

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

**“Eficacia del uso de psicobióticos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en
adultos. Ensayo científico”**

NATALY ABIGAIL POZO HIDALGO

DIRECTOR: DR. FRANCISCO PEREZ PAZMIÑO

QUITO, 2022

DEDICATORIA

A mis padres por sus sabios consejos y por estar pendientes de mi durante cada etapa de mi vida, valoro mucho su sacrificio y dedicación al apoyarme para alcanzar este sueño, mi profesión

A mi novio, Nicolas Jara, por ser incondicional cada día e inspirarme a seguir adelante

A mi familia y amigos que han estado pendientes a cada momento de mi carrera y no han dudado en brindarme su amor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por facilitarme de una manera increíble el llegar a estudiar medicina y por su inmensa bondad y compañía a lo largo de estos años.

Agradezco a mis maestros y en especial a mi director de tesis por guiarme en este proceso y sobre todo inculcarme el amor por la microbiología.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	5
ABSTRACT.....	7
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE ANEXOS.....	11
LISTA DE SIGLAS.....	12
CAPÍTULO I	13
INTRODUCCIÓN:.....	13
CAPÍTULO II.....	15
MARCO TEÓRICO.....	15
Depresión:	15
Microbiota.....	25
Eje microbiota- intestino - cerebro.....	29
Probióticos	33
CAPITULO III.....	38
MARCO METODOLÓGICO.....	38
Problema de investigación	38
Hipótesis.....	39
Objetivos	39
Metodología	40
Criterios de selección de estudios	40
Tipo de intervención	42
Estrategia de búsqueda.....	42
Selección de fuentes de información	44
Métodos de revisión de estudios (elegibilidad).....	44
Extracción de datos	44
Plan de análisis de información	45
CAPÍTULO IV.....	46

SELECCIÓN DE ESTUDIOS	46
Fases de búsqueda.....	46
Proceso de depuración y selección de estrategias.....	47
CAPÍTULO V.....	48
RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN	50
CAPÍTULO VI.....	53
CONCLUSIONES	53
RECOMENDACIONES.....	54
REFERENCIAS.....	55
ANEXOS	81
Anexo A: Descripción general de los documentos incluidos.....	81
Anexo B: Artículos excluidos	84

RESUMEN

Introducción: “Los humanos somos, de hecho, «superorganismos» gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos”(Icaza-Chávez, 2013); bajo esta aseveración se asientan las bases fisiopatológicas de la interacción de la microbiota en cada uno de los procesos de nuestro organismo y se postula su utilidad como tratamiento, en forma de probióticos para restaurar una salud mental óptima en patologías tales como la depresión que afectan a más de 204 millones de personas a nivel mundial(OMS, 2021) y menos del 25% reciben tratamiento(Ministerio de Salud Pública, 2017). Por ello, este ensayo científico tiene como objetivo principal, analizar la eficacia de los psicobióticos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, mediante la revisión y análisis de fuentes bibliográficas.

Objetivos: Analizar los reportes sobre la eficacia de los psicobióticos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, determinar los efectos adversos reportados por el uso de psicobióticos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y analizar los reportes sobre los esquemas de tratamiento con psicobióticos en el trastorno depresivo mayor.

Metodología: Se realizó una revisión en la literatura científica acerca de la eficacia del empleo de psicobióticos versus placebo como tratamiento para el trastorno depresivo mayor en adultos en los últimos cinco años. Para el proceso de selección de los artículos se utilizaron las cuatro fases del flujograma de la guía de declaración PRISMA: en la fase de identificación se recopiló información utilizando las bases de datos PUBMED y COCHRANE, para la búsqueda se emplearon los descriptores MeSH y DeCS; posteriormente en la fase de cribado se excluyeron los artículos duplicados y con base en su resumen, en la tercera fase de elegibilidad se obtuvo el manuscrito completo de cada artículo y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión; por último, en la

fase de inclusión se seleccionó la bibliografía científica que cumplió los requisitos en las fases anteriores, dando un total de 12 artículos para analizar.

Resultados: Ocho de los 12 estudios demostraron que los probióticos son más efectivos que el placebo al reducir la sintomatología depresiva en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, de igual manera se comprobó que los psicobióticos tienen un mayor perfil de seguridad que los psicofármacos y poseen la capacidad de modular la respuesta inflamatoria, promover la producción de neurotransmisores, además de favorecer la integridad de la barrera intestinal.

Conclusión: Los nuevos tratamientos para la depresión representan el futuro para alcanzar una mayor cobertura en el manejo del trastorno depresivo mayor, entre estas nuevas terapias los psicobióticos pueden recomendarse de forma segura en aquellos pacientes que no desean tomar psicofármacos o que no alcanzan el efecto terapéutico deseado, sin embargo, no se puede aseverar que sean más efectivos que las terapias habituales en pacientes que responden adecuadamente a los psicofármacos. Por ello, aun se requieren más estudios para determinar si los psicobióticos podrían convertirse en el tratamiento Gold estándar, o si serían óptimos al emplearse como coadyuvantes, establecer la duración de su intervención y determinar las recomendaciones específicas en base a la gravedad del episodio depresivo en curso.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor, psicobióticos, adultos, placebo

ABSTRACT

Introduction: “We humans are, in fact, «superorganisms» governed by the microorganisms we host”(Icaza-Chávez, 2013); under this assumption we can talk about the physiopathological bases of microbiota interaction within every single process of our organism, and so we learn about its usefulness as a treatment, in probiotic form to restore a correct mental health in pathologies such as depression, that affect more than 204million people worldwide (OMS,2021) and less than 25% get proper treatment (Ministerio de Salud Pública, 2017). Because of that, this scientific essay’s main objective is to analyze the efficacy of psychobiotics as a treatment for Major Depressive Disorder, through the review and analysis of bibliographical sources.

Objectives: To analyze reports about efficacy of psychobiotics as a treatment for Major Depressive Disorder, to determine the adverse effects reported as psychobiotics are used to treat Major Depressive Disorder and to analyze the reports on treatment plans with psychobiotics for Major Depressive Disorder.

Methods: A review of the scientific literature on the efficacy of the use of psychobiotics versus placebo as a treatment for major depressive disorder in adults in the last five years was carried out. For the process of selecting the articles, the four phases of the flowchart of the PRISMA declaration guide were used: in the identification phase, information was collected using the PUBMED and COCHRANE databases, for the search phase MeSH and DeCS descriptors were used; Subsequently, in the screening phase, duplicate articles were excluded and based on their abstract, in the third eligibility phase, the complete manuscript of each article was obtained and the inclusion and exclusion criteria were applied; Finally, in the inclusion phase, the scientific bibliography that met the requirements in the previous phases was selected, giving a total of 12 articles to analyze.

Results: Eight of the 12 studies showed that probiotics are more effective than placebo in reducing depressive symptomatology in adult patients with major depressive disorder, likewise it was found that psychobiotics have a higher safety profile than psychoactive drugs and have the ability to modulate the inflammatory response, promote the production of neurotransmitters, as well as favoring the integrity of the intestinal barrier.

Conclusion: The new treatments for depression represent the future to achieve greater coverage in the management of major depressive disorder. Among these new therapies, psychobiotics can be safely recommended for those patients who do not wish to take psychoactive drugs or who do not achieve the desired therapeutic effect. however, it cannot be asserted that they are more effective than usual therapies in patients who respond adequately to psychoactive drugs. Therefore, further studies are still required to determine if psychobiotics could become the gold standard treatment, or if they would be optimal when used as adjuvants, establishing the duration of their intervention and determining the specific recommendations based on the severity of the depressive episode in course.

