



Buda en chacra Sahasrara (coronario)
Manipura (plexo solar)

EDITORIAL
La ansiedad...
¿Un problema
simbiótico?

ARTÍCULO DE OPINIÓN EDITORIAL

LA ANSIEDAD... ¿UN PROBLEMA SIMBIÓTICO?

José Víctor Calderón Salinas* (1), Rafael Camacho Carranza* (2)

(1) Departamento de Bioquímica. Cinvestav, México. Editor en Jefe de la REB.

(2) Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México. Editor de la REB.

*Autor de correspondencia: Ambos autores contribuyeron en la misma forma al artículo

Correo E: jcalder@cinvestav.mx, rcamacho@iibiomedicas.unam.mx

RESUMEN

La microbiota está constituida por la simbiosis con el organismo, de bacterias, hongos, parásitos y virus en coexistencia en forma de mutualismo o de comensales, afectando de manera positiva o negativa la fisiología del organismo. Los efectos de la microbiota pueden ser locales o sistémicos y pueden ser inmunológicos, endocrinos, neurológicos e inflamatorios. Asombrosamente, el metabolismo de la microbiota o su presencia en el intestino, puede afectar la producción de citocinas, quimiocinas y hormonas que afectan los sistemas neurológicos. Los efectos de la microbiota intestinal sobre el sistema nervioso central abre la posibilidad de entender diversas enfermedades, sus aspectos neurofisiológicos y el posible tratamiento coadyuvante con prebióticos y probióticos en enfermedades tan complejas como la ansiedad.

PALABRAS CLAVE

microbiota,
microbioma,
disbiosis,
neurodegeneración,
neurogénesis

ABSTRACT

The microbiota is made up of the symbiosis with the body of bacteria, fungi, parasites and viruses, in coexistence in the form of mutualism or commensal people, which affects, positively or negatively, the physiology of the organism. The effects of the microbiota can be local or systemic and can be immunological, endocrine, neurological, and inflammatory. Amazingly, the metabolism of the microbiota or its presence in the gut can affect the production of cytokines, chemokines, and hormones that affect neurological systems. The effects of the gut microbiota on the central nervous system open the possibility of understanding various diseases, their neurophysiological aspects and the possible adjuvant treatment with prebiotics and probiotics in diseases as complex as anxiety.

KEYWORDS

microbiota,
microbiome,
dysbiosis,
neurodegeneration,
neurogenesis

Cuando se piensa en bacterias, hongos, parásitos y virus, la asociación mental inmediata es con daños, enfermedades, epidemias, vacunas y antibióticos. Difícilmente se piensa que estamos llenos de bacterias, hongos y virus, no solo colonizando nuestros epitelios en contacto con el medio externo, sino también en nuestro medio interno, donde pueden permanecer quiescentes hasta que algún cambio los active y nos pueden causar daño. Sin embargo, esta colonización ha permitido una condición simbiótica, donde ambas partes se pueden ver beneficiadas (mutualismo) o beneficiar a una sin afectar a la otra (comensalismo), incluyendo la homeostasis de diversas funciones; pero a su vez, el condicionamiento en determinadas circunstancias puede generar estados parasíticos patológicos tan complejos como enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas.

Al acúmulo de microorganismos que viven en nuestro organismo lo llamamos microbiota y frecuentemente establecen un ecosistema que coexiste con el cuerpo de una forma simbiótica, donde se obtiene provecho mutuo de la asociación entre el huésped (el microorganismo) y el hospedero (el cuerpo humano). Las bacterias y los hongos pueden sobrevivir sin la asociación con las células eucarióticas de nuestro organismo; sin embargo, su eficiencia metabólica y reproductiva se potencia con la asociación al ecosistema híbrido. De igual forma, el organismo humano aprende (molecularmente) a beneficiarse de la simbiosis, manteniendo un delicado estado estacionario con la microbiota sin generar condiciones que traten de eliminar la colonización, lo que constituiría un gran gasto de energía y de trabajo, incluyendo el reclutamiento de moléculas como diversas citocinas, moléculas proinflamatorias, anticuerpos y especies reactivas oxidantes, así como células del sistema inmunológico. Por lo anterior se puede considerar a este ecosistema una microbiota autóctona; aunque algunas de esas bacterias, parásitos y hongos e incluso virus, pueden ser nocivos a nuestro organismo cuando cambian su cantidad y metabolismo con respecto a las otras. Ese delicado estado estacionario permite la predominancia de los microorganismos para una simbiosis benéfica. Cuando ese estado se altera, por el predominio en la cantidad de células o en la producción de metabolitos nocivos de los microorganismos o en la cantidad de virus, se genera daño y enfermedad, lo que llamamos disbiosis, es decir, una simbiosis nociva al organismo.

