



*Influencia de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en la microbiota intestinal de personas con depresión.*

JUANITA ORTEGÓN ORDUÑA  
LUZ YERLY ZULUAGA ECHEVERRI

JUDITH ELENA CAMACHO KURMEN QF UN. Dr en Biociencias  
Asesora interna

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO  
BOGOTÁ, ABRIL 2022



*Influencia de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en la microbiota intestinal de personas con depresión.*

APROBADA

JURADOS

ASESORES

Judith Elena Camacho Kurmen QF UN. Dr en Biociencias

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO  
BOGOTÁ, ABRIL 2022

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>1. ANTECEDENTES</b>	<b>10</b>
<b>2. MARCO REFERENCIAL</b>	<b>16</b>
<b>3. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Universo, población y muestra</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Hipótesis, variables, indicadores</b>	<b>27</b>
<b>3.3. Técnicas, procedimientos</b>	<b>28</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>29</b>
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>36</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>37</b>
<b>7. ANEXOS</b>	<b>51</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

### **Figura 1**

Interacciones bidireccionales del eje microbiota/intestinal/cerebro ----- 16

### **Figura 2**

Mecanismos de acción de los ISRS ----- 19

### **Figura 3**

Aumento de depresión a partir del 2009 ----- 23

### **Figura 4**

Número de entidades que prestan servicios de psiquiatría ----- 24

### **Figura 5**

Gráficas de análisis de datos ----- 29

### **Figura 6**

Análisis bibliométrico ----- 31

## ÍNDICE DE TABLAS

### **Tabla 1**

Antecedentes -----10

### **Tabla 2**

Descripción de diferentes ISRS comerciales ----- 19

### **Tabla 3**

Método de semaforización ----- 22

### **Tabla 4**

Servicios de Salud Mental incluidos en el Plan Obligatorio de Salud ----- 24



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

*Influencia de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en la microbiota intestinal de personas con depresión.*

**RESUMEN**

La depresión es un trastorno caracterizado por la presencia de tristeza, pérdida de interés, sentimientos de culpa; se puede clasificar como leve, moderada o grave. El presente trabajo se centra en la influencia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en la microbiota intestinal de las personas con depresión. Se basa en el eje intestino-cerebro que consiste en una red de comunicación que monitorea e integra las funciones intestinales y las vincula a los centros cognitivos y emocionales del cerebro. Esta investigación se lleva a cabo por una revisión bibliográfica y un análisis bibliométrico, donde se explica el eje, se analiza el impacto en la microbiota con el uso de antidepresivos, se describe el efecto de estos en pacientes con depresión y se indagan los tratamientos adicionales que pueden ser utilizados. Los ISRS son medicamentos de primera línea, estos inhiben los transportadores de serotonina aumentando los niveles de 5-hidroxitriptamina, la concentración prolongada de estos en la luz intestinal afectan la microbiota generando disbiosis, la cual se puede prevenir con el uso de probióticos, prebióticos, psicobióticos o dieta. Como conclusión los ISRS poseen acción antimicrobiana, el tratamiento más prometedor es el uso de probióticos por el gran beneficio que conlleva en el intestino. A nivel nacional pese al desarrollo de una Política Pública de Salud Mental no se cuenta con la cobertura adecuada se dificulta el acceso a los servicios y tratamientos incompletos; por lo que se sugiere seguir investigando sobre el tema y en planes de prevención.

**Palabras clave**

Depresión, microbiota intestinal, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) , disbiosis intestinal, tratamiento.

**Key words**

Depression, gut microbiota, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), intestinal dysbiosis, treatment.

Luz Yerly Zuluaga Echeverri y Juanita Ortegón Orduña  
Estudiantes décimo semestre, Bacteriología y Laboratorio Clínico

Judith Elena Camacho Kurmen QF UN. Dr en Biociencias  
Asesora interna

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Abril de 2022

## 2. Introducción

Actualmente la depresión es una enfermedad de alta frecuencia en toda la población mundial, afectando a más de 300 millones de personas y aumentando en los últimos meses por la pandemia por SARS-CoV-2; los tratamientos que existen incluyen terapias psicosociales y fármacos; antidepresivos, estos generalmente tienen diversos efectos secundarios, como son: náuseas, aumento de peso, problemas de sueño, disbiosis intestinal, entre otros, además, su uso prolongado por largos tratamientos y poca mejoría, generan resistencia especialmente en adolescentes y adultos jóvenes.

Los fármacos que con mayor frecuencia se prescriben hoy en día para tratar la depresión son los ISRS, entre los cuales se encuentran, la fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, duolexina, desipramina, paroxetina y sertralina; ya que estos generan menos efectos secundarios, en comparación con otro tipo de antidepresivo. En Colombia, el antidepresivo gold estándar es la fluoxetina, debido a que se encuentra cubierto por el plan obligatorio de salud (POS) y sus efectos secundarios son mínimos (disfunción sexual, sudoración, dolor de cabeza y debilidad). Pero estos medicamentos al ser de venta libre, implican un problema en salud, puesto que las personas suelen automedicarse o no tienen un control adecuado de las dosis correctas.

Los antidepresivos son medicamentos que actúan cambiando los neurotransmisores principalmente serotonina, norepinefrina y dopamina, moléculas que regulan el estado de ánimo de una persona. Estos regularmente afectan la microbiota intestinal, disminuyendo su riqueza llevando a la disbiosis intestinal (desregulación de la microbiota intestinal), teniendo en cuenta que las bacterias intestinales tienen una conexión directa con el sistema nervioso, y estas tienen un papel inmunológico y protector.

En los últimos años se ha estudiado la relación que existe entre el eje intestino-cerebro-microbiota, lo que ha permitido conocer que el eje tiene una comunicación bidireccional con diferentes rutas de comunicación (neurológica, endocrina, humoral e inmune) el cerebro influye en el intestino y viceversa; el microbioma intestinal tiene un comportamiento característico con el padecimiento de un trastorno mental, en este caso la depresión, géneros como *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* aumentan mientras *Firmicutes* disminuye en comparación con personas sanas.



A partir de ahí; el aumento de padecimiento de depresión en los últimos meses a causa de estrés social y pandemia: se desarrolla este trabajo de grado, el cual tiene como finalidad describir el efecto que tienen los ISRS especialmente fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, duolexina, desipramina, paroxetina y sertralina en la disbiosis intestinal de las personas que padecen depresión, teniendo en cuenta que estos son los más recetados por los médicos, puesto que estos tratamientos son perjudiciales, prolongados y generan daños en la flora intestinal. Por lo tanto, se espera aumentar el conocimiento en esta área que ha tenido un mayor auge en los últimos años, por el incremento del análisis e investigación sobre este tema y, además exponer alternativas que mejoren los tratamientos antidepresivos utilizados en Colombia y tengan una reducción de los efectos secundarios para los pacientes.

Se realiza un análisis de información obtenida a partir de una revisión bibliográfica, que permita establecer de una manera puntual y concreta, la influencia de dichos antidepresivos en la microbiota intestinal de las personas, para así enriquecer la investigación en cuanto a estos temas importantes en la actualidad, y a la vez ofrecer información y mejoras que sirva para futuras consultas.

## **2.2. Objetivos**

### **2.2.1. Objetivo general**

Determinar el efecto que tienen los inhibidores de la recaptación de serotonina en la disbiosis intestinal de las personas que padecen depresión

### **2.2.2. Objetivos específicos**

- Explicar el eje microbiota-intestino-cerebro y su relación con la depresión
- Analizar el impacto en la microbiota intestinal de las personas que padecen depresión, al consumir antidepresivos
- Describir el efecto de los inhibidores de la recaptación de serotonina en la disbiosis intestinal.
- Establecer tratamientos adicionales a utilizar para prevenir la disbiosis intestinal como dieta, probióticos, prebióticos y psicobiótico

### 3. Antecedentes

La depresión afecta cada vez un mayor número de personas, a continuación en la tabla 1, se muestra los artículos revisados para el desarrollo de esta investigación, para mayor comprensión revisar Anexo 1: Tabla 1, Resultados.

**Tabla 1. Principales antecedentes**

<b>Año / Autor (es)</b>	<b>Discusión</b>
2011 / Messaoud et al <sup>1</sup>	Disminuyó la puntuación global de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADs).
2013 / Lyte <sup>2</sup>	Los problemas inflamatorios del intestino, se definen con microbioma alterado y funciones emocionales deficientes
2013 / Blier et al <sup>3</sup>	Se cree que una anomalía en el sistema 5-HT, puede ser la causante de la depresión
2013 / Congreso de Colombia <sup>4</sup>	Garantizar el derecho a la Salud Mental de la sociedad Colombiana.
2014/ Krebber <sup>5</sup>	Muchos pacientes y sobrevivientes de cáncer sufren problemas psicológicos, como depresión
2014/ Orel <sup>6</sup>	Las cepas probióticas exhiben propiedades antiinflamatorias sobre células inmunitarias, la secreción e inducción de citocinas .
2015 / Dinan et al <sup>7</sup>	El eje cerebro intestino microbiota (BGM) y microbiota, crean una red de comunicación: el cerebro puede influir en el intestino.
2015/Jakubovski <sup>8</sup>	La relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento con antidepresivos en trastorno de depresión mayor.
2016 / Fröhlich et al <sup>9</sup> .	La alteración de la composición bacteriana expresa en mayor medida los patógenos que causan enfermedades.
2016 / Rogers et al <sup>10</sup>	El microbioma intestinal no solo regula el metabolismo y la inmunidad, sino también la función cerebral.
2016 / Camacho <sup>11</sup>	Es necesario promover la implementación de estudios bibliométricos,

	considerando la productividad y calidad.
2016 Liging <sup>12</sup>	El insomnio podría estar asociado con un mayor riesgo de depresión con resultados inconsistentes.
2017 / Cenit et al <sup>13</sup>	Se establece que la microbiota intestinal es capaz de moldear la fisiología del cerebro y el comportamiento.
2017 / MacQueen et al <sup>14</sup>	Los estudios informan que el comportamiento y la función del sistema nervioso central (SNC) están modulados por la microbiota.
2017 / Lin et al <sup>15</sup>	Los resultados de los pacientes revelan, que el consumo de ISRS genera riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable (SII).
2017 / Jakobsen et al <sup>16</sup>	Los ISRS ejercen efectos antidepresivos, debido a que inhiben la concentración de serotonina.
2017 / Koopman et al <sup>17</sup>	Los individuos que padecen depresión tienen procesos inflamatorios, la microbiota puede ser la causante de estos.
2017 / Bambling, et al <sup>18</sup>	La disbiosis intestinal es común en la depresión y afecta directamente los géneros bacterianos del colon.
2017 / Ministerio de Salud <sup>19</sup>	Desarrolló su primer boletín de depresión, siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
2017 / Vanegas, et al <sup>20</sup>	Seguimiento de pacientes con depresión gracias a e-mental health (Salud mental electrónica)
2017/ Gómez <sup>21</sup>	Los microorganismos del intestino contribuyen al desarrollo de la barrera epitelial e inmunidad innata.
2017/ Pérez <sup>22</sup>	La elección del antidepresivo debe individualizarse y basarse en las características de salud del paciente.
2018 / Scriven et al <sup>23</sup>	Los efectos secundarios producidos por la medicación psicotrópica tienen un impacto negativo en el paciente.
2018 / Skonieczna et al <sup>24</sup>	Se describe que el grosor de la vaina mielina, la longitud de las dendritas y la densidad de las espinas se controla por la microbiota.
2018 / Appleton <sup>25</sup>	La red de comunicación se da por 4 rutas: la vía neurológica, endocrina, humoral/metabólica e inmune.

2018 / Huang et al <sup>26</sup>	Refleja que las medidas terapéuticas ayudan a reducir los niveles de ansiedad en los ratones.
2018 / Kim et al <sup>27</sup>	La personalidad se correlaciona con la composición de la microbiota intestinal.
2018 / Getachew et al <sup>28</sup>	La ketamina redujo 2 filum <i>Deferibacteres</i> y <i>Tenericutes</i> , mientras que aumentó el orden <i>Turicibacterales</i> .
2018 / Ramsteijn et al <sup>29</sup>	Las ratas en lactancia y embarazo, tienen microbiota diferentes; con depresión, tienen unidades taxonómicas operativas y la disponibilidad de aminoácidos
2018 / Martín - Hernandez et al <sup>30</sup>	Se demuestra una alteración en las vías inflamatorias y oxidativas de los sujetos con depresión
2018 / Ministerio de Salud <sup>31</sup>	El porcentaje de personas hospitalizadas por trastornos mentales y del comportamiento se encuentra por encima del nivel nacional
2018 / Sánchez et al <sup>32</sup>	Colombia adoptó 5 indicadores para conocer el estado de salud mental de su población.
2018 / Ministerio de Salud <sup>33</sup>	Busca posicionar la salud mental como agenda prioritaria en Colombia.
2018 / Ministerio de Salud <sup>34</sup>	Boletín de salud mental en base al análisis de indicadores en salud mental por territorio.
2018/ Quintana <sup>35</sup>	Proporcionó una actualización de las reacciones de los fármacos antidepresivos.
2018/ Aswall <sup>36</sup>	Descripción mecanismo de acción de los ISRS
2019 / Bastiaanssen et al <sup>37</sup>	La composición del microbioma es única para cada individuo y depende de diversos factores.
2019 / Peirce et al <sup>38</sup>	Se evidencia que <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> y <i>Verrucomicrobia</i> aumentan en trastorno de depresión mayor(TDM)
2019 / Ma et al <sup>39</sup>	<i>Bifidobacterium infantis</i> , protege el intestino y a su vez tiene un papel como psicobiótico.
2019 / Huang et al <sup>40</sup>	Los pacientes con depresión, se caracterizan por inflamación intestinal de bajo grado y un desequilibrio de neurotransmisores.
2019 / Butler et al <sup>41</sup>	El uso de probióticos sobre el estado de ánimo, tanto en población sana como en población con depresión es beneficioso.

2019 / Ma et al <sup>42</sup>	Las vías de señalización y las células inmunes del intestino son importantes en la interacción de este eje.
2019 / Audet <sup>43</sup>	Mujeres y hombres tienen perfiles intestinales diferentes, diversos factores aumentan la posibilidad de enfermedades por estrés
2019 / Lukic et al <sup>44</sup>	La microbiota produce compuestos neurotransmisores como la serotonina, que influyen en el comportamiento.
2019 / McGoven <sup>45</sup>	La actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> de los ISRS genera un desequilibrio de la microbiota.
2019 / Danborg <sup>46</sup>	Los ISRS generan efectos secundarios a corto plazo (irritabilidad, ansiedad, etc.) y a largo demencia u otros.
2019 / Wu <sup>47</sup>	El TDM se asocia a un mayor deterioro físico, y pacientes con trastorno depresivo recurrente (TRD) generan gravedad de síntomas
2019 / Lyte <sup>48</sup>	Fluoxetina es uno de los principales ISRS, pero las consecuencias de las interacciones entre fármaco/bacteria no son claras.
2019 / Furukawa <sup>49</sup>	Definir y calcular las dosis de los antidepresivos, se realiza a partir de ensayos doble ciego.
2019 / McVey et al <sup>50</sup>	El nervio vago es el décimo par craneal y la principal vía aferente que conecta el intestino con el cerebro.
2019 / Fung et al <sup>51</sup>	La 5-HT se expresa en gran parte del tracto gastrointestinal y es sintetizada por las células enterocromafines.
2019 / Bhagat <sup>52</sup>	El tratamiento de los ISRS durante un año combinados con terapia cognitiva reduce el riesgo de TDM y episodios de recaída.
2019 / Karaküçük <sup>53</sup>	Se han identificado receptores de serotonina en el cristalino, el humor acuoso y el iris del ojo humano.
2019 / LeMoult <sup>54</sup>	La cognición juega un papel en la aparición y mantenimiento de los trastornos depresivos.
2019 / Troubat <sup>55</sup>	Las propiedades antidepresivas de los fármacos mejoran la neurotransmisión de monoaminas cerebrales.
2019/ Rinninella <sup>56</sup>	Cada individuo cuenta con un perfil único de microbiota intestinal que desempeña funciones específicas.

2019/ Cheng <sup>57</sup>	El uso de psicobióticos inhibe la inflamación y disminuye los niveles de cortisol, dando mejora a la depresión.
2019 / Londoño et al <sup>58</sup>	El estrés deriva muchas enfermedades como lo son depresión y ansiedad.
2020 / Du <sup>59</sup>	Los pacientes con depresión reducen la diversidad microbiana intestinal; <i>Firmicutes</i> está subrepresentado en muestras fecales.
2020 / Wu et al <sup>60</sup>	Los pacientes con ansiedad y depresión tienen una disfunción del eje hipotálamo pituitaria adrenal (HPA).
2020 / Liu et al <sup>61</sup>	La magnitud de los cambios taxonómicos de la microbiota intestinal se asoció con la gravedad de los síntomas depresivos.
2020 / Shan et al <sup>62</sup>	El lactato derivado del microbioma intestinal participa en vías de señalización específicas entre el intestino y el cerebro.
2020 / Siopi et al <sup>63</sup>	La eficacia de los ISRS depende de la disponibilidad de 5-HT sináptico y el catabolismo del triptófano.
2020/ Järbrink Sehgal EJ et al <sup>64</sup>	El uso de prebióticos, probióticos y bacterias mejoran los síntomas depresivos y la capacidad de actuar de los antidepresivos
2020 / Moral-Muñoz et al <sup>65</sup>	La fuente de datos debe elegirse con cautela y tener en cuenta el área de investigación para un análisis bibliométrico óptimo.
2020 / Ait Chait <sup>66</sup>	Los fármacos antidepresivos poseen propiedades antimicrobianas.
2020 / Fontana <sup>67</sup>	Algunos filum fueron abundantes en pacientes resistentes; <i>Actinobacteriaseae</i> enriqueció a pacientes no resistentes.
2020 / Sousa <sup>68</sup>	Todos los antidepresivos probados previenen de manera eficiente el comportamiento similar a la desesperación.
2020 / Bharwani <sup>69</sup> .	Los participantes iniciaron la terapia con citalopram, a los 3 y 6 meses no mostraron cambios en la microbiota intestinal.
2020 / Nanthakumaran <sup>70</sup>	El 5-HT se refleja en varias funciones en el intestino: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> es bueno para combatir los síntomas de la depresión.
2020 / ERDOĞAN et al <sup>71</sup>	No se evidenciaron diferencias significativas (efectos secundarios y efectividad) entre el uso de ISRS y otros medicamentos.
2020 / DANE <sup>72</sup>	La falta de seguridad económica y la cotidianidad interrumpida aumentó los

	problemas de salud mental.
2020/Cifuentes-Avellanda et al <sup>73</sup>	Se realiza una descripción de los factores que impulsan el miedo, ansiedad y depresión en Colombia.
2020 / Ministerio de Salud <sup>74</sup>	Publicó un boletín sobre recomendaciones para la promoción de la convivencia y la salud mental.
2020 / Invima <sup>75</sup>	Resume la forma de acción de los ISRS, tratando de aumentar la actividad serotoninérgica.
2020/ Mazza et al <sup>76</sup>	La perturbación del sistema inmunitario provocada por una infección podría inducir psicopatología. (COVID-19)
2020/ Del Toro <sup>77</sup>	Evalúa el potencial psicobiótico de varias cepas bacterianas y productos fermentados.
2020 / Benavides et al <sup>78</sup>	Sintetizar hallazgos acerca del suicidio centrandose en los factores de riesgo.
2021 / Zhang et al <sup>79</sup>	Los resultados mostraron comunidades microbianas diferentes entre los grupos de análisis.
2021 / Arias et al <sup>80</sup>	La hipótesis colinérgica-adrenérgica, tiene un mecanismo de acción específico: inhibición de los transportadores de serotonina.
2021 / DNP <sup>81</sup>	En Colombia, las cifras oficiales confirman el aumento de depresión. Periodo febrero a noviembre del 2021
2021 / Chudzik <sup>82</sup>	Actualización de los ensayos preclínicos y clínicos respecto al uso de pro, pre y posbióticos en la depresión.
2021 / Becerra-Moreno <sup>83</sup>	Diseño de un curso corto por medio de ocho módulos que busca prevenir la depresión.
SISPROSocial <sup>84</sup>	Indicadores en salud mental del año 2009 al 2018 en Colombia se encuentran delimitados por categorías

Elaboración propia

En las investigaciones planteadas en los diferentes artículos citados se desarrollan las teorías que sustentan el trabajo, la red bidireccional del eje intestino cerebro, la hipótesis de la serotonina e hipótesis colinérgica-adrenérgica. Para mayor comprensión de estas revisar Anexo 2: Bases teóricas.

## 4. Marco referencial

### Depresión

Según la OMS, la depresión es un trastorno mental que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño, sensación de cansancio y falta de concentración; puede ser crónica y disminuir la capacidad de las personas de ejecutar actividades cotidianas; dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, se clasifica como leve, moderada o grave.<sup>17</sup> El TDM es la enfermedad más predominante entre los trastornos mentales y neurológicos, según la OMS es la principal causa de discapacidad a nivel mundial en países de ingresos medios a altos y presenta altas tasas de mortalidad.<sup>3</sup>

### Microbiota intestinal

El eje intestino-cerebro consiste en una red de comunicación bidireccional que monitorea e integra las funciones intestinales y las vincula a los centros cognitivos y emocionales del cerebro. Abarca al SNC, SNA y SNE, así como los sistemas neuroendocrino, enteroendocrino y neuroinmune e interviene en los efectos de factores genéticos y ambientales sobre el desarrollo y la función del cerebro, y se ha implicado en la etiología de varios trastornos psiquiátricos<sup>10</sup>, ver la imagen 2.

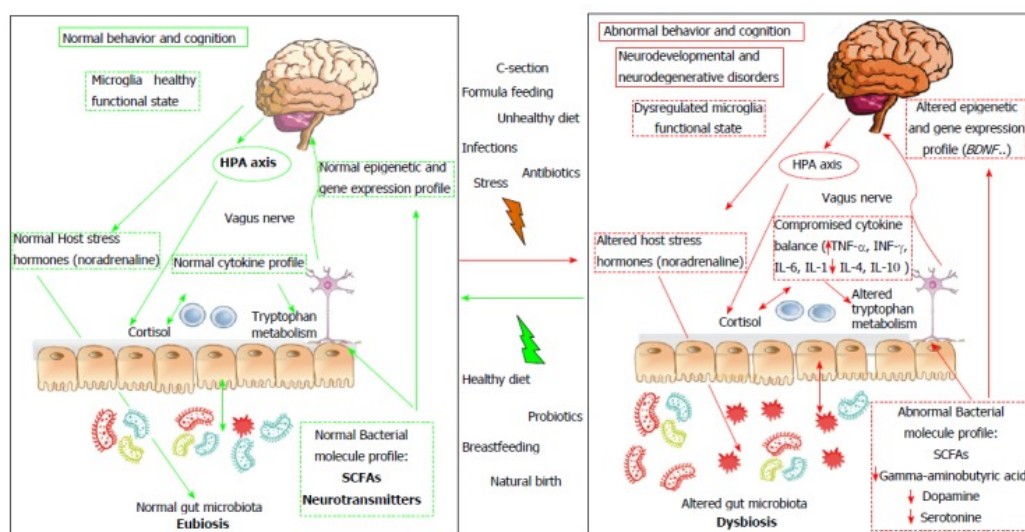


Figura 1. Interacciones bidireccionales del eje microbiota intestinal/cerebro.<sup>13</sup>



El intestino humano alberga un ecosistema microbiano dinámico, complejo y permite el desarrollo del cerebro y quizás una interacción social sofisticada. Genes dentro de la microbiota, denominada microbioma, superan significativamente a los genes humanos en el cuerpo y son capaces de producir compuestos neuroactivos.<sup>7</sup> Esta capacidad de los microorganismos para influir en el comportamiento a través de una ruta no infecciosa y posiblemente no mediada por el sistema inmunológico puede deberse a su capacidad para producir y reconocer neuroquímicos.<sup>3</sup>

Más del 99 % de la microbiota intestinal está compuesta por especies dentro de 4 divisiones bacterianas: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, predominantemente en los grupos *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Fusobacteria*, *Clostridia* y *Peptostreptococcus*. Las enterobacterias como *Escherichia coli* son componentes relativamente menores de la división *Proteobacteria*<sup>6</sup>. Revisar Anexo 3, para mayor comprensión de la composición de la microbiota intestinal.<sup>56</sup>

## **Disbiosis**

La disbiosis intestinal es una alteración de los microbios que residen en el tracto gastrointestinal y ha estado implicada durante mucho tiempo en el desarrollo o exacerbación de los trastornos mentales.<sup>10</sup> También se define como un desequilibrio en la microbiota intestinal normal que puede contribuir al desarrollo de trastornos psicológicos.<sup>26</sup> Los cambios disbióticos pueden influir en la inflamación y la función del SNC a través de cambios en la activación de las vías nerviosas vagales y/o espinales.<sup>10</sup> Consultar Anexo 4 para revisar la comparación de composición bacteriana de la microbiota intestinal.