Key words: Major depressive disorder, psychobiotics, adults, placebo.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Grupos farmacológicos empleados en trastornos depresivos	22
Tabla 2 Clasificación de las bacterias intestinales	28
Tabla 3 Términos utilizados en MeSH y DeCS	43
Tabla 4 Bases de datos empleadas	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fases en el tratamiento de la depresión mayor	24
Figura 2 Condiciones que han de cumplir los probióticos	34
Figura 3 Flujograma para selección de información	46

LISTA DE ANEXOS

Anexo A Características de los documentos incluidos	84
Anexo B Artículos excluidos	84

LISTA DE SIGLAS

CRF: Factor liberador de corticotropina

DeCS: (Descriptores de Ciencias de la Salud)

DSM5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

GC: Glucocorticoides

HPA: Hipotalámico-Hipófiso-Suprarrenal

IMC: Índice de Masa Corporal

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

MSP: Ministerio de Salud Pública

MeSH: Medical Subject Headings

OMS: Organización mundial Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN:

El estudio de la microbiota ha permitido comprender que no solo se genera una relación simbiótica, sino una de mutualismo, en la cual los seres humanos les proporcionamos un medio ambiente en el cual subsistir y los microorganismos participan en el correcto funcionamiento de ese organismo (Trzeciak & Herbet, 2021). A manera de resumen podemos mencionar de forma puntual que la microbiota participa en: roles inmunitarios, desarrollo del sistema inmune, protección contra infecciones, reducción de la aparición de mutaciones genéticas, mantenimiento del equilibrio entre inflamación y la tolerancia inmune (Belkaid & Harrison, 2017); funciones metabólicas y nutricionales tales como producción y almacenamiento de calorías, favorecimiento la digestión de alimentos, fermentación de polisacáridos generando monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta muy importantes como sustratos metabólicos, absorción y síntesis de micronutrientes. Entre otros roles de gran relevancia tenemos el desarrollo del sistema nervioso y la formación de neurotransmisores. (del Campo-Moreno et al., 2018)

Al enfocarse en la microbiota intestinal, cabe recalcar que alberga más de tres millones de genes pertenecientes a varias especies de microorganismos, pesa 200gr, es única, depende de la genética y de varios factores a lo largo de la vida de cada persona (Nutribiótica, 2021). Dentro de los procesos fisiológicos en los que la microbiota intestinal se ve implicada, se puede desglosar su papel en el eje intestino-cerebro y como la comunicación que se genera es bidireccional, cualquier desregulación en su composición podría relacionarse con alteraciones de los procesos del estado de ánimo, funciones cognitivas, regulación de la ansiedad y el estrés. Como ejemplos de patologías encontramos: depresión, Alzheimer, epilepsia, Parkinson, esclerosis múltiple, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, bipolaridad y trastornos psicóticos. (Limbana et al., 2020)

Actualmente existen estudios preclínicos y clínicos en los cuales se ha empleado probióticos en pacientes con trastorno depresivo mayor. Los probióticos son microorganismos vivos que carecen de virulencia y que bajo la premisa de ser capaces de interferir beneficiosamente en la salud mental toman el nombre psicobióticos.(Nieto Carrascosa & Chamorro Benítez, 2019). Los resultados de estos estudios demuestran la eficacia de los probióticos al disminuir los síntomas depresivos y aún se plantean interrogantes para poder llegar a un consenso acerca de la eficacia y a un bien definido esquema terapéutico, que sobre todo podrá permitir aumentar la baja tasa de población con trastorno depresivo mayor que recibe tratamiento (OMS, 2021) y potenciar la eficacia del 74% que alcanzan los métodos farmacológicos existentes(Steinberg & West Jr., 2020).

A nivel mundial las estadísticas indican que la depresión afecta a 3.8% de la población, además, 700 000 personas se suicidan cada año y para 2030 podría llegar a ser la segunda causa de carga de enfermedad(OMS, 2021). Por años las conocidas terapias psicológicas y farmacológicas han tratado de combatir este trastorno, sin embargo en algunos países principalmente en los de ingresos medios a bajos como el nuestro, hasta un 90% de personas que padecen de depresión no reciben tratamiento alguno o su tratamiento no es el adecuado por múltiples razones(Ministerio de Salud Pública, 2017), así pues, a pesar de las opciones terapéuticas actuales alcanzan un alto grado de eficacia, no se podrán obtener beneficios de las mismas.

Con estos antecedentes acerca del poco alcance que tienen los esquemas de tratamiento convencionales para la depresión en nuestro medio, es de suma importancia el buscar opciones terapéuticas alternativas, como el uso de psicobióticos, que nos permitan intervenir eficazmente en la población afectada con trastorno depresivo mayor, aumentar los porcentajes de adherencia al tratamiento y sobre todo mejorar su calidad de vida.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Depresión:

Definición y situación actual. Se describe a la depresión como una condición que va más allá del sentimiento de tristeza pasajero, sino que más bien se extiende hasta alcanzar síntomas que perduran y se profundizan, capaces de afectar la vida diaria de las personas que la padecen e incluso ocasionar sintomatología física.(Educación en Salud para la Ciudadanía de la Sociedad Española de Medicina Interna, 2021)

Esta patología, es de gran importancia para la salud pública, ya que se trata del trastorno mental más prevalente a nivel mundial y es una de las principales causas de discapacidad, morbilidad y mortalidad en la actualidad. Según cifras de la OMS, la prevalencia de esta enfermedad va en aumento y para el año 2050 podría llegar a convertirse en la principal patología en todo el mundo.(Gil et al., 2020)

La problemática actual de los bajos índices de empleo y eficacia de tratamiento radican en los estigmas de enfermedad mental de parte de la sociedad, que se mantienen presentes aun el siglo XXI, también en la falta de conocimiento sobre la salud mental y su aceptación como cualquier otra enfermedad, por ejemplo en algo tan sencillo como pensar que su médico de atención general no es el indicado para abordar con el este tema, (Educación en Salud para la Ciudadanía de la Sociedad Española de Medicina Interna, 2021), otra estadística sobre esta problemática, menciona que 1 de cada 5 personas en las salas de emergencia tiene depresión o ansiedad, pero es mínimo el porcentaje que se logra detectar.(Gil et al., 2020)

Cabe destacar que en nuestro país la depresión tiene una prevalencia de 4.6% y ocupa el décimo primer puesto en depresión dentro de Latinoamérica y para el año 2022 se incrementaría

al 22%, esto podría explicarse según la OMS por el aumento de la esperanza de vida en el país y por la problemática ya mencionado previamente.(Erazo & Fors, 2020)

Es por ello que, a más de comprender los efectos y consecuencias para el paciente, por no ser diagnosticado, tratado o haberse registrado una adecuada adherencia a la terapéutica, se debe también considerar a quienes rodean al paciente y conviven con el frecuentemente, como afectados también por la patología.

Clasificación de trastornos depresivos. Según el manual *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) en la quinta edición(American Psychiatric Association, 2014) se puede clasificar a los trastornos depresivos en las siguientes categorías:

Trastorno disfórico menstrual

Trastornos de desregulación destructiva del estado de ánimo

Trastorno depresivo inducido por sustancias o fármacos

Trastorno depresivo debido a afección médica

Trastorno depresivo persistente (distimia)

Trastorno depresivo mayor

Otros trastornos depresivos especificados

Trastorno depresivo no especificado

Trastorno depresivo mayor. Este subtipo de trastorno depresivo es uno de más comunes y se caracteriza por un periodo mayor a 2 semanas con estado de ánimo disminuido y anhedonia, cambios no habituales para el paciente.

Factores de riesgo. Los principales factores de riesgo mencionados en la literatura son (DynaMed & EBSCO Information Services, n.d.):

- Patología médica crónica
- Consumo de alcohol y/o sustancias
- Antecedentes familiares o personales de trastorno depresivo mayor
- Eventos estresantes en la vida (pérdidas, dificultades)
- Situación económica baja
- Violencia doméstica
- Sexo femenino
- Invalidez

Etiología. Existen varias causas de depresión, las cuales se han agrupado en tres categorías: genéticas, biológicas y ambientales.

La herencia corresponde hasta un 50% de las causas de depresión (excepto en la denominada como de inicio tardío) y permite explicar el aumento de la frecuencia cuando existen familiares de primer grado afectados por este trastorno y una mayor susceptibilidad a síntomas depresivos ante situaciones adversas.(Liang et al., 2018)

Los factores ambientales o psicosociales suelen ser principalmente situaciones de estrés, abandono y en general pérdidas a lo largo de la vida de los individuos, que podrían desencadenar depresión. La explicación se basa en las teorías psicológicas de depresión, como la teoría cognitiva y de indefensión aprendida.(Sadock et al., 2015)

La biología explica a los trastornos depresivos mediante las siguientes teorías:

- **Monoaminas:** Basada en el déficit de neurotransmisores.

Se ha evidenciado disminución en la sensibilidad de los receptores B- adrenérgicos, disfunción en la activación de los receptores B2 presinápticos, mismos que no solo intervienen con la liberación de noradrenalina, sino que también en la liberación de serotonina. En el caso de la

dopamina, se ha postulado la existencia de alteraciones en la vía mesolímbica dopaminérgica e hipoactividad del receptor D1 de este neurotransmisor.

Más recientemente otras sustancias están siendo estudiadas, como por ejemplo la acetil colina y su precursor la colina, ya que se conoce sobre la interacción que tiene con los tres sistemas monoaminérgicos, finalmente el ácido γ -aminobutírico (GABA) se encuentra disminuido en las personas con depresión y se puede plantear una relación con el efecto excitador del glutamato y su potencial neurotóxico si la estimulación neuronal es excesiva.(Sadock et al., 2015)

Aunque esta hipótesis es la más conocida, no explica en su totalidad por qué existe falta de respuesta y refractariedad con el empleo de los antidepresivos comunes en algunos pacientes.(Boku et al., 2018)

- **Alteraciones neuro funcionales:**

En resumen, existe respuesta al estrés e inflamación aumentadas, hiperactividad del eje hipotalámico-hipófiso-suprarrenal (HPA) y resistencia a los glucocorticoides.

