan la ansiedad y la depresión [8].

Además, existe evidencia de que diferentes conjuntos de bacterias participan en el metabolismo del triptófano, esto es de gran relevancia considerando que el triptófano favorece la síntesis de serotonina y, esta última es un neurotransmisor clave involucrado en varios trastornos psiquiátricos [12].

c) Subproductos microbianos

Las bacterias que se encuentran dentro de la MI son capaces de secretar bacteriocinas, ácidos biliares, colina y metabolizar ácidos grasos de cadena corta [13]. Las bacteriocinas son agentes antimicrobianos diseñados para inhibir el crecimiento de otras bacterias, mientras que los ácidos biliares ayudan en la absorción de lípidos e influyen en la regulación de la población bacteriana en el intestino delgado [14]. La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, el propionato y el acetato, se deriva de la fermentación de polisacáridos provenientes de la dieta, al inducir la síntesis de compuestos neuroactivos como neurotransmisores [15]. Por lo que, se ha descrito que los AGCC desempeñan un papel en los trastornos neurológicos y psiquiátricos [8].

d) Señalización neuroendocrina y enteroendocrina.

El MI también puede comunicarse con el sistema nervioso central (SNC) a través de células endocrinas intestinales. Dentro del intestino hay células sensoriales, conocidas como células enteroendocrinas (CEE). La CEE puede coordinar cambios en el contenido luminal de nutrientes intestinales a través de adaptaciones metabólicas y de comportamiento. Cuando las CEE se exponen a carbohidratos, triglicéridos y proteínas lumbales, expresan su contenido intracelular, lo que influye en las funciones gastrointestinales [16,17] La CEE puede detectar señales de la MI a través de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), los cuales desempeñan un papel importante en la detección del contenido bacteriano luminal y de productos que pueden regular la motilidad gastrointestinal, la secreción y la ingesta de alimentos [17].

Asimismo, la MI puede influir en la CEE para que libere neuropéptidos y hormonas, como la grelina, la gastrina, la orexina, la galanina, la colecistoquinina, la leptina y el neuropéptido Y, que pueden influir en la comunicación neuronal periférica e influir en el comportamiento [17].

Existe evidencia que muestra que ciertas bacterias intestinales pueden generar entradas interoceptivas subliminales que influyen en la formación de la memoria, la excitación emocional y los comportamientos afectivos al actuar sobre la ínsula humana, la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal y la amígdala [18].

Microbiota intestinal y problemas de salud mental

a) Ansiedad

La ansiedad puede definirse como aprensión, tensión o inquietud que surge de la anticipación de un peligro, que puede ser interno o externo. La ansiedad pasa a ser un proceso patológico cuando hay una sobreestimación de una amenaza percibida o una evaluación errónea del peligro de una situación que conduce a una respuesta excesiva e inapropiada [22]. Estimaciones sugieren que, en el mundo hay aproximadamente 301 millones de personas con dicha condición [23].

La ansiedad, al igual que otras afecciones de salud mental, puede alterar la función gastrointestinal, incluida la motilidad del colon; estos factores pueden producir disbiosis en la microbiota intestinal (MI) del huésped [18,24]. Un estudio experimental mostró que los roedores sometidos de manera prolongada a diversos factores estresantes presentaron una reducción significativa del género *Bacteroides* y un aumento en el género *Clostridium* [25]. Otro estudio en modelos animales mostró que el trasplante de microbiota fecal de ratones con diferentes niveles de ansiedad hacia ratones que no estuvieron expuestos a factores estresantes ocasionó en estos últimos alteraciones en la química cerebral y cambios en su comportamiento [26].

La evidencia en seres humanos mantiene consistencia con los datos experimentales, ya que en un estudio en el que se analizó la microbiota intestinal de pacientes diagnosticados con trastorno de ansiedad generalizada se observó una menor prevalencia de ocho géneros en comparación con los controles sanos (HC): *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Lachnospira*, *Butyricoccus*, *Sutterella*, *Bacteroidetes*, *Ruminococcus gnavus* y *Fusobacterium* [32]. Existe consenso respecto a los estudios realizados en ratones, sin embargo, en humanos, a diferencia de los ratones, se ha observado una menor prevalencia de *Ruminococcus*. Los cambios en la MI también pueden influir en diversos metabolitos intestinales, como la fenilalanina, la tirosina y el triptófano, que son importantes para el metabolismo del neurotransmisor serotonina el cual que está vinculado a varios problemas en el estado del ánimo [27].

Por otra parte, los hallazgos de un ensayo clínico mostraron que en el grupo de personas a las que se les administró de forma combinada ansiolíticos con probióticos que contenían *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus acidophilus*, tuvieron una reducción significativa mayor en los niveles de ansiedad (medida con la Escala Hamilton) en comparación con aquellos que sólo recibieron ansiolíticos [28]

b) Depresión

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que provoca un sentimiento persistente de tristeza y pérdida del interés por las actividades que antes el individuo disfrutaba [29]. Se estima que a nivel mundial más de 280 millones de personas padecen esta condición, por lo que es uno de los problemas de salud mental de mayor prevalencia [30].

La depresión es un proceso multifactorial cuya probabilidad de aparición depende de un amplio grupo de factores de riesgo. El déficit funcional de neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina en las regiones límbicas del cerebro ha sido uno de los factores mayormente documentados en la etiología de este problema [29]. Dado que la MI puede modular los niveles de diversos neurotransmisores como la serotonina, resulta plausible pensar que la disbiosis de la MI puede estar vinculada con la depresión.

Estudios en modelos animales han mostrado que la MI intestinal puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la depresión. En un estudio reciente, se observó que un grupo de roedores mostró comportamientos depresivos tras recibir mediante sonda orogástrica cepas de *Mycobacterium neoaurum*, las cuales habían sido obtenidas de las heces de pacientes masculinos con diagnóstico de depresión. En otro estudio realizado en roedores se encontró que la ingesta de ciertos probióticos produjo efectos parecidos a los de los antidepressivos, independientemente del tipo de dieta que recibieron los roedores [31].

Estudios en seres humanos, parecen apoyar la evidencia reportada en las investigaciones experimentales. Diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con depresión presentan disbiosis de la MI en comparación con controles sanos [32]. Particularmente se ha observado una mayor abundancia de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Bacteroidetes* con niveles reducidos de *Firmicutes* en sujetos con dicha condición. Un factor importante que podría alterar el microbioma intestinal y,

por tanto, tener un papel en el desarrollo de la depresión, es la dieta [6]. En un estudio transversal, se observó que la gravedad de los síntomas depresivos se correlacionó inversamente con la ingesta de folato y vitamina B12 [33]. En un estudio realizado en un grupo de personas con trastorno depresivo mayor, se observó una disminución significativa en la frecuencia e intensidad de los síntomas depresivos, tras modificar sus hábitos alimentarios por una dieta mediterránea. Los principales grupos de alimentos de la dieta mediterránea, a saber, verduras, frutas y legumbres, están relacionados con altas cantidades de bacterias que tienen propiedades antiinflamatorias [34]. De forma consistente con los datos anteriores, un ensayo clínico realizado en pacientes con depresión mostró que el grupo que recibió suplementación con probióticos que contenían cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum*, tuvieron una reducción significativa en la sintomatología depresiva (medido con el Inventario de depresión de Beck) en comparación con aquellos que recibieron placebo [35].

c) Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por pensamientos intrusivos recurrentes y la realización de comportamientos rituales que se llevan a cabo para aliviar la angustia asociada. Los neurotransmisores involucrados en el TOC incluyen la serotonina, la dopamina y la glutamina [36]. En estudios con animales de experimentación, ciertas bacterias intestinales pueden comunicarse con el cerebro influyendo en los niveles de varios neurotransmisores, alterando el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y estimulando la producción de citoquinas [37]. Hay evidencia que sugiere que las citoquinas pueden desempeñar un papel en la patogénesis del TOC y dado que la MI puede influir en la inflamación y la producción de citoquinas, parece plausible que el microbiota intestinal esté relacionado al TOC [38]. Un estudio demostró que los ratones inyectados con RU24969 (un agonista del receptor 5-HT_{1A}/1B conocido por inducir un comportamiento similar al TOC) y tratados previamente con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*, tuvieron una reducción significativa en el comportamiento similar al TOC [39].

En seres humanos se ha observado que el consumo de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* durante 30 días ayudaron a reducir los síntomas del TOC medido mediante la lista de verificación de Hopkins [40].

d) Trastornos del espectro autista

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de discapacidades del neurodesarrollo caracterizada por deficiencias en las habilidades de interacción y comunicación social. Las personas que los padecen suelen presentar patrones de comportamiento repetitivos y restrictivos; sin embargo, el espectro incluye una amplia gama de síntomas y gravedad [41].

A la fecha se desconocen las causas precisas del TEA [42]; sin embargo, ha sido ampliamente documentado que las personas con TEA presentan una alta frecuencia de trastornos digestivos entre los que destacan entre los que destacan el estreñimiento, vómitos, trastornos de alimentación, diarrea y enfermedad por reflujo gastroesofágico [43]. Las alteraciones gastrointestinales conducen cambios en el microbiota intestinal normal del huésped [9]. Un estudio llevado a cabo en una muestra de niños de dos a cuatro años con TEA, encontró un aumento en la proporción de *Bacteroidetes*, y evidenció un incremento en la proporción de *Proteobacterias* y una disminución de *Actinobacterias* [44]. Otro estudio realizado en también en niños mostró que aquellos con TEA tenían una disminución significativa de la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* y una elevación de la cantidad de *Lactobacillus spp* comparados con niños sin dicha patología [45].

e) Demencia

La demencia es una condición que afecta diferentes dominios de la cognición y la capacidad para realizar las actividades cotidianas. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y puede representar entre un 60% y un 70% de los casos [46]. Un factor detonante de la demencia ampliamente documentado el cerebro, en diversos estudios se han observado niveles elevados de proteínas neuro inflamatorias (como la proteína amiloide y tau) en pacientes con demencia [47]. En estudios en animales se ha observado que la disbiosis de la MI se asocia con la progresión de la demencia de Alzheimer [48]. Los estudios en humanos han demostrado una disminución de *Firmicutes* y *Bifidobacterium* junto con un aumento de *Bacteroidetes* en las heces de pacientes con Alzheimer [49]. Al examinar el tejido cerebral de pacientes con Alzheimer, se ha observado presencia de *Escherichia coli* con placas amiloides, lo que sugiere el papel de la disbiosis intestinal en la patogénesis del amiloide [48]. Uno de los mecanismos propuestos es que la permeabilidad intestinal permite la translocación de LPS de las bacterias gramnegativas, lo que provoca neuro inflamación [49].

Probióticos y salud mental

Los probióticos son organismo vivos no patógenos, estos microorganismos tienen sinergia con la MI y contribuyen

en el restablecimiento de las comunidades bacterianas y sus funciones.

En la actualidad ha aumentado el consumo de suplementos alimenticios con probióticos como medida preventiva no solo para procesos patológicos gastrointestinales, también como una posible herramienta para abordar los desórdenes mentales.

Se observó en pacientes que tenían depresión leve a moderada una disminución de la puntuación de Beck en aquellos que recibieron probióticos (*Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium*) con una concentración de 10×10^9 en comparación con los pacientes que tomaron prebióticos y placebo [50]. Así mismo un ensayo clínico mostró que los pacientes que se les asignó *Bifidobacterium longum* mostró una disminución de más de dos puntos en sus puntuaciones de depresión y ansiedad comparado con el grupo que recibió placebo [51].

Conclusiones

Esta revisión se presentó la evidencia experimental y epidemiológica sobre la relación entre la MI con cuatro enfermedades psiquiátricas (i.e., ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, autismo y demencia), sugiriendo que la disbiosis en la composición de la MI contribuye a los problemas de salud mental. Los microorganismos de la MI participan en la producción de neurotransmisores que se encuentran en el cerebro humano, lo que influye en la neuroquímica cerebral y también en los trastornos cerebrales, incluidos los cognitivos, del estado de ánimo y del comportamiento. Con base a estos datos se puede concluir que el consumo de probióticos, así como ingesta de alimentos que favorecen el equilibrio de la MI (como las legumbres, frutas y verduras) podrían emplearse como estrategias costo efectivas que ayuden a prevenir los problemas de salud mental en la población. El trasplante de MI y el uso de probióticos también podrían coadyuvar en el tratamiento de diversos trastornos mentales; sin embargo, debido a que la mayor parte de los datos proviene de estudios en modelos animales aún se necesitan estudios en seres humanos como ensayos clínicos que permitan establecer la seguridad y potencial efecto de dichas intervenciones.

Referencias

- [1] Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7618. doi:10.3390/ijerph17207618
- [2] de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022;71(5):1020-1032. doi:10.1136/gutjnl-2021-326789
- [3] Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp Suppl* 2012. 2018;109:459-476. doi:10.1007/978-3-319-74932-7_13
- [4] Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*. 2019;11(1):38. doi:10.3390/cancers11010038

- [5] Liu Y, Wang J, Wu C. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Front Nutr.* 2021;8:634897. doi:10.3389/fnut.2021.634897
- [6] Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(7):808-816. doi:10.1097/CM9.0000000000000696
- [7] Andrioaie IM, Duhaniuc A, Nastase EV, et al. The Role of the Gut Microbiome in Psychiatric Disorders. *Microorganisms.* 2022;10(12):2436. doi:10.3390/microorganisms10122436
- [8] Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Ann Med.* 52(8):423-443. doi:10.1080/07853890.2020.1808239
- [9] Meaddough E, Abenavoli L, Sarasua S, Boccuto L. Genetic and environmental factors influencing the interaction between the gut microbiota and the human host: implications for gastrointestinal disorders and treatment approaches. *Minerva Gastroenterol.* 2021;67(4):369-376. doi:10.23736/S2724-5985.21.02927-2
- [10] Royet J, Gupta D, Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins: modulators of the microbiome and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(12):837-851. doi:10.1038/nri3089
- [11] Saraf MK, Piccolo BD, Bowlin AK, et al. Formula diet driven microbiota shifts tryptophan metabolism from serotonin to tryptamine in neonatal porcine colon. *Microbiome.* 2017;5(1):77. doi:10.1186/s40168-017-0297-z
- [12] Kaur H, Bose C, Mande SS. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Front Neurosci.* 2019;13:1365. doi:10.3389/fnins.2019.01365
- [13] Rea K, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology.* 2020;79(1):50-62. doi:10.1159/000504495
- [14] Russell WR, Hoyles L, Flint HJ, Dumas ME. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(3):246-254. doi:10.1016/j.mib.2013.07.002
- [15] Cummings JH, Macfarlane GT. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21(6):357-365. doi:10.1177/0148607197021006357
- [16] Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(6):928-934. doi:10.1016/j.coph.2013.09.002
- [17] Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:277-299. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105439
- [18] Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(8):453-466. doi:10.1038/nrn3071
- [19] Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauredó G, Pedro-Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 2018;30(6):271-279. doi:10.1016/j.arteri.2018.03.004
- [20] Proceedings of the International Symposium on Probiotics and Prebiotics. Kiel, Germany, June 11-12, 1998. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):361S-498S. doi:10.1093/ajcn/73.2.361s
- [21] Rondon L, Añez Zavala M, Salvatierra Hidalgo A, Meneses Barrios RT, Heredia Rodriguez MT. Probióticos: generalidades. *Arch Venez Pueric Pediatría.* 2015;78(4):123-128.
- [22] Dean E. Anxiety. *Nurs Stand R Coll Nurs G B 1987.* 2016;30(46):15. doi:10.7748/ns.30.46.15.s17
- [23] Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales. Published 2022. Accessed September 12, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- [24] O'Malley D, Julio-Pieper M, Gibney SM, Dinan TG, Cryan JF. Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety and depression-like behaviour. *Stress Amst Neth.* 2010;13(2):114-122. doi:10.3109/10253890903067418
- [25] Jin X, Zhang Y, Celniker SE, et al. Gut microbiome partially mediates and coordinates the effects of genetics on anxiety-like behavior in Collaborative Cross mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):270. doi:10.1038/s41598-020-79538-x
- [26] Collins SM, Kassar Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(3):240-245. doi:10.1016/j.mib.2013.06.004
- [27] El Aidy S, Ramsteijn AS, Dini-Andreote F, et al. Serotonin Transporter Genotype Modulates the Gut Microbiota Composition in Young Rats, an Effect Augmented by Early Life Stress. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:222. doi:10.3389/fncel.2017.00222
- [28] Eskandarzadeh S, Effatpanah M, Khosravi-Darani K, et al. Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2021;24(2):102-108. doi:10.1080/1028415X.2019.1598669
- [29] Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
- [30] Organización Mundial de la Salud. Depresión. Accessed September 12, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [31] Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109-118. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.07.019
- [32] Bastiaansen TFS, Cusotto S, Claesson MJ, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2020;28(1):26-39. doi:10.1097/HRP.0000000000000243
- [33] Jaacks LM, Yadav S, Panuwet P, et al. Metabolite of the pesticide DDT and incident type 2 diabetes in urban India. *Environ Int.* 2019;133:105089. doi:10.1016/j.envint.2019.105089
- [34] Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890. doi:10.3389/fmicb.2018.00890
- [35] Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2016;32(3):315-320. doi:10.1016/j.nut.2015.09.003
- [36] Brock H, Hany M. Obsessive-Compulsive Disorder. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 12, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553162/>
- [37] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264-276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047
- [38] Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, Kalmady S, Cherian A, Yc JR. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2015;229(3):949-952. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.009
- [39] Katak PA, Bobrow DN, Nyby JG. Obsessive-compulsive-like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG). *Behav Pharmacol.* 2014;25(1):71-79. doi:10.1097/FBP.0000000000000013
- [40] Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes.* 2011;2(4):256-261. doi:10.4161/gmic.2.4.16108
- [41] Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(3):525-535. doi:10.1016/j.pcl.2020.02.007

- [42] Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9438. doi:10.1097/MD.00000000000009438
- [43] Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29(3):501-513. doi:10.1016/j.chc.2020.02.005
- [44] Li Q, Han Y, Dy A. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:120.
- [45] Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015;138:179-187.
- [46] Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161-1169. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022
- [47] Rogers J, Shen Y. A perspective on inflammation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;924:132-135. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05571.x
- [48] Wu SC, Cao ZS, Chang KM, Juang JL. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nat Commun*. 2017;8(1):24. doi:10.1038/s41467-017-00040-6
- [49] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):13537. doi:10.1038/s41598-017-13601-y
- [50] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38(2):522-528. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.
- [51] into-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153(2):448-459.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003.