## **Mecanismos a través de los cuales la microbiota puede estar asociada con psicopatología**

El andamiaje general del eje cerebro-intestino-microbiota (BGM) incluye el SNC, los sistemas neuroendocrino y neuroinmune, los brazos simpático y parasimpático del SNA, el SNE y la microbiota intestinal. Debido a la red de comunicación bidireccional, las señales del cerebro pueden influir en las modalidades motoras, sensoriales y secretoras del intestino y, por el contrario, los mensajes viscerales del intestino pueden influir en la función cerebral.<sup>7,60</sup>

El mecanismo se evidencia principalmente por la vía neurológica que incluye el nervio vago que juega un papel fundamental en la habilitación de señales del cerebro al intestino y viceversa, y tiene una marcada capacidad antiinflamatoria<sup>42,60</sup>, el SNE y la actividad de los neurotransmisores dentro del tracto gastrointestinal<sup>25,60</sup>, porque son producidos por bacterias, en este caso, *Streptococcus*, *Escherichia* y *Enterococcus spp.* producen 5HT<sup>7,23</sup>.

### **Metabolitos bacterianos e inflamación**

El lipopolisacárido (LPS), que se deriva de las enterobacterias Gram-negativas como *Escherichia*, accede a la circulación sistémica a través de defectos de permeabilidad de las uniones estrechas del epitelio intestinal, conocido como síndrome del intestino permeable; se sabe que sus niveles son elevados en pacientes con depresión que en los controles sanos.<sup>25</sup>

El triptófano es un aminoácido esencial y es un precursor de 5HT, la mayor parte del triptófano periférico se metaboliza a quinurenina<sup>7,10</sup> y las concentraciones circulantes dependen de la microbiota intestinal.<sup>23</sup> Las bacterias intestinales contribuyen al metabolismo del huésped, por ejemplo, mediante la producción de metabolitos como ácidos biliares, colina y ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que son esenciales para la salud del huésped.<sup>7</sup>

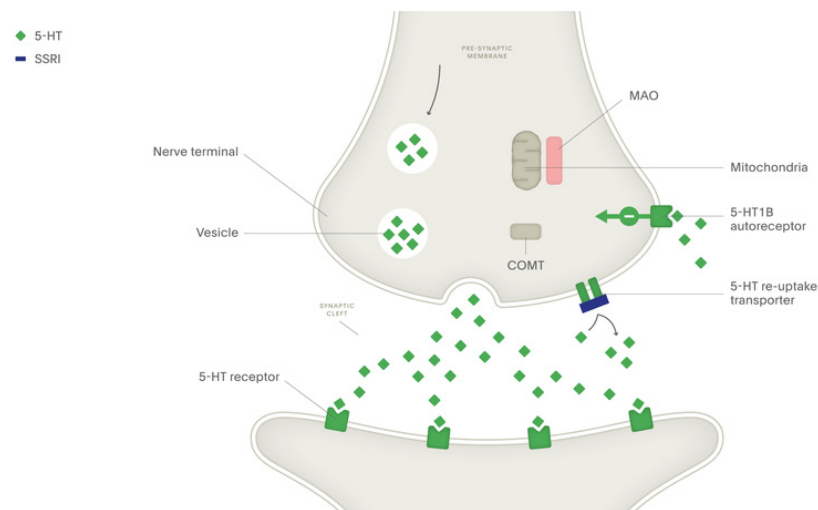
El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una proteína que contribuye a la neuroplasticidad. Los receptores de N - metil - d -aspartato (NMDA) son un tipo de receptor de glutamato implicado en la plasticidad sináptica y la memoria. Se ha demostrado que los niveles periféricos de BDNF aumentan a través de la administración de antidepresivos<sup>23</sup>

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

La 5HT es una monoamina biogénica que tiene múltiples acciones sobre el sistema nervioso periférico y SNC; por esto, se resaltan las acciones terapéuticas de los ISRS.<sup>53</sup> Estos antidepresivos se recetan con más frecuencia por su eficacia como tratamiento de trastornos psiquiátricos; considerándose seguros y con un perfil de efectos secundarios más favorables.<sup>15</sup>

El mecanismo de acción de los ISRS se centra en la inhibición de los transportadores de 5HT ubicados en las terminales presinápticas. La primera acción de los ISRS es inhibir 5HT,

aumentando los niveles sinápticos de 5-HT hasta siete veces . Esta concentración elevada de 5-HT, a su vez, activa una variedad de receptores 5-HT postsinápticos en varias áreas del cerebro, con el resultado de cambios en la señalización serotoninérgica, que se cree que atenúa las condiciones de depresión. Además, las altas concentraciones extracelulares de 5-HT desencadenan un mecanismo de retroalimentación negativa que involucra a 5-HT autorreceptores, que regulan los niveles de 5-HT en la hendidura sináptica. Una alta concentración endógena de 5-HT puede ser suficiente para inhibir los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales (nAChRs)<sup>79</sup>, ver imagen 3 y tabla 3.



**Figura 2 Mecanismos de acción de los ISRS<sup>36</sup>**

**Tabla 2. Descripción de diferentes ISRS comerciales**

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos adversos comunes
Fluoxetina	Inhibición de la Serotonina	20 mg/día <sup>(47)</sup>	Náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia, agitación, ansiedad, mareos, insomnio, nerviosismo, somnolencia, temblor. Pueden aparecer también: sudoración. Palpitaciones, taquicardia y disfunción sexual. <sup>(36)</sup>
Escitalopram		9 mg/día <sup>(47)</sup>	
Fluvoxamina		100 mg/día <sup>(8)</sup>	
Citalopram		20 mg/día <sup>(47)</sup>	
Paroxetina		20 mg <sup>(47)</sup>	
Sertralina		49,3 mg <sup>(47)</sup>	

Elaboración propia. Consultar Anexo 5, Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos y su traducción clínica.<sup>22</sup>

Entre los factores de riesgo los hombres y mujeres tienen diferentes perfiles de citocinas, combinado con diferencias en el establecimiento y mantenimiento del eje. Adicionalmente, las fluctuaciones hormonales que se producen en la pubertad, embarazo, posparto y menopausia; aumentan la posibilidad de enfermedades causadas por estrés en mujeres.<sup>44</sup>

El eje HPA es una parte importante del sistema neuroendocrino que podría activarse tanto por estrés psicológico como fisiológico, se ha demostrado que la hiperactividad del eje está indicada por el aumento de la secreción de cortisol, adrenocorticotropina (ACTH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH), que desempeña un papel fundamental en el desencadenamiento de episodios depresivos.<sup>59</sup>

Algunas enfermedades que se relacionan con la depresión; son, el cáncer porque los pacientes y sobrevivientes sufren problemas psicológicos, debido a la carga de la enfermedad, la aceptación del tratamiento, la hospitalización y reducción de la calidad de vida; el insomnio es la sensación subjetiva de tener dificultades para iniciar o mantener el sueño, se ha demostrado que del 20 al 35 % de la población lo padece y se asocia con un mayor riesgo de depresión y/o trastornos de ansiedad.<sup>12</sup> Y la reciente propagación de la pandemia de COVID-19, porque los pacientes pueden experimentar delirio, depresión, ansiedad e insomnio. Además, inducir secuelas psicopatológicas a través de la infección viral directa del SNC, porque se evidencia que el virus es potencialmente neurotrópico e induce lesiones neuronales, debido a la "tormenta de citoquinas" que precipita la neuroinflamación. Otros factores, como el aislamiento social, el impacto de una nueva enfermedad grave y potencialmente mortal, la preocupación por infectar a otros y el estigma, aumenta la prevalencia de secuelas psiquiátricas emergentes.<sup>76</sup>

El método de estudio más relevante para investigar el papel de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro, es el uso de modelos animales, como ratones libres de gérmenes (GF), y de animales tratados con antibióticos o con especies bacterianas específicas.<sup>11</sup> Para que tenga efectividad, se debe tener control del ambiente como temperatura, humedad y exposición a la luz; dieta<sup>7</sup>, teniendo en cuenta el agua y la comida,<sup>44</sup> y el sexo (machos o hembras); para posteriormente analizar la composición bacteriana tras recibir su tratamiento, el cual puede ser con la administración antibióticos, prebióticos, probióticos y antidepresivos.<sup>26,44,63</sup> Adicionalmente, los ratones son sometidos a factores estresantes como agitación de la jaula, inclinación de la jaula a 45 °C, ropa de cama húmeda, iluminación

nocturna, inversión de día y de noche, sujeción y cambio de jaula recurrente, con el propósito de evaluar el comportamiento.<sup>63</sup>

### **Tratamientos adicionales a utilizar para prevenir la disbiosis intestinal como dieta, probióticos, prebióticos y psicobióticos**

La dieta es fundamental para la composición de la microbiota intestinal como para la salud mental; se observa una asociación inversa entre la ingesta total de frutas y lácteos y las puntuaciones de depresión y estrés, respectivamente. En un estudio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se encontró una asociación entre la dieta vegetariana y la dieta sin gluten y niveles más altos de síntomas de ansiedad y depresión.<sup>64</sup>

Los probióticos son organismos vivos que alteran la microbiota intestinal generando beneficios cuando se sufre de disbiosis, protegiendo el intestino y a su vez tiene un papel como psicobiótico, es decir, mejora el bienestar psicológico por medio de acciones en el eje intestino-cerebro; gracias a la restauración de *Bacteroidetes*, que modula la respuesta del mejorando los síntomas relacionados con la depresión.<sup>39</sup>

Los prebióticos son polisacáridos no digeribles para las enzimas digestivas humanas pero pueden ser fermentados por géneros bacterianos en el colon y sirven como sustrato para su metabolismo,<sup>6</sup> entre ellos, los oligosacáridos, fructanos y galactooligosacáridos que se pueden encontrar en muchos productos naturales e ingredientes dietéticos,<sup>80</sup> que estimulan selectivamente el crecimiento bacteriano favorable y/o promueven la actividad de un número limitado de bacterias, beneficiando al huésped.<sup>6</sup> Además, la literatura muestra que los efectos de los prebióticos en los trastornos depresivos es menor que la investigación sobre los probióticos, pero se demuestra que alteran significativamente el comportamiento y la neuroquímica asociados con la ansiedad y la depresión en ratones.<sup>80</sup>

Los psicobióticos son probióticos que influyen en la salud mental del huésped por interactuar con las bacterias intestinales comensales y estos, brindan sus beneficios a través de la estimulación del SNE o del sistema inmunológico.<sup>77</sup> A su vez, pueden regular los neurotransmisores y las proteínas, incluido el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la 5HT, el glutamato y el BDNF, que desempeñan un papel importante en el control del equilibrio neural excitatorio-inhibitorio, el estado de ánimo, entre otros.<sup>57</sup> El trasplante fecal consiste en

reemplazar a la microbiota intestinal, y con estudios realizados se ha demostrado que alivia la depresión y la ansiedad, debido a la regulación de la disbiosis.<sup>6</sup>

## Depresión en Colombia

En el año 2017 fue la primera vez que se habla de Salud Mental en Colombia, después de que la OMS mencionó que estos problemas deben ser divulgados y tratados<sup>19</sup> a partir de ahí se comenzó a trabajar en la Política Pública de Salud Mental<sup>33</sup>, la cual se implementó en el año 2018, pero hasta el momento la información que se encuentra de esta es inequitativa, sesgada o mínima. Colombia cuenta con 32 departamentos, de los cuales el 50% (16 departamentos) cuentan con leyes de Salud Mental, 21.8% (7 departamentos) tienen su Política Pública de Salud Mental, 6.3% (2 departamentos) se encuentran en la elaboración de esta y 21.8% (7 departamentos) reconocen la importancia pero no han adoptado normas<sup>32</sup>.

Debido a esto, se consolidó el Observatorio Nacional de Salud Mental, para promover el uso de este para el análisis de la enfermedad mental por territorios o en el país. En este se organiza la información de la siguiente manera<sup>31-84</sup>:

- Indicadores principales de Salud Mental
- Indicadores en la ruta de promoción y mantenimiento de la Salud - RIA
- Indicadores en la ruta a problemas, trastornos mentales y epilepsia - RIA

Se analizan los distintos indicadores por medio del método de semaforización, donde se ubican los patrones dependiendo de la tasa nacional. En la siguiente tabla (Tabla 4) se puede observar la descripción del método, y el estado de los departamentos:

**Tabla 3. Método de semaforización.<sup>31</sup>**

<b>Rojo</b> <b>Mayor a la cifra nacional</b>	<b>Amarillo</b> <b>Como la cifra nacional</b>	<b>Verde</b> <b>Menor a la cifra nacional</b>
Tasa de Suicidio: Arauca y Vaupés Intento de Suicidio: Putumayo, Huila y Nariño Porcentaje de personas hospitalizadas: Caldas y Quindío.	El 97,3% de los resultados reportados en los departamentos no tienen diferencias significativas con el indicador nacional.	No se encuentran indicadores menores que los nacionales.

Elaboración propia

La depresión se conoce como la enfermedad del Siglo XXI y esta se encuentra entre los primeros 5 trastornos que generan dependencia y discapacidad a largo plazo convirtiéndolo en un problema de Salud Pública debido al impacto que genera en el individuo, la familia y la comunidad. Se estima que en el mundo hay alrededor de 350 millones de personas que padecen esta enfermedad y se suicidan aproximadamente 800.000 personas por trastornos crónicos, siendo esto la complicación más grave y se debe evaluar en todas las personas con diagnóstico depresivo, afectando en mayor proporción a las personas de 15 a 29 años<sup>19</sup>.

Según el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO)<sup>19</sup> se menciona que la atención por depresión ha aumentado a partir del año 2019 (Ver imagen 4), los casos de depresión grave son menos frecuentes representando el 6 al 13% de estos, siendo las mujeres las más atendidas (Ver Anexos 6). Los adultos mayores (más de 50 años) son las personas que más consultan por este diagnóstico, pero cuando se habla de depresión grave se consideran dos picos (15 - 20 años y 50 - 80 años). Cuando un niño llega con un trastorno depresivo, este se asocia en mayor proporción a enfermedades mentales y es un factor de riesgo para el infante (Ver Anexos 7). En cuestión de departamentos, Antioquia, Bogotá y Valle del Cauca ocupan los primeros lugares para cualquier tipo de depresión<sup>19</sup>.

Año						
2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Depresión Moderada</b>						
17.711	18.534	21.633	26.860	28.467	38.638	36.584
<b>Depresión grave sin síntomas psicóticos</b>						
4.703	4.801	6.647	6.499	6.879	20.111	8.385
<b>Depresión grave con síntomas psicóticos</b>						
3.311	3.100	3.963	4.755	2.546	3.137	3.131

Fuente: Elaboración propia a partir de los Registros Individuales de Prestación de Servicios (RIPS), en la bodega de datos del SISPRO, consultado el 19 febrero 2017.

**Figura 3. Aumento de depresión a partir del 2009<sup>34</sup>.**

Sin embargo, la población Colombiana vive expuesta a un alto nivel de estrés, según la tabla de eventos estresantes, esta reporta más de cinco eventos todo puede estar relacionado con el agotamiento de recursos económicos y personales, problemas en el país como desplazamiento, conflicto armado y violencia interna, además el poco tiempo necesario para la recuperación psicológica tras un evento. Todo esto se asocia a la agudización de enfermedades como la depresión y problemas graves de ansiedad<sup>58</sup>.

Se cree que el Estado debe garantizar las tecnologías, la existencia y los servicios en salud, así como el personal médico y profesional; todas estas deben ser accesibles para las personas, respetando los grupos vulnerables y el pluralismo cultural. La ley 1616 de 2013<sup>4</sup>, menciona que Colombia debe tener IPS prestadoras de servicios de Salud Mental, y los servicios que estas deben prestar son los servicios que estas deben prestar son (Ver tabla 5)<sup>34</sup>:

**Tabla 4. Servicios de Salud Mental incluidos en el Plan Obligatorio de Salud<sup>34</sup>.**

Servicio	Observación
Psicoterapia ambulatoria	Población en general, individual, grupal, familiar y de pareja, además menores de 6 años y 14 años si así lo requieren
Psicoterapia ambulatoria para mujeres víctimas	Mujeres víctimas de violencia física, sexual o psicológica
Atención con internación en Salud Mental	Población en general, internación total o parcial comprendiendo servicios básicos, psicoterapia, atención médica especializada y otros. Además menores de 6 años y 14 años si así lo requieren
Atención para niños menores de 6 años	Si el profesional considera que lo necesita
Medicamentos	De acuerdo con el criterio del personal médico

Elaboración propia.

El Territorio Nacional cuenta con 1.918 entidades con servicios habilitados de psiquiatría a julio de 2018, ubicados de la siguiente manera (Ver Imagen 5), esta oferta incluye servicios de neurología, neuropsiquiatría y psicología:

Código del servicio en el REPS	Tipo de servicio	Número de entidades que prestan el servicio	Porcentaje
103	Psiquiatría o unidad de salud mental	89	4,6
117	Cuidado agudo en salud mental o psiquiatría	18	0,9
118	Cuidado intermedio en salud mental o psiquiatría	6	0,3
126	Hospitalización en unidad de salud mental	130	6,8
345	Consulta externa de psiquiatría	1.675	87,3

Fuente: Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud REPS. Consultado en julio 10 de 2018

**Figura 4. Número de entidades que prestan servicios de psiquiatría.<sup>34</sup>**

En cuanto al acceso a los servicios de Salud Mental (Ver anexos 8), psicología es lo que más atención requiere, siendo lo más consultado los ciudadanos. Las mujeres consultan 3 veces más que los hombres, siendo la edad de mayor consulta de los 5 - 24 años y la de menor de



65 años o más. Del 2009 al 2017 ha aumentado el doble la atención a Salud Mental, pasando de 1.207.601 a 2.500.028<sup>24</sup>, pero aún así, se cuentan con grandes barreras a la hora de la atención y estas se pueden dividir en dos<sup>34</sup>: barreras actitudinales: el estigma generado por la sociedad (la Salud Mental es para locos o no es importante) y barreras geográficas: Acceso a los servicios de atención lejanos o limitados.

Los ISRS se usan con frecuencia en Colombia como antidepresivos de primera línea, debido a su eficacia, tolerabilidad y seguridad en casos de sobredosis además porque estos están incluidos en el POS. Estos medicamentos tratan la depresión al aumentar la actividad serotoninérgica, además tienen poca afinidad por otros receptores, no solo son usados en la depresión sino también en: trastorno de pánico, obsesivo compulsivo, ansiedad generalizada, ansiedad social, estrés postraumático, dismórfico corporal, bulimia nerviosa, disfórico premenstrual y somatomorfos<sup>75</sup>.

- Los ISRS más utilizados en Colombia son: Citalopram, Escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, Sertralina. Pero se cree que estos son potentes disruptores sexuales, afectando tanto a largo plazo como indefinitivamente después de interrumpir el medicamento. No se conoce la prevalencia exacta de estos pero los problemas sexuales son extensos, empezando desde la disminución del deseo sexual hasta problemas de erección o eyaculación tardía. Esto conduce al incumplimiento del tratamiento lo que aumenta la recaída a los síntomas<sup>75</sup>.

La poca accesibilidad a servicios de Salud Mental sumado a el uso de tratamientos no completados han llevado a diseñar terapias alternativas como el diseño de un curso corto para la depresión. El objetivo de este es promover la Salud Mental de las personas, para prevenir la depresión; este busca disminuir los factores de riesgo y aumentar los factores de protección para el desarrollo psicológico, que busca reducir los síntomas, la prevalencia y sus consecuencias. El curso consta de 8 módulos que abordan diferentes temáticas del tema a tratar como: depresión, derechos, autolesion y suicidio, etc<sup>83</sup>.

En pacientes con depresión post terapia se hizo un estudio en el cual se utilizó e-mental health, una plataforma desarrollada por el centro de investigación en psicoterapia del Hospital Universitario de Heidelberg, Alemania. La plataforma se organiza por medio de 2 items: monitoreo y gestión de crisis, en el primero; informan sobre el estado de sus síntomas

depresivos y la plataforma les responde al correo una retroalimentación de sus síntomas, mientras el segundo; contiene un plan individual de autocuidado que se acuerda con el profesional tratante y este solo se activa, si en la opción de monitoreo hay posibilidades de crisis. En el estudio el uso del programa tuvo muchas limitaciones, el 80% de los participantes desertó o lo utilizó parcialmente, esto debido, a la situación personal de cada paciente y al manejo inadecuado de las TIC<sup>20</sup>.

En el año 2019, se dio inicio a la pandemia del COVID-19 la cual sigue en curso, para antes de esta se considera que el 80% de la población ya contaba con problemas de ansiedad o depresión, esto por diversos factores como: desplazamiento, migración de venezolanos, pérdida de identidad, violencia marcada u otros. Profamilia hizo una encuesta con 3549 personas<sup>73</sup> al igual que el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)<sup>81</sup> y tuvieron resultados similares. Las mujeres evidencian mayor riesgo en problemas de Salud Mental, mientras las personas entre 18-29 años presentan nerviosismo, cansancio, rabia e inquietud. En época de Covid, la mayoría de las personas perdieron su remuneración económica, además se incrementó la violencia en los hogares, el desempleo y el mal comportamiento en los niños (Para mayor información, ver Anexos 9, síntomas asociados a la Salud Mental en Pandemia)<sup>73-81</sup>.

El cambio de rutina y la reducción de contacto social trae consecuencias negativas en la salud de las personas, la mayoría buscan actividades para cambiar su rutina, según el DANE las personas aumentaron su vida sedentaria debido a que para sobrellevar la pandemia se incrementó la vista de series o películas, como el tiempo en redes sociales<sup>73</sup>. El Ministerio de Salud recomendó que para los tiempos de confinamiento es normal sentir ansiedad, estrés frustración o aburrimiento; para eso es bueno compartir lo que se siente, cambiar la rutina, explorar nuevas actividades y tener en cuenta las líneas de apoyo (línea nacional- Línea 192 o líneas locales de asesoría y apoyo en salud)<sup>74</sup>.

## 5. Diseño metodológico

### 5.1. Universo, población, muestra.

- **Universo:** Documentos científicos de los últimos 6 años publicados sobre depresión, microbiota/microbioma intestinal, disbiosis intestinal, antidepresivos, ISRS, depresión en Colombia.
- **Población:** Bases de datos, artículos de revistas científicas, libros gratuitos en línea y documentos gubernamentales; relacionadas con las características del estudio: “depresión”, “antidepresivos”, “disbiosis intestinal”, “microbiota/microbioma intestinal”, “ISRS”, “tratamiento”.
- **Muestra:** Se revisó un total de 84 artículos entre los años 2011-2020, recolectados de bases de datos, de investigaciones realizadas en distintos países y 9 documentos gubernamentales de Colombia, expedidos por entidades certificadas. Los documentos aceptados deben cumplir con los datos necesarios y este debe poder ser descargado en PDF, word u otro, que permita ser estudiado en línea.

### 5.2. Hipótesis, variables, indicadores

- **Hipótesis:** Consumir psicobioticos, probioticos y prebioticos cuando una persona se encuentra en un tratamiento antidepresivo por ISRS mejora su condición de disbiosis intestinal.
- **Variable dependiente:** sujetos en tratamientos antidepresivos por ISRS con disbiosis intestinal.
- **Variable independiente:** consumo de probióticos, prebióticos y psicobioticos para mejorar la disbiosis intestinal.
- **Variables extrañas:** dieta, factores sociales externos, enfermedades diferentes a la depresión.
- **Indicadores:** Personas que padecen depresión y consumen antidepresivos ISRS; efecto antimicrobiano de los ISRS; efecto de la disbiosis intestinal en el tratamiento antidepresivo y tratamientos adicionales (psicobioticos, prebióticos, probióticos) en la mejoría de disbiosis intestinal.

### 5.3. Técnicas, procedimientos

**Técnicas:** Se realizó la búsqueda de documentos científicos (84 artículos) de los últimos 10 años publicados sobre depresión, microbiota/microbioma intestinal, disbiosis intestinal, antidepresivos, ISRS, depresión en Colombia, recolectados en diferentes bases de datos. Los documentos aceptados deben cumplir con los datos necesarios (año, autor, título, revista, libro, editorial, institución, volumen o similar), este debe poder ser descargado en PDF, word u otro, que permita ser estudiado en línea. En primer lugar, dentro de esta revisión documental, se utilizó una planilla en excel, que tiene como objetivo la organización de la información, después de esto, se realizará una delimitación textual; seguido por un análisis de las metodologías, resultados, discusiones y conclusiones de cada uno de los trabajos estudiados.

**Criterios de selección:** Se tuvo en cuenta artículos debidamente referenciados y citados mínimo 1 vez, tomados de bases de datos que otorguen información verídica que pueda ser comprobada experimentalmente. Para la elección de dichos artículos, se tendrá en cuenta que sean escritos como resultados de investigaciones aplicadas con contenido temático acorde. En cuanto a manuales, normativas y artículos relacionados con estos se aceptarán de años anteriores al 2015.

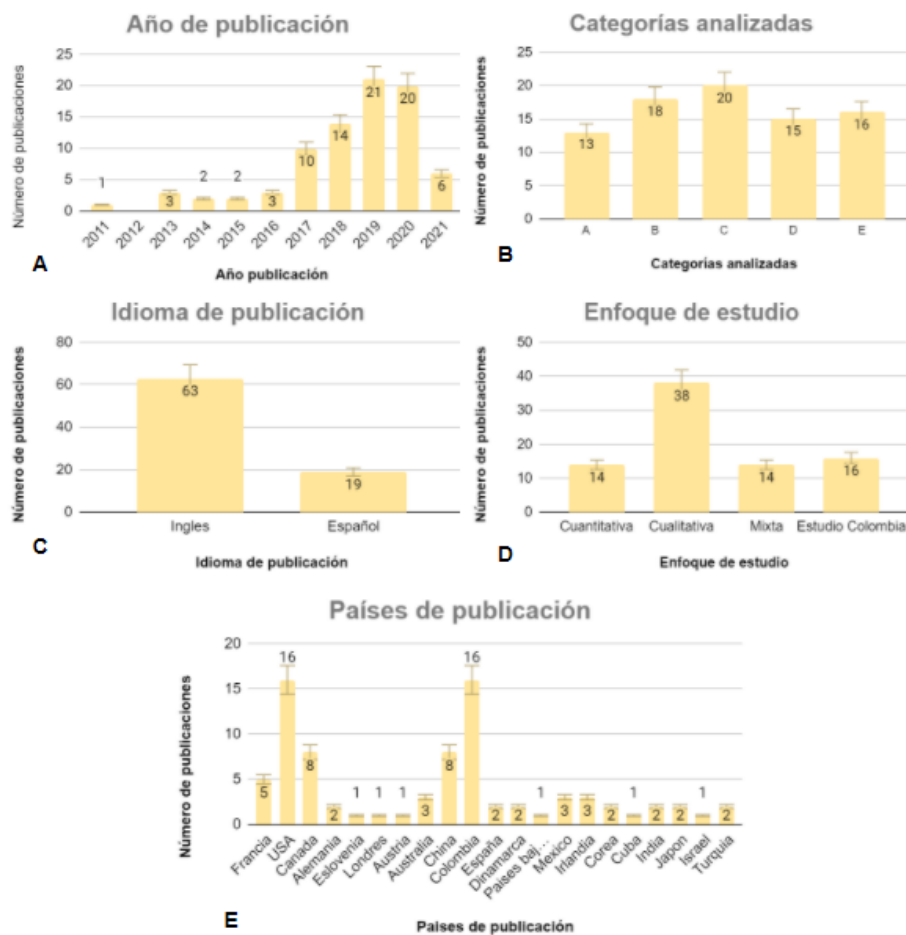
**Procedimientos:** Este se llevó a cabo por medio de 5 fases; expuestas a continuación:

- **1º Fase, recolección de la información:** Se dio la búsqueda de los 74 artículos y 10 documentos oficiales, en las bases de datos anteriormente mencionadas.
- **2º Fase, lectura:** Se llevó a cabo una lectura detallada del artículo, que permita decidir si este tiene o no relación con la temática a tratar.
- **3º Fase, organización de la información:** Después de realizar una lectura y recolección de los artículos, se organizó de manera adecuada en un excel, para obtener de forma clara el aporte de cada estudio. Se realizó un análisis selectivo con el empleo del software VosViewer.
- **4º Fase, análisis, interpretación de resultados y discusión:** Se dio el análisis de datos con el uso excel 2016
- **5º Fase, elaboración final del documento:** En esta, se elaboró los últimos detalles del documento.

Para mayor comprensión revisar Anexos 10: Metodología.

## 6. Resultados y Discusión

Se revisó 74 artículos y 10 documentos oficiales, en las bases de datos anteriormente mencionadas, entre los años 2011-2021 (Anexo 1); divididos de la siguiente manera: 66 artículos estudian depresión, disbiosis intestinal y tratamientos antidepresivos; 10 son documentos oficiales (decretos o normas expedidas en Colombia), 6 artículos analizan depresión en Colombia y 2 artículos estudiaban análisis bibliométricos. Los datos fueron analizados usando Excel 2016 se estudiaron diferentes variables como son: año de publicación, idioma, categorías analizadas, enfoque de estudio y países de publicación.



**Figura 5. Gráficas de análisis de datos.** Elaboración propia a través de Excel 2016.

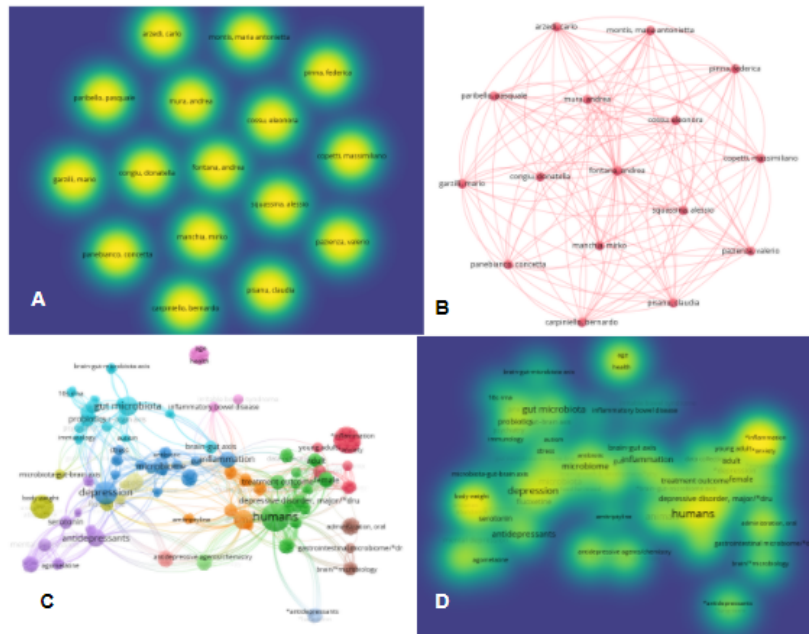
En cuanto al año de publicación (Ver Imagen 6, sección A), el 67% de los artículos y documentos revisados se encuentran en el periodo de 2018 a 2020, evidenciando que la investigación sobre estos temas ha crecido con el tiempo. El 77% de los artículos y documentos estudiados son en inglés (Ver Imagen 6, sección C), se analizaron 5 categorías

organizadas de esta manera: A) Eje microbiota-cerebro y depresión (16%), B) Depresión y antidepresivos, impacto en la microbiota intestinal (22%), C) ISRS, efecto en la disbiosis intestinal (24%), D) Tratamientos adicionales que eviten disbiosis intestinal (18%), E) Depresión en Colombia (19%) (Ver imagen 6, sección B) donde se puede evidenciar que la diferencia en porcentajes de cada clase no es significativa demostrando la información acertada para la elaboración del trabajo.

Los enfoques de estudios (Ver imagen 6, sección D) de los artículos analizados 38 (45,23%) son cualitativos, es decir, análisis profundos (revisiones bibliográficas) de el tema estudiado, sin embargo muchos estudios tenían un enfoque mixto (17%) o cuantitativo (17%) donde se comprobaron las hipótesis descritas. Por último, es importante tener en cuenta que Estados Unidos (USA) es el país que más investigaciones realiza sobre el tema tratado (19,0%) , seguido de China y Canadá con un 9,5%.

De los documentos analizados, 16 detallan la depresión en Colombia, de estos 10 (Congreso de Colombia<sup>4</sup>, Ministerio de Salud<sup>19, 31, 33, 34, 74</sup>, Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)<sup>72</sup>, Invima<sup>75</sup>, Departamento Nacional de Planeación (DNP)<sup>81</sup>, SISPROSocial<sup>84</sup>) son documentos oficiales: normas, decretos, políticas o estudios que relatan cómo se encuentra la depresión en el país estudiado, y 6 (Camacho<sup>11</sup>, Vanegas<sup>20</sup>, Sanchez<sup>32</sup>, Cifuentes-Avellaneda<sup>73</sup>, Benavides<sup>78</sup>, Becerra-Morenos<sup>83</sup>) son artículos con enfoques de estudios mixtos, que buscan mejorar los tratamientos antidepresivos, como el uso de aplicaciones de Salud Mental para el seguimiento de pacientes con depresión, el total de estos se encuentran en Español, con publicación de este país.

Finalmente se utilizó estadística descriptiva por medio de un análisis bibliométrico, usando el software VosViewer en donde se evaluaron y examinaron los siguientes datos: palabras claves y autores. Teniendo en cuenta sólo los 68 artículos que estudiaban la depresión y la relación con la disbiosis intestinal en pacientes con depresión; no se tuvieron en cuenta los 16 documentos sobre depresión en Colombia, puesto que estos se alejaban de las redes de coautoría.



**Figura 6. Análisis bibliométrico.** Elaboración propia por medio del Software VosViewer.

En la sección A de la figura 7 se observa el mapa de calor de los autores, esto evidencia la cercanía que tienen las investigaciones entre sí. Se comprueba por medio de la sección B en donde se refleja la fuerza de coautoría de los documentos analizados, indicando que en general todos los documentos están relacionados entre sí.

Por otro lado, en la sección C, se observa el mapa bibliométrico de las palabras claves de los artículos analizados, en este se observa la relación entre las palabras claves, siendo depresión, seres humanos, antidepresivos, microbiota intestinal e inflamación las más destacadas, conectadas entre sí por más de 4 coautorías. Lo mismo se puede observar, en el mapa de calor la sección D, en donde se evidencia la cercanía de las investigaciones por medio de sus palabras claves. Así mismo, 2 documentos (Camacho<sup>11</sup> y Moral-Muñoz et al<sup>65</sup>) no son integrados dentro de la descripción estadística debido a que estos mencionan pautas sobre análisis bibliométricos, y fueron utilizados para la descripción de la metodología y correlación de datos.

El SNE, se encuentra en constante comunicación con el SNC por medio del nervio vago, esto permite un intercambio de información de bacterias a cerebro y viceversa, los mecanismos de acción por los que se da esta comunicación no se encuentran todavía claros, pero se pueden dividir en 4 grupos<sup>14</sup>: respuestas neurológicas (neurotransmisores), endocrinas (péptidos activos), humorales (metabolitos bacterianos) e inmunes (liberación de citocinas)<sup>38</sup>.

Las hormonas neuroendocrinas y citocinas en la naturaleza son iguales, se encuentran en animales, plantas y microorganismos, esto se evidencia en estudios donde se muestra la capacidad de las catecolaminas para aumentar la población bacteriana. Los microorganismos producen catecolaminas, histaminas y otros compuestos que pueden estimular directamente a los receptores del tracto gastrointestinal o la absorción/difusión en la pared intestinal<sup>2</sup>.

En la patogenia de la depresión se secretan hormonas proinflamatorias y se inhiben las antiinflamatorias, la microbiota intestinal tiene un papel en la enfermedad intestinal inflamatoria<sup>6</sup>. Es importante seguir estudiando este tema para entender de forma clara el papel de la microbiota intestinal en la aparición de enfermedades neuropsiquiátricas y así tal vez comprender la etiopatogenia de estas enfermedades<sup>12</sup>. Se ha estudiado 3 mecanismos que propician respuestas inmunológicas a los microbios luminales estas son: disbiosis de la microbiota comensal, defectos genéticos del hospedador e inmunorregulación del hospedador<sup>6</sup>.

Los ISRS se encargan de inhibir los transportadores de serotonina, aumentando los niveles de 5-HT y para comprender el papel de los ISRS en la disbiosis intestinal se debe tener en cuenta que estos medicamentos son lipofílicos y se disuelven lentamente, su disolución en el intestino delgado se ve facilitada por las sales biliares y en el intestino grueso por las fuerzas mecánicas colónicas, los fosfolípidos, otras grasas y las lectinas.<sup>45</sup>

Además, el intestino en general está expuesto a concentraciones de estos fármacos por un período mínimo de 4 horas al día; y dado que el tiempo de duplicación promedio para los microbios es de 3 horas, es probable que esta exposición tenga un efecto a largo plazo en la población microbiana,<sup>45-78</sup> teniendo en cuenta que se administran por vía oral diariamente y durante un período prolongado.<sup>45</sup> Pero se conoce poca información sobre las enzimas microbianas que metabolizan estos medicamentos en el tracto gastrointestinal que podrían influir tanto en la estructura del compuesto como en el perfil del microbioma.<sup>66</sup>

El uso crónico se puede relacionar con el desarrollo de alteraciones adaptativas en la microbiota intestinal, con efectos potencialmente tóxicos; el tiempo de exposición y el efecto acumulativo de los fármacos en el colon pueden ser un factor determinante para aumentar el riesgo de actividad antimicrobiana.<sup>66-76</sup> Además, considerando el contexto clínico, como la



polifarmacia y las comorbilidades, y a su vez, la combinación de medicamentos incluso en baja concentración podría influir en la estructura y función de la microbiota intestinal.<sup>66</sup>

Por lo que tienen la capacidad de ejercer una presión antimicrobiana constante y afectar la diversidad de la comunidad microbiana, se debe resaltar que la actividad antibacteriana de un fármaco se puede describir en base a la concentración mínima inhibitoria. Entre los antidepresivos de uso común, se indica que sertralina y fluoxetina tienen la actividad antimicrobiana más fuerte, seguidas de paroxetina y fluvoxamina, luego escitalopram y por último, citalopram.<sup>45</sup> Cabe resaltar que la sertralina, la fluoxetina y la paroxetina son inhibidores del flujo de salida en las paredes celulares de las bacterias y son efectivos en las bacterias grampositivas como *Streptococcus* y *Enterococcus spp* .<sup>66</sup> También se les asocia cierta actividad antifúngica, que generalmente es más débil que su actividad antibacteriana.<sup>45</sup>

Esta clase de antidepresivos afecta indirectamente la ecología intestinal porque los microbios intestinales los pueden metabolizar por sí mismos, pueden hacer sinergia con antimicrobianos y tener un mayor efecto sobre la diversidad microbiana, y a través de sus subproductos metabólicos, que se excretan en las heces.<sup>45</sup> La actividad antimicrobiana de los antidepresivos contra la microbiota intestinal podría considerarse un efecto secundario, pero también posiblemente un mecanismo de acción antidepresivo en el intestino. Por lo tanto, este efecto puede ser un mecanismo importante para aliviar la disbiosis intestinal observada en pacientes con trastornos depresión mayor.<sup>66</sup>

De los tratamientos existentes para la depresión, el más relevante es la ingesta de probióticos por vía oral, por su capacidad de sobrevivir al tránsito intestinal, adherirse a la mucosa y colonizar el intestino, adicionalmente, se comunican con las células epiteliales y diferentes conjuntos de células implicadas en la respuesta inmunitaria tanto innata como adquirida, para mejorar la función de barrera intestinal; reducir la permeabilidad para los microorganismos intestinales y otros antígenos y aporta beneficios sobre los comportamientos relacionados con la ansiedad y la depresión<sup>1</sup>, al disminuir el estrés oxidativo celular gracias a la regulación de los radicales libres.<sup>82</sup>

Otra opción son los prebióticos que se aplican para mejorar la supervivencia y la acción de los probióticos, los cuales influyen en la composición de la microbiota intestinal y pueden disminuir el pH del ambiente del colon, por lo tanto, inhibir el crecimiento de

microorganismos potencialmente patógenos.<sup>1</sup> Pero el uso único del prebiótico es menos efectivo en comparación con el probiótico, por eso, su uso complementario.<sup>82</sup>

Adicionalmente, se hace referencia a los psicobioticos que son una nueva clase de probióticos utilizados en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas <sup>77</sup> porque han mostrado efectos prometedores sobre los trastornos neurodegenerativos y del neurodesarrollo al alterar la microbiota fecal , la inflamación y el estado oxidativo.<sup>57</sup> A su vez, se ha encontrado que estas bacterias brindan sus beneficios a través de la estimulación del sistema nervioso entérico y afectar a los marcadores psicofisiológicos de depresión y ansiedad. Esto puede suceder de tres maneras diferentes: primero, al regular el eje HPA y reducir la inflamación sistémica; segundo, por efecto directo sobre el sistema inmunológico; tercero, por la secreción de moléculas como neurotransmisores, proteínas y cadenas cortas de ácidos grasos.<sup>77</sup>

Por otra parte, la dieta es fundamental para la composición de la microbiota intestinal puesto que promueve más unos géneros que otros dependiendo el grupo de alimentos que se ingiera, por ejemplo, se ha evidenciado que una asociación entre la dieta vegetariana y la dieta sin gluten y niveles más altos de síntomas de ansiedad y depresión.<sup>64</sup> Así mismo, la fermentación de alimentos y bebidas por cepas probióticas, que se incluyen en las prácticas dietéticas, tiene beneficios potenciales para la salud no solo al proteger la barrera intestinal, mejorar el estado nutricional o limitar el crecimiento de patógenos, sino también al influir en la salud del cerebro con mecanismos de acción como la producción de neurotransmisores, la activación directa de vías neurales entre el intestino y el cerebro, la modulación de sustancias químicas neurotróficas y la demostración de propiedades analgésicas.<sup>77</sup>

El tratamiento farmacológico basado en los antidepresivos especialmente de tipo ISRS los cuales tienen una gran escala mundial; a nivel nacional son recetados como primera línea por su eficacia, tolerabilidad, seguridad en casos de sobredosis y están incluidos en el POS, entre los más comunes, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.<sup>61</sup> Esta terapia disponible tiene tasas de respuesta y remisión sintomática modestas<sup>22</sup>, sin embargo, presentan algunas limitaciones y efectos adversos como se describe en la Tabla 3, otros inconvenientes son la deserción del uso del medicamento, lo que genera recaídas y no se pueda establecer una remisión de la enfermedad.

Aunque se implementó la Política Pública de Salud Mental en el país <sup>33</sup>, debido a que la vida

de los colombianos es sometida a una alta exposición de estrés en su cotidianidad, lo que es un inicio para desarrollar depresión<sup>58</sup>; la cobertura nacional es escasa, por lo que gran parte de la población no es tratada de una manera óptima, por ello se creó el Observatorio de Salud Mental con el fin de establecer RIAS y tener un plan de mejora; pero la poca accesibilidad a servicios de salud mental sumado a el uso de tratamientos no completados<sup>63</sup> y actualmente con la presencia de la pandemia por COVID-19 y las medidas de confinamiento dictadas<sup>74</sup>, ha llevado a un aumento sobre el 80% de afectación en salud mental.

Al realizar una comparación de los estudios analizados en esta investigación sobre la disbiosis intestinal en pacientes con depresión a nivel de phylum los resultados discrepan entre los diferentes autores, como se evidencia a continuación, MacQueen et al<sup>14</sup>, Du<sup>59</sup>, Huang et al<sup>40</sup>, Liu et al<sup>61</sup>, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* aumentó mientras que *Firmicutes* disminuyó; mientras que en Scriven et al<sup>23</sup> *Bacteroidetes* disminuyó y *Firmicutes* sin diferencias significativas entre los pacientes deprimidos y controles sanos, Huang et al<sup>40</sup> y Järbrink-Sehgal EJ et al<sup>64</sup> se encontró que *Firmicutes* y *Actinobacteria* aumentaron, mientras que *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* se redujeron; Cenit et al<sup>13</sup> disminución de *Actinobacteria* y *Firmicutes*, Wu et al<sup>60</sup> los pacientes con depresión mostraron un aumento de *Actinobacteria* y una disminución de *Bacteroidetes*, Fontana<sup>67</sup> los phylum *Proteobacteria* y *Tenericutes* fueron más abundantes en pacientes resistentes al tratamiento, mientras que el phylum *Actinobacteria* se enriqueció en pacientes respondedores al tratamiento. Y, dentro de los tratamientos está el uso de probióticos basado en Messaoud et al<sup>1</sup> y Cenit et al<sup>13</sup> *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*, Cenit et al<sup>13</sup> *Lactobacillus rhamnosus*, Scriven et al<sup>23</sup> *Lactobacillus gasseri* y *Bifidobacterium longum*, Ma et al<sup>39</sup> y Huang et al<sup>40</sup> *Bifidobacterium infantis* y Lukic et al<sup>44</sup> *Ruminococcus flavefaciens*.

Con esta monografía, al recopilar información de la disbiosis intestinal en pacientes con depresión y de cómo este trastorno en salud mental es manejado a nivel nacional; se puede aplicar a estudios sobre depresión en Colombia, investigación sobre los ISRS y la disbiosis intestinal, estudios sobre el eje intestino cerebro; pero también, existen limitantes para brindar datos concluyentes, debido a las discrepancias que se evidencian en los resultados y es a causa de la poca información que se encuentra y la reducida investigación sobre este tema.

## 8. Conclusiones

Existe una relación entre la microbiota intestinal y el cerebro, estos se comunican por medio del eje intestino-cerebro, en donde las bacterias influyen en el cerebro y viceversa; su comunicación se realiza por medio de diferentes rutas endocrina, humoral/metabólica, inmune y neurológica. La depresión es una enfermedad de alta frecuencia hoy en día, siendo un auge en investigación en este momento, las personas que padecen esta, llegan a tener una discapacidad casi completa, su tratamiento es largo y con diversos efectos secundarios, entre ellos la disbiosis intestinal.

El colon humano está compuesto por millones de bacterias de diversos géneros bacterianos entre las más importantes *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Fusobacteria*, *Clostridia* y *Peptostreptococcus*; sin embargo cuando una persona padece depresión su composición intestinal cambia, disminuyendo los géneros anteriormente mencionados. Además, los antidepresivos especialmente los ISRS los más utilizados para tratar este padecimientos, tienen capacidad antimicrobiana, y con su uso crónico influye en la estructura y funcionalidad de la microbiota; no solo afectando al intestino, sino también, al sistema inmunológico y el sistema nervioso.

Al establecer un tratamiento para depresión en un paciente se debe contar con un análisis detallado respecto a los efectos adversos y limitaciones de este, puesto que se busca culminar y controlar la enfermedad, sin necesidad de generar algún contratiempo; por esto el uso de probióticos sumado a la medicación es la mejor opción, debido a que esté en su mayoría logra regular la disbiosis intestinal mejorando la calidad de vida del paciente.

En Colombia la Salud Mental sigue siendo un mito, la elaboración de una política pública no fue suficiente para que la población tenga acceso a esta, la información que se obtiene sobre depresión, es escasa, inequitativa y poca, sin embargo la atención ha aumentado a partir del año 2019, eliminando ciertas barreras actitudinales del país (estigma social). La depresión es una enfermedad que ha aumentado en los últimos años está genera incapacidad grave en las personas, por esto, es importante seguir en la búsqueda e indagación sobre el tema, por su gran relevancia en salud pública por esto se debe entender el papel que tiene la microbiota intestinal en la enfermedad y la comunicación bidireccional con el cerebro, además el efecto que tienen los ISRS en la disbiosis intestinal.

## Referencias bibliográficas

1. 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 Microb.* [Internet] 2011 [cited 7 aug 2020];2(4):256-261. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/gmic.2.4.16108>
2. Lyte M. Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLoS Pathog.* [Internet] 2013 [cited 2 aug 2020];9(11):e1003726. Available in: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003726>
3. Blier P, Mansari M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* [Internet] 2013 [cited 25 mar 2021];368(1615):e20120536. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638389/>
4. Ley 1616. Colombia. Congreso de Colombia; 21 Enero de 2013. Tomado de: <https://www.asivamosensalud.org/politicas-publicas/normatividad-leyes/salud-publica/ley-1616-de-2013-salud-menta>
5. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* [Internet] 2014 [cited 16 dec]; 23(2): 121–130. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282549/>
6. Orel R, Trop TK. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet] 2014 [cited 12 jan 2022];20(33): 11505–11524. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155344/>
7. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* [Internet] 2015 [cited 17 aug 2020];63:1-9.

Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395615000655?via%3Dihub>

8. Jakubovski E , Varigonda A , Freemantle N , Taylor M, Bloch M. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective-Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. [Internet] 2016 [cited 14 dec 2020]; 1; 173(2): 174–183. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975858/>
9. Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, et al. Cognitive Impairment by Antibiotic-Induced Gut Dysbiosis: Analysis of Gut Microbiota-Brain Communication. *Brain Behav Immun*. [Internet] 2016 [cited 28 aug 2020];56:140-155. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915911630040X?via%3Dihub>
10. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. [Internet] 2016 [cited 16 sep 2020];21(6):738–748. Available in: <https://www.nature.com/articles/mp201650>
11. Camacho DE, Oviedo HR, Ramos E, González TC. Bibliometric analysis of articles on nursing care published in colombian magazines. [Internet] 2016 [cited 6 aug 2021]; 44: 406-415. Available in: [https://redib.org/Record/oai\\_articulo3209662-bibliometric-analysis-articles-nursing-care-published-colombian-magazines](https://redib.org/Record/oai_articulo3209662-bibliometric-analysis-articles-nursing-care-published-colombian-magazines)
12. Liqing L, Chunmei W, Yong G, Xianguo Q, Zuxun L. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. [Internet] 2016 [cited 17 dec 2021]; 16: 375. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097837/>
13. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2017 [cited 2 sep 2020]; 23(30):5486–5498. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558112/>

14. MacQueen G, Surette M, Moayyedi P. The gut microbiota and psychiatric illness. *J Psychiatry Neurosci.* [Internet] 2017 [cited 22 sep 2020];42(2):75-77. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373703/>
15. Wan-Tzu L, Yen-Chun P, Chung-Hsin C, Hong-Zen L, Chi-Sen C. Relationship between use of selective serotonin reuptake inhibitors and irritable bowel syndrome: A population-based cohort study. *World J Gastroenterol.* [Internet] 2017 [Cited 22 mar 2021];23(19):3513-3521. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442087/>
16. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Elkjaer S, Leth-Moller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry.* [Internet] 2017 [Cited 2 apr 2021];17(58). Available in: [https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1173-2?utm\\_content=buffer7e7cb&utm#Sec1](https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1173-2?utm_content=buffer7e7cb&utm#Sec1)
17. Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression. *Curr Opin Psychiatry.* [Internet] 2017 [Cited 13 feb 2021];30(5): 369-377. Available in: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/yco/2017/00000030/00000005/art00009>
18. Bambling M, Edward S, Hall S, Vitetta L. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology.* [Internet] 2017 [Cited 19 feb 2021];25:271-274. Available in: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10787-017-0311-x>
19. Boletín de Salud Mental. Depresión. Subdirección de enfermedades no transmisibles. [Internet]. Ministerio de Salud. Bogota D.C: 2017 [citado 18 ago 2020] p 1-16. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/boletin-depresion-marzo-2017.pdf>

20. Vanegas J, Krause M, Bauer S, Moessner M, Espinosa D, Carrasco A, et al. Uso de e-mental health para el seguimiento post terapia de pacientes con depresión en Colombia. *Revista Virtual Universidad Católica del Norte* [Internet] 2017 [Citado 16 Diciembre de 2021] 52, 41-56. Tomado de:  
<https://revistavirtual.ucn.edu.co/index.php/RevistaUCN/article/view/943/1390>
21. Gómez M, Morales M. Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocienc* [Internet] 2017 [citado 5 dic 2021]; 53(22). Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2017/ane172f.pdf>
22. Pérez R. Pharmacological treatment of depression: current and future directions. *Rev. Fac. Med.* [Internet] 2017 [cited 15 dec 2021];60(5). Available in:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422017000500007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007)
23. Scriven M, Dinan TG, Cryan JF, Wall M. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Diseases*. [Internet] 2018 [cited 9 aug 2020];6 (3):78-91. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163507/>
24. Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Misera A, Koulaouzidis A, Łoniewski I. Microbiome—The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J Clin Med.* [Internet] 2018 [cited 12 aug 2020]; 7(12):521. Available in: <https://www.mdpi.com/2077-0383/7/12/521>
25. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr Med (Encinitas)*. [Internet] 2018 [cited 8 sep 2020];17(4):28–32. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469458/>
26. Huang E, Kang S, Park H, Park S, Ji Y, Holzapfel WH. Differences in Anxiety Levels of Various Murine Models in Relation to the Gut Microbiota Composition. *Biomedicines*. [Internet] 2018 [cited 25 aug 2020]; 6(4):113. Available in:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315404/>



27. Kim HN, Yun Y, Ryu S, Chang Y, Kwon MJ, Cho J, et al. Correlation between gut microbiota and personality in adults: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun*. [Internet] 2018 [cited 10 sep 2020];69:374-385. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29278751/>
28. Getachew B, Aubee J, Schottenfeld R, Csoka A, Thompson Mark, Tizabi Y. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties. *BMC Microbiol*. [Internet] 2018 [cited 22 feb 2021];18:222. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303954/>
29. Ramsteijn A, Jašarević E, Houwing DJ, Bale TL, Olivier J. Antidepressant treatment modulates the gut microbiome and metabolome during pregnancy and lactation in rats with a depressive-like phenotype. *Microbiome digest*. [Internet] 2018 [cited 28 mar 2021];101101. Available in: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/501742v1.full>
30. Martin-Hernandez D, Caso J, Meana J, Callado L, Madrigal J, Garcia-Bueno B, et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: effect of antidepressants. *J Neuroinflammation*. [Internet] 2018 [cited 8 apr 2021];15:251. Available in: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1294-2#author-information>
31. Ministerio de Salud. Boletín de Salud Mental Análisis de Indicadores en Salud Mental por territorio. Subdirección de enfermedades no transmisibles. [Internet]. Ministerio de Salud. Bogota D.C.:2018. [citado 19 ago 2020] p 1-16. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/boletin-onsm-abril-2018.pdf>
32. Sánchez MA, Cabra ZL, Silva JB. Análisis de la salud mental en Colombia y la implementación de política pública nacional de 2018 [Tesis de pregrado]. Medellín, Antioquia; Universidad CES; 2018. Disponible en: [https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/5192/1/1053829632\\_46678630\\_2021.pdf](https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/5192/1/1053829632_46678630_2021.pdf)

33. Política Nacional de Salud Mental. Ministerio de Salud y Protección Social. 15 de Noviembre de 2018. Tomado de: m  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/politica-nacional-salud-mental.pdf>
34. Ministerio de Salud. Boletín de salud mental Oferta y Acceso a Servicios en Salud Mental en Colombia. [Internet]. Ministerio de Salud. 2019 [citado 19 ago 2020]; 6;1-18. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/Boletin-6-salud-mental-2018.pdf>
35. Quintana I, Velazco Y. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. Rev. Med. Electrón. [Internet] 2018 [citado 16 dic 2020]; 40(2). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000200017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200017)
36. Aswall N, Kumar S, Kamarapu P. Study on Antidepressant Drug to Cure Depression. J Formul Sci Bioavailab [Internet]. 2018 [cited 19 sep 2021]; 2: 121. Available in:  
[https://www.researchgate.net/publication/328403845\\_Study\\_on\\_Antidepressant\\_Drug\\_to\\_Cure\\_Depression](https://www.researchgate.net/publication/328403845_Study_on_Antidepressant_Drug_to_Cure_Depression)
37. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. Int J Neuropsychopharmacol. [Internet] 2019 [cited 1 oct 2020]; 22(11):747–760. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099552/>
38. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. J Neurosci Res. [Internet] 2019 [cited 30 aug 2020]; 97:1223-1241. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jnr.24476>
39. Ma ZF, Yusof N, Hamid N, Lawenko RM, Mohammad WMZ, Liong MT, et al. Bifidobacterium infantis M-63 improves mental health in victims with irritable bowel syndrome developed after a major flood disaster. Benef Microbes. [Internet] 2019 [cited 11 aug 2020]; 10(2):111-120. Available in: <https://www.wageningenacademic.com/doi/epdf/10.3920/BM2018.0008>

40. Huang TT, Lai JB, Du YL, Xu Y, Ruan LM, Hu SH. Current Understanding of Gut Microbiota in Mood Disorders: An Update of Human Studies. *Front Genet.* [Internet] 2019 [cited 7 sep 2020];10:98. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389720/>
41. Butler MI, Mörkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients?. *Can J Psychiatry.* [Internet] 2019 [cited 16 aug 2020];64(11):747–760. Available in: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743719874168>
42. Ma Q , Xing C ,Long W, Wang HY , Liu Q, Wang RF. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis.*J Neuroinflammation.* [Internet]. 2019. [cited 9 aug 2020];19:53. Available in: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1434-3>
43. Audet MC. Stress-induced disturbances along the gut microbiota-immune-brain axis and implications for mental health: Does sex matter?.*Front Neuroendocrinol.* [Internet]. 2019. [cited 16 apr 2021];54:100772. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091302218301262?via%3Dihub#>
44. LuKic E, Dmitriy G, Ziv O, Oron O, Reuveni E, Koren O, et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive - like behavior.*Transl Psychiatry* [Internet]. 2019. [cited 7 abr 2021];9:133. Available in: [https://www.nature.com/articles/s41398-019-0466-x?fbclid=IwAR2bJkP8fkmV0x3oUMBK6scHgzhIH3\\_cE51O468P47sDARTKi6QRkLlp9IY#citeas](https://www.nature.com/articles/s41398-019-0466-x?fbclid=IwAR2bJkP8fkmV0x3oUMBK6scHgzhIH3_cE51O468P47sDARTKi6QRkLlp9IY#citeas)
45. McGoven A, Hamlin A, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressant and its putative implications in gut microbiome.*Aust N Z J Psychiatry.* [Internet]. 2019. [cited 7 abr 2021];53(12):1151-1166. Available in: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867419877954>

46. Danborg PB , Valdersdorf M, Gøtzsche PC. Long-term harms from previous use of selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review. *Int J Risk Saf Med*. [Internet]. 2019. [cited 25 feb 2021];30(2):59–71. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839490/>
47. Wu B, Cai Q, Sheehan JJ, Benson C, Connolly N, Alphas L. An episode level evaluation of the treatment journey of patients with major depressive disorder and treatment-resistant depression. *PLoS One*. [Internet]. 2019. [cited 26 mar 2021]; 14(8):e0220763. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687173/>
48. Lyte M, Daniels KM, Schmitz-Esser S. Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects. *PeerJ*. [Internet]. 2019. [cited 10 apr 2021];7: e6199. Available in: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2136/docview/2165584758/5029FAE718AE43F2PQ/18?accountid=50438>
49. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. [Internet]. 2019. [cited 11 apr 2021];6(7):601–609. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6586944/>
50. McVey KA, Bienenstock J, Bharwani A, Champagne-Jorgensen K, Mao Y, West C, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling. *Sci Rep*. [Internet]. 2019. [cited 19 apr 2021]; 9:14290. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-50807-8>
51. Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat Microbiol*. [Internet]. 2019. [cited 20 apr 2021];4(12):2064-2073. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879823/>

52. Bhagat V, Symbak NB, Husain R, Mat KC. The role of selective serotonin reuptake inhibitors and cognitive behavioral therapy in preventing relapse of Major Depressive Disorder. Reser J Pharm Tech [Internet]. 2019. [cited 24 mar 2021];12(8):3818-3824. Available in: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2136/docview/2309321498/F89CCE8CE7D84025PO/39?accountid=50438>
53. Karaküçük Y, Beyoglu A, Çömez A, Fatma Özlem Orhan, Demir M. Early effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on cornea and lens density in patients with depression. Psych Clin Psychopharm. [Internet]. 2019. [cited 24 mar 2021];29(4):387-393. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24750573.2019.1673944>
54. LeMoult J, Gotlib I. Depression: A cognitive perspective. [Internet]. 2019. [Cited 04 aug 2021];69; 51-66. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272735817303914#!>
55. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review.[Internet]. 2019. [cited 04 aug 2021]; 53: 151-171. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejn.14720>
56. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano D, Gasbarrini A. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. [Internet] 2019 . [cited 4 dec 2021]; 7(1): 14. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351938/>
57. Cheng LH, Liu YW, ChenWua C, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders Author links open overlay panel. Journal of Food and Drug Analysis.[Internet] 2019. [cited 14 dec 2021];27(3):632-648. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949819300158?via%3Dihub#!>
58. Londoño C, Velasco M, Pardo C, Escobar M, Quintero Y, Reyes L. Condiciones psicométricas de la escala de eventos vitales estresantes usada en la población

Colombiana. Actualidades en psicología [Internet] 2019 [Cited 12 Diciembre 2021]; 33-126. Tomado en:

[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2215-35352019000100083](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-35352019000100083)

59. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*. [Internet]. 2020. [cited 26 apr 2021];6(6):e04097. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276434/>
60. Wu W, Kong Q, Tian P, Zhai Q, Wang G, Liu Z, et al. Targeting Gut Microbiota Dysbiosis: Potential Intervention Strategies for Neurological Disorders. *Engineering*. [Internet]. 2020. [cited 28 apr 2021]; 6(4):415-423. Available in: <http://www.engineering.org.cn/en/10.1016/j.eng.2019.07.026>
61. Liu RT, Rowan AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020. [cited 30 apr 2021]; 88; 308-324. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159119315314>
62. Shan B, Ai Z, Zeng S, Song Y, Song J, Zeng Q, et al. Gut microbiome-derived lactate promotes anxiety-like behaviors through GPR81 receptor-mediated lipid metabolism pathway. *Psychoneuroendocrinology*. [Internet]. 2020. [cited 1 may 2021];117:e104699. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453020301189>
63. Siopi E, Chevalier G, Katsimpardi L, Saha S, Bigot M, Moigneu C, et al. Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Rep*. [Internet]. 2020. [cited 1 may 2021];30(11):3682-3690. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124720302734>
64. Järbrink-Sehgal EJ, Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. [Internet]. 2020. [Cited 2 aug 2021];62:102-114. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438820300362>
65. Moral-Muñoz J, Herrera-Viedma E, Santisteban-Espejo A, Cobo M. Software tools for conducting bibliometric analysis in science: An up-to-date review. [Internet]. 2020. [cited

9 aug 2021]; 29(1); e290103. Available in:

<https://revista.profesionaldelainformacion.com/index.php/EPI/article/view/epi.2020.ene.03/47883>

66. Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. [Internet]. 2020. [cited 28 jul 2021];10, 17878. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74934-9#citeas>
67. Fontana A, Manchia M, Panebianco C, Paribello P, Arzedi C, Cossu E, et al. Exploring the Role of Gut Microbiota in Major Depressive Disorder and in Treatment Resistance to Antidepressants. [Internet]. 2020. [cited 31 jul 2021];8 (9),311. Available in: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/9/311/htm>
68. Sousa V, Chaves A, Carneiro R, Marinho P, Ramo M, Noronha P, et al. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. [Internet]. 2020. [cited 05 aug 2021];268; 188-200. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719326539>
69. Bharwani A, Bala A, Surette M, Bienenstock J, Vigod S, Taylor V. Gut Microbiome Patterns Associated With Treatment Response in Patients With Major Depressive Disorder: Changements du microbiote intestinal associés à la réponse au traitement chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur. [Internet]. 2020. [cited 05 aug 2021];65(4); 278-280. Available in: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0706743719900464>
70. Nanthakumaran S, Sridharan S, Somagutta M, Arnold A, May V, Pagad S, et al. The Gut-Brain Axis and Its Role in Depression. [Internet]. 2020. [cited 08 aug 2021]; 12(9); 10280. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538207/>
71. ERDOĞAN Ç, REZAKİ HÖ, KOÇAK OM, Şadiye VB. Comparison of the Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action on Efficacy, Cognitive Functions and Side Effects. [Internet]. 2020. [cited 08 aug 2021]; 31(2):90-98. Available in:

<https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2136/docview/2430155076/93B26F4FB97F490CPQ/41?accountid=50438>

72. Departamento Administrativo Nacional de Estadística(DANE). Salud mental en Colombia: una aproximación desde las estadísticas oficiales en el contexto de la pandemia. [Internet]. Presentado en webinar, 2020. Bogotá D.C. [citado 25 ago 2021]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/webinar/presentacion-webinar-salud-mental-en-colombia-21-10-2020.pdf>
73. Cifuentes-Avellanada A, Rivera-Montero D, Vera Gil C, Murad-Rivera R, Sanchez S, Castaño L, et al. Informe 3: Ansiedad, depresión y miedo: Impulsores de la mala salud mental durante el distanciamiento físico en Colombia. [Internet]; Profamilia, 2020. [citado 26 ago 2021]. Disponible en: <https://profamilia.org.co/wp-content/uploads/2020/05/Informe-3-Ansiedad-depresion-y-miedo-impulsores-mala-salud-mental-durante-pandemia-Estudio-Solidaridad-Profamilia.pdf>
74. Ministerio de Salud y Protección Social.RECOMENDACIONES PARA LA PROMOCIÓN DE LA CONVIVENCIA Y LA SALUD MENTAL PARA JÓVENES DURANTE EL BROTE DE COVID-19. [Internet];Consejo Nacional de Salud Mental. 2020.[citado 22 ago 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/boletin-convivencia-salud-mental-jovenes.pdf>
75. Ministerio de Salud y Protección Social. Información de seguridad sobre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina asociado al riesgo de disfunción sexual persistente posterior al retiro. [Internet]; INVIMA; 2020: 3000-2991-20. [citado 26 ago 2020]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/3834837/Inhibidores-selectivos-de-la-recaptacion-de-serotonina.pdf>
76. Mazza MG,De Lorenzo R, Conte C, Poletti S,Vai B, Bollettini I et al.Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. Brain Behav Immun.[Internet ]2020 [cited 12 dec 2021]; 89: 594–600.Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390748/>



77. Del Toro M, Hurtado A, Garcia LE, García T. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients*. [Internet] 2020 [cited dec 19 2021];12(12): 3896. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767237/>
78. Benavides V, Villota N, Villalobos F. Conducta suicida en Colombia: Una revisión sistemática. *Revista de psicopatología y psicología clínica* [Internet]. 2020 [Citado el 03 Enero de 2022] 24 (3); 181-195. Tomado de: <http://revistas.uned.es/index.php/RPPC/article/view/24251>
79. Zhang W, Qu W, Wang H, Yan H. Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. [Internet]. 2021. [cited 10 aug 2021]; 11 (1): 131. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7892574/>
80. Arias HR, Targowska-Duda KM, García-Colunga J, Ortells MO. Is the Antidepressant Activity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Mediated by Nicotinic Acetylcholine Receptors?. [Internet]. 2021. [cited 15 aug 2021]; 26(8):2149. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068400/>
81. Departamento Nacional de Planeación (DNP). ¿Cómo se relaciona la pandemia del COVID-19 con la salud mental de los colombianos? Resumen de políticas según la iniciativa Respuestas Efectivas contra el COVID-19. [Internet] DNP. 2021 [citado 24 ago 2021]. Disponible en: [https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Sinergia/Documentos/Notas\\_politica\\_publica\\_SALUD%20MENTAL\\_22\\_04\\_21\\_V7.pdf](https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Sinergia/Documentos/Notas_politica_publica_SALUD%20MENTAL_22_04_21_V7.pdf)
82. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisławski GJ. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain–Gut–Microbiome Axis. *Biomolecules*. [Internet] 2021 [cited 13 jan 2022]; 11(7):1000. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8301955/>

83. Becerra-Moreno L, Laiton A, Lopez-Moyano J, Oyola-Cifuentes L. Diseño de un curso corto para prevenir la depresión. [Tesis de Pregrado]. Bogotá, Colombia. Universidad Católica de Colombia; 2021. Disponible en: <https://repository.ucatolica.edu.co/handle/10983/26070>
84. Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO). Reportes por Indicadores de Salud Mental. [Internet] SISPRO- Portal Web.[citado 25 ago 2021]. Disponible en: <http://rsvr2.sispro.gov.co/ObsSaludMental/>

## Anexos

### Anexo 1: Tabla 1, resultados.

Año Autor (es)	Objetivos Metodología	Discusión	Conclusión
2011, Messaou d et al <sup>1</sup>	Evidenciar la relación que existe entre la microbiota intestinal, la salud mental y el nervio vago. Administración de bacterias comensales ( <i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> ) a 25 adultos administrados durante 30 días.	Disminuyó la puntuación global de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADs). Los adultos sanos, tuvieron una mejora significativa después de tomar el probiótico. El estrés, puede alterar la microbiota intestinal e inducir enfermedades, los probióticos, podrían prevenir este desequilibrio y mejorar los síntomas.	Se demostró que la administración de bacterias puede generar propiedades beneficiosas en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés, se debe estudiar, el uso crónico de estos probióticos, y los medicamentos.
2013 Lyte <sup>2</sup>	Interacción no invasiva que tienen microorganismos con elementos del sistema del huésped, que resulta en la modificación del comportamiento del mismo. Revisión bibliográfica.	La endocrinología microbiana, permite ver las relaciones entre bacterias y el ser humano (vías específicas). Las personas con problemas inflamatorios del intestino, se caracterizan por un microbioma alterado y presentan funciones emocionales deficientes.	Se enfoca en la evolución del microorganismo, y sugiere la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el huésped, por vías bioquímicas compartidas.

2013 Blier et al <sup>3</sup>	Evaluó el trastorno depresivo mayor y la relación con la serotonina Revisión bibliográfica.	Se cree que una anomalía en el sistema (5-HT, 5-hidroxitriptamina) puede ser la causante de esta enfermedad. Las diferentes estrategias antidepresivas, buscan controlar la transmisión de 5-HT, examinando todos los elementos neuronales.	El uso de ISRS inicialmente disminuyen la actividad de 5-Ht, para recuperar su transmisión, sin afectar sus autoreceptores y cofactores.
2013 Congreso de Colombia	Garantizar el derecho a la Salud Mental en la población Colombiana Ley.	Se busca promover la salud y prevenir los trastornos mentales, priorizando niños y adolescentes.	Se une al Sistema General de Seguridad Social en Salud la promoción y prevención de la Salud Mental.
2014 Kreber <sup>5</sup>	Investigó la prevalencia de depresión en pacientes con cáncer evaluados mediante entrevistas de diagnóstico e instrumentos de autoinforme, y estudió las diferencias en la prevalencia entre el tipo de instrumento, el tipo de cáncer y la fase de tratamiento.	Los estudios prospectivos futuros deben aclarar si las diferencias en la prevalencia de la depresión son causadas por diferencias en el tipo de instrumento, el tipo de cáncer o la fase de tratamiento.	La prevalencia media agrupada de depresión en pacientes con cáncer osciló entre el 8 % y el 24 % y difería según el tipo de instrumento, el tipo de cáncer y la fase de tratamiento.

<p>2014 Orel<sup>6</sup></p>	<p>El papel de la microbiota intestinal en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal y describe los posibles mecanismos de ciertos probióticos y prebióticos en el tratamiento de la enfermedad y el mantenimiento de la remisión. Revisión bibliográfica.</p>	<p>Muchas cepas probióticas exhiben propiedades antiinflamatorias a través de sus efectos sobre diferentes células inmunitarias, la depresión de la secreción de citocinas proinflamatorias y la inducción de citocinas antiinflamatorias.</p>	<p>El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa o el mantenimiento de su remisión con probióticos y prebióticos son decepcionantes y no avalan su uso en esta enfermedad. La única excepción es la débil evidencia del uso ventajoso de <i>Saccharomyces boulardii</i> concomitantemente con terapia médica en el tratamiento de mantenimiento.</p>
<p>2015 Dinan et al<sup>7</sup></p>	<p>Estudió la relación simbiótica que tiene el microbioma y el ser humano. Revisión bibliográfica.</p>	<p>El BGM: SNC, sistema neuroendocrino, neuroinmunitario, SNA, SNE y microbiota intestinal, crean una red de comunicación en la que el cerebro puede influir en el intestino, y visceversa, por diferentes rutas: el nervio vago, metabolitos de bacterias.</p>	<p>La revisión destaca que existe una comunicación entre las bacterias intestinales y el cerebro por diferentes vías, debería estudiarse con más detenimiento la relaciones que tienen estas.</p>

<p>2015 Jakubovsk<sup>8</sup></p>	<p>Sugirió que la respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el trastorno depresivo mayor (MDD) sigue una curva de respuesta plana dentro del rango de dosis terapéutica. Nuestro estudio fue diseñado para aclarar la relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento en MDD.</p>	<p>El metanálisis demostró una asociación significativa entre las dosis más altas de ISRS y una mayor eficacia medida de los ISRS en ensayos controlados con placebo. A su vez evidenció que puede haber una consecuencia asociada con el aumento de la dosis de ISRS asociado con una tolerabilidad reducida, como lo demuestra una mayor probabilidad de abandono debido a los efectos secundarios con dosis más altas de ISRS.</p>	<p>Las dosis más altas de ISRS parecen ligeramente más efectivas en MDD. Este beneficio parece estancarse alrededor de 250 mg de equivalentes de imipramina (50 mg de fluoxetina). Los beneficios levemente mayores de los ISRS en dosis más altas se contrarrestan de alguna manera por la menor tolerabilidad en dosis altas.</p>
<p>2016 Fröhlich et al<sup>9</sup></p>	<p>Mal rendimiento cognitivo se da gracias a la disbiosis intestinal. Experimentación con ratones C57BL/6N, organizados en 4 grupos de 3 o 4; se inocularon 5 antibióticos para reducir la</p>	<p>Se destaca: los niveles de ampicilina y vancomicina, se encuentran debajo del límite inferior de cuantificación en el cerebro, no afectan los procesos cognitivos. Al tratar aquellos murinos con antibióticos se altera drásticamente la composición bacteriana, expresándose en mayor medida los patógenos que</p>	<p>Se puede concluir, que la disbiosis intestinal ayuda a la generación de un deterioro cognitivo, estos cambios se relacionan con la expresión de proteínas de unión y la actividad del eje HPA; mostrando una vez más el papel que cumplen las bacterias en la</p>

	microbiota; se tomaron suero y tejidos de colón, se realizó una extracción de ADN bacteriano con amplificación y microdissección cerebral.	causan enfermedades y hay una reducción considerable de los metabolitos microbianos, especialmente: acetato, butirato y ácidos grasos de cadena corta.	modificación del cerebro.
2016 Rogers et al <sup>10</sup>	Analizar el potencial de la disbiosis para contribuir a la psicopatología y la evidencia que vincula la alteración de la microbiota intestinal con trastornos psiquiátricos específicos. Revisión bibliográfica.	El microbioma intestinal no solo regula el metabolismo y la inmunidad, sino también la función cerebral, evidenciando un desequilibrio por factores externos. Si en alguna de las dos etapas del neurodesarrollo se presenta la alteración del microbioma, esta tiene el potencial de influir en el desarrollo neurológico a largo plazo.	Se destaca cuáles son los factores que influyen en el desequilibrio de la microbiota intestinal y las principales implicaciones que tiene sobre el neurodesarrollo y su posible probabilidad de padecer alguna afectación mental a largo plazo.
2016 Camacho <sup>11</sup>	Análisis de artículos de cuidado de enfermería publicados en revistas colombianas, puesto que la investigación en esta área se ha	Es necesario promover la implementación de estudios bibliométricos, considerando la productividad y calidad. Para realizar este tipo de análisis bibliométrico se puede utilizar la clasificación de Spinak	En la revisión de publicaciones, es necesario promover la implementación de estudios bibliométricos sobre temas específicos.

	incrementado en los últimos años. Análisis bibliométrico	(1998) y la clasificación es Cano y Well (1999):	
2016 Liging et al <sup>12</sup>	Realizó un metanálisis de estudios de cohortes prospectivos para evaluar la asociación entre el insomnio y el riesgo de depresión.	La alteración del sueño puede jugar un papel clave en el desarrollo de la depresión, porque puede provocar alteraciones cognitivas y afectivas que conducen al riesgo de depresión, también afecta la estabilidad y la regulación emocional. Y se ha sugerido que la activación sostenida y la activación crónica de la hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), el principal mediador neuroendocrino de la respuesta al estrés.	Este metanálisis respalda la hipótesis de que el insomnio se asocia con un mayor riesgo de depresión. Teniendo en cuenta la creciente prevalencia del insomnio en todo el mundo y la pesada carga de la depresión, los resultados de nuestro estudio proporcionan pistas prácticas y valiosas para la prevención de la depresión y el estudio de su etiología.
2017 Cenit et al <sup>13</sup>	Examinar la influencia de la microbiota intestinal en los trastornos neuropsiquiátricos Revisión bibliográfica	Se establece que la microbiota intestinal es capaz de moldear la fisiología del cerebro y el comportamiento. Y cuando padecen de depresión muestran un número menor de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Dialister</i> y mayor de <i>Eggerthella</i> , <i>Holdemania</i>	Este estudio, brinda datos sobre la composición bacteriana del microbioma intestinal de un individuo que padece de depresión. Además considera que modular la expresión génica de la microbiota es "medicamento"



		, <i>Gelria</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotella</i> y <i>Anaerofilm</i> en comparación con los sujetos sanos. Las bacterias son capaces de producir diferentes neurotransmisores esenciales y neuromoduladores.	accesible y podría ser una oportunidad prometedora.
2017 MacQue en et al <sup>14</sup>	Estudiar la relación entre el microbioma y las enfermedades como: obesidad, trastornos funcionales gastrointestinales, síndrome de fatiga crónica y enfermedades inflamatorias Revisión bibliográfica	Los estudios informan que el comportamiento y la función del SNC están modulados por la microbiota, los datos en humanos son limitados. La transferencia de microbiota fecal de animales sin TDM, a otros con deficiencia de microbiota, puede inducir cambios de comportamiento	En la revisión se expresa la relación que hay entre microbiota y depresión además permite evaluar alternativas terapéuticas para la regulación del desequilibrio, y por ende las enfermedades mentales.
2017 Lin et al <sup>15</sup>	Evaluó la relación entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el intestino irritable. Se utilizó la base de datos NHIRD de Taiwán, y su subconjunto LHID; se tomaron 19.653	Los antidepresivos ISRS son utilizados en mayor frecuencia para tratar trastornos depresivos, por su alto porcentaje de seguridad. El síndrome de intestino irritable se caracteriza por disbiosis microbiana. Los resultados de los pacientes revelan, que el consumo de ISRS genera mayor riesgo	El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se asocia al diagnóstico de síndrome de intestino irritable. Además se puede asociar la comunicación bidireccional entre el SNC y SNE a la mayor

	pacientes, quienes tuvieran una prescripción médica reciente máximo 3 meses de ISRS y 78.612 que no, para un posterior análisis estadístico.	de desarrollar SII, ocurre en mayor proporción en pacientes mayores, además el 54 - 93% de las personas que padecen trastornos psiquiátricos presentan SII.	presencia de irritabilidad en pacientes ISRS debido a síntomas subclínicos evidentes.
2017 Jakobsen et al <sup>16</sup>	Analizó el efecto de los ISRS en los trastornos depresivos, se evaluaron los efectos negativos y benignos de los ISRS frente a placebos, placebos “activos” y ninguno en pacientes adultos diagnosticados con TDM, por medio de un procedimiento de 8 pasos.	Los participantes de este estudio, eran mayores de 18 años con diagnóstico primario de trastorno depresivo mayor, se evaluaron: medidas primarias, secundarias, subgrupos y significación estadística. Demostrando que los ISRS ejercen efectos antidepressivos, debido a que modifican la concentración de los neurotransmisores en el cerebro.	Lograron demostrar que los ISRS tienen un efecto directo sobre los neurotransmisores, lo que lleva a remisión de trastornos depresivos, sin embargo, tienen efectos secundarios adversos para los índices de calidad de vida.
2017 Koopman et al <sup>17</sup>	Dilucidar la literatura existente sobre la microbiota intestinal y el TDM, para explicar el inicio de depresión en las personas. Revisión bibliográfica.	En la depresión, la mayoría de los individuos tienen procesos inflamatorios y estos son difíciles de tratar. La microbiota intestinal puede ser una de las causas para que se den estos, por la comunicación. Además los eventos catastróficos	Se demostró, que la serotonina, actúa como neurotransmisor, pero también es la forma por la cual la microbiota se comunica con el sistema inmunológico; por esto, es importante buscar otros métodos

		tempranos conducen a depresión y estos llevan a cambios en la composición microbiana intestinal de animales.	para mantener el equilibrio entre el SNE y SNC.
2017 Bamblin g, et al <sup>18</sup>	Evaluó la disbiosis intestinal, y como al intervenir se podría mejorar la resistencia al tratamiento antidepressivo. Revisión bibliográfica.	En la depresión es común la disbiosis intestinal, se genera por inflamación y respuesta irregular inmunológica, afecta directamente los géneros bacterianos del colon. Los ISRS son los medicamentos de mayor uso, pero hay pacientes que no responden al tratamiento y mantienen su estado de ánimo bajo por un largo tiempo.	Se cree que tratar a estas personas resistentes con probióticos, podría mejorar la disbiosis intestinal y los tratamientos.
2017 Ministerio de Salud <sup>19</sup>	Boletín epidemiológico.	Desarrolló su primer boletín de depresión, siguiendo las directrices de la OMS, siendo la depresión, considerada la enfermedad del siglo XXI por el efecto que tiene a largo plazo en: individuo, familia y comunidad.	Se considera que en el mundo hay más de 350 millones de personas que padecen esta y al suicidio llegan masomenos 800.000 personas, las edades más afectadas estan entre los 15-29 años.
2017 Vanegas y otros <sup>20</sup>	Evaluar en la población Colombiana la posibilidad de manejar plataformas virtuales como	Se seleccionaron pacientes a quienes se les dio de alta a tratamientos psicoterapéuticos, se	No fue exitoso la implementación de estas tecnologías, debido a falta de

	e-mental health como seguimiento a trastornos depresivos	implementó la plataforma en estos con entrevistas estructuradas.	responsabilidad y organización de pacientes y terapeutas.
2017 Gómez <sup>21</sup>	Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson	En algunos modelos animales de depresión la microbiota se encuentra alterada. La administración de probióticos <i>bifidobacterium infantis</i> ha sido asociada con la disminución de la respuesta inmune proinflamatoria y el aumento del triptófano, el precursor de la serotonina en roedores, esto sugiere que este probiótico puede poseer propiedades antidepresivas.	Se ha propuesto que en el desarrollo fetal, durante la sinaptogénesis del estriado, la microbiota intestinal interfiere con el desarrollo normal del cerebro y la conducta al modular proteínas asociadas a la formación de sinapsis (sinaptofisina y PSD-95), lo que altera la transmisión sináptica ocasionando déficit del control motor en la edad adulta
2017 Pérez <sup>22</sup>	La elección del antidepresivo a utilizar debe individualizarse y basarse en las características sintomáticas del cuadro depresivo, comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y	La neurobiología del trastorno depresivo mayor es compleja, e involucra factores genéticos, moleculares, neurofisiológicos y psicosociales. Las opciones de tratamiento incluyen la psicoterapia, los psicofármacos, la terapia electro-convulsiva, y la terapia magnética	La mayoría de los antidepresivos continúan siendo desarrollados con base en su acción en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica. Las tasas de respuesta y remisión sintomática son evidentes, aunque modestas, y hasta un

	<p>disponibilidad. Por esta razón, el médico debe conocer los perfiles farmacológicos de los antidepresivos a profundidad.</p>	<p>transcraneal y profunda. El tratamiento farmacológico disponible alcanza tasas de respuesta y remisión sintomática modestas</p>	<p>tercio de los pacientes no lograrán la remisión tras múltiples tratamientos</p>
<p>2018 Scriven et al<sup>23</sup></p>	<p>Comprensión actual del eje MGB y los hallazgos preclínicos y clínicos relevantes para la psiquiatría Revisión bibliográfica.</p>	<p>Establece que los efectos secundarios producidos por la medicación psicotrópica tienen un impacto negativo en el funcionamiento del paciente, los probióticos se han vuelto ampliamente disponibles y comprometedores, concepto de psicobióticos (beneficio para el colon y la mente).</p>	<p>La microbiota intestinal juega un papel en la génesis de la enfermedad psiquiátrica, el microbioma puede actuar como diana terapéutica; no se sabe qué bacterias están implicadas en enfermedades psiquiátricas.</p>
<p>2018 Skonieczna et al<sup>24</sup></p>	<p>Analizó la relación que tiene la microbiota intestinal y los trastornos de salud mental. Revisión descriptiva.</p>	<p>En los últimos estudios, se descubrió que el grosor de la vaina mielina, la longitud de las dendritas y la densidad de las espinas están controladas por la microbiota. La regulación del estrés es fundamental y una respuesta alterada se relaciona con un problema mental.</p>	<p>Diversos problemas en el estado de ánimo, se asocia a afecciones gastrointestinales, y el tratamiento de estos afecta negativamente la composición, siendo la principal fuente de creación de disbiosis intestinal.</p>

<p>2018 Appleton n<sup>25</sup></p>	<p>Describe la red de comunicación bidireccional entre los sistemas nerviosos entéricos y central, la cual se conecta por 4 rutas. Análisis bibliográfico.</p>	<p>La red de comunicación entre los diversos sistemas se da por 4 rutas: la vía neurológica, endocrina, humoral/metabólica e inmune. Los estudios modelos realizados en los últimos años, especialmente en animales estériles, han reafirmado la disbiosis y la relación con los trastornos del ánimo, mediante una expresión de citocinas proinflamatorias.</p>	<p>Se confirma la relación entre la disbiosis y trastornos depresivos, sin embargo, es importante tener en cuenta, las formas de interacción que tienen los microorganismos con la inflamación, para entender los síntomas de la depresión.</p>
<p>2018 Huang et al<sup>26</sup></p>	<p>Explicar los diferentes grados de ansiedad que puede presentar el huésped a un un tratamiento con una cepa probiótica y el trasplante de microbiota fecal. Se utilizó una cepa probiótica de prueba de <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, se adquirieron ratones macho y ratones, se midió la ansiedad de los ratones y analizo la microbiota.</p>	<p>Refleja que las medidas terapéuticas ayudan a reducir los niveles de ansiedad en los ratones. Adicionalmente se destaca, que el desequilibrio en la microbiota refleja la alteración de la homeostasis intestinal, asociado con déficits conductuales y neurofísicos. Sin embargo, la contribución de la genética del huésped en la configuración de la composición de la microbiota intestinal aún no se comprende claramente y</p>	<p>La investigación, proporciona resultados comprometedores, permitiendo profundizar en la relación intestino-cerebro y su regulación para reducir algún padecimiento de salud mental a corto o largo plazo.</p>

		sigue siendo un tema de debate en curso.	
2018 Kim et al <sup>27</sup>	<p>Evalúo a la microbiota intestinal y la relación que tiene con la personalidad. Se tomaron 672 adultos y se analizaron 5 factores conductuales y trastornos gastrointestinales que se relacionan con la actividad del eje HPA. Se recolectaron 1463 muestras de heces y se realizó la extracción de ADN.</p>	<p>La personalidad se correlaciona con la composición de la microbiota intestinal, se resalta que la clase <i>Gammaproteobacteria</i>, se correlaciona positivamente con el neuroticismo, mientras que el filo <i>Proteobacteria</i> es alto en individuos de baja conciencia, las emociones negativas, contribuyen a la inflamación crónica y esta aumenta la translocación bacteriana. <i>Pasteurellales</i>, <i>Pateurellaceae</i> y <i>Haemophilus spp</i>, se asocia con alto nivel de conciencia.</p>	<p>Comprender la relación que tienen las diversas bacterias en la personalidad, es importante, debido a que, muchos trastornos de depresión, se asocian a personalidades conflictivas, de alta conciencia y de baja amabilidad.</p>
2018 Getache w et al <sup>28</sup>	<p>Estudió la ketamina como posible tratamiento para la depresión en modelos de ratas. Se tomaron 10 ratas macho adulto, se les suministró ketamina y luego se recolectó las heces, para analizar el ADN de</p>	<p>La ketamina redujo dos filos <i>Deferribacteres</i> y <i>Tenericutes</i>, los orden <i>Desulfuromonadales</i>, <i>Deferrribacterales</i>, <i>Theromonaerobacterales</i> y <i>Anaeroplasmatales</i> y las familias <i>Tuberibacteraceae</i>, <i>Clostridiaceae</i>, <i>Lactobacillaceae</i>, <i>Deferrribacteraceae</i> y</p>	<p>La ketamina sí genera cambios en la microbiota colónica, aumentando las bacterias probióticas, disminuyendo géneros patógenos que pueden ser los causantes de los efectos inflamatorios que ayudan a la depresión.</p>

	las muestras, con extracción y secuenciación.	<i>Ruminococcaceae</i> . mientras que aumentó el orden <i>Turicibacterales</i> .	
2018 Ramsteijn et al <sup>29</sup>	Indagó si existe un fenotipo similar al de la depresión con tratamiento antidepresivo en la comunidad bacteriana durante el embarazo y el periodo posparto. Se usaron ratas con eliminación del transportador de la serotonina, recibieron dosis de fluoxetina, para luego secuenciar el gen 16s del ARNr.	La lactancia y el embarazo, tienen marcas bacterianas diferentes; además en ratas con síntomas similares a los depresivos, el uso de fluoxetina, modifica la microbiota afectando directamente la diversidad, especialmente los géneros <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Clostridium</i> , así mismo afecta la disponibilidad de metabolitos fecales, aumentando OTU y la disponibilidad de AA.	El uso de ISRS durante el embarazo, afecta de manera significativa la microbiota intestinal, por su alta sensibilidad, y confirma que los microorganismos son muy vulnerables a las acciones farmacológicas y ambientales.
2018 Martín - Hernandez et al <sup>30</sup>	Estudió los elementos específicos de las vías intracelulares que median la inflamación con la restricción del estrés oxidativo, en sujetos postmortem con TDM. Se tomaron muestras post mortem del	Se demuestra una alteración en las vías inflamatorias y oxidativas de los sujetos con la enfermedad, asociándose a los pacientes con tratamiento. Se genera por: microbiota alterada y patrones moleculares asociados a daños, ocasionados por lesiones tisulares no infecciosas. Sin embargo, los pacientes con	Los datos indican una respuesta inmune TLR-4 alterada en el cerebro de sujetos con TDM. Se justifica la investigación adicional centrada en los mecanismos que contribuyen a la modulación de la vía TLR-4 inducida por antidepresivos y podría



	<p>cerebro humano a un total de 30 sujetos, diagnosticados con TDM; y se realizó un western blot, y un análisis de proteínas.</p>	<p>antidepresivos, tienen la respuesta TLR-4 alterada, que afecta cuando ERK no es bien estimulado por el medicamento en el cerebro.</p>	<p>ayudar a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para el TDM.</p>
<p>2018 Ministerio de Salud<sup>31</sup></p>	<p>Consolidó y proporcionó información de la salud mental de los colombianos para formular políticas, planes y programas, para mejorar la capacidad y oferta de los servicios.</p> <p>Boletín de salud mental en base al análisis de indicadores en salud mental por territorio.</p>	<p>Se evidenció que el porcentaje de personas hospitalizadas por trastornos mentales y del comportamiento se encuentra por encima del nivel nacional en Caldas y Quindío. Las personas que padecen trastornos mentales y del comportamiento y aquellas que tienen trastornos por consumo de alcohol u otras sustancias psicoactivas, tienen mayor probabilidad de presentar conducta suicida.</p>	<p>La tendencia hoy día es desinstitucionalizar la atención de los pacientes con trastornos mentales y del comportamiento, evitar el recrudescimiento del cuadro clínico y reducir la estancia hospitalaria a la mínima expresión, por medio de la promoción de la salud mental.</p>
<p>2018 Sánchez et al<sup>32</sup></p>	<p>Realizó un análisis de la situación en salud mental en Colombia y de la implementación de la política pública de ese mismo año.</p> <p>Revisión bibliográfica.</p>	<p>La mayoría de personas padecen algún trastorno mental; siendo la depresión la más común. Colombia adoptó 5 indicadores para conocer el estado de salud mental de su población, siendo el suicidio uno de los principales retos..</p>	<p>Colombia cuenta con una gran brecha en cuanto a la salud mental, implementación y desarrollo de técnicas que ayuden a estas.</p>

2018 Ministerio de Salud <sup>33</sup>	Política Nacional de Salud Mental	Busca priorizar la Salud Mental en el país, promocionando, previniendo y fortaleciendo los servicios de Salud Mental, reconociendo esta como derecho fundamental en las personas.	Aún se continúan realizando procesos de implementación de esta en el país.
2018 Ministerio de Salud <sup>34</sup>	Boletín 6 de Salud Mental, Oferta y Acceso a Servicios en Salud Mental en Colombia.	Describió de manera detallada los servicios disponibles en salud mental y el acceso a estos por parte de la población colombiana, con el fin de orientar la toma de decisiones informadas de los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud	En base a la oferta de servicios en salud mental y acceso a servicios en salud mental, se obtienen cifras bajo indicadores de los trastornos mentales que permiten hacer comparaciones entre los últimos 5 y 10 años.
2018 Quintana <sup>35</sup>	Proporcionó una actualización de las reacciones de los fármacos antidepressivos. Se tuvo en cuenta cuestiones importantes, tales como: la selección, forma de uso, duración de la terapia y consideraciones	Hoy en día es tal el impacto tiene la depresión en la sociedad mundial, que su expansión e incidencia son crecientes en todos los grupos de edades, especialmente entre los más jóvenes y los de mayor edad. Los antidepressivos son efectivos para tratar la depresión moderada a severa asociada con cambios psicomotores y fisiológicos,	Se debe prestar atención a los pacientes bajo tratamientos prolongados de antidepressivos, sobre la posibilidad de comportamientos agresivos hacia otras personas, con irritación, hostilidad, excitación y ataques de pánico. Si bien los ISRS pueden dar lugar

	relacionadas con situaciones patológicas particulares.	como pérdida del apetito y trastornos del sueño; generalmente no son eficaces en la depresión leve (se prefiere en este caso la terapia cognitivo conductual).	a hepatotoxicidad, esta no parece ser diferente de la producida por antidepresivos tricíclicos.
2018 Aswall <sup>36</sup>	Describió los tipos de depresión y los mecanismos de acción de los diferentes tipos de antidepresivos.	Aunque hay muchas terapias de tratamiento para la depresión, solo el 10% de las personas reciben dicho tratamiento. El tratamiento de la depresión incluye psicoterapia, terapia electroconvulsiva, alternativa natural y los antidepresivos.	Los fármacos que más se prescriben son los ISRS con el fin de regular la concentración de serotonina en el cerebro y lleva señales entre las neuronas y ayuda a equilibrar el estado de ánimo.
2019 Bastiaan ssen et al <sup>37</sup>	Planteó el objetivo de destacar la necesidad de seguir estudiando y comprender mejor el microbioma, en particular con respecto a su función en la salud y la enfermedad psiquiátricas. Revisión bibliográfica	La composición del microbioma es única para cada individuo y depende de diversos factores como la forma de colonización del intestino, por ejemplo, en el nacimiento. Además, las vías de comunicación entre el microbioma y el cerebro incluyen la estimulación del nervio vago, la interacción con ácidos grasos de cadena corta, elementos inmunorreguladores y el metabolismo del triptófano.	Existen varios estudios para evaluar la relación del huésped con su microbioma, entre ellos, el uso de probióticos y prebióticos, el trasplante de microbioma fecal (FMT) y el estudio del microbioma.

<p>2019 Peirce et al<sup>38</sup></p>	<p>Estableció que la salud mental es una preocupación creciente en todo el mundo, por eso surge la necesidad de buscar nuevas ideas de tratamiento. Revisión bibliográfica</p>	<p>Estudios evidencian que más del 70% del microbioma proviene de los filos <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroides</i>, mientras que <i>Proteobacteria</i>, <i>Actinobacteria</i>, <i>Fusobacteria</i> y <i>Verrucomicrobia</i> están en cantidades reducidas, donde los pacientes con TDM tienen una composición de microbioma fecal un aumento en estos.</p>	<p>Esta revisión permitió conocer como una de las vías de comunicación entre el eje intestino-cerebro (Sistema inmunológico), influye con su papel de la proinflamación en el daño neurológico relacionado a los trastornos mentales.</p>
<p>2019 Ma et al<sup>39</sup></p>	<p>Evaluó si el probiótico <i>B.infantis</i> podía mejorar la salud mental de las víctimas por inundaciones que desarrollaron SII. Los participantes recibieron <i>B. infantis</i>, para un consumo diario y se analizó la microbiota intestinal.</p>	<p>Los probióticos son organismos vivos, que alteran la microbiota intestinal generando beneficios cuando se sufre de disbiosis. <i>Bifidobacterium infantis</i>, protege el intestino y a su vez tiene un papel como psicobiótico, es decir mejora el bienestar psicológico por medio de acciones en el eje intestino-cerebro.</p>	<p><i>B. infantis</i>, es efectivo para mejorar la salud mental y la disbiosis, se debe al papel restaurador de <i>Bacteroidetes</i>, que modula la respuesta intestino-cerebro.</p>
<p>2019 Huang et al<sup>40</sup></p>	<p>Describió brevemente la evidencia de estudios en animales</p>	<p>Los trastornos del estado de ánimo afectan al 10% de la población mundial; y resalta el papel potencial de la</p>	<p>Esta información se ha verificado en estudios con animales, por medio de diversas</p>

	<p>y algunos trastornos neuropsiquiátricos relevantes en el eje cerebro-intestino-microbiota.</p> <p>Revisión bibliográfica</p>	<p>microbiota en la patogenia. Para los pacientes con depresión, la composición se relaciona con anomalías del eje HPA, inflamación intestinal de bajo grado y un desequilibrio de neurotransmisores.</p>	<p>estrategias como la observación de animales principalmente ratones libres de gérmenes, el trasplante de microbios fecales y el tratamiento con probióticos.</p>
<p>2019 Butler et al<sup>41</sup></p>	<p>Describió el microbioma intestinal, la relación con la comunicación intestino-cerebro y la función psicológica.</p> <p>Revisión descriptiva</p>	<p>El efecto de los probióticos sobre el estado de ánimo, tanto en población sana como en población diagnosticada con depresión, confirman los efectos beneficiosos de ciertos probióticos en el estado de ánimo. Sin embargo, parecen tener una eficacia limitada en las personas con un estado de ánimo inicial normal, y se observa un efecto beneficioso predominantemente en las personas que presentan síntomas depresivos</p>	<p>Es importante profundizar en el estudio del microbioma intestinal en su influencia a nivel cerebral y el funcionamiento mental, sin dejar de lado el área de la nutrición y la salud intestinal.</p>
<p>2019 Ma et al<sup>42</sup></p>	<p>Discutió la interacción biológica entre el eje intestino-cerebro y exploraron a fondo la comunicación desregulada en</p>	<p>Las vías de señalización como son: inflamación, interferón tipo I, NF - kB; y las células inmunes del sistema nervioso intestinal son importantes en la interacción de este eje.</p>	<p>Estudiar la microbiota intestinal proporciona una base para enfoques terapéuticos, e identificar nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano</p>

	enfermedades neurológicas Revisión bibliográfica	Además, la corrección de la microbiota como tratamiento se puede aplicar en diferentes enfermedades de salud mental.	de trastornos del sistema nervioso central.
2019 Audet <sup>43</sup>	Quiso conocer si el sexo representaba alguna influencia en una mayor proporción de disbiosis en las enfermedades relacionadas con el estrés; depresión mayor y ansiedad generalizada Revisión bibliográfica	La actividad inflamatoria del eje microbiota -cerebro, tiene relación con las enfermedades depresivas. Ambos sexos (femenino y masculino) tienen perfiles diferentes, además, factores externos como la pubertad hace que se den afectaciones, pero estos cambios también se producen en el embarazo, posparto y menopausia; aumentando la posibilidad de enfermedades causadas por estrés en mujeres.	Los hombres y mujeres tienen diferentes perfiles de citocinas, y diferencias en el establecimiento y mantenimiento del eje, pero es claro que ambos sexos tienen una diferencia clara, en la respuesta a sus eventos inmunitarios.
2019 Lukic et al <sup>44</sup>	Planteó que el tratamiento con antidepresivos cambia la composición de la microbiota intestinal, por los efectos antimicrobianos. El estudio con ratones macho y 5	La microbiota produce compuestos neuroactivos, el intestino es la principal fuente de serotonina que es un neurotransmisor, lo que influye en la fisiología y el comportamiento. Los antidepresivos redujeron <i>Ruminococcus</i> , <i>Adlercreutzia</i> y una <i>Alphaproteobacteria</i> , se hizo	Los antidepresivos alteran la composición de la microbiota intestinal y además implican un papel de <i>R. flavefaciens</i> ( <i>probiótico</i> ) en el alivio del comportamiento depresivo.

	antidepresivos con el fin de analizar la microbiota intestinal mediante la secuenciación del gen rRNA 16s.	un probiótico de <i>R. flavefaciens</i> evidenciando cambios en la expresión génica cortical.	
2019 McGovern <sup>45</sup>	Revisión sobre el factor antimicrobiano de los antidepresivos y sus implicaciones en el microbioma intestinal. Revisión bibliográfica	Los antidepresivos comunes utilizados en el TDM son los ISRS; donde se evalúa la actividad antimicrobiana <i>in vivo</i> de estos medicamentos genera un desequilibrio de la microbiota, por la interacción que tienen con la ecología microbiana intestinal a través de sus subproductos metabólicos y pueden metabolizar por sí mismos los ISRS.	Los ISRS afectan la estructura comunitaria del microbioma, existen evidencias sobre las propiedades antimicrobianas de los ISRS que pueden causar aumentos o disminuciones en la abundancia relativa de diferentes taxones intestinales.
2019 Danborg <sup>46</sup>	Refirió los daños a largo plazo por el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Revisión bibliográfica	Se estima que el consumo de ISRS es elevado y por un gran lapso de tiempo; cuando su uso es a corto plazo los pacientes pueden experimentar irritabilidad, ansiedad y pánico, aplanamiento emocional, discinesias, deterioro sexual, tendencias suicidas y agresión; y a largo plazo, puede causar demencia o daño cerebral.	La notificación inadecuada es un problema para los ensayos de drogas psiquiátricas, porque los psiquiatras no pueden elegir estrategias farmacológicas que optimicen el equilibrio entre beneficio y daño.

<p>2019 Wu et al<sup>47</sup></p>	<p>Caracterizó el trastorno depresivo mayor (TDM) y la depresión resistente al tratamiento (TRD)</p>	<p>El TDM se asocia a un mayor deterioro físico, y los pacientes con TRD experimentan gravedad de los síntomas y mayor riesgo de suicidio. Los episodios de TDM con TRD son más prolongados e implican con mayor frecuencia hospitalizaciones por recaída y tienen una duración más corta de la remisión.</p>	<p>El estudio revela que el antidepresivo más común utilizado en los LOT secuenciales son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, siendo este el tratamiento más común.</p>
<p>2019 Lyte et al<sup>48</sup></p>	<p>Diseñó un estudio para demostrar un efecto específico en el microbioma intestinal con la administración de fluoxetina. El estudio se realizó con ratones, donde se determinó tras un análisis de materia fecal la composición microbiana.</p>	<p>Este fármaco puede influir en la diversidad de la microbiota a través de interacciones microbianas y en este caso, la relación estrecha con aquellos géneros bacterianos que exhiben mecanismos basados en células, como los transportadores de aminas biogénicas (serotonina).</p>	<p>El uso de fluoxetina presenta un desequilibrio de la microbiota intestinal y desarrollo de comportamientos ansiogénicos. Trabajos previos han demostrado que <i>Lactobacillus</i> posee un transportador de aminas que incorpora fluoxetina.</p>
<p>2019 Furukawa<sup>49</sup></p>	<p>Realizó una revisión sistemática con el fin de establecer la dosis óptima de ISRS, en base a ensayos controlados</p>	<p>Definir y calcular las dosis de los antidepresivos, se realiza a partir de ensayos doble ciego flexibles que son equivalentes; y otro método es definir las dosis promedio prescritas en el</p>	<p>La eficacia depende de la dosis, y hubo una clara dependencia de la dosis en los abandonos debido a los efectos adversos de todos los fármacos.</p>



	aleatorios doble ciegos.	mundo real. Porque estos medicamentos son el pilar del tratamiento farmacológico para la depresión mayor.	
2019 McVey et al <sup>50</sup>	Sugirió que la señalización del cerebro-intestino dependiente del nervio vago contribuye a los efectos de los ISRS orales y destacó el potencial de los enfoques farmacológicos para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo que se centran en la estimulación vagal	El nervio vago es el décimo par craneal y la principal vía aferente que conecta el intestino con el cerebro, por eso, se investiga, para desentrañar los mecanismos de acción antidepressiva de los ISRS, ya que estos tienen su acción inhibitoria sobre el transportador de serotonina en el cerebro, evitando así la recaptación neuronal presináptica de serotonina.	Los ISRS orales requieren un epitelio intestinal intacto para señalar eficazmente el vago a través de las neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPAN) en el sistema nervioso entérico (ENS), aunque a través de mecanismos aún desconocidos.
2019 Fung et al <sup>51</sup>	Resaltó que la microbiota intestinal regula varios productos bioquímicos del huésped con propiedades neuromoduladoras, incluidas las aminas biogénicas; principalmente, la	La 5-HT se expresa en gran parte del tracto gastrointestinal y es sintetizada por las células enterocromafines, se estima, que el 50% de la 5-HT derivada del intestino es regulada por las bacterias formadoras de esporas, las familias <i>Clostridiaceae</i> y <i>Turicibacteraceae</i> ; además,	<i>T. sanguinis</i> importa 5-HT a través de un mecanismo que es inhibido por la fluoxetina, de sobremana la serotonina reduce la expresión de factores de esporulación y transportadores de membrana en la

	<p>hormona y neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT).</p>	<p>se identificó la bacteria intestinal <i>Turicibacter sanguinis</i> expresa una proteína relacionada con el neurotransmisor sódico simportador (NSS) con secuencia y homología estructural con serotonina de mamíferos.</p>	<p>bacteria, que se revierte con el uso de fluoxetina; y esto reduce la pertenencia de <i>T. sanguinis</i> a la microbiota intestinal..</p>
<p>2019 Bhagat et al<sup>52</sup></p>	<p>Comparó los estudios centrados en los ISRS con otras intervenciones para prevenir la recaída en TDM, donde se mostró que los ISRS, SNRIs, iNDRI, TCA e IMAO; son los agentes farmacológicos comunes utilizados en el trastorno de depresión mayor.  Revisión bibliográfica</p>	<p>Los criterios para la recaída difieren en cada estudio individual, al igual que los criterios clínicos mal definidos, como un cambio en el tratamiento o aumento de síntomas para justificar el ingreso al hospital y diversas escalas de depresión. Las diferencias en la metodología del ensayo, la personalidad, los antecedentes genéticos, los factores socioeconómicos y otras variables.</p>	<p>La continuidad del tratamiento de los ISRS como mantenimiento durante un año reduce el riesgo de TDM y episodios de recaída, también la combinación de ISRS y la terapia cognitiva conductual reduce eficazmente la recaída y evidenció que el escitalopram tiene menos efectos secundarios que otros ISRS o IRSN.</p>
<p>2019 Karaküçük et al<sup>53</sup></p>	<p>Investigó los efectos de los ISRS en la córnea y la densidad del cristalino en pacientes con</p>	<p>Se han identificado receptores de serotonina en el cristalino, el humor acuoso y el iris del ojo humano. A pesar de los</p>	<p>No hay ninguna asociación causal entre estos fármacos (ISRS) y cataratas, glaucoma o cambios en la</p>

	depresión durante un período de seguimiento de tres meses tratados con estos antidepresivos	efectos secundarios sistémicos de este neurotransmisor, se convirtieron en los fármacos más eficaces y prescritos para el TDM.	densidad de la córnea, aunque se recomiendan exámenes oculares regulares a pacientes con tratamientos prolongados.
2019 LeMoult et al <sup>54</sup>	Examinó cómo la ciencia cognitiva, promueve la comprensión de la depresión, centrándose en el funcionamiento ejecutivo, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento; sesgos cognitivos en el procesamiento autorreferencial, atención, interpretación y memoria; déficits en el control cognitivo sobre los estímulos o información que es congruente con el estado emocional y las estrategias de regulación cognitiva de las emociones de rumiación,	La cognición juega un papel en la aparición y mantenimiento de los trastornos depresivos, porque las personas tienen percepciones negativas; la rumia es una estrategia de regulación de la emoción desadaptativa definida como pensar de manera repetitiva y pasiva sobre estados de ánimo negativos, mientras que la distracción se define como una estrategia de regulación adaptativa de las emociones, y la terapia cognitiva combina la psicoeducación sobre la depresión, meditación de atención plena, prácticas y estrategias cognitivo - conductuales, estableciendo reducciones en los síntomas depresivos y las tasas de recaída	La depresión se caracteriza por una interpretación sesgada negativamente de información ambigua, dificultad para desconectarse del material negativo que ha captado su atención o ha entrado en la memoria de trabajo y recuerdos autobiográficos positivos demasiado generales que interfieren con la capacidad de las personas deprimidas de utilizar recuerdos positivos para reparar estados de ánimo.

	distracción y reevaluación. Revisión bibliográfica		
2019 Troubat et al <sup>55</sup>	Analizó los actores de la inmunidad cerebral y cómo la inflamación interactúa con los siguientes tres mecanismos: La depleción de serotonina cerebral, desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y alteración de la producción continua de neuronas generadas en la circunvolución dentada del hipocampo.	Desde la neurobiología, la depresión se origina con el descubrimiento de las propiedades antidepresivas de los fármacos que mejoran la neurotransmisión de monoaminas cerebrales. La confirmación de que la microglía activada está asociada con la depresión se obtuvo por primera vez a partir de estudios en animales, demostrando que CD11b, que se expresa por células inmunitarias periféricas y microglia, se encuentra aumentada en estructuras cerebrales implicadas en la depresión, mientras que en humanos se usó el resultado de tomografías, donde se exhibe un aumento de la neuroinflamación en las cortezas cingulada anterior y prefrontal y en el hipocampo.	Los antidepresivos mejoran la biodisponibilidad de la serotonina cerebral. También se resalta que la depresión influye en anomalías del eje HPA, caracterizándose por una liberación exagerada de glucocorticoides y / o un aumento de la expresión de la hormona adrenocorticotrópica. Lo que determina que la diafonía entre el eje HPA y el sistema de respuesta inmunitaria, puedan alimentarse mutuamente en trastornos como la depresión, vinculando la neurogénesis, la neuroinflamación y esta patología.

<p>2019 Rinninel la et al<sup>56</sup></p>	<p>Proporcionó una descripción general de los estudios que se centran en los equilibrios de la microbiota intestinal en el mismo individuo y entre individuos y destacó la estrecha relación mutualista entre las variaciones de la microbiota intestinal y las enfermedades.</p>	<p>Aunque el papel de la microbiota intestinal aún no se conoce bien, se ha demostrado la estrecha asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y los trastornos intestinales y extraintestinales. Esta es la razón por la que la disbiosis puede considerarse un biomarcador de dichos trastornos</p>	<p>Cada ser humano sano cuenta con una microbiota intestinal única. La cual se forma en los primeros años de vida, por la maduración intestinal que se desarrolla a partir del enterotipo, la edad gestacional al nacer, el tipo de parto, los métodos de alimentación con leche, el período de destete, el estilo de vida y los hábitos dietéticos y culturales.</p>
<p>2019 Cheng et al<sup>57</sup></p>	<p>Revisó los efectos de los psicobióticos en los trastornos mentales, neurodegenerativos y del neurodesarrollo humanos.</p>	<p>Tras la evidencia se necesitan más estudios en esta área para determinar la efectividad y los mecanismos de los psicobióticos para que se consideren como una terapia alternativa para los trastornos neurodegenerativos y del neurodesarrollo.</p>	<p>El uso de psicobióticos puede mejorar la función gastrointestinal y algunos síntomas de los trastornos mentales. Sin embargo, la evidencia de los efectos de los psicobióticos sigue siendo limitada.</p>
<p>2019 Londoño y otros<sup>58</sup></p>	<p>Se busca determinar las condiciones psicométricas de los Colombianos a</p>	<p>El estrés agudo es un problema mundial, Colombia vive bajo condiciones de estrés, por</p>	<p>La población analizada presenta altos niveles de estrés, posiblemente por las condiciones de</p>

	través de los eventos estresantes diarios.	esto se tuvo que ajustar el formulario a las condiciones de vida de los participantes.	vida del país; este agudiza los problemas de salud tanto físicos como mentales.
2020 Du et al <sup>59</sup>	Analizó los cambios en la microbiota intestinal en estados depresivos Revisión bibliográfica	El intestino está habitado por dos filos dominantes, <i>Bacteroidetes</i> y <i>Firmicutes</i> , representando alrededor del 70-75% de la microbiota, y por los phylum <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Fusobacterium</i> y <i>Verrucomicrobia</i> , mientras que los pacientes con depresión reducen la diversidad microbiana intestinal, resaltando que las familias <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Ruminococcaceae</i> , al igual que los géneros <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> están disminuidos, sin embargo, <i>Firmicutes</i> está subrepresentado muestras fecales de pacientes deprimidos.	El estrés y la hiperactividad del eje HPA es uno de los mayores factores de riesgo de depresión y el agotamiento de los neurotransmisores monoaminas, por ello, se implementa el uso de probióticos y prebióticos, el trasplante de microbiota fecal y el cambio de dieta, para investigar el impacto de microbiota en la depresión; y el uso de antidepresivos que apuntan a aumentar los niveles de neurotransmisores monoamínicos en la sinapsis.
2020	Centró su revisión en el mecanismo	Los pacientes con ansiedad y depresión tienen una	Para tener control de estos trastornos, se

Wu et al <sup>60</sup>	<p>molecular de la interferencia entre la microbiota intestinal y el cerebro a través del eje intestino-cerebro, y en la aparición y desarrollo de trastornos neurológicos desencadenados por la disbiosis de la microbiota.</p> <p>Revisión bibliográfica</p>	<p>disfunción del eje HPA, representada en el aumento de los niveles inflamatorios o disfunción de la señalización de neurotransmisores. Estudios adicionales también demuestran que los pacientes con TDM tenían un aumento de <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Alistipes</i> y <i>Thermoanaerobacteriaceae</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> y una reducción de <i>Faecalibacterium</i>, <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>.</p>	<p>pueden evaluar posibles estrategias de intervención dirigidas a la disbiosis de la microbiota intestinal para trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluido con el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos, dietas y nutrición</p>
2020 Liu et al <sup>61</sup>	<p>Evaluó la microbiota intestinal de 90 adultos (18 a 25 años), 43 con TDM y 47 sanos, reclutados de clínicas psiquiátricas, se clasificó el grado de depresión en leve, moderada y síntomas graves, para extraer el ADN</p>	<p>Los participantes con TDM tienen una composición bacteriana diferentes a las personas sanas;también, se demostró que la magnitud de los cambios taxonómicos se asoció con la gravedad de los síntomas depresivos en la mayoría de los casos, además, de que es independientemente si los participantes deprimidos</p>	<p>Para estudiar la microbiota intestinal de estos pacientes se deben establecer rangos de edad más específicos y tener en cuenta el origen de la población de estudio, puesto que la zona geográfica también es un indicio de cambio en la composición de la microbiota intestinal</p>

	de la materia fecal y hacer su secuenciación de la microbiota intestinal	están tomando medicamentos psicotrópicos.	
2020 Shan et al <sup>62</sup>	Investigó si los altos niveles de <i>Lactobacillus</i> y lactato en el intestino de ratas bajo estrés crónico impredecible fueron los factores que llevaron a comportamiento de ansiedad	El lactato derivado del microbioma intestinal participa en vías de señalización específicas entre el intestino y el cerebro; se infirió que las ratas al estar expuestas a estrés crónico e impredecible, tienen comportamientos similares a la ansiedad y la depresión, porque se hallaron niveles bajos de ácidos grasos libres en plasma, lo que demuestra una contribución de la disbiosis intestinal al metabolismo de los ácidos grasos y al comportamiento.	El lactato metabolizado por la microbiota intestinal está involucrado en el metabolismo de los ácidos grasos y el proceso de inflamación en el de la vía de metabolismo de lípidos mediada por el receptor GPR81.
2020 Siopi et al <sup>63</sup>	Su estudio se realizó a partir de la siguiente hipótesis, un modelo de depresión crónica inducida por estrés para estudiar el efecto de los transgénicos sobre los efectos	La eficacia de los ISRS depende de la disponibilidad de 5-HT sináptico y a su vez, sobre el catabolismo del triptófano.	El estrés y los trastornos depresivos minimizan la eficacia de la fluoxetina por alteraciones en el vía serotoninérgica del metabolismo de triptófano; la disminución de triptófano sérico puede



	antidepresivos y neurogénicos de un ISRS estándar, la fluoxetina.		ser dependiente de la microbiota, por ello, se estima el triptófano como biomarcador para orientar opciones terapéuticas.
2020 Järbrink-Sehgal EJ et al <sup>64</sup>	Resumió avances de los últimos años en la investigación humana de la microbiota intestinal y su relación con la salud mental. Analizó 43 artículos y 2 metaanálisis del 2018-2019 registrados en pubmed, divididos en 4 categorías (imagen cerebral, depresión, trastorno bipolar y ansiedad/estrés) Revisión Bibliográfica	La imagen cerebral respalda la información encontrada en los estudios que evaluaron la depresión y la microbiota intestinal, demostrando la relación que estas tienen. El uso de prebióticos, probióticos y bacterias mejoran los síntomas depresivos y la capacidad de actuar de los antidepresivos. Y a los pacientes con trastornos bipolares se les disminuye la diversidad bacteriana del intestino, aumentando algunos géneros en la heces.	Para las enfermedades relacionadas con ansiedad y estrés, el uso de prebióticos, mejora el estado mental y la calidad del sueño. Todos los estudios investigados, corroboran la relación entre la diversidad microbiana y la salud mental.
2020 Moral-Muñoz et al <sup>65</sup>	Proporcionó información actualizada sobre las herramientas para análisis científicos o investigativos. Dividiendo su	La fuente de datos debe elegirse con cautela y teniendo en cuenta el área de investigación donde se realizará el análisis bibliométrico, ya que en cuanto a las opciones de	Las herramientas de software analizadas tienen sus ventajas e inconvenientes, y por lo tanto, el analista debe elegir el software

	<p>revisión en 5 apartados: 1,Criterio de selección, 2.Bases de datos, 3.Herramientas de software para realizar análisis bibliométricos , 4.Herramientas de software para la realización de análisis bibliométricos de mapeo científico y 5.Bibliotecas.</p>	<p>exportación de las bases de datos existen diferencias sustanciales entre ellas, las herramientas de software y las bibliotecas comparadas contienen una gran variedad de métodos y algoritmos de preprocesamiento; el análisis de rendimiento (utilizando diferentes medidas e indicadores) se puede desarrollar utilizando la mayoría de las herramientas de software.</p>	<p>adecuado para cada análisis específico..</p>
<p>2020 Ait Chait<sup>66</sup></p>	<p>Investigó la actividad antimicrobiana <i>in vitro</i> de antidepresivos (fenelzina, venlafaxina, desipramina, bupropión, aripiprazol y ( S )-citalopram), contra 12 cepas bacterianas comensales cepas representativas de la microbiota intestinal humana,para determinar su</p>	<p>Los fármacos antidepresivos poseen propiedades antimicrobianas con posibles implicaciones en el eje microbiota -intestino-cerebro. La desipramina, mostró la actividad antibacteriana más potente y la reducción del crecimiento bacteriano, seguido del ( S )-citalopram y fenelzina; mientras que la venlafaxina no mostró ningún efecto antibacteriano. La actividad antimicrobiana de los antidepresivos contra la</p>	<p>El fuerte efecto antimicrobiano de los antidepresivos de diferentes clases, frente a las bacterias comensales intestinales representativas de los filos más predominantes de la microbiota intestinal humana. Y el uso crónico de estos fármacos antidepresivos que tienen efectos antimicrobianos, se pueden relacionar con</p>

	<p>actividad antimicrobiana utilizando difusión en pozos de agar, método de dilución en microcaldo y recuento de colonias.</p>	<p>microbiota intestinal podría considerarse como un efecto secundario, pero también posiblemente como un mecanismo de acción antidepressiva en el intestino.</p>	<p>el desarrollo de alteraciones adaptativas en la microbiota intestinal.</p>
<p>2020 Fontana et al<sup>67</sup></p>	<p>Explorar las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con TDM y sanos, e identificar la respuesta al tratamiento. Se recolectaron muestras de heces de 34 pacientes con TDM y 20 controles, se utilizó el Mini Kit QIAamp DNA Stool para la extracción, la microbiota se caracterizó utilizando el enfoque metagenómico 16S.</p>	<p><i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroidetes</i> fueron los phyla más abundantes. Los phyla <i>Proteobacteria</i>, <i>Tenericutes</i> y la familia <i>Peptostreptococcaceae</i> fueron abundantes en pacientes resistentes al tratamiento. El phylum <i>Actinobacteriaseae</i> enriqueció en pacientes respondedores.</p>	<p>La mayoría de los antidepressivos impactan en la neurotransmisión de monoaminas, siendo la serotonina el principal objetivo, esta se deriva del aminoácido triptófano, y una vez en el intestino este ingresa a la vía de la quinurenina.</p>
<p>2020</p>	<p>Evaluar los efectos de cuatro</p>	<p>Todos los antidepressivos probados previenen de</p>	<p>Se evidenció que los antidepressivos</p>

<p>Sousa et al<sup>68</sup></p>	<p>antidepresivos contra los cambios conductuales y neuroinmunes en el modelo inflamatorio de depresión inducida por lipopolisacáridos. Se emplearon 168 ratas Wistar macho divididas en 6 grupos, se determinó la dosis LPS para lograr depresión; se usaron diez administraciones diarias de antidepresivos; y se determinó el comportamiento.</p>	<p>manera eficiente el comportamiento similar a la desesperación inducido por lipopolisacárido, pero solo la vortioxetina fue efectiva para prevenir el deterioro en el comportamiento,. Para los cambios neuroinmunitarios e inflamatorios, los antidepresivos poseen efectos supresores sobre la producción de citocinas proinflamatorias del cerebro.</p>	<p>aumentan la corticosterona plasmática, lo que permite tener una mayor comprensión de los efectos neuroinmunitarios de estos medicamentos, ya que aumentaron los niveles de los LPS, que están presentes en el plasma de pacientes deprimidos.</p>
<p>2020 Bharwan i et al<sup>69</sup></p>	<p>Establecer el posible vínculo entre el TDM y el microbioma intestinal mediante el examen de los patrones microbianos antes y durante 6 meses de terapia. Se obtuvo entre participantes entre</p>	<p>Se obtuvo que los remitentes mostraron una mayor diversidad al inicio que los no remitentes, pero las comparaciones a los 3 y 6 meses después del tratamiento no mostraron cambios en la diversidad. En el análisis de las OTU, se evidenció que en los remitentes, se alteró una única OTU: un Clostridiales,</p>	<p>El tratamiento con antidepresivos afecta la microbiota de los pacientes con TDM a nivel de OTU, y al comparar los cambios en la microbiota en remitentes y no remitentes a lo largo de 6 meses de tratamiento, no hubo cambios en la</p>

	<p>18 y 60 años de edad con TDM y depresión moderada, con evaluaciones a los 0, 3 y 6 meses; el perfil de la comunidad bacteriana se dio por secuenciación del gen de ARNr 16S.</p>	<p>no se modificó ninguna OTU en los no remitentes.</p>	<p>diversidad o el perfil general.</p>
<p>2020 Nanthakumar et al<sup>70</sup></p>	<p>Determinar la relación entre intestino-cerebro y como <i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1 y como mejorar el comportamiento ansiolítico en la depresión. Revisión bibliográfica.</p>	<p>El tratamiento más utilizado para tratar depresión son los ISRS, la 5-HT se refleja en varias funciones en el intestino: reflejos peristálticos, acumulación de AGCC, nutrientes y glucosa. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1 es utilizado hoy en día para mejorar el comportamiento ansiolítico en la depresión. Los sujetos que presentan depresión se caracterizan por un aumento en <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Alistipes</i> y disminución en <i>Faecalibacterium</i>, <i>Coprococcus</i> y <i>Dialister</i>.</p>	<p><i>Lactobacillus</i>, efectos antidepressivos: disminución de quinurenina, inhibición de NF-<math>\kappa</math>B y TNF<math>\alpha</math>. El nervio vago, es el medio de comunicación entre el intestino y cerebro, todo esto demuestra que, la microbiota intestinal tiene un enfoque terapéutico para la depresión.</p>
<p>2020 ERDOĞAN et al<sup>71</sup></p>	<p>Compara los efectos de los ISRS con otras clases de antidepressivos.</p>	<p>Los ISRS son los medicamentos de primera línea para el TDM, sin embargo comprender la</p>	<p>En conclusión, la agomelatina se asocia con menores efectos secundarios sexuales y</p>

	Se tomaron 94 pacientes de 18 a 50 años, diagnosticados con TDM, con más de 4 semanas de seguimiento, se realizó una adquisición de datos y se analizó.	fisiopatología del trastorno depresivo mayor, fue importante para la realización de los diferentes medicamentos, no se evidenciaron diferencias significativas entre el uso de ISRS y otros medicamentos.	autonómicos y menores tasas de respuesta y recuperación en comparación con los agentes ISRS usados. desarrollo cognitivo
2020 Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) <sup>72</sup>	Quiso tener una idea de la Salud mental de las personas en pandemia, por esto seleccionó una persona por hogar, y describió su situación a nivel salud, educación, tamaño de hogar, preocupación y nerviosismo, trabajo, labores por hacer, entre otros.	Webinar denominado Salud mental en Colombia: una aproximación a las estadísticas oficiales en el contexto de la pandemia; expresó que la falta de seguridad económica y la cotidianidad interrumpida y alterada aumentaron los padecimientos de enfermedades de salud mental, por esto, a través de la Encuesta Pulso Social, se indaga las afectaciones en la salud mental que pueden estar padeciendo los habitantes de Colombia.	La actual pandemia ha afectado la salud mental de los Colombianos, debido a que afectación en su seguridad económica y cotidianidad interrumpida.
2020 Cifuentes-Avellana et al <sup>73</sup>	Estudiaron la afectación que tuvo la pandemia a la salud mental de las personas.	Describieron los 3 factores que un país debe tener en cuenta para responder a una pandemia: identificación y contención del virus; capacidad de servicios de	Las afectaciones de salud mental más comunes en pandemia son: nerviosismo, rabia, inquietud y cansancio; y estas se

	Revisión bibliográfica.	salud; protección de los individuos y consecuencias de salud, entre ellas, salud mental. Se realiza una descripción de los factores que impulsan el miedo, ansiedad y depresión en Colombia, y las estrategias para sobrellevar la situación.	deben a la recesión económica, falta de emergencia médica y atención y miedo de contagio. Siendo Bogotá la ciudad con mayor población afectada en su salud mental, por vulnerabilidad y pobreza, seguida de Cali y Medellín.
2020 Ministerio de Salud <sup>74</sup>	Recomendaciones para la promoción de la convivencia y la salud mental para jóvenes durante el brote de Covid-19 Boletín institucional	Publicó un boletín sobre recomendaciones para la promoción de la convivencia y la salud mental para jóvenes, puesto que con los períodos de cuarentena pueden generar reacciones emocionales altamente sensibles, y también se puede promover el aburrimiento, frustración y conflicto personal.	Se planteó unos ítems, con el fin de generar conciencia del autocuidado principalmente, y que en esos momentos de aislamiento, dicho tiempo debe ser productivo y creativo para no solo cuidarse físicamente, sino fortalecerse mentalmente.
2020. Invima <sup>75</sup>	Desarrolló una carta de seguridad de los antidepresivos inhibidores de la serotonina y noradrenalina y sus efectos.	Son medicamentos de primera línea para la depresión y otros trastornos mentales, se resume la forma de acción de estos, tratando de aumentar la actividad serotoninérgica,	En Colombia, la mayoría de personas que usan estos medicamentos los toman por un largo período de tiempo y no

	Documento gubernamental.	los más comunes en Colombia son: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina y Sertralina. Les preocupa que estos en usos prolongados causen disfunción sexual.	reportan disminución de libido.
2020 Mazza et al <sup>76</sup>	Evaluó la psicopatología de los sobrevivientes de COVID-19 y profundizó la investigación sobre biomarcadores inflamatorios. , con el fin de diagnosticar y tratar condiciones psiquiátricas emergentes.	Las consecuencias psiquiátricas de la infección por SARS-CoV-2 pueden ser causadas por la respuesta inmunitaria al virus o por factores estresantes psicológicos como el aislamiento social, el impacto psicológico de una nueva enfermedad grave y mortal, la preocupación por infectar a otros y el estigma.	Los sobrevivientes de COVID-19 presentaron una alta prevalencia de secuelas psiquiátricas emergentes, con el 55% de la muestra presentando un puntaje patológico para al menos un trastorno.
2020 Del Toro et al <sup>77</sup>	Exploró los diferentes enfoques para evaluar el potencial psicobiótico de varias cepas bacterianas y productos fermentados, porque los psicobióticos pueden ser una opción viable tanto para cuidar como	Los psicobióticos son una nueva clase de probióticos que poseen propiedades ansiolíticas y antidepresivas en el huésped, acompañadas de cambios en sus estados neurales, emocionales y sistémicos. La evidencia reciente sugiere la participación del eje HPA, la regulación del sistema inmunológico y la inflamación, y la interacción	El consumo de psicobióticos podría verse como una opción viable tanto para cuidar e incluso restaurar los daños causados a nuestra salud mental, porque pertenecen a la microbiota que se encuentra naturalmente en el tracto intestinal y podrían ofrecer un menor riesgo de



	<p>para restaurar la salud mental, sin efectos secundarios no deseados, y presentando un menor riesgo de alergias y dependencia.</p> <p>Revisión bibliográfica</p>	<p>entre los productos de fermentación con el huésped.</p>	<p>alergias y menos dependencia que los fármacos psicotrópicos</p>
<p>2020 Benavides et al<sup>78</sup></p>	<p>Sintetizar los hallazgos sobre el suicidio en Colombia.</p> <p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Las tasas de mortalidad por suicidio vienen en aumento desde el 2014, se cree que estos son los 7 factores de riesgo a) Salud (depresión), b) Familiares (Disfunción familiar), c) Sociodemográficos y económicos (soltería, vivir solo), d) Interpersonales (conflictos en relaciones), e) Estresores (Abuso sexual), f) Personalidad (baja autoestima) además existen muy pocos factores protectores en Colombia entre ellos está, la familia, religión y bienestar físico.</p>	<p>El suicidio ha aumentado en los últimos años, y la investigación sobre este tema también. Existen pocos documentos cualitativos.</p>
<p>2021. Zhang et al<sup>79</sup></p>	<p>Evalúa el efecto de la administración ISRS fluoxetina y amitriptilina, en la</p>	<p>El modelo depresivo inducido por CUMS funcionó bien en el grupo de ratas escogido, se comprobó</p>	<p>La alteración de la microbiota intestinal genera cambios destacados en la</p>

	<p>microbiota intestinal, en una depresión inducida. Se tomaron ratas macho, por 15 semanas, se dividieron en 2 grupos y se administraron 25 mg/kg/d de ami y 12 mg/kg/d de fluo, en la semana 9 se secuenció el gen 16 s rRNA de muestras fecales y se indujo a estrés leve por procedimientos CUMS.</p>	<p>por la disminución en el peso de estas, después de 6 semanas del uso de antidepresivos, se redujeron de manera significativa los comportamientos antidepresivos. Los resultados mostraron comunidades microbianas diferentes entre los dos grupos, siendo Firmicutes / Bacteroidetes los más bajos.</p>	<p>diversidad de la comunidad, abundancia de taxones y perfiles de función, en general los tratamientos llevaron a una abundancia de Porphyromonadaceae, Bacteroides, Parabacteroides y Alistipes.</p>
<p>2021. Arias et al<sup>80</sup></p>	<p>Estudió el trastorno depresivo mayor y la acción de los ISRS. Revisión bibliográfica.</p>	<p>En depresión se tiene claro que, el tamaño y número de sinapsis se reduce significativamente. La hipótesis colinérgica-adrenérgica, intenta explicar la etiología de esta, los ISRS, tienen un mecanismo de acción específico, ellos inhiben los transportadores de serotonina, para aumentar hasta en 7 veces los niveles sinápticos de 5-HT.</p>	<p>La inhibición de los nAChR contrarresta la hiperactividad del sistema colinérgico, llevando a depresión, la evidencia demuestra que los ISRS inhiben los nAChR, generando que estos antidepresivos puedan actuar.</p>

<p>2021 Departamento Nacional de Planeación<sup>81</sup></p>	<p>Relación de la pandemia con la salud mental de los colombianos  Análisis bibliográfico.</p>	<p>En Colombia, las cifras oficiales confirman este aumento, de acuerdo con la encuesta Pulso Social del DANE, ya que en febrero la mitad de las personas encuestadas reportó sentir niveles particularmente altos de preocupación o nerviosismo. Además, aumentó en un 30% las consultas a las líneas territoriales de asistencia psicológica, asociadas con síntomas de depresión, ansiedad, y casos de violencia intrafamiliar.</p>	<p>Se encontró que la soledad, la insuficiencia de interacciones sociales, la pérdida de ingresos y el desempleo se asocian directamente con el deterioro de la salud mental; los índices de ansiedad, depresión, y de estrés en general han aumentado.</p>
<p>2021 Chudzik<sup>82</sup></p>	<p>Analizó los resultados actualizados de los ensayos preclínicos y clínicos con respecto al uso de pro, pre y posbióticos en los trastornos depresivos.  Revisión bibliográfica</p>	<p>Los estudios en animales en el campo de los pro, pre y postbióticos son prometedores, los resultados de los ensayos clínicos son ligeramente decepcionantes. También, debido a los mecanismos específicos de la actividad bacteriana, podría ser beneficioso probar un probiótico multiespecífico o un simbiótico, lo que podría resultar en un mejor efecto terapéutico.</p>	<p>Se evidenció el papel beneficioso de los probióticos, prebióticos y postbióticos en el eje cerebro-intestino-microbiota en modelos animales de depresión; los probióticos demostraron un mayor potencial que los prebióticos o los posbióticos para reducir los síntomas de depresión en los pacientes.</p>

<p>2021 Becerra y otros<sup>83</sup></p>	<p>Diseño de un curso corto para prevenir la depresión</p>	<p>Se busca prevenir la depresión en la comunidad LGTBI por medio un curso que consta de ocho módulos con las siguientes temáticas: depresión y sus características, derechos sexuales y reproductivos de la comunidad LGTBI, vulneración de derechos en la comunidad LGTBI, factores de riesgo y factores de protección, prevención de la autolesión y el suicidio, signos de alarma de la depresión, prevención de la depresión y rutas de emergencia.</p>	<p>Los participantes no eran muy autónomos con el curso.</p>
<p>SISPRO Social<sup>84</sup></p>	<p>Consultas de indicadores de salud mental.</p>	<p>Se encuentran delimitados por: geografía, sexo, edad, tasa de intento de suicidio, condición de discapacidad por subgrupo, episodio depresivo por subgrupo sexo y edad, e indicadores de salud mental en poblaciones espaciales por subgrupo, sexo, edad y régimen, además indicadores de salud mental en indígenas por subgrupo, sexo, raza, régimen y edad, indicador</p>	<p>Cuentan con un reporte de datos entre los años 2009 al 2018, adicionalmente, se puede consultar por una zona geográfica específica o a nivel nacional.</p>

		de demencia e indicador de uso de servicios en salud mental.	
--	--	--	--

## Anexo 2: Bases teóricas

En las investigaciones planteadas en artículos citados<sup>4,6,7,13,15,17,24,25,26,27</sup> se desarrolla la teoría del eje intestino cerebro, es una red bidireccional que une los sistemas nerviosos entérico y central, este incluye diferentes rutas de comunicación. La conexión entre intestino - cerebro, permite que el cerebro influya en las actividades intestinales, como; el intestino en estado de ánimo, cognición y salud mental. El sistema nervioso autónomo, el eje pituitario - adrenal (HPA) y los nervios dentro del tracto gastrointestinal, las diferentes investigaciones aún continúan aclarando los mecanismos de acción para explicar los efectos entre microbiota, cerebro e intestino, directa e indirectamente y estos son:

- **Vía neurológica**, esta incluye al nervio vago, el sistema nervioso entérico y la actividad de los neurotransmisores dentro del tracto gastrointestinal. Los nervios sensoriales aferentes van a producir moléculas que actúan directamente como neurotransmisores locales GABA, serotonina, melatonina, histamina, acetilcolina y catecolaminas en diferentes formas biológicamente activas en la luz intestinal. El sistema nervioso autónomo interviene en la activación del sistema inmunológico intestinal; por otro lado el microbioma intestinal es esencial para excitar las neuronas aferentes primarias del intestino.
- **Vía endocrina**, las bacterias alteran la disponibilidad de nutrientes en el intestino, e influyen en la liberación de péptidos biológicamente activos para las células endocrinas, lo que afecta directamente la función del eje.
- **Vía humoral / metabólica**, los metabolitos bacterianos, especialmente, los ácidos grasos de cadenas cortas (AGCC), son contribuyentes humorales decisivos, estos pueden afectar la nutrición de los enterocitos, además ejercen una actividad similar a las hormonas interactuando con las células nerviosas estimulando la rama simpática. Asimismo estos

pueden atravesar la barrera hematoencefálica regulando la homeostasis de la microglia y modulando el comportamiento.

- **Vía inmune**, el metabolismo de inflamación dentro del tracto gastrointestinal se influencia por el microbioma intestinal por la liberación de citoquinas (IL 10 y 4) y otros mediadores de comunicación celular (interferón gamma). Las alteraciones del eje afectan la motilidad, secreción intestinal, hipersensibilidad que conducen a alteraciones en el sistema endocrino.

Por otro lado, en el artículo Serotonin and beyond: therapeutics for major depression<sup>3</sup>, se desarrolla la hipótesis de la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) para la depresión; en donde existen dos posibilidades por la cual hay un déficit o falta de ésta en el encéfalo; la primera: no existe ninguna anomalía en el sistema, pero hay un fallo en la transmisión de la serotonina 5HT. En la segunda: existe un fallo en el sistema, por lo tanto se debe mejorar la eutimia.

Del mismo modo, en el artículo Is the Antidepressant Activity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Mediated by Nicotinic Acetylcholine Receptors?<sup>55</sup> se explica la hipótesis colinérgica-adrenérgica, esta propone que la causa de la depresión, es un desequilibrio entre el contenido de Acetilcolina y el sistema noradrenérgico, esto produce una sobreestimulación del sistema colinérgico, la cual está mediada por receptores muscarínicos y nicotínicos que se relacionan con procesos neurofisiológicos como: atención, aprendizaje, memoria, estado de ánimo, cambios de apetito.

Por otro lado, en el artículo Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects<sup>32</sup>, los antidepresivos, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, también denominados ISRS, se consideran la primera línea de tratamiento para la ansiedad y el trastorno depresivo mayor, y como con la gran mayoría de los medicamentos se toman por vía oral. Y con respecto al análisis farmacocinético de la dosificación oral de ISRS ha demostrado que la mayoría se absorbe en el huésped con concentración plasmática máxima se produce dentro de las 4—6 h siguientes, sin embargo, un porcentaje significativo de la dosis administrada por vía oral puede recuperarse en las heces, como se ha demostrado en la voluntarios humanos.

Adicionalmente, en el artículo *A review of the antimicrobial side of antidepressant and its putative implications in gut microbiome*<sup>29</sup>, el principal hallazgo es que la comunidad microbiana presente tanto en el intestino delgado como en el colon está expuesta a concentraciones sustanciales de ISRS durante un período mínimo de 4 horas diarias, puesto que estos medicamentos son lipofílicos y se disuelven lentamente, generando una disminución de taxones microbianos, dado que el tiempo de duplicación promedio estimado para las bacterias en el intestino de los mamíferos aproximadamente de 3 horas.

Otro aspecto importante, es el modo de acción antimicrobiano que tienen los ISRS, que se presentan con los siguientes mecanismos:

- **Efectos intracelulares:** En los seres humanos, estos antidepresivos ejercen sus efectos sobre los niveles de serotonina extracelular mediante la inhibición competitiva del transportador de serotonina, además, pueden acceder al citoplasma mediante difusión pasiva.
- **Inhibición de bombas de eflujo:** Se ha demostrado que los ISRS inhiben las bombas de eflujo microbiano, que contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos; los mecanismos de inhibición del flujo de salida incluyen la inhibición competitiva y no competitiva y la obstrucción del poro externo de la bomba.
- **Transporte dependiente de sodio:** Los ISRS inhiben competitivamente la serotonina al unirse a su sitio de unión y previenen el cambio conformacional; teniendo en cuenta la gran homología entre la serotonina y transportadores de aminoácidos bacterianos y el papel que desempeñan en el metabolismo, es plausible que los ISRS ejercen efectos similares en los microbios, lo que conduce a un efecto deletéreo sobre el crecimiento y la supervivencia.
- **Concentraciones subinhibitorias:** La amplia variación en la eficacia de los ISRS entre especies y cepas, y el cambio constante de su concentración en el tracto intestinal, hace que algunas especies experimenten cambios horméticos, es decir, que a concentraciones bajas a menudo estimula el crecimiento y las concentraciones altas se vuelven más inhibitorias.

### Anexo 3, Composición de la microbiota intestinal<sup>56</sup>





**Consultar Anexo 4 Comparación de composición bacteriana de la microbiota intestinal en pacientes con depresión y controles sanos**

Autores	Comparación de composición bacteriana de la microbiota intestinal en pacientes con depresión y controles sanos
Cenit et al <sup>13</sup>	Pacientes con depresión presentan disminución de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Dialister</i> un aumento significativo en los géneros <i>Eggerthella</i> , <i>Holdemania</i> , <i>Gelria</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotella</i> y <i>Anaerofilm</i> en comparación con los sujetos de control sanos.
MacQueen et al <sup>14</sup>	Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria aumentaron en pacientes con depresión activa o tratada, mientras que Firmicutes y Bifidobacterium se redujeron en comparación con los controles sanos
Scriven et al <sup>23</sup>	Disminución de <i>Bacteroidales</i> y <i>Prevotellaceae</i> en pacientes deprimidos en comparación con controles sanos y <i>Firmicutes</i> sin diferencias significativas entre los dos.
Huang et al <sup>40</sup>	*Mayor abundancia del orden <i>Bacteroidales</i> , género <i>Oscillibacter</i> y <i>Alistipes</i> , y disminución de la familia <i>Lachnospiraceae</i> se asocia con pacientes deprimidos respecto a los controles sanos. *Otro estudio investigó la microbiota intestinal en pacientes con TDM activo, TDM tratado y controles sanos se incrementó la abundancia de <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , mientras que <i>Firmicutes</i> disminuyó en los pacientes en comparación con los controles sanos. *En niveles taxonómicos más bajos, se observó un aumento de <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Alistipes</i> y una disminución de <i>Faecalibacterium</i> en pacientes con depresión. Además, el género <i>Faecalibacterium</i> se asoció negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos, mientras que <i>Prevotella</i> y <i>Klebsiella</i> se correlacionaron positivamente con la puntuación de depresión en otro estudio. Además, este estudio informó más phylum <i>Firmicutes</i> , género <i>Prevotella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> y menos <i>Bacteroidetes</i> en pacientes deprimidos. Las bacterias intestinales beneficiosas, como <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> se redujeron en pacientes con depresión. Se encontraron una mayor abundancia de <i>Actinobacteria</i> y <i>Bacteroidetes</i> y una reducción de <i>Firmicutes</i> en pacientes con depresión * Se encontró que <i>Firmicutes</i> y <i>Actinobacteria</i> aumentaron, mientras que <i>Bacteroidetes</i> y <i>Proteobacteria</i> se redujeron en pacientes con depresión en comparación con 10 controles sanos. *Niveles elevados de phylum <i>Actinobacteria</i> , orden <i>Bacteroidales</i> , familia <i>Enterobacteriaceae</i> , género <i>Alistipes</i> , género <i>Faecalibacterium</i> se asociaron con depresión en la mayoría de los estudios.
Audet <sup>43</sup>	Abundancia de <i>Collinsella</i> se correlacionó positivamente con la gravedad de la depresión en los hombres y <i>Clostridium XIVa</i> , <i>Erysipelotrichaceae incertae sedis</i> y <i>Streptococcus</i> se correlacionó negativamente con la gravedad de la depresión en

	las mujeres
Du <sup>59</sup>	La abundancia y diversidad microbiana intestinal en pacientes con depresión se reduce en comparación con los controles. Las abundancias de las familias <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Ruminococcaceae</i> están disminuidas en pacientes depresivos. En cuanto a la diversidad de géneros, las abundancias de <i>Faecalibacterium</i> y <i>Ruminococcus</i> disminuyen significativamente. Además, las abundancias de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> también disminuyen en sujetos deprimidos. Una subrepresentación de <i>Firmicutes</i> pero una sobrerrepresentación de <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> y <i>Actinobacteria</i> en muestras fecales de pacientes deprimidos.
Wu et al <sup>60</sup>	Los pacientes con depresión mostraron un aumento de <i>Actinobacteria</i> y una disminución de <i>Bacteroidetes</i> en comparación con los controles sanos. Sin embargo, a nivel de filum, los pacientes con depresión mostraron un fuerte aumento de <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> y <i>Actinobacteria</i> , pero una reducción significativa de <i>Firmicutes</i> en comparación con los controles sanos.
Liu et al <sup>61</sup>	A nivel de filum, los participantes con depresión tenían niveles más bajos de <i>Firmicutes</i> y niveles más altos de <i>Bacteroidetes</i> , con tendencias similares en los niveles de clase ( <i>Clostridia</i> y <i>Bacteroidia</i> ) y orden ( <i>Clostridiales</i> y <i>Bacteroidales</i> ). A nivel de género, los pacientes con depresión tenían niveles más bajos de <i>Faecalibacterium</i> y otros miembros relacionados de la familia <i>Ruminococcaceae</i> , que también se redujeron en relación con los controles sanos. Además, la clase <i>Gammaproteobacteria</i> y el género <i>Flavonifractorse</i> enriquecieron en participantes con depresión
Järbrink-S ehgal EJ et al <sup>64</sup>	Los pacientes con depresión tenían una sobrerrepresentación del filo <i>Actinobacteria</i> y <i>Firmicutes</i> y el género <i>Bifidobacterium</i> y <i>Blautia</i> en comparación con los controles sanos. Los autores concluyeron que <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> y <i>Lachnospiraceae</i> eran más abundantes en pacientes con depresión, mientras que <i>Bacteroidetes</i> y <i>Proteobacteria</i> eran menos abundantes en comparación con los controles sanos
Fontana <sup>67</sup>	Los phylum <i>Proteobacteria</i> , <i>Tenericutes</i> y la familia <i>Peptostreptococcaceae</i> fueron más abundantes en pacientes resistentes al tratamiento, mientras que el phylum <i>Actinobacteriaceae</i> enriqueció en pacientes respondedores al tratamiento.
Nanthaku maran et al <sup>70</sup>	La microbiota intestinal de los sujetos con depresión se caracterizó por <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Alistipes</i> enriquecidas y una disminución de <i>Faecalibacterium</i> , <i>Coprococcus</i> y <i>Dialister</i> en comparación con controles sanos

Elaboración propia

## Anexo 5, Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos y su traducción clínica<sup>22</sup>

<b>Tabla 1. Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos y su traducción clínica</b>				
<b>Grupo</b>	<b>Mecanismo de acción antidepresivo</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Efectos clínicos</b>	<b>Efectos adversos comunes</b>
ISRS	Inhibición de SERT	Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, diarrea, boca seca, disfunción sexual, ansiedad inicial
IRSN	Inhibición de SERT y NAT	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran	Antidepresivo, ansiolítico	Cefalea, insomnio, náusea, diarrea, hiporexia, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
IRND	Inhibición de NAT y DAT	Bupropión (anfebutamona)	Antidepresivo, ansiolítico	Boca seca, constipación, náusea, hiporexia, insomnio, cefalea, ansiedad, aumento de tensión arterial
ISRN	Inhibición de NAT	Reboxetina, atomoxetina	Antidepresivo, ansiolítico	Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca, constipación, náusea, disfunción sexual
AMT	Agonismo MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub>	Agomelatina	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, mareo, somnolencia, cefalea
A $\alpha$ <sub>2</sub>	Antagonismo $\alpha$ -2	Mirtazapina	Antidepresivo, ansiolítico	Aumento de apetito, boca seca, constipación, sedación, mareo, hipotensión
AIRS	Inhibición de SERT y antagonismo 5HT <sub>2A/2C</sub>	Trazodona	Antidepresivo, ansiolítico, hipnótico	Náusea, edema, visión borrosa, boca seca, constipación, mareo, sedación, hipotensión
ATC	Inhibición de SERT y NAT	Amitriptilina, imipramina, desipramina	Antidepresivo, ansiolítico	Visión borrosa, constipación, aumento de apetito, boca seca, náusea, diarrea, fatiga, sedación, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
MM	Inhibición de SERT, agonista 5-HT <sub>1A/1B/1D</sub> , antagonista 5-HT <sub>7</sub>	Vortioxetina	Antidepresivo, procognitivo, ansiolítico	Náusea, cefalea, mareo, boca seca

AIRS: antagonista de serotonina e inhibidor de recaptura de serotonina; AMT: agonista de receptores de melatonina; ATC: anti-depresivo tricíclico; A $\alpha$ <sub>2</sub>: antagonista de receptores  $\alpha$ 2 de noradrenalina; DAT: transportador de dopamina; IRND: inhibidor de recaptura de noradrenalina y dopamina; IRSN: inhibidor de recaptura de serotonina y noradrenalina; ISRN: inhibidor selectivo de recaptura de noradrenalina; ISRS: inhibidor selectivo de recaptura de serotonina; MM: antidepresivo multimodal; MT: receptor de melatonina; NAT: transportador de noradrenalina; SERT: transportador de serotonina.

## Anexos 6, Prevalencia de depresión en población adulta<sup>34</sup>

Tipo de Depresión	Hombre		Mujer		Total	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Depresión mayor	3,2	2,4-4,2	5,4	4,6-6,4	4,3	3,7-5,0
Depresión menor	1,1*	0,6-2,0	1,0*	0,6-1,5	1,0	0,7-1,5
Distimia	0,4*	0,2-0,9	0,5*	0,3-0,9	0,5*	0,3-0,7
Cualquier trastorno depresivo	4,4	3,4-5,7	6,4	5,5-7,5	5,4	4,7-6,2

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Encuesta Nacional de Salud Mental, 2015. Las estimaciones marcadas con asterisco (\*) son imprecisas y carecen de validez inferencial, dado que tienen un CVE mayor al 20,0%.

## Anexos 7, Síntomas de depresión por rangos de edad<sup>34</sup>

Edad	Número de síntomas de depresión	Hombre		Mujer		Total	
		%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
12 a 17 años	4 a 6	15%	12,5-18,0	16,6%	14,0-19,6	15,8	14,0-17,9
18 a 44 años	Más de 7	3,2%	2,5-4,1	4,9%	4,1-5,8	4,2	3,6-4,8
45 años y más	7 o más	6,2%	5-7,5	10,6%	9,4-12	8,9	8,0-9,9

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Encuesta Nacional de Salud Mental, 2015. (\*) No se incluyeron los resultados para 7 o más síntomas de depresión por ser imprecisos, dado que tienen un coeficiente de variación expandido (CVE) mayor al 20,0%.

## Anexo 8, Indicadores de acceso a los servicios de salud mental<sup>34</sup>

Indicador	Población por grupos etáreos			
	7 a 11	12 a 17	18 a 44	45 y más
Solicitan atención por problemas en su salud mental en los últimos 12 meses	48,1%	35,2%	38,5%	34,3%
Recibieron algún tipo de atención en salud mental luego de ser solicitada	92,7%	88,5%	94,0%	88,9%
Medicamento ordenado por el médico	100,0%	86,5%	87,5%	
Medicamento pagado por la EPS	71,7%	80,5%	72,5%	97,9%
Acceso a Psicoterapia por psicología	83,1%	*	72,7%	52,7%
Promedio del tiempo (hora) requerido para acceder al servicio de salud mental	11,8	11,7	32,3	9,6

Fuente: Encuesta Nacional de Salud Mental (ENSM) de 2015 \* No se reportaron datos

## Anexos 9, Porcentaje de personas con síntomas asociados a la Salud Mental en Pandemia según diversas ciudades de Colombia<sup>72</sup>

Sentimientos/emociones	Barranquilla AM	Bogotá CR	Cali AM	Cartagena	Medellín AM	Otros municipios	Total
Se sintió nerviosa/o	50.2	53.9	54.2	48.3	61.8	50.7	54.5
Sintió cansancio sin motivo	49.0	52.6	50.9	42.2	61.1	44.9	52.0
Sintió impaciencia	44.4	45.4	48.0	40.5	59.2	39.8	47.3
Sintió rabia/ira	29.7	33.4	30.7	25.3	43.9	30.6	34.2
Se sintió desesperanzada/o	24.7	32.0	27.9	27.2	39.8	23.6	30.9
Sintió que todo le costaba mucho esfuerzo	21.4	23.9	21.7	13.6	37.2	18.6	24.9
Se sintió inútil y sin valor	17.6	21.9	19.8	12.9	36.4	16.8	23.1
Se sintió tan triste que nada podía alegrarla/o	18.0	18.7	19.4	13.0	29.6	18.0	20.7
Se sintió tan impaciente que nada le calmaba	15.7	16.2	20.1	15.9	26.3	16.5	18.9
Se sintió tan nerviosa/o que nada podía calmarla/o	12.6	10.9	15.3	8.2	19.6	12.9	13.7

## Anexos 10: Metodología.

<b>Tipo de investigación</b>	Cualitativo
<b>Alcance, nivel y enfoque de la investigación</b>	Exploratorio, descriptivo.
<b>Diseño</b>	No experimental.
<b>Sujeto de estudio</b>	
<b>Universo</b>	Documentos científicos de los últimos 6 años publicados sobre depresión, microbiota/microbioma intestinal, disbiosis intestinal, antidepresivos, ISRS, depresión en Colombia.
<b>Población</b>	Bases de datos (Google académico, Pubmed, Medline, Sciencedirect, NCBI, Proquest, Scopus, entre otras), artículos de revistas científicas, libros gratuitos en línea y documentos gubernamentales (estadísticas, boletines epidemiológicos, censos y políticas públicas); relacionadas con las características del estudio: “depresión”, “antidepresivos”, “disbiosis intestinal”, “microbiota/microbioma intestinal”, “ISRS”, “tratamiento”.
<b>Muestra</b>	Se revisará un total de 84 artículos entre los años 2011-2020, recolectados de bases de datos como: GOOGLE ACADÉMICO, PUBMED, MEDLINE, SCIENCEDIRECT, NCBI, PROQUEST, SCOPUS, ELSEVIER. En su totalidad en inglés, de investigaciones realizadas en distintos países como son: Francia, USA, Canadá, Austria, Australia, España, China, Dinamarca, Países bajos, Irlanda, Corea, Inglaterra, India y Turquía; y 9 documentos gubernamentales (estadísticas, boletines

	epidemiológicos, censos y políticas públicas) de Colombia, expedidos por entidades certificadas como Ministerio de Salud, Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) y otros. Los documentos aceptados deben cumplir con los datos necesarios (año, autor, título, revista, libro, editorial, institución, volumen o similar), este debe poder ser descargado en PDF, word u otro, que permita ser estudiado en línea.
<b>Criterios de selección</b>	
En la elaboración de la revisión se tendrá en cuenta diferentes criterios y parámetros para su realización, mencionados a continuación.	
<b>Palabras claves</b>	Depresión, microbiota intestinal, antidepresivos, ISRS, disbiosis intestinal, depresión en Colombia, microbioma intestinal, tratamiento.
<b>Key words</b>	Depression, gut microbiota, antidepressants, SSRI, intestinal dysbiosis, depression in Colombia, gut microbiome, treatment.
<b>Criterios de inclusión</b>	Artículos debidamente referenciados y citados mínimo 1 vez, tomados de bases de datos que otorguen información verídica que pueda ser comprobada experimentalmente. Para la elección de dichos artículos, se tendrá en cuenta que sean escritos como resultados de investigaciones aplicadas (tesis, informes gremiales, monografías, libros) con contenido temático acorde. En cuanto a manuales, normativas y artículos relacionados con estos se aceptarán de años anteriores al 2015.
<b>Criterios de exclusión</b>	Publicaciones sin autores y fechas referenciadas, que no brinden información verídica o que no pueda ser verificada por carecer de datos necesarios. Publicaciones anteriores al año 2015, con excepción de documentos oficiales y

	artículos que brinden información verídica de esta temática.
<b>Recopilación de la información</b>	Los documentos serán resumidos de diferentes bases de datos incluyendo: Pubmed, Science Direct, Medline, Scielo, Scopus y otros.

Elaboración propia

### **Instrumento**

En primer lugar, dentro de esta revisión documental, se utilizará una planilla en excel, que tiene como objetivo la organización de la información de cada uno de los artículos estudiados, facilitando la comprensión de estos; evidenciando el título, año, revista, autores y resumen.

Después de esto, se realizará una delimitación textual, compuesta por: bases de datos conocidas, año de publicación, palabras claves, objetivos de los artículos investigados. Seguido por un análisis de las metodologías, resultados, discusiones y conclusiones de cada uno de los trabajos estudiados.

### **Procedimiento**

Este se llevará a cabo por medio de 5 fases; expuestas a continuación:

**1º Fase, recolección de la información:** Se da la búsqueda de los 55 artículos y 9 documentos oficiales, en las bases de datos anteriormente mencionadas, entre los años 2011-2020; teniendo en cuenta:

- a) Tipo de documento: Artículos originales, revisión, libros, pequeñas encuestas, resúmenes de memorias, políticas.
- b) Países: No se establecen límites de publicación, a excepción de documentos gubernamentales, que deben ser de Colombia.

- c) Criterios de exclusión de la búsqueda: Documentos que no vinculen la temática anteriormente mencionada.
- d) Formulación de categorías: Formuladas de acuerdo a los objetivos del proyecto, para facilitar la búsqueda en las bases de datos. Las categorías seleccionadas fueron:

<b>Categoría</b>	<b>Tema a describir</b>
<b>I</b>	Eje microbiota - cerebro y depresión.
<b>II</b>	Depresión y antidepresivos, impacto en la microbiota intestinal.
<b>III</b>	ISRS, efecto en la disbiosis intestinal.
<b>IV</b>	Tratamientos adicionales a tratamientos antidepresivos, que eviten disbiosis intestinal.

Elaboración propia

**2º Fase, lectura:** Se lleva a cabo una lectura detallada del artículo, que permita decidir si este tiene o no relación con la temática a tratar. Teniendo en cuenta las palabras claves: depresión, microbiota intestinal, antidepresivos, ISRS, disbiosis intestinal, depresión en Colombia, microbioma intestinal, tratamiento.

**3º Fase, organización de la información:** Después de realizar una lectura y recolección de los artículos, se organizan de manera adecuada en un excel, para obtener de forma clara el aporte de cada estudio.

Se realizó un análisis selectivo de la información, en un proceso no jerárquico, con el empleo del software VosViewer. Se obtuvo mapas a partir de la relación directa de las distintas categorías debido a que en la búsqueda de información estas se encontraban integradas, se representan de la siguiente manera:

**4º Fase, análisis, interpretación de resultados y discusión:** Esta fase es muy importante debido a que permite categorizar la información, interpretar claramente lo que se busca, observar unas afirmaciones y enfrentar unas problemáticas, para finalmente dar una posible solución.



Los datos se analizan usando excel 2013, observando diferentes variables como lo son: año de publicación, idioma, tema y enfoque de estudio. Finalmente, se utiliza estadística descriptiva para analizar resultados; los cuales son:

- a) Productividad: número de estudios por año
- b) Productividad de autores: número de autores por artículo, colaboración entre ellos.
- c) Productividad institucional: trabajo por institución.
- d) Citación: promedio de citas/estudios, relación de autores y trabajos más citados.
- e) Contenido de estudio: tópicos de estudio y métodos de este.

**5° Fase, elaboración final del documento:** En esta, se elaboran los últimos detalles del documento, como son: resumen, dedicatorias, agradecimientos y revisión de la aplicación de normas y presentación del trabajo.