Estos mecanismos se explican ya que el estrés provoca aumento del factor liberador de corticotropina (CRF) y este promueve la liberación de la hormona adrenocorticotropina, encargada de estimular la secreción de los glucocorticoides (GC) a nivel suprarrenal, ocasionando un aumento de GC circulantes en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo, en donde se desarrollará un proceso de retroalimentación negativo y la consecuente inhibición de la secreción de CRF, por consiguiente, del eje HPA. Sin embargo, en la depresión este circuito que normalmente sería inhibido por los glucocorticoides no presenta un mecanismo de retroalimentación y los glucocorticoides se mantienen constantemente elevados.

El factor neurótrofo derivado de cerebro, encargado de promover la supervivencia neuronal se encuentra disminuido en personas con depresión por mecanismos de estrés, al alterar la regulación de los receptores de glutamato. (Boku et al., 2018)

Otros cambios observados son: el descenso en la activación del núcleo accumbens (procesamiento de recompensas), este podría ser el agente causal de la anhedonia y la hiperactividad de la amígdala (encargada del procesamiento de emociones).(Lolak et al., 2014)

Este conjunto de alteraciones son los responsables de generar aún más alteraciones neurofuncionales y neuroanatómicas a manera de ciclos continuos.

- **Alteraciones neuroanatómicas**

Volumen del hipocampo (relacionado con cognición, memoria, atención y motivación): El descenso del volumen del hipocampo se basa en dos hipótesis, la primera de neurogénesis disminuida en la circunvalación dentada del hipocampo y la otra hipótesis corresponde a la de la neuroplasticidad; esta en cambio plantea cambios a nivel de la morfología de las neuronas, como el acortamiento de las dendritas y cambios en las espinas dendríticas. (Boku et al., 2018)

Adelgazamiento cortical frontal, cingular anterior y posterior, de la ínsula y también en los lóbulos temporales.(Sadock et al., 2015)

Criterios diagnósticos. Para el diagnóstico de depresión mayor existen criterios basados en el manual DSM5(American Psychiatric Association, 2014):

A: Cinco o más de los siguientes síntomas deben haber estado presentes casi todos los días durante un período dado de 2 semanas, y uno de ellos debe ser el estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o placer:

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día.

- Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día.
- Aumento o pérdida significativa de peso, o disminución o aumento del apetito.
- Insomnio o hipersomnia.
- Agitación o retardo psicomotor observado por otros.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada.
- Capacidad disminuida para pensar o concentrarse, indecisión.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica

D: El episodio de trastorno depresivo mayor no se explica por otro trastorno

E: Nunca ha habido un episodio de manía o de hipomanía.

Diagnóstico diferencial. Las principales patologías (C. Ng et al., 2016) con las que se debe diferenciar son:

El trastorno bipolar, el cual lo podemos diferenciar por la presencia de antecedentes de episodios de manía o e hipomanía, la edad de inicio más precoz, antecedentes familiares, episodios depresivos numerosos, síntomas depresivos atípicos (hipersomnia o hiperfagia).

La distimia, es el principal diagnóstico diferencial dentro de los trastornos depresivos, requiere estado de ánimo deprimido ≥ 2 años de duración y en general este estado de ánimo no es tan bajo como en la depresión mayor.

Tristeza normal o el luto, los sentimientos implicados son de vacío y de pérdida, se relacionan con el difunto o la pérdida, disminuyen con el pasar del tiempo y se dan en oleadas. Es importante tomar en cuenta que se puede desarrollar trastorno depresivo mayor.

Gravedad:

- **Leve:** Mínimo de síntomas presentes, son manejables y el deterioro en funcional es menor
- **Moderado:** Síntomas requeridos intermedios, el manejo por parte del paciente y la funcionalidad se encuentra entre leve y grave.
- **Grave:** Exceso de los síntomas requeridos, no es manejable, deterioro en la funcionalidad es marcada.(American Psychiatric Association, 2014)

Métodos terapéuticos del trastorno depresivo mayor. En depresión leve a moderada, la terapia psicológica se emplea como tratamiento inicial, excepto en casos de recurrencia, problemas psicosociales comórbidos y síntomas residuales de larga duración en los que se inicia conjuntamente con la terapia farmacológica.

Para la depresión moderada a severa se combina la psicoterapia con el tratamiento farmacológico, empleando medicamentos que basan su acción en la fisiología de los sistemas mediados por monoaminas.(DynaMed & EBSCO Information Services, n.d.)

La terapia medicamentosa se puede dividir en base a su generación, los fármacos más seguros corresponden a los de segunda generación, como son los inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRSS) o a los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), mientras que los de primera generación, inhibidores del mono aminooxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos (ATC) tienen mayor probabilidad de toxicidad. (Gold, 2021)

También se los clasifica por el mecanismo de acción (Tabla 1) que emplean para mejorar la transmisión serotoninérgica o adrenérgica, dando lugar a 5 grandes grupos los IRSS, IRSN, IMAO, ATC y antidepresivos atípicos.

Tabla 1

Grupos Farmacológicos Empleados en Trastornos Depresivos

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina		
Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vilazodona	Trastornos de ansiedad y depresión Trastorno obsesivo-compulsivo, PTSD SERT selectivo, poco efecto en NET Vilazodona también actúa como agonista parcial 5HT1A	Algunos efectos secundarios incluyen trastornos gastrointestinales Puede causar disfunciones sexuales Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas Síndrome de serotonina con MAOI Algunas interacciones CYP Vilazodona no se asocia con disfunciones sexuales o ganancia de peso corporal
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina		
Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnaciprán Levomilnaciprán	Ansiedad y depresión, ADHD, autismo, fibromialgia, PTSD, Síntomas de menopausia Inhibidores de SERT y NET	Algunos efectos secundarios incluyen náuseas y vértigo Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas Puede causar disfunción sexual Duloxetina y milnaciprán están contraindicados en el glaucoma de ángulo abierto o ángulo cerrado
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Trimipramina Nortriptilina	Bloqueo de receptores SERT, NET, α_1 , H1 y M1. Depresión mayor	Generalmente reemplazado por antidepresivos más nuevos, con menos efectos secundarios Numerosos efectos secundarios: hipertensión ortostática, ganancia de peso corporal, trastornos gastrointestinales, disfunción sexual, convulsiones, latidos cardiacos irregulares

Maprotilina Protriptilina Desipramina		No debe usarse dentro de los 14 días posteriores a la toma de MAOI Pensamientos o comportamiento suicida
---	--	---

Antipsicóticos atípicos

Aripiprazol Brexipiprazol Olanzapina Quetiapina Risperidona	Depresión mayor resistente y trastornos psicóticos Esquizofrenia Depresión bipolar	Síndrome metabólico e incremento del peso corporal
---	--	--

Inhibidores de monoamino oxidasas

Isocarboxazida Fenelzina Selegilina Tranilcipromina	Inhibir MAOA y MAOB para prevenir el colapso de NE, DA y 5HT Trastorno de depresión mayor resistente a otros antidepresivos	Muchos efectos secundarios, que incluyen aumento del peso corporal y disfunción sexual; reemplazado por antidepresivos más nuevos Pensamientos suicidas Eliminación lenta Puede causar crisis de hipertensión si se toma con alimentos/bebidas que contienen tiramina La selegilina a dosis más bajas es selectiva para MAOB (que se encuentra en las neuronas serotoninérgicas) Selegilina, como parche transdérmico, está aprobado para el tratamiento de la depresión
--	--	---