Se calcula que el número de células de la microbiota es discretamente mayor al de todas las células que constituyen al organismo humano, 1.3×10^{13} bacterianas por cada célula humana (3.8×10^{13} bacterias

versus 3.0×10^{13} células humanas en una persona de 70 kg), con una representación significativamente mayor en el tracto digestivo. Muchas de estas bacterias son necesarias para la función saludable de nuestro cuerpo y en cierta proporción están presentes desde nuestro nacimiento.

La microbiota se encuentra distribuida básicamente en la piel, el tracto genitourinario, el tracto respiratorio y sobre todo en el tracto digestivo. Todas las microbiotas son muy complejas, tienen cientos de especies de bacterias, hongos, parásitos protistas y animales, incluyendo virus; con características particulares, de acuerdo con el sitio donde se establece el ecosistema, la edad, la dieta, la respuesta inmunológica local, los tratamientos con antisépticos y con antibióticos, entre otros factores.

En la piel, la microbiota está constituida hasta por un millón de bacterias por centímetro cuadrado, la cual puede proteger contra infecciones nocivas, radiaciones, compuestos químicos y reacciones oxidativas. También puede haber una disbiosis y generar infecciones localizadas, regionales e incluso sistémicas.

El aparato genitourinario tiene una microbiota con la menor cantidad de microorganismos, y aun así es muy compleja en especies de bacterias, hongos y levaduras; las vías urinarias superiores, desde los cálices y los uréteres renales y la propia vejiga se consideran estériles en condiciones normales, es en la uretra donde ya se encuentra microbiota. Ésta es mayor en el aparato urinario inferior femenino dada su relación anatómica con la vagina, de donde se puede contaminar y generar una disbiosis y enfermedad que se puede extender al resto del sistema genitourinario de forma ascendente y al resto del organismo.

La microbiota del aparato respiratorio es la menor en cantidad, sin embargo, es muy importante en condiciones de disbiosis. La mayor y más compleja composición está en el tracto respiratorio superior (nariz y orofaringe). En los bronquios y alveolos, aunque es de alta diversidad se encuentra en muy baja abundancia, aun así, la disbiosis suele tener consecuencias muy graves dada la importancia vital del sistema respiratorio, ya que puede generar bronquitis y neumonía.

La microbiota del aparato digestivo es la más abundante y compleja de nuestro organismo. Los cálculos conservadores indican que hay treinta y ocho billones (38 millones de millones) de bacterias. Su microbioma que es el análisis de los genomas y las moléculas que produce la microbiótica es tan complejo que apenas se está sistematizando su estudio y entendiendo sus efectos en nuestro organismo.

En el tracto bucal, la disbiosis causa problemas dentales y gingivales. En el estómago se pueden producir metabolitos que afectan la mucosa gástrica causando inflamación y úlceras, además de predisposición al cáncer. En los tramos del duodeno y el yeyuno del intestino delgado, las enzimas digestivas y las sales biliares vertidas por el páncreas y la vesícula biliar, respectivamente, no permiten una colonización abundante de microorganismos. En el ileon (tramo distal del intestino delgado) la microbiota se hace más abundante y compleja, con crecimiento y colonización acelerada, similar en composición y cantidad a la del intestino grueso; es, en general, una microbiota anaerobia estricta y que se calcula en más de 500 especies. Entre éstas, los *Firmicutes* (*Faecalibacterium* y *Roseburia*), las *Actinobacterias* (*Bifidobacterium*), los *Faecalibacterium* y *Clostridium* *Proteobacteria*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* y las *Bifidobacteriaceae* *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae* y *Fusobacterium*, *Escherichia coli* y *Klebsiella oxytoca* son considerados patógenos; mientras que los *Lactobacillus reuteri*, *Actinobacteria*, *Lachnospira*, *Sutterella*, *Butyricoccus*, *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* y diversos *Bacteroides* son considerados benéficos.

Los estudios de la microbiota constituyen un gran reto metodológico y de sistematización, dadas las grandes cantidades y diversidad de especies y de metabolitos que la componen. Sólo con el advenimiento de la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la informática, nos hemos podido asomar al estudio de los efectos benéficos y nocivos de la microbiótica. Anteriormente, los estudios morfológicos, de cultivos específicos, antibiogramas, la búsqueda de antígenos, entre otros, generaban investigaciones exhaustivas y de muy lenta progresión para su análisis de metagenomas fecales.

Recientemente se han desarrollado estudios de la microbiota intestinal y el efecto que ésta tiene en diversas funciones del cuerpo humano. Esto ha sido posible, en gran medida, por el avance en las técnicas de secuenciación masivas del DNA que permiten coleccionar el conjunto de DNA perteneciente a todas las bacterias presentes en el tracto digestivo. Con las secuencias se determinan géneros y especies, así como abundancias relativas de estos microorganismos presentes en el cuerpo.

En un sentido general, el dolor visceral fue de las primeras evidencias del efecto de la microbiota y la relación entre el sistema nervioso entérico (intestinal) con el sistema nervioso central. Tal disbiosis

genera distensión abdominal e inflamación crónica, lo que activa nociceptores (receptores que detectan daño tisular y que dan impulsos interpretados como dolor en el sistema nervioso central), lo cual se incrementa por cambios en el pH, la distensión por producción de gases, compuestos químicos del metabolismo de la microbiota y respuestas inmunológicas, generando dolor visceral. Estas respuestas dieron las evidencias de la comunicación entre el intestino, la microbiota, el sistema nervioso intestinal, el sistema nervioso periférico, el central, el sistema endocrino y el inmunológico.

Los microorganismos intestinales participan en la digestión de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, en la estimulación del movimiento intestinal y la distribución y la emulsificación de las grasas, en los cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal, lo que aumenta la posibilidad de ingreso de proteínas y del lipopolisacárido de las bacterias o de las propias bacterias, todo lo anterior estimula múltiples respuestas inflamatorias complejas y sistémicas.

Entre los principales metabolitos producidos por la microbiota están los ácidos grasos de cadena corta, que pueden afectar directamente al sistema nervioso. También se puede estimular a células neuroendocrinas, resultando en la secreción de neurotransmisores y neuromoduladores, entre ellos diversas citocinas y quimiocinas, que pueden condicionar efectos neurotóxicos y neurodegenerativos; a todo lo cual se agregan los efectos sobre el sistema inmune local y sistémico, estimulando a células B y T específicas, estimulando la secreción de inmunoglobulinas y la activación de células T y macrófagos, lo que genera un estado proinflamatorio crónico. Los metabolitos también pueden alterar las respuestas metabólicas de hígado y riñón, que pueden resultar dañados. Apenas estamos sistematizando y entendiendo toda esta orquesta de efectos locales y sistémicos.

Evidentemente, la relación del sistema nervioso intestinal y el sistema nervioso central es muy compleja e intrincada. Existen plexos nerviosos mientéricos, con neuronas motoras (musculares) y submucosas (sensoriales), que se correlacionan y pueden tener respuestas autónomas e independientes del sistema nervioso periférico. Estos plexos transmiten y reciben información de ganglios prevertebrales que integran información del sistema entérico y del central. Esta integración también aporta información a ganglios de la médula espinal que permite respuestas reflejas, integra información interna y externa (ambiental) y genera respuestas neurológicas y endocrinas para la respuesta del músculo liso, las glándulas, la secreción de enzimas

y la irrigación vascular. La información integrada viaja al y regresa del sistema nervioso central por núcleos específicos y ganglios basales del sistema nervioso central en el tronco encefálico, generando la respuesta neuroendocrina específica, compleja y especializada.

Lo anterior indica que muchas funciones serán interdependientes de la microbiota y, asombrosamente, se ha encontrado que los estados anímicos podrían estar relacionados, afectados y hasta regulados con el tipo de microecología de la microbiota presente en nuestro intestino. En concreto, el estado de ansiedad de una persona se ha correlacionado con el aumento de bacterias proinflamatorias como las proteobacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella oxytoca*, así como la disminución de bacterias que producen ácidos grasos de cadenas cortas como *Faecalibacterium prausnitzii*. Por otro lado, bacterias que presentan efecto ansiolítico, tales como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* y *Bacteroides*, inducen la producción de neurotransmisores como serotonina y GABA, reducen la inflamación y la permeabilización de la barrera intestinal.

La evidencia indica que hay un eje microbiota-intestino-sistema enterico-sistema inmunológico-sistema neurológico sistémico-sistema endocrino que puede influir no solo en funciones metabólicas, endocrinas, y neurológicas, sino también en fenómenos cognitivos complejos, con la posibilidad de participación en enfermedades neurodegenerativas, influyendo en el desarrollo neuropsiquiátrico y en el neurodesarrollo.

Si bien estos hallazgos plantean investigaciones fascinantes y de gran impacto, aunque muy complicadas en su realización e interpretación, también generan prometedoras e innovadoras alternativas

terapéuticas y abren la posibilidad de implementar tratamientos con ajustes dietéticos para modificar comunidades de microecosistemas entéricos, los efectos de micronutrientes y de los alimentos nutracéuticos, entre los que destacan el uso adecuado de simbióticos, que es una combinación afortunada de los prebióticos (alimentos que pueden alimentar a los microorganismos para su desarrollo), y los probióticos (microorganismos que se consideran los adecuados para la salud enteral y del organismo). Adicionalmente, existe la posibilidad de usar antibióticos naturales y químicos, incluyendo el trasplante de materia fecal, para generar una estructura de la microbiota saludable.

En el sentido más amplio, la ingesta de probióticos y prebióticos también podría contribuir al tratamiento ansiolítico, dependiendo de las cepas y contexto de su ingesta, aunado al tratamiento farmacológico, y tal vez en algún momento reduciendo su uso o sustituyéndolo en una forma natural o combinando su empleo.

Aunque estos datos son sin duda muy intrigantes, sugerentes y todo un reto de investigación, en el campo de estudio existen fuertes controversias en cuanto al tamaño de las poblaciones estudiadas, la complejidad de la estructura de la microbiota intestinal, y en particular, la causalidad y mecanismos involucrados. No obstante, el tema es digno de tenerse en cuenta por su relevancia, en particular en el área de salud mental, aunado al hecho de que es posible realizar intervenciones con base en el efecto nutracéutico que afecta la composición de la microbiota. Todo esto abre campos de estudio de amplias y alentadoras expectativas.

Esto nos obligaría a replantear el dicho que dice: “has de tripas corazón” por el de “has de tripas cerebro”.



REFERENCIAS

1. Sender R, Fuchs S, Milo R: Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol 2016, 14(8):e1002533.
2. Jang HM, Lee HJ, Jang SE, Han MJ, Kim DH: Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. Mucosal Immunol 2018, 11(5):1386-1397.
3. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM: The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. Clin Psychol Rev 2021, 83:101943.
4. Jang HM, Lee KE, Lee HJ, Kim DH: Immobilization stress-induced *Escherichia coli* causes anxiety by inducing NF-κB activation

through gut microbiota disturbance. *Sci Rep* 2018, 8(1):13897.

5. McGaughey KD, Yilmaz-Swenson T, Elsayed NM, Cruz DA, Rodriguiz RM, Kritzer MD, Peterchev AV, Roach J, Wetsel WC, Williamson DE: Relative abundance of *Akkermansia* spp. and other bacterial phylotypes correlates with anxiety- and depressive-like behavior following social defeat in mice. *Sci Rep* 2019, 9(1):3281.

6. Chen YH, Bai J, Wu D, Yu SF, Qiang XL, Bai H, Wang HN, Peng ZW: Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: Severity and early treatment response. *J Affect Disord* 2019, 259:56-66.

7. Kouraki A, Kelly A, Vijay A, Gohir S, Astbury S, Georgopoulos V, Millar B, Walsh DA, Ferguson E, Menni C et al: Reproducible microbiome composition signatures of anxiety and depressive symptoms. *Comput Struct Biotechnol J* 2023, 21:5326-5336.

8. Guo Y, Xie JP, Deng K, Li X, Yuan Y, Xuan Q, Xie J, He XM, Wang Q, Li JJ et al: Prophylactic Effects of. *Front Behav Neurosci* 2019, 13:126.

9. Nikel K, Stojko M, Smolarczyk J, Piegza M: The Impact of Gut Microbiota on the Development of Anxiety Symptoms-A Narrative Review. *Nutrients* 2025, 17(6).

10. Pan M, Qian C, Huo S, Wu Y, Zhao X, Ying Y, Wang B, Yang H, Yeerken A, Wang T et al: Gut-derived lactic acid enhances tryptophan to 5-hydroxytryptamine in regulation of anxiety via. *Gut Microbes* 2025, 17(1):2447834.

11. Zhu J, Qi R, Liu Y, Zhao L, Han W: Mechanistic Insights into the Effect of Ligands on Structural Stability and Selectivity of Sulfotransferase 2A1 (SULT2A1). *ACS Omega* 2019, 4(26):22021-22034.

12. Cao Y, Cheng Y, Pan W, Diao J, Sun L, Meng M: Gut microbiota variations in depression and anxiety: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2025, 25(1):443.

13. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, Mancino W, Longhi G, Carnevali L, Sgoifo A et al: *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep* 2020, 10(1):14112.

14. Ma T, Jin H, Kwok LY, Sun Z, Liong MT, Zhang H: Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. *Neurobiol Stress* 2021, 14:100294.

15. Zhao Z, Xiao G, Xia J, Guo H, Yang X, Jiang Q, Wang H, Hu J, Zhang C: Effectiveness of probiotic/prebiotic/synbiotic treatments on anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2023, 343:9-21.

16. Xu MM, Qiu WH, Ma QY, Yu ZY, Yang WM, Hu TN, Guo Y, Chen XY: Improving precision management of anxiety disorders: a Mendelian randomization study targeting specific gut microbiota and associated metabolites. *Front Microbiol* 2024, 15:1380912.

17. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR: Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* 2019, 11(7).

18. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W: Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients* 2020, 12(2).