

# Microbiota intestinal, probióticos y salud mental

Revisión

## Resumen

*En los últimos años el mundo científico ha sido testigo de un aumento significativo de trabajos clínicos y preclínicos que vinculan la microbiota intestinal y la salud mental. Estudios recientes proponen una intrincada red de señalización que regula el eje microbiota-intestino-cerebro. Se sugiere que la comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro es bidireccional, establecida a través de mecanismos que involucran a los sistemas endócrino, nervioso, entérico e inmune. Este concepto emergente sugiere que la modulación de la microbiota intestinal puede contribuir con el desarrollo de nuevos tratamientos en patologías del sistema nervioso central. Una estrategia promisoría para modular la comunicación microbiota intestinal-cerebro, radica en el uso de probióticos (microorganismos vivos no patogénicos), que pueden conferir un beneficio al hospedador en el ámbito emocional o en su capacidad de soportar estímulos estresantes. Esta nueva área de estudio, que une disciplinas aparentemente distantes como la microbiología, endocrinología y neurociencias, abre un novedoso campo de investigación en salud mental.*

## Palabras clave

*microorganismos  
probióticos  
ansiedad  
depresión  
red bidireccional*

## Resumen

*There has been an significant increase in recent years of clinical and preclinical studies linking gut microbiota and mental health. Current studies propose a complex signaling network involving nervous, endocrine, enteric and immune systems as communication pathways between gut microbiota and the brain. This emerging concept of a microbiota-gut-brain bidirectional axis suggests that gut microbiota modulation may be an alternative strategy for developing novel treatments for central nervous system disorders. Accordingly, the use of probiotics (i. e. live non-pathogenic microorganisms) could provide a benefit to the host's emotional response or response to stress. This new area, linking microbiology, endocrinology and neuroscience, opens a challenging field in mental health research.*

## Key words

*microorganisms  
probiotics  
anxiety  
depression  
bidirectional web*

## Autores

### **Cecilia Scorza**

Doctora en Neurociencias. Profesora titular de Investigación, Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, IIBCE.

### **Claudia Piccini**

Doctora en Microbiología. Profesora asistente de Investigación, Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, IIBCE.

### **Pablo Zunino**

Doctor en Microbiología. Profesor titular de Investigación, Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, IIBCE.

Correspondencia:  
María Cecilia Scorza  
Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, IIBCE  
Departamento de Neurofarmacología Experimental  
Avenida Italia 3318,  
(+)598 2 487 16 16  
cscorza@iibce.edu.uy,  
scorzacecilia@gmail.com

## Introducción

La producción de conocimiento científico acerca de la microbiota intestinal (MI) y su influencia en la salud mental se ha incrementado significativamente en los últimos años. Estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre las enfermedades que afectan el intestino con trastornos psicosociales.<sup>1</sup> Desórdenes de depresión y ansiedad generalizada a menudo se asocian con alteraciones gastrointestinales.<sup>2</sup> En el primer estudio que demostró la capacidad de una bacteria intestinal para influir en el comportamiento, una baja dosis oral de *Campylobacter jejuni* fue capaz de inducir un comportamiento similar a la ansiedad en ratones.<sup>3</sup> Este nivel de comunicación simbiótica entre el hospedador y la microbiota y su mediación por una vía evolutiva de señalización intercelular compartida sugiere un monitoreo recíproco entre ambos.<sup>4</sup> Estas observaciones, y otras evidencias posteriores, impulsaron la consolidación del concepto que postula la existencia de un eje que conecta el intestino y el cerebro. Dicho concepto llevó a la definición de una nueva disciplina denominada “endocrinología microbiana”,<sup>5</sup> que involucra campos del conocimiento aparentemente distantes, tales como la Microbiología, la Endocrinología y la Neurociencia.<sup>6</sup> Este nuevo campo del conocimiento se basa en el estudio de la capacidad de los microorganismos para producir y reconocer sustancias neuroactivas que sintetizan los propios microorganismos o el hospedero, similares a las sintetizadas en el cerebro.<sup>7-10</sup> Hoy en día está ampliamente establecida la interacción entre la MI y el cerebro,<sup>11, 12</sup> la cual involucra mecanismos que interconectan el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), el sistema nervioso entérico y elementos de los sistemas neuroendócrino e inmune. Esta interrelación trajo además la consideración del desorden psiquiátrico como una enfermedad que requiere un abordaje integral sumado a que su etiología puede no estar directa o exclusivamente asociada al SNC. Además, podría ofrecer otras posibi-

lidades terapéuticas, cuya acción principal implica la modulación del funcionamiento del eje intestino-cerebro.

## Microbiota intestinal y su vinculación con la salud mental

La MI se define como el conjunto de microorganismos autóctonos que residen en el intestino en forma simbiótica con el hospedador. Posee alrededor de  $10^{14}$  microorganismos, cifra que representa al menos una cantidad similar al número de células en nuestro cuerpo. El microbioma, conjunto de los genes presentes en todas las células componentes de la microbiota, contiene una cantidad de genes no redundantes de 100 a 150 veces mayor que los genes que componen el genoma humano.<sup>13</sup> La MI está compuesta fundamentalmente por bacterias, y en menor proporción protozoos, arqueas y hongos. La microbiota bacteriana está compuesta por más de 1000 especies, incluidas en su mayoría por los filos Bacteroidetes (Gram negativos) y Firmicutes (Gram positivos) y en menor proporción por los filos Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia.<sup>14</sup> Las funciones asociadas a la MI estuvieron tradicionalmente asociadas a la digestión y absorción de nutrientes, al desarrollo de la inmunidad innata o adaptativa, a la regulación de la motilidad intestinal y al mantenimiento de la homeostasis intestinal.<sup>15, 16</sup> Sin embargo, en los últimos años se le ha adjudicado a la MI un papel relevante en salud mental, especialmente asociado a la modulación de respuestas comportamentales emocionales y de humor. De hecho, la disbiosis (perturbación de la estructura normal de la MI inducida por distintos factores) se ha asociado a trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, depresión mayor, autismo y trastornos de ansiedad, entre otros.<sup>17, 18</sup> Se postula que los factores estresantes de orden psicológico o físico pueden afectar la composición y la actividad metabólica de la MI, así como los cambios experimentales en

el microbioma intestinal pueden afectar el comportamiento emocional y los sistemas cerebrales relacionados.<sup>7, 18</sup>

## Mecanismos involucrados en la comunicación bidireccional microbiota intestinal-cerebro

Las bacterias intestinales son capaces de producir y suministrar grandes cantidades de sustancias neuroactivas, como la serotonina (5-HT) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que actúan sobre el eje intestino-cerebro.<sup>19, 20</sup> Estos neurotransmisores poseen un papel determinante, tanto en la fisiopatología de la depresión como en los trastornos de ansiedad. Se ha comprobado también la influencia de la microbiota sobre el metabolismo del triptófano, precursor de la 5-HT.<sup>21</sup> De esta manera las bacterias intestinales son moduladores importantes de los niveles de 5-HT y juegan un papel clave en la regulación de los procesos biológicos relacionados con la actividad serotoninérgica. En algunos casos las bacterias intestinales promueven también la biosíntesis de 5-HT en el hospedero a partir de células enterocromafines del colon, que aportan el neurotransmisor a la mucosa, luz intestinal y plaquetas circulantes.<sup>22</sup> GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso, y la disfunción del sistema GABAérgico está implicada en la fisiopatología de varias enfermedades crónicas, incluyendo ansiedad y depresión.<sup>23</sup> La modulación de este sistema, por ejemplo, a través de fármacos benzodiazepínicos, da lugar a efectos de tipo anticonvulsivante, sedante y ansiolítico. Se ha demostrado que el uso de antibióticos que reducen la población bacteriana productora de 5-HT y GABA lleva a alteraciones en el normal funcionamiento del SNC. Este efecto demuestra que gran parte de la producción local de estas moléculas en el intestino puede ejercer también acción sobre el cerebro. Estas moléculas neuroactivas producidas por las bacterias intestinales pueden tener

influencia directa sobre el cerebro por medio de la circulación sanguínea o indirecta, por ejemplo, a través de las células epiteliales intestinales o de las neuronas del sistema entérico.<sup>24</sup> Existen evidencias contundentes asociadas a esta capacidad endócrina de la MI y una poderosa influencia moduladora sobre el sistema nervioso entérico.<sup>25</sup> Este sistema, compuesto por una red de unos cien millones de neuronas, y que regula todos los aspectos de la función intestinal, se asocia a su vez al nervio vago (par craneal X). Este es uno de los principales nervios del sistema nervioso autónomo (parasimpático) y regula varias funciones del organismo tales como el ritmo cardíaco y la motilidad intestinal. Se ha comprobado que el efecto modulador de la microbiota sobre el cerebro ocurre solo si el vago aferente está intacto.<sup>26</sup> El mecanismo implicado en este fenómeno aún no ha sido dilucidado, aunque se ha propuesto que el papel de las vías vagales aferentes en la mediación de la comunicación MI-cerebro podría resultar útil en desarrollos e intervenciones terapéuticas para los trastornos de la conducta.<sup>23</sup> Uno de los posibles mecanismos puede radicar en que la activación del nervio vago ejerce un efecto fuertemente antiinflamatorio.<sup>27</sup>

Las bacterias intestinales median una gran diversidad de reacciones que resultan en la producción de metabolitos, tales como ácidos biliares, colina y ácidos grasos de cadena corta (AGCC, denominados generalmente ácidos grasos volátiles), que son esenciales para la salud del hospedador. De hecho, los hidratos de carbono complejos componentes de la fibra dietaria son solo digeridos por microorganismos intestinales, dando lugar a la producción de AGCC (por ejemplo, acetato, propionato y butirato), cuyas propiedades neuroactivas, entre otra variedad de efectos como por ejemplo una potente actividad antiinflamatoria, han sido ampliamente descritas. Distintos autores han propuesto que el butirato de origen bacteriano, inhibidor de las enzimas que desacetilan a las histonas, promueve la acetilación en la región de los promotores del gen que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro

(brain derived neurotrophic factor; BDNF), incrementando su transcripción.<sup>28</sup>

La inmunidad innata juega un papel fundamental en esta red de señalización microbiota-cerebro. Las bacterias intestinales, reconocidas por los receptores PRR (pattern-recognition receptors), inducen o reprimen la producción de citoquinas inflamatorias o antiinflamatorias que tienen un efecto directo sobre la función cerebral.<sup>29</sup> El sistema inmune establece así una comunicación bidireccional con el SNC, un blanco primario de la transducción de efectos de las bacterias sobre este sistema. Los PRR son compartidos por los enterocitos, células inmunes y neuronas, dando lugar a una conexión entre la microbiota, el intestino, el sistema nervioso y el sistema inmune. Las citoquinas liberadas tienen un efecto local, pero también circulan por la sangre llegando a los receptores cerebrales y activando el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) asociado al estrés.<sup>30</sup> Pero el intestino en sí mismo es un importante órgano inmune que oficia de barrera defensiva entre los microorganismos (en particular, patógenos) y el medio interno. El tejido linfoide asociado al intestino constituye el órgano inmunitario más grande del cuerpo humano, que involucra a más del 70 % de todo el sistema inmune.<sup>31</sup>

La investigación en humanos y modelos animales ha demostrado que los factores de estrés emocional pueden tener un impacto negativo significativo en la MI. Son pocos los estudios que han abordado la caracterización de la microbiota bacteriana en relación con estados como la depresión y el estrés, aunque se ha constatado, por ejemplo, un incremento en el orden Firmicutes y una disminución del orden Bacteroidetes.<sup>32, 33</sup> Este patrón también fue constatado por nuestro grupo al evaluar la microbiota de ratas tratadas con cocaína por vía inhalatoria.<sup>34</sup>

Las vías de señalización que involucran el factor de liberación de corticotropina (corticotrophin-releasing factor, CRF) por el hipotálamo y el factor liberador de la hormona adrenocorticotropina (adrenocorticotropic hormone, ACTH) por la glándula pituitaria

coordinan las respuestas conductuales, endócrinas, autónomas y viscerales al estrés. Evidencias anatómicas, moleculares, farmacológicas y funcionales sugieren un papel importante de la señalización del receptor de CRF cerebral en alteraciones de las funciones gastrointestinales relacionadas con el estrés.<sup>35</sup> A su vez, las condiciones de estrés crónico que inducen cambios en la MI pueden conducir a alteraciones en los niveles de CRF, BDNF, 5-HT y GABA, entre otros, favoreciendo otras patologías como la depresión y la ansiedad.

Otro de los principales mecanismos propuestos para explicar las alteraciones inducidas por el estrés es el fenómeno del intestino permeable (*leaky gut*), descrito por Maes *et al.* en la depresión mayor.<sup>36</sup> El mecanismo de acción propuesto es que la barrera epitelial del tracto gastrointestinal se ve comprometida como resultado del estrés psicológico u orgánico, lo que lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal y la consiguiente translocación de bacterias fundamentalmente Gram-negativas a través de la mucosa a sitios en los cuales puede ocurrir una interacción directa con células inmunes y neuronas del sistema nervioso entérico.<sup>37</sup> Esto conduce a la activación de una respuesta caracterizada por un aumento en la producción de mediadores inflamatorios como citoquinas interleukina-6 (IL-6) e interferón-gama (IFN- $\gamma$ ).

## Probióticos

Se denomina probiótico a un cultivo vivo de microorganismos que, administrados en cantidades adecuadas, tienen efectos beneficiosos sobre el hospedero.<sup>38</sup> Son microorganismos no patogénicos y generalmente seguros. Los probióticos son comercializados y consumidos, en su mayoría, como suplementos dietarios o alimentos funcionales. Los mecanismos de la probiosis incluyen la modulación de las comunidades microbianas, supresión de patógenos, inmunomodulación, estimulación de células epiteliales o integridad de la barrera intestinal.<sup>39</sup> El uso de probióticos caracterizados,

en particular en base a bacterias del ácido láctico (BAL), es una práctica que tiene ya varias décadas.<sup>40</sup> En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios sobre los efectos probióticos de la administración de cepas seleccionadas de *Lactobacillus* spp. y otras BAL sobre distintas esferas de la salud humana, así como los mecanismos de acción sobre el hospedero.<sup>41</sup> Se han reportado acciones beneficiosas de probióticos en el tratamiento de síntomas gastrointestinales que aparecen en desórdenes como el síndrome de colon irritable (SCI).<sup>37, 42, 43</sup> Además, existe evidencia clínica que plantea que los probióticos pueden disminuir respuestas de ansiedad y de estrés, así como mejorar el humor en pacientes con SCI y fatiga crónica.<sup>44</sup> Desde entonces, se ha publicado un gran número de revisiones sobre la relación entre la modulación de la MI, el cerebro y el comportamiento emocional.<sup>7, 8, 18, 26, 45, 46</sup>

Una revisión de Cryan *et al.* resume los potenciales mecanismos por los cuales los probióticos podrían influir en la señalización intestino-cerebro, entre los que se encuentran algunos de los ya mencionados anteriormente.<sup>7</sup> Brevemente, los probióticos podrían influir sobre la diversidad y estructura de la MI, actuar provocando una reducción de la inflamación, estimular el sistema inmune, regular el metabolismo del triptófano (aminoácido esencial y precursor de la síntesis de serotonina) a través de la señalización de la kinurenina, fomentar la producción de neurotransmisores (como GABA, 5-HT, noradrenalina o acetilcolina) o de metabolitos como ácidos biliares, colina o AGCC. Estos son solo ejemplos de mecanismos que sostienen la señalización bidireccional entre el cerebro y la MI, los cuales implican otros blancos o procesos funcionales. En el marco de la definición actualmente aceptada de probióticos, se propone la categoría de «psicobiótico» a un microorganismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio en la salud de un hospedero que sufre algún trastorno emocional o neuropsiquiátrico.<sup>47</sup> Recientemente han proliferado estudios dirigidos a identificar y

caracterizar posibles psicobióticos, con distintos resultados, incluyendo cepas de *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Mycobacterium vaccae* y *Streptococcus thermophilus*, entre otros,<sup>48</sup> aunque existe aún escasa sistematización.

## Potencial terapéutico de los probióticos

Varias evidencias preclínicas han demostrado que la administración de probióticos afecta el comportamiento emocional evaluado en modelos animales específicos. Por ejemplo, el tratamiento crónico con el probiótico *L. rhamnosus* JB-1 provoca un efecto ansiolítico evaluado en el laberinto en cruz elevado, un efecto antidepresivo evaluado en el test de nado forzado y reduce el aumento de los niveles de corticoesterona inducido por estrés en ratones.<sup>26</sup> De manera interesante, estos efectos fueron neutralizados por una vagotomía, es decir, que son nervio vago-dependientes.<sup>7, 10, 49</sup> Otros estudios animales demostraron que el tratamiento repetido con la combinación de dos probióticos (*Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175) previene el comportamiento de anhedonia (evaluado en el modelo de consumo de sacarosa) o de desesperanza (evaluado en el test de nado forzado).<sup>45</sup> El pretratamiento con probióticos (por ejemplo, *Lactobacillus farciminis*) atenúa la respuesta de estrés mediada por el eje hipotálamo-pituitario adrenal (HPA) en ratas.<sup>50</sup>

Si bien hay innumerables evidencias preclínicas que soportan la hipótesis del eje bidireccional intestino-cerebro y el uso de probióticos para prevenir la aparición de comportamientos ansiogénicos, tipo depresivos o vinculados al estrés, hasta nuestro conocimiento no hay suficientes datos en la clínica que adopten estos conceptos. A pesar de esto, existen algunas evidencias promisorias.<sup>44, 51, 52</sup> Existen reportes que asocian el SCI y la depresión mayor en pacientes. Incluso el

tratamiento crónico con antibióticos ha sido indicado como un factor de riesgo en los trastornos inflamatorios intestinales.<sup>53</sup> Eventos estresantes están altamente vinculados al desencadenamiento de la depresión mayor y la influencia del estrés en la MI ha sido sujeto de numerosos estudios en animales y humanos. Elevados niveles de citoquinas proinflamatorias en depresión mayor han sido descritos.<sup>54</sup> Hay también algunos reportes que indican el uso de la terapia con probióticos para mejorar algunos síntomas depresivos,<sup>55,56</sup> proponiéndose en algunos casos como una terapia adyuvante a las estrategias existentes.<sup>44</sup>

## Conclusiones y perspectivas

En años recientes se ha generado un considerable volumen de conocimientos que fundamentan la existencia del eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro. Es imperioso en estos momentos enfocar la investigación en la dilucidación de sus mecanismos de funcionamiento y su regulación. Una mejor comprensión de estas vías es crucial para entender el papel de la MI y su eventual modulación sobre desórdenes emocionales, como la depresión y la ansiedad. También se abre un campo de interés acerca del papel de la microbiota y otros trastornos, como la adicción a drogas de abuso. En este sentido, recientemente hemos constatado, en estudios preclínicos en roedores, que la inhalación de cocaína (como modelo de pasta base de cocaína, definida como una cocaína fumable) se asoció en forma significativa con la disminución de la riqueza de la comunidad y la diversidad de la MI, mientras que tanto la cocaína como la fenacetina (unos de los principales adulterantes que aparece en muestras incautadas de pasta base de cocaína<sup>57</sup>) cambiaron drásticamente su composición.<sup>34</sup> Cuando se predijo el contenido funcional metagenómico de las comunidades bacterianas, se observó que ambos tratamientos indujeron una disminución dramática del gen de la L-aminoácido aromático descarboxilasa, enzima que participa

en la biosíntesis de dopamina y serotonina, con respecto a los controles no tratados. Estos resultados, en concordancia con otros recientemente publicados,<sup>58</sup> sugieren que la MI puede ser considerada como un posible blanco terapéutico para el manejo terapéutico de la adicción a drogas de abuso.

El incremento del volumen y el compromiso con la calidad de la investigación en estos temas posibilitarán avanzar en la comprensión de la relación de la MI y salud mental. Más allá de fundadas expectativas, será importante interpretar en su real dimensión los hallazgos, tanto para desarrollar alternativas terapéuticas válidas como para evitar sobrevaloraciones que lleven a no colmar las expectativas generadas.

## Agradecimiento

Al Dr. Federico Dajas, médico psiquiatra e investigador emérito del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, por la lectura crítica, sus aportes y sugerencias que mejoraron la versión original de la revisión.

## Referencias bibliográficas

1. **Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT.** Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21(40):11439-49. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11439
2. **Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ.** Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(2):251-59. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025
3. **Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT.** Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav* 1998; 65(1):63-8. DOI: 10.1016/s0031-9384(98)00145-0
4. **Lyte M.** The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Med Hypotheses* 2010; 74(4):634-38. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.10.025
5. **Lyte M.** The role of microbial endocrinology in infectious disease. *J Endocrinol* 1993; 137(3):343-45. DOI: 10.1677/joe.0.1370343
6. **Freestone PP, Sandrini SM, Haigh RD, Lyte M.** Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol* 2008; 16(2):55-64. DOI: 10.1016/j.tim.2007.11.005
7. **Cryan JF, Dinan TG.** Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(10):701-12. DOI: 10.1038/nrn3346
8. **Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al.** Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(7):3047-52. DOI: 10.1073/pnas.1010529108
9. **Macpherson AJ, Harris NL.** Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(6):478-85. DOI: 10.1038/nri1373
10. **Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G.** Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front Psychiatry* 2018; 9:44. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00044
11. **Reardon S.** Gut-brain link grabs neuroscientists. *Nature* 2014; 515(7526):175-7. DOI: 10.1038/515175a
12. **Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K.** Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34(46):15490-6. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
13. **Gill SR, Pop M, DeBoy RT, et al.** Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312(5778):1355-9. DOI: 10.1126/science.1124234
14. **Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG.** Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2:94. DOI: 10.3389/fphys.2011.00094
15. **Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI.** Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717):1915-20. DOI: 10.1126/science.1104816
16. **Bercik P, Collins SM, Verdu EF.** Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(5):405-13. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x
17. **Dinan TG, Cryan JF.** Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595(2):489-503. DOI: 10.1113/JP273106
18. **Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF.** Making sense of... the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(1):37-52. DOI: 10.1093/ijnp/ppy067
19. **Evrensel A, Ceylan ME.** The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13(3):239-44. DOI: 10.9758/cpn.2015.13.3.239
20. **Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, et al.** GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus*

- and Bifidobacterium strains from human microbiota. *Anaerobe* 2016; 42:197-204. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011
21. **O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF.** Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277:32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
  22. **Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al.** Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161(2):264-76. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047
  23. **Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC.** Microbes and mental health: a review. *Brain Behav Immun* 2017; 66:9-17. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.016
  24. **Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T.** The gut microbiome feelings of the brain: a perspective for non-microbiologists. *Microorganisms* 2017; 5(4). pii: E66. DOI: 10.3390/microorganisms5040066
  25. **Kabouridis PS, Lasrado R, McCalum S, et al.** Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015; 85(2):289-95. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.037
  26. **Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, 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 USA* 2011; 108(38):16050-5. DOI: 10.1073/pnas.1102999108
  27. **Thayer JF, Sternberg EM.** Neural concomitants of immunity-focus on the vagus nerve. *Neuroimage* 2009; 47(3):908-10. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.058
  28. **Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR.** Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett* 2016; 625:56-63. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.02.009
  29. **Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW.** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(1):46-56. DOI: 10.1038/nrn2297
  30. **O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG.** Cytokines: Abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19(6):397-403. DOI: 10.1002/hup.609
  31. **Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F.** Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153(S1):3-6. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03713.x
  32. **Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al.** An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61(7):997-1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
  33. **Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, et al.** Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:95. DOI: 10.1186/1471-230X-9-95
  34. **Scorza C, Piccini C, Martínez Busi M, Abin Carriquiry JA, Zunino P.** Alterations in the gut microbiota of rats chronically exposed to volatilized cocaine and its active adulterants caffeine and phenacetin. *Neurotox Res* 2019; 35(1):111-21. DOI: 10.1007/s12640-018-9936-9
  35. **Tache Y, Larauche M, Yuan PQ, Million M.** Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr Mol Pharmacol* 2018; 11(1):51-71. DOI: 10.2174/1874467210666170224095741
  36. **Maes M, Kubera M, Leunis JC.** The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(1):117-24. PMID: 18283240
  37. **Gareau MG, Silva MA, Perdue MH.** Pathophysiological mechanisms of stress-



- induced intestinal damage. *Curr Mol Med* 2008; 8(4):274-81. PMID: 18537635
38. Food and Agriculture Organization of the United Nations-World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; 2002, 11pp. Disponible en: <www.who.int/foodsafety/fs\_management/en/probiotic\_guidelines.pdf>.
  39. **Hemarajata P, Versalovic J.** Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(1):39-51. DOI: 10.1177/1756283X12459294
  40. **Reid G.** The scientific basis for probiotic strains of *Lactobacillus*. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65(9):3763-6. PMID: 10473372
  41. **Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, et al.** Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65(11):4949-56. PMID: 10543808
  42. **Quigley EM.** Probiotics in functional gastrointestinal disorders: what are the facts? *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8(6):704-8. DOI: 10.1016/j.coph.2008.08.007
  43. **Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM.** Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome—focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(4):403-13. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04965.x
  44. **Logan AC, Katzman M.** Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64(3):533-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.08.019
  45. **Arseneault-Bréard J, Rondeau I, Gilbert K, et al.** Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *Br J Nutr* 2012; 107(12):1793-9. doi: 10.1017/S0007114511005137
  46. **Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B.** The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front Psychiatry* 2018; 9:669. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00669
  47. **Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C.** Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817:221-39. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_10
  48. **Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ.** Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci* 2016; 39(11):763-81. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002
  49. **Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al.** The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(12):1132-9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x
  50. **Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al.** Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(11):1885-95. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
  51. **Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al.** Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1394-401. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043
  52. **Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J.** Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* 2010; 24(1):9-16. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.05.058
  53. **Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al.** Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53(5):685-93. DOI: 10.1136/gut.2003.025403

54. **Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG.** The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated pro-inflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med* 2003; 65(3):362-8. PMID: 12764208
55. **Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B.** A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(10):1143-7. PMID: 11711768
56. **Gruenwald J, Graubaum HJ, Harde A.** Effect of a probiotic multivitamin compound on stress and exhaustion. *Adv Ther* 2002; 19(3):141-50. PMID: 12201355
57. **Abin-Carriquiry JA, Martínez-Busi M, Galvalisi M, Minteguiaga M, Prieto JP, Scorza MC.** Identification and quantification of cocaine and active adulterants in coca-paste seized samples: useful scientific support to health care. *Neurotox Res* 2018; 34(2):295-304. DOI: 10.1007/s12640-018-9887-1
58. **Kiraly DD, Walker DM, Calipari ES, et al.** Alterations of the host microbiome affect behavioral responses to cocaine. *Sci Rep.* 2016; 6:35455. DOI: 10.1038/srep35455