Antidepresivos atípicos

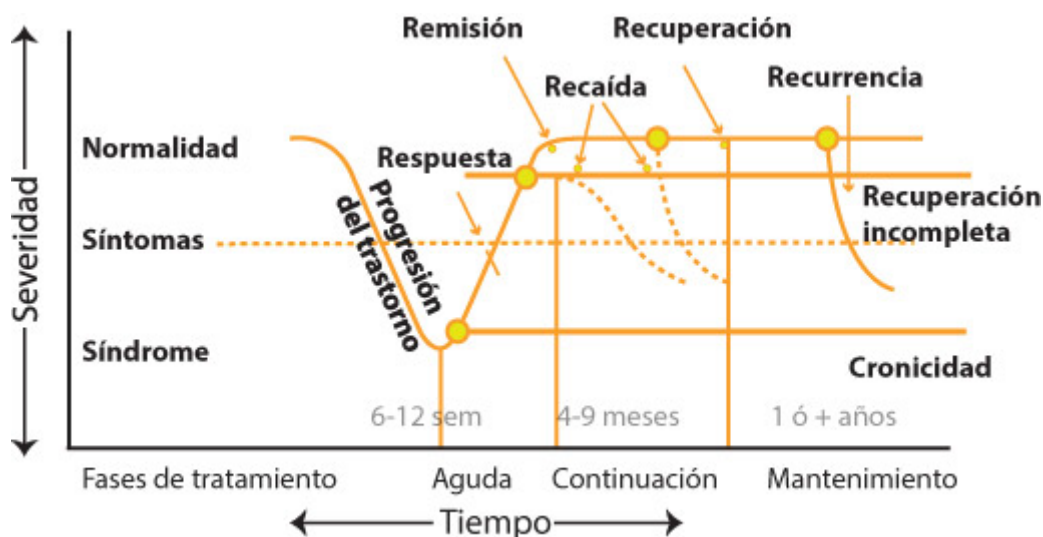
Bupropión Trazodona Nefazodona Mirtazapina Mianserina Vortioxetina	Depresión Dejar de fumar (bupropión) Insomnio (dosis bajas de trazodona)	Bupropión es un inhibidor de DAT utilizado para ayudar a dejar de fumar; sin efecto secundario de ganancia de peso Mirtazapina, trazodona y nefazodona son antagonistas del receptor 5HT ₂ Mirtazapina y trazodona pueden causar somnolencia y deben tomarse antes de acostarse Riesgo de insuficiencia hepática con nefazodona Vortioxetina: inhibidor de SERT, agonista de 5HT _{1A} y antagonista de 5HT ₃ Pensamientos o comportamiento suicida
---	--	--

Nota. Adaptado de *Datos farmacológicos para su formulario personal: trastornos de depresión y ansiedad [Cuadro]* en *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13.a ed., pp. 275-276), por Goodman & Gilman, 2019, McGrawHillEducation

Problemática de la terapia farmacológica actual. Dentro de las tres fases de la terapia medicamentosa (Figura 1) es importante conocer que durante la fase inicial la respuesta evidenciable empieza a la tercera y cuarta semana, este retraso en empezar su acción está relacionado con la farmacocinética, pero también puede que se deba a los cambios en la actividad neuronal, específicamente en el período postsináptico. (Gold, 2021)

Figura 1

Fases en el Tratamiento de la Depresión Mayor



Nota. Reproducida de Long term treatment of depression, (p. 28-34), por DJ. Kupfer, 1991, *J Clinical of psychiatry*, 52 (suppl).

De igual manera dentro de estas fases podemos decir que dos de cada tres pacientes tendrán una adecuada respuesta al iniciar el tratamiento y solo uno de cada tres personas alcanzará la remisión completa. (Rush et al., 2006)

Así pues, si se toma en cuenta las dificultades para alcanzar la eficacia, ya sea completa o parcial con las terapias farmacológicas actuales y el abandono de la medicación por los efectos

adversos que se presentan tales como manifestaciones gastrointestinales, disfunción sexual o incremento de ideación suicida, se debe empezar a considerar nuevas alternativas para esta patología que va aumentando su prevalencia a nivel mundial.(Liang et al., 2018)

Microbiota

Generalidades. Se define a la microbiota como el conjunto de microorganismos (arqueas, bacterias, virus, hongos y protozoos que se encuentran presentes en un espacio definido). El término “flora” ya no es correcto y ha quedado en desuso dado que la microbiota no tiene relación con lo vegetal. (Ogunrinola et al., 2020)

Si ponemos una comparación numérica se asevera que al menos 100 billones de microbios simbióticos residen en cada persona, o que cada ser humano tiene 1.3X más microorganismos que células y más de 10.000 especies diferentes se han podido identificar. Ahora bien, si los agrupamos con sus genes entonces estaremos hablando de microbioma y las cifras serán exponencialmente más altas entre la relación de nuestros genes y los suyos con una proporción 150:1. (Sender et al., 2016)

La composición y el nombre del microbioma cambia en base al lugar anatómico en el que se encuentre, por ejemplo, microbiota intestinal, de la piel, de las vías respiratorias, etc y en cada región la concentración de bacterias será predominante frente a otros microorganismos, por ello se ha investigado con mayor profundidad más sobre las mismas. (Ogunrinola et al., 2020)

Especialmente en piel y mucosas se clasifica a la microbiota en dos grupos: Microbiota natural; son especies de microorganismos relativamente constantes en dicha región y para dicha edad, que de llegar a alterarse se restablece de forma inmediata; microbiota transitoria, constituida por microorganismos no patógenos o potencialmente patógenos que están presentes por horas, días o semanas, sin establecerse de forma permanente ni provocar enfermedades, con la excepción de

las alteraciones en la microbiota natural.(Riedel et al., 2016). Cuando existe esta alteración en la composición normal del microbioma del hospedero es cuando se emplea el término disbiosis, capaz de causar respuestas adversas para la salud.(Icaza-Chávez, 2013)

Una de las razones para analizar a mayor profundidad la microbiota han sido los procesos fisiológicos y fisiopatológicos en los cuales se encuentra involucrada, múltiples funciones son llevadas a cabo por la microbiota:

- Inmune: Desarrollo, maduración y la modulación del sistema inmune, de tal forma que existe una distinción entre aquellos microorganismos patógenos de la microbiota normal. Estimulo de la producción de mucus gastrointestinal y de moléculas de defensa, también favorece la eliminación de toxinas(Nutribiótica, 2021)
- Metabolismo y nutrición: Facilita la digestión de alimentos, por ejem la fibra que es un compuesto que el ser humano no puede digerir, la fermenta al tratarse de un carbohidrato accesible a la microbiota y favorece la obtención de energía y de ácidos grasos de cadena corta, sintetiza vitaminas K y del grupo B, aminoácidos, facilita la absorción de minerales como hierro, magnesio y calcio. (Adak & Khan, 2019)
- Integridad de la barrera intestinal: Promueve la obtención de fuentes de energía para el epitelio intestinal (ácidos grasos de cadena corta), compite con otros microorganismos por los nutrientes y produce factores neutralizantes de estos patógenos. El eje intestino – cerebro es modulado por la microbiota. (Nutribiótica, 2021)
- Funcionamiento o neuroconductual: Alteraciones en la composición de la microbiota han ocasionado cambios en el comportamiento. (Álvarez et al., 2021)

Composición de la microbiota intestinal. Corresponde al 95% del porcentaje total de la microbiota y es característica de cada individuo como una huella dactilar, capaz de irse desarrollando incluso antes de nuestro nacimiento.(Sender et al., 2016)

Se ha demostrado la existencia de bacterias tanto en el líquido amniótico como en la sangre del cordón umbilical demostrando la transmisión de bacterias intestinales de la madre por vía transplacentaria. Posterior a ello la vía de nacimiento parto o cesárea complementará la transmisión de microorganismos, al igual que la lactancia materna quien favorecerá el proceso de colonización de especies anaerobias como los *Bacteroides*, *Clostridium* y *Bifidobacterium*, quienes aparecen en consecuencia de que las enterobacterias, estreptococos y estafilococos consuman el oxígeno a nivel intestinal.(Hernández et al., 2015)

Según estudios recientes es la leche materna la principal causante del proceso de colonización y desarrollo del microbioma, aportará más de 10^4 UFC/ml de bacterias entre estos cocos grampositivos (estreptococos, enterococos, estafilococos) y *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonni*, *paracasei*, *plantarum*, *reuteri*, *ramnosus*, etc.).(Hernández et al., 2015)

Puntualizando factores para variaciones de la microbiota desde el nacimiento encontraremos diferencias; en la vía al nacer, en el caso de parto existirán especies propias de la vagina materna y en cambio en una cesárea habrá predominancia de especies del medio ambiente o de la piel; edad gestacional, los recién nacidos pretérmino presentan niveles mayores de enterobacterias que son potencialmente patógenos (*Escherichia Coli* o *Klebsiella Pneumoniae*) y menor cantidad de anaerobios como *Bifidobacterias*; empleo de antibióticos, tanto al neonato como en la madre estos ocasionaran causan un desequilibrio; alimentación, en comparación a los niños que reciben lactancia materna, los que emplean fórmulas tendrán un menor número de

bacterias beneficiosas. Otros factores que modularán la microbiota intestinal serán el ambiente ya sea urbano o rural, mascotas, hermanos y la introducción la alimentación sólida, de tal manera que a la edad de 3 años el microbioma intestinal adquiriera la composición semejante a la de un adulto, con predominancia de especies de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Tabla 2) que corresponden a un 90% de la población microbiana intestinal. (Alvarez, y otros, 2021)

Tabla 2

Clasificación de las bacterias intestinales

Clasificación de las bacterias intestinales				
Filo	Firmicutes	Bactereroidetes (dominio bacteria)	Bacteroidetes	Actinobacteria
Clase	<i>Clostridios</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Actinobacteria</i>
Orden	<i>Clostridiales</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bifidobacteriales</i>
Familia	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>
Género	<i>Ruminococcus</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Bifidobacterium</i>
Anaerobio/ Aerobio	Anaerobios	Anaerobios (Aerotolerantes)	Anaerobios	Anaerobios
Gram	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
Otras características	<i>Lactobacillus: casei, paracasei, rhamnosus (son aerotolerantes)</i>	<i>B. faecis, B. fragilis (patógeno implicado en la resistencia a los antibióticos) B. intestinales, etc</i>	Predominan antes dieta rica en vegetales y escasa en proteínas y grasa	<i>B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. lactis, B. longum, B. minimun, B. suis, B. thermacidophilum, B. thermophilum</i>

Nota. Adaptado de *Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos* [tabla], por A. Hernandez,

C. Rodríguez, M. Monge, C. Quintana, 2015, *Pediatríaintegral*

Es de importancia entender que, aunque la microbiota intestinal se caracteriza por ser relativamente estable y compartir características en común con otros seres humanos, aun es

susceptible a modificaciones, por ejemplo, la dieta rica en grasa y proteínas con poco contenido de fibra favorece una mayor población de *Bacteroides* y *Clostridium* y una menor cantidad de bacterias lácticas. Entonces se ha de considerar también a otros modificantes del microbioma como las infecciones, antibióticos, el estrés, viajes o el tiempo de tránsito colónico, como moduladores capaces de repercutir directamente en la estabilidad y funcionalidad de la microbiota en la fisiología de los seres humanos. (Wu et al., 2011)

Con el envejecimiento ocurre nuevamente un cambio significativo en la composición de la microbiota intestinal, un proceso denominado inmunosenescencia, ocasiona decremento de la respuesta inmunitaria adaptativa con agotamiento de linfocitos T y a la vez un estado proinflamatorio, probablemente relacionado a que los microorganismos capaces de modular las respuestas inflamatorias como las bifidobacterias se encuentran disminuidos.(Hernández et al., 2015)

Eje microbiota- intestino - cerebro

Generalidades. El eje intestino- cerebro se trata de vías de comunicación bidireccional y complejas, reguladas a nivel neuronal, endocrino e inmunológico, en las cuales se involucra ampliamente la microbiota, relacionando sus alteraciones con enfermedades como ansiedad, autismo, esquizofrenia, depresión, síndrome de intestino irritable y Alzheimer. (Valles-Colomer et al., 2019)

Entonces si partimos de los factores desencadenante o perturbaciones dirigidas al cerebro encontraremos: Enfermedad o estresores de tipo ambiental, o de desencadenantes dirigidos al intestino como: antibióticos, infecciones, dieta y toxinas. La respuesta será activación del sistema inmune y mecanismo de señalización hacia el cerebro, generando reacciones a nivel central como el aumento de sensibilidad visceral, reactividad al estrés, sueño y emociones; mientras que a nivel

intestinal se verán reflejados respuestas tales como alteraciones en los hábitos intestinales. (Cheng et al., 2019)

Las partes del circuito neuro- inmuno-endocrinológico se encuentran comunicadas gracias a que cada una de las células tiene receptores para los mediadores de los otros, al igual que todos pueden sintetizar mediadores propios de los demás sistemas (como ejemplo las células nerviosas y endocrinas son capaces de sintetizar citocinas de los leucocitos y por consiguiente los leucocitos tienen la capacidad de sintetizar neurotransmisores y hormonas. Así pues, estos tres sistemas tienen la capacidad de actuar y modificar su comportamiento entre sí.

A su vez estas redes de comunicación se incrementan aún más si se toma en cuenta las señalizaciones y moléculas que produce la microbiota. (Evrensel et al., 2019)

Sistema nervioso. Se lo puede dividir en sistema nervioso central (cerebro y columna vertebral) y sistema nervioso periférico que a su vez se subdivide en: sistema nervioso somático (regula las acciones voluntarias como caminar); simpático, o también denominado de lucha o huida, este regula las respuestas corporales de activación; parasimpático, encargado de la conservación luego del proceso de activación; sistema nervioso entérico, localizado en los ganglios intestinales en donde recibe información de la capa mucosa y responde con señales hacia el músculo liso, células secretoras y endocrinas. (Gold, 2021)

Para un adecuado funcionamiento del eje intestino cerebro los sistemas central y periférico deben estar en comunicación y equilibrio, la principal vía de comunicación se desarrollará a través del nervio vago.(Bonaz et al., 2018)

A nivel de sistema nervioso entérico la microbiota se encarga de generar o mediar la producción de señales químicas, como los neurotransmisores (dopamina, serotonina, GABA) que al atravesar la barrera hematoencefálica interactúan con los centros del estado del ánimo (locus

ceruleus, núcleos del rafe, área tegmental ventral) traduciendo una mejora en el estado anímico.(Valles-Colomer et al., 2019)

En casos de disbiosis intestinal existe un aumento de la permeabilidad intestinal, esto podría explicarse por un aumento en la producción de citocinas como IL-10, IL-6, IL-17 e IL-22 y que la microbiota en condiciones normales produce ácidos grasos de cadena corta, que promueven la permeabilidad intestinal, alterada en este caso. (Tache et al., 2018)

Si la permeabilidad se encuentra aumentada, moléculas como lipopolisacáridos o peptidoglicanos bacterianos, cruzarán causando la activación de terminaciones a nivel del nervio vago e ingresarán a la sangre, y en consecuencia existirá respuesta inmunológica además de propiciar un estado neuroinflamatorio. (Bruce-Keller et al., 2018)

El lipopolisacárido será reconocido por las superficies celulares a través del receptor TLR4, ocasionando el aumento de una proteína denominada supresora de la señal de citocinas, la cual inhibirá el proceso de reconocimiento celular cuando la leptina se une a sus receptores, generando resistencia a la leptina y finalmente menor neuroplasticidad mediada por la leptina. (Lu, 2007)

Sistema inmune. Representa una compleja red de células, tejidos y órganos, con finalidad defensiva. Lo podemos dividir en sistema inmunitario innato o natural (respuesta rápida, inherente de un organismo) y la adaptativa o adquirida, más lenta pero más específica y con memoria, principalmente compuesta por linfocitos T y B.(Zipfel, 2009)

El principal sistema de comunicación del sistema inmune tanto natural como adaptativo son las citocinas, proteínas encargadas de emitir señales al interactuar con sus receptores ubicados en las superficies celulares, estas señales pueden ser tanto proinflamatorias como moduladoras y reguladoras de la inflamación, dependiendo del tipo de citocina al que pertenezcan. (Bermúdez, 2012)

No solo las células son capaces de producir citocinas, también lo hacen los microorganismos de forma directa o indirecta. (Bruce-Keller et al., 2018)

Otras sustancias como los ácidos grasos pueden ser mediadores inmunes, los de cadena corta producidos por la microbiota favorecen las activaciones de los linfocitos T reguladores, mientras que los de cadena larga tiene un efecto proinflamatorio activando a linfocitos Th1 quienes a su vez activan a los macrófagos y perpetúan esta respuesta.

Al ser estimulado el nervio vago empieza la secreción de acetilcolina, misma que también los microorganismos pueden producir de novo, el efecto de la acetilcolina es modular las respuestas inmunes. (Negi et al., 2019)

Un adecuado funcionamiento del cuerpo humano se basa en el equilibrio del sistema antiinflamatorio y proinflamatorio, si la balanza se inclina para lo proinflamatorio iniciará una cascada de respuestas neurohumorales, activando a células inmunes del cerebro como la microglía explicando respuestas de estrés, depresión y ansiedad. (Jeon & Kim, 2017)

Sistema endocrino. La conexión entre el sistema endocrino y el sistema nervioso central se encarga de mantener en equilibrio los procesos fisiológicos corporales. La vía más relevante correlacionada con el eje microbiota-intestino cerebro es la vía hipotalámica-hipofisaria-adrenal.

El nervio vago es el encargado de emitir proyecciones nerviosas desde el intestino hacia el hipotálamo, el cual pertenece al sistema límbico, esta comunicación brindará información acerca del balance entre microorganismos patógenos y la propia microbiota, los estímulos psicológicos e inmunológicos también ocasionan una respuesta por parte del hipotálamo. Cuando un proceso inflamatorio ha sido detectado por medio de la vía hipotalámica – hipófiso -adrenal empieza la producción de glucocorticoides, el cortisol que en condiciones normales ejerce un efecto de feedback negativo en el núcleo paraventricular del hipotálamo y detiene este circuito, sin embargo, el

estado inflamatorio constante es capaz de inhibir la respuesta de retroalimentación dando lugar a un círculo continuo de cortisol y señalizaciones constantes de alerta .(Cussotto et al., 2018)

Además, que si el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal se altera, la producción de 5HT2 serotonina y de factor BDNF estarán disminuidos. (Liang et al., 2018)

La microbiota en condiciones normales favorece la reducción de la producción glucocorticoides disminuyendo las concentraciones receptor de CRF y de CFR a nivel de hipotálamo, por ello se postula su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias, de estrés y posteriores trastornos depresivos.(Leistner & Menke, 2018)

Probióticos

Generalidades. Entendemos como probióticos a “*Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidad adecuada, confieren beneficios para la salud al huésped con indicaciones precisas, seguridad y eficacia demostrada*”. (Hernández et al., 2015)

Este término debe diferenciarse de los **prebióticos**, quienes representan al sustrato o la fuente de alimento que favorece el crecimiento de microorganismos beneficiosos para la salud y estimulan su actividad. Se encuentran en la dieta, se dividen en tres grupos: fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y la inulina. (Binns, 2013)

Entonces, para que un compuesto pueda ser denominado probióticos existen condiciones que debe cumplir (Figura 2), los microorganismos más empleados y conocidos como probióticos pertenecen al grupo de las *Bifidobacterias* y de los *Lactobacillus*.

Figura 2

Condiciones que Han de Cumplir los Probióticos

Tabla III. Condiciones que han de cumplir los probióticos⁽¹⁹⁾

- Procedencia humana, aunque también se han usado probióticos de origen no humano y seguridad demostrada, como el *Saccharomyces cerevisiae*
- Ser seguro (GRAS: *Generally Regarded As Safe*): no ser patógeno, no causar reacciones inmunes dañinas, no ser portador de resistencias a antibióticos
- Debe ser capaz de sobrevivir, superar la barrera gástrica y poder recuperarse en heces. Por ello, ha de tener resistencia proteolítica, ser estable frente a ácidos y bilis y no conjugarse con sales biliares
- Viabilidad y estabilidad al llegar a su lugar de acción en el intestino; es decir, tener supervivencia en el ecosistema intestinal y proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal)
- Capacidad para adherirse a la superficie de la mucosa y prevenir la colonización y adhesión de patógenos
- Tener efectos positivos sobre la respuesta inmunitaria y sobre la salud humana, demostrados por ensayos clínicos *in vitro* y tras administración en voluntarios
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio

Nota. Reproducido de *Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos* [tabla], por A. Hernandez, C. Rodríguez, M. Monge, C. Quintana, 2015, *Pediatría integral*

Como se ha mencionado el principal propósito de los probióticos es conferir un beneficio para la salud, a breves rasgos los mecanismos de acción son modular el sistema inmune, mejorar los procesos metabólicos y favorecer la integridad de la barrera intestinal. (Guarner et al., 2011)

No existen normas regulatorias en la comercialización industrial de probióticos, sin embargo, deberían cumplir las condiciones para ser denominados como tal: tener especificado el género y la cepa a utilizar, misma que ya cuente con estudios de eficacia y manejar una dosis estandarizada con mínima variabilidad entre los ejemplares del mismo producto. (FAO/WHO, 2006)

Dosis de probióticos No existe una dosificación estándar para los probióticos, por ello esta debe basarse en estudios científicos en seres humanos en donde se haya evidenciado un beneficio en la patología específica o en la prevención de la misma. (FAO/WHO, 2006)

En general el rango suele encontrarse entre 10^6 y de $\geq 10^{10}$ UFC/dosis y su viabilidad en el tracto digestivo debe ser mayor a 10^6 y de $\geq 10^8$ UFC/dosis. Este rango dependerá de la cepa y de la enfermedad que se busque prevenir o tratar. (Hernández et al., 2015)

Probióticos en alimentos. Aunque en los alimentos podamos encontrar estos microorganismos beneficiosos, no se puede decir como tal que sean probióticos ya que no se cuenta con una estandarización en la dosis o en la efectividad luego de los procesos de elaboración. Sin embargo, tampoco se puede afirmar que no sean saludables., ya que sí aportan un sin número de beneficios.(FAO/WHO, 2006)

Estos alimentos con propiedades probióticas son:

- **Yogurt:** Compuesto de leche fermentada y acidificada por bacterias, es el más conocido de estos alimentos.
- **Kombucha:** Conjunto de té negro o verde y cultivo de levaduras + bacterias, el proceso de fermentación dura de entre 7 a 14 días, donde los polifenoles del té se transforman a su vez en otros compuestos.
- **Kefir:** Agrupación de levaduras, hongos y bacterias, que fermentan la leche o el azúcar del agua

Psicobióticos

Generalidades. Este término se empezó a utilizar en el año 2013 y se define como “organismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud en pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas”(Dinan et al., 2013) y aún está en debate si se incluye y acepta como complemento a esta definición, a los prebióticos o a los componentes de la dieta capaces de modificar de forma beneficiosa estas patologías psiquiátricas.

A partir de ello se empiezan a buscar psicobióticos adecuados, principalmente con la capacidad de modular la respuesta inflamatoria, modificar el eje hipotálamo, hipófiso-suprarrenal, secretar ácidos grasos de cadena corta, triptófano y neurotransmisores como GABA, serotonina, acetil colina (Bambury et al., 2018), todos estos factores implicados en los trastornos fisiopatológicos en el eje microbiota-intestino-cerebro.

Para ejercer estos efectos los mecanismos de acción más postulados son: Acción directa de los microorganismos sobre el sistema nervioso entérico para la producción de neurotransmisores que luego actuaran en el sistema nervioso central, síntesis de sustancias que modifiquen la actividad de la barrera hemato-encefálica y regulan el sistema inmunológico para controlar las citocinas producidas. (Hernández et al., 2020).

Uso terapéutico. Los estudios científicos tanto en humanos como en animales, han demostrado beneficios estadísticamente significativos en trastornos del estado de ánimo como depresión, ansiedad, trastornos neurodegenerativos y del neurodesarrollo, entre estos trastornos del espectro autista, Parkinson y Alzheimer. (del Toro-Barbosa et al., 2020)

A pesar de su seguridad y del mecanismo de acción que abarcan, la complejidad de la implementación de los psicobióticos como tratamiento es consecuencia de la escasez de estudios

clínicos en humanos, muestras pequeñas o la dificultad de plasmar los estudios en animales a humanos. (Cheung et al., 2019)

Otro punto a considerar es que no todos los microorganismos probióticos pueden ser empleados como psicobióticos y que no todos los psicobióticos tienen la capacidad de incidir positivamente en todos los trastornos mentales. (Bambury et al., 2018)

Psicobióticos y trastorno depresivo mayor. Como se ha mencionado existe un gran número de patologías en las cuales los efectos de los psicobióticos son prometedores, entre estos el trastorno depresivo mayor, tema del presente ensayo científico en donde se analizará la literatura disponible sobre el uso de psicobióticos en humanos y su eficacia para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

En la literatura los microorganismos con potencial psicobiótico utilizados de forma individual o combinados entre sí en ensayos científicos son: *Lactobacillus; plantarum, delbrueckii, rhamnosus* , *salivarius* , *acidophilus, casei, brevis, lactis. Bifidobacterium; longum, bifidum. Streptococcus thermophilus* y *B. longum + L. helveticus*. (Agüera Ortiz et al., 2021)

Por el momento no existe ningún producto farmacológico ya etiquetado como psicobiótico en comercialización, el futuro de este nuevo grupo farmacológico se afianzará con la demostración a gran escala de su eficacia, siendo una de las terapias que mayor esperanza podría brindar a aquellos pacientes con trastorno depresivo mayor que no presentan buena adherencia o que no se benefician de la terapia farmacológica convencional. (Hernández et al., 2020)

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Problema de investigación

Los trastornos depresivos continúan ocupando el primer lugar dentro de las patologías que afectan a la salud mental y en la última década se pudo evidenciar un incremento del 18% de personas que viven con depresión(OPS, 2017); ésta es una condición médica que no solo se relaciona con el riesgo de suicidio, sino también con el aumento de la prevalencia de enfermedades tales como sobrepeso u obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebro vasculares, dolor, Alzheimer, osteoporosis y dependencia de alcohol y drogas.(National Institute of Mental Health, 2021)

Dentro de los factores que obstaculizan el tratamiento del trastorno depresivo mayor se encuentran los estigmas sociales que perduran a través de los años, la situación económica, un incipiente conocimiento por parte de la población acerca de lo que implica esta enfermedad, los efectos adversos de los tratamientos farmacológicos, el limitado acceso que aún enfrentan las personas principalmente en países en vías de desarrollo a servicios de salud (OMS, 2021) y la falta de capacitación del personal sanitario.

Un tema por puntualizar, según la Organización Panamericana de la Salud, es el presupuesto que se destina para la salud mental que en promedio corresponde al 2% del presupuesto total del área de salud y dentro de este porcentaje más del 60% de este dinero se destina a los hospitales psiquiátricos existentes(OPS, 2018). Para ello una de las recomendaciones que nos plantea la OMS es destinar el presupuesto en función de la carga de la patología y de forma equitativa entre la salud mental y física.

Por ello en la actualidad se han empezado a realizar estudios experimentales y revisiones bibliográficas acerca de la eficacia de otros tratamientos para el trastorno depresivo mayor, para a posteriori realizar concesos y aplicar al manejo de estos pacientes(Noonan et al., 2020). El desarrollo de investigaciones con probióticos que determinan su interacción con el microbioma y el eje intestino-cerebro plantea a futuro nuevas posibilidades terapéuticas que primero deben ser estudiadas de forma detallada a mayor escala para postular esquemas de tratamiento que reduzcan la brecha de la población diagnosticada con depresión que no recibe tratamiento. (Wallace et al., 2020)

Pregunta de investigación. ¿Cuál es la eficacia de los psicobióticos para tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos?

Hipótesis

El tratamiento con psicobióticos en adultos con trastorno depresivo mayor demostrará ser eficaz en cuanto a la disminución de la gravedad del episodio depresivo en curso, evidenciado a través de las escalas de depresión y/o valoración continua o periódica de los pacientes.

Objetivos

Objetivo general. Analizar la eficacia de los psicobióticos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos a través de la revisión de la literatura científica

Objetivos específicos.

- Describir las características clínicas de la depresión
- Describir la fisiopatología de los trastornos depresivos.
- Describir la prevalencia de la depresión en Ecuador y el mundo
- Identificar los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor

- Describir el tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor
- Describir las generalidades de la microbiota y su implicación en el eje intestino cerebro
- Describir las principales características de los probióticos.
- Describir a los psicobióticos y su implicación en el trastorno depresivo mayor
- Aplicar la metodología PRISMA para el análisis del uso de probióticos en pacientes con diagnóstico de depresión

Metodología

El presente estudio es un ensayo científico que pretenderá investigar, sistematizar, analizar y exponer, acerca de la eficacia de los psicobióticos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor mediante la revisión de bibliografía científica.

Tipo de estudio. Revisión narrativa bibliográfica exploratoria utilizando la declaración PRISMA, revisión de fuentes bibliográficas de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistémicas con o sin metaanálisis consultando las bases de datos Pub Med y The Cochrane Library Plus; desde 2016 hasta 2021, en español e inglés.

Identificación del campo de estudio: La investigación corresponde al área de ciencias de la salud, específicamente al campo de la microbiología humana y a la psiquiatría.

Criterios de selección de estudios

La bibliografía científica elegida se basó en el cumplimiento de los siguientes: criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos cinco años (2016-2021) que contengan los descriptores MeSH y *DeCS* de investigación planteados.

- Estudios experimentales en humanos (ensayos clínicos) y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, en los cuales se utilizó probióticos (psicobióticos) versus placebo para confirmar la eficacia en cuanto a la disminución de la gravedad del episodio depresivo en curso.
- Artículos que empleen como herramientas para cuantificar la gravedad del trastorno depresivo mayor escalas de depresión e incluyan valoración clínica continua o periódica de los pacientes.
- Idiomas: español e inglés.

Criterios de exclusión:

- Estudios que no cumplan el periodo de publicación determinado (2016-2021) y su población de estudio sea menor a 18 años.
- Artículos en los cuales el tratamiento se base en el trasplante de microbiota fecal.
- Estudios científicos en los cuales el tratamiento con psicobióticos no se enfoque en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos.
- Estudios clínicos basados en la depresión durante el POS y postparto.
- Idioma: distinto a español e inglés.

Tipos de estudios. Se llevó a cabo una revisión narrativa bibliográfica de los siguientes tipos de estudios:

1. Ensayos clínicos aleatorizados
2. Revisiones sistemáticas
3. Últimos cinco años: 2016 a 2021
4. En español e inglés

Los artículos incluyeron pacientes con diagnóstico comprobado de trastorno depresivo mayor.

Fueron excluidos artículos duplicados y aquellos que no valoren el uso de psicobióticos en el trastorno depresivo mayor.

Tipo de intervención

Se consideró como intervención el uso de fármacos psicobióticos en el tratamiento de depresión mayor.

Estrategia de búsqueda

El proceso de búsqueda e identificación de estudios que cumplieron los criterios de inclusión fue desarrollado de acuerdo con la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta completa: ¿Es eficaz y seguro el tratamiento con psicobióticos para tratar el trastorno depresivo mayor en adultos?

P: Pacientes adultos con trastorno depresivo mayor

I: Psicobióticos

C: Terapia farmacológica habitual

O: Eficacia y seguridad del tratamiento con psicobióticos

Se entiende por eficacia al potencial de una intervención para producir un efecto beneficioso objetivo y se define a la seguridad como la capacidad de una intervención médica de evitar riesgos y daños potenciales para los pacientes.

Para el desarrollo de la estrategia de búsqueda, se usaron bases de datos empleando descriptores MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud).

(Tabla 3)

Tabla 3

Términos Utilizados en MeSH y DeCS

Determinante en Inglés	Determinante en Español	Significado	Sinónimos
Depressive Disorder, Major	Trastorno Depresivo Mayor	Trastorno mental que se caracteriza por sentimientos de tristeza de intensidad o duración suficiente para intervenir en la funcionalidad del individuo, asociado a alteraciones del comportamiento y del pensamiento. (Coryell, 2020)	Trastornos depresivos mayores
Adults	Adulto	Persona mayor a 18 años, ha alcanzado madurez(Cochrane, 2022)	Adultos
Therapeutics	Terapéutica	Sección de la medicina que se ocupa de dar tratamiento para enfermedades. (Clínica Universidad de Navarra, 2020)	Tratamientos, terapias, terapéutico.
Placebos	Placebo	Cualquier procedimiento o medicamento con actividad farmacológica o tratamiento ficticio”(Cochrane, 2022)	Tratamiento simulado
Probiotics	Probióticos	Microorganismos vivos que carecen de virulencia y ofrecen beneficios de salud para quien los ingiere en cantidades adecuadas.(Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 2006)	-
Lactobacillus	Lactobacillus	Bacterias grampositivas, baciliformes microaerófilas. Parte de la microbiota normal del ser humano. Excepcionalmente son patógenas.(Cochrane, 2022)	-
Bifidobacteria	Bifidobacteria	Bacteria grampositiva, no móvil, baciliforme, pertenece a la clase de las Actinobacterias y forma parte de la microbiota normal del ser humano.(Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 2006)	-

Elaborado por: Nataly Pozo H, 2022

Selección de fuentes de información

Como fuente primaria de búsqueda se empleó las bases de datos de PubMed y Cochrane (Tabla 4), porque contienen artículos de revistas indexadas con un alto factor de impacto que además son reconocidas por sus prestigiosos artículos e investigaciones para la innovación en el área médica.

Tabla 4

Bases de Datos Empleadas

Fuente	Enlace
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Cochrane	https://www.cochranelibrary.com/es/

Elaborado por: Nataly Pozo H, 2022

Métodos de revisión de estudios (elegibilidad)

Fueron admitidos los estudios científicos en los cuales se analizó los resultados para verificar su relevancia al incluir la eficacia y seguridad del uso de psicobióticos en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.

Extracción de datos

Se utilizó un formulario estandarizado, el cual incluyó las siguientes variables:

- Diseño de estudio (ensayo clínico aleatorizado o revisión sistemática con o sin metaanálisis)
- Autor
- País

- Fecha de inicio y final del trabajo
- Edad
- Diagnóstico
- Evolución clínica
- Dosis, pauta y duración del tratamiento estudiado.

Plan de análisis de información

Los artículos elegidos con base en su calidad metodológica serán empleados para el análisis desde el punto de vista clínico, bioético y social, tomando en cuenta los resultados, conclusiones y recomendaciones de estos.

Los datos incluidos y validados fueron analizados en el formato de revisión narrativa bibliográfica y, si las características de los estudios proporcionan información relevante, se podría aconsejar la utilización de psicobióticos en los pacientes adultos con trastorno depresivo mayor.

CAPÍTULO IV

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

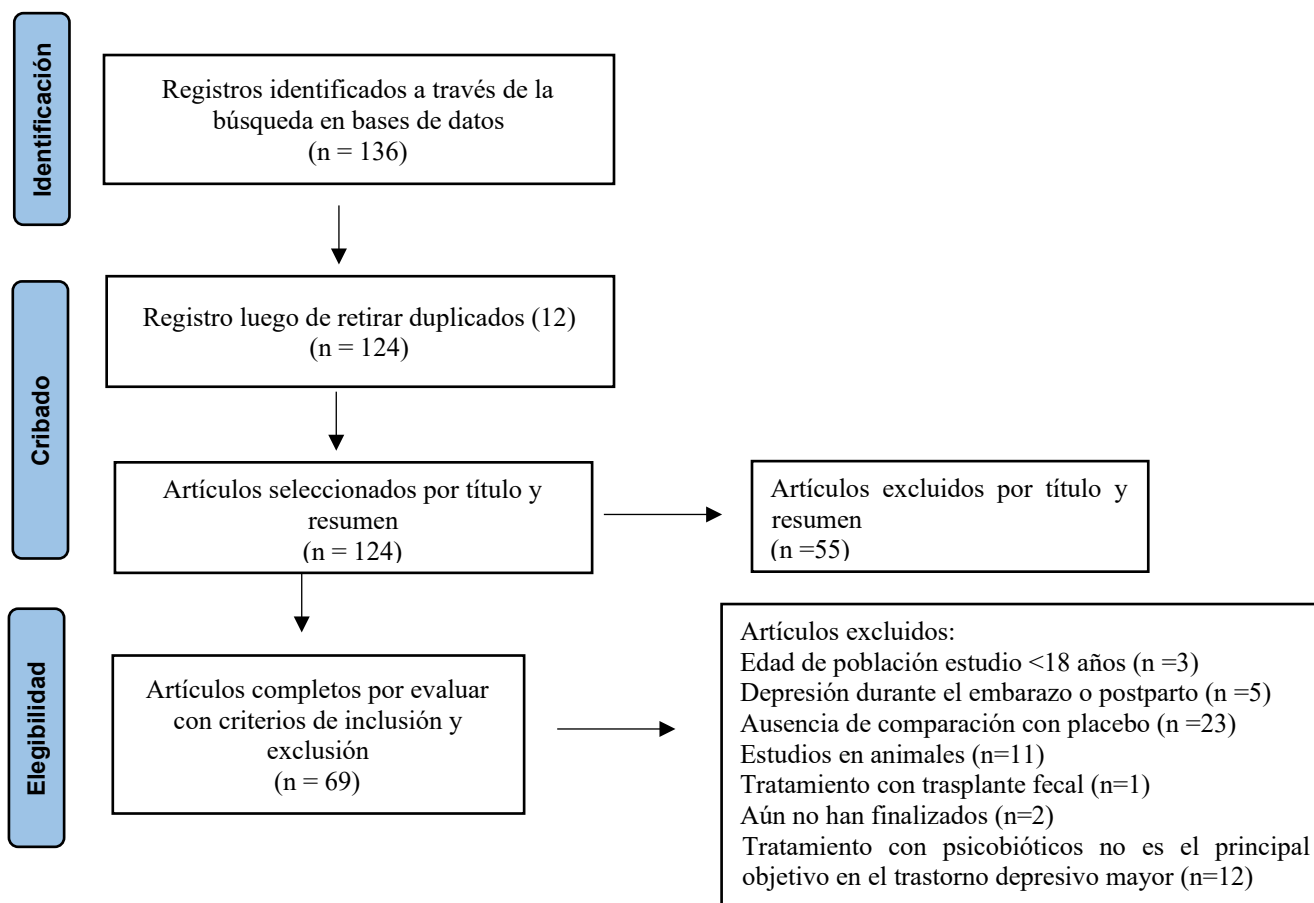
Fases de búsqueda

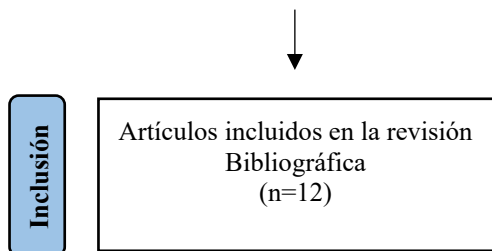
Se usaron combinaciones de términos en MESH y DECS, para conectar las palabras de búsqueda se utilizó el operador booleano “AND” que nos permitió relacionarlos. También se utilizó el operador booleano “NOT” para excluir los determinantes no deseados, específicamente de edad.

El proceso de búsqueda se realizó mediante el flujo grama de cuatro fases de la guía de declaración PRISMA: Identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los artículos, proceso que se encuentra detallado en la Figura 3.

Figura 3

Flujograma para Selección de Información





Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71

En las bases de datos la búsqueda se obtuvo un total de 136 artículos, 84 en el buscador PubMed y 52 en Cochrane, de todos estos artículos únicamente 12 fueron seleccionados para la revisión bibliográfica (Anexo A)

Proceso de depuración y selección de estrategias

Durante el proceso de cribado (se eliminaron 12 artículos al estar duplicados, 55 fueron descartados por título y resumen, posterior a ello en la fase de elegibilidad al no cumplir los criterios de inclusión y exclusión se descartan 69 estudios, los principales motivos fueron: edad menor a la requerida, referirse a la depresión durante el embarazo o postparto, no existió comparación con placebo, estudios en animales, tratamiento con trasplante fecal, estudios que aún no han finalizado y cuando el tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos, obteniendo así un total de 12 artículos seleccionados para la revisión de este ensayo científico.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Este análisis bibliográfico de 12 artículos permitió llegar a los siguientes resultados:

En respuesta al objetivo principal, la disminución de la sintomatología depresiva en la población adulta medida clínicamente o por escalas, 8 de 12 estudios demostraron eficacia significativa con el empleo de psicobióticos versus placebo ($p < 0.05$). (Kazemi et al., 2019) (Akkasheh et al., 2016), (Kazemi et al., 2020), (Misera et al., 2021), (Majeed et al., 2018), (Sanada et al., 2020), (Liu et al., 2019) y (Goh et al., 2019). Además, un artículo evidenció que la reactividad cognitiva hacia estado de ánimo triste, entendida como vulnerabilidad a la depresión, en pacientes con depresión leve a moderada disminuyó significativamente a comparación con el placebo. (Chahwan et al., 2019)

Los regímenes de probióticos en estos ocho estudios fueron: Dos artículos emplearon *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* liofilizado 10×10^9 UFC/gr durante ocho semanas (Kazemi et al., 2019) y (Kazemi et al., 2020), un estudio utilizó *Lactobacillus acidophilus* 2×10^9 UFC/gr), *Lactobacillus casei* 2×10^9 UFC/gr y *Bifidobacterium bifidum* 2×10^9 UFC/gr liofilizados por ocho semanas (Akkasheh et al., 2016), un artículo empleo *Bacillus. coagulans* MTCC 5856 2×10^9 UFC en tabletas durante 90 días (Majeed et al., 2018) y cuatro estudios correspondientes a revisiones sistémicas, en donde se incluían artículos que utilizaron múltiples cepas y otros que emplearon una sola cepa probiótica, de igual manera los rangos de dosis varían entre 1×10^9 y 2×10^{10} UFC/gr con presentaciones farmacológicas variadas (Misera et al., 2021), (Sanada et al., 2020), (Liu et al., 2019) (Goh et al., 2019a).

Algunos estudios analizaron variables relacionadas con el empleo de psicobióticos y sus efectos benéficos a nivel de los procesos fisiopatológicos implicados en el trastorno depresivo mayor, los cuales fueron examinados en pruebas de laboratorio, los hallazgos significativos evidenciados son: la relación triptófano/isoleucina aumentó y la relación quilneurina/triptófano disminuyó en comparación con el grupo placebo, lo cual refleja menor degradación del triptófano por parte de la quilneurina y menor competitividad con otros aminoácidos para su transporte al cerebro (Kazemi et al., 2019); otro artículo evidenció un aumento en el metabolismo de las vitaminas B6, B7 y B1 relacionadas con la regulación de la homocisteína y menor estrés oxidativo e inflamación, también se demostró el aumento de IL17, citocina que se asocia con favorecer la integridad de la barrera gastrointestinal y regular las vías implicadas en la inflamación (Reininghaus et al., 2020), estos hallazgos acerca de la actividad antiinflamatoria favorecida por los probióticos se apoyan por los de otros estudios al disminuir los niveles de la proteína C reactiva, aumentar los niveles de glutatión (Akkasheh et al., 2016), reducir los niveles de mieloperoxidasa sérica (Majeed et al., 2018) y con la disminución de los niveles de IL6 (Zhang et al., 2021)

Dos de tres estudios que analizaron las modificaciones en la composición de la microbiota fecal con el uso de psicobióticos y demostraron cambios relacionados con un potencial beneficio en los procesos depresivos, el primer artículo evidenció diferencias significativas en cuanto a la diversidad beta (los cambios en la composición de dos muestras dadas) de las especies microbianas y mostró un aumento a nivel global del grupo *Ruminococcus gnavreus* durante la primera semana y un aumento de las especies de *Coprococcus* a los 28 días (Reininghaus et al., 2020), ambos grupos microbianos se asocian a una mayor producción de butirato, un ácido graso de cadena corta, otro estudio evidenció el aumento de bacterias

beneficiosas como *Adlercreutzia*, *Megasphaera* y *Veillonella* y la disminución de la concentración de bacterias relacionadas con enfermedades mentales (Zhang et al., 2021)

Cinco artículos abordan como uno de sus objetivos principales la determinación la seguridad de las intervenciones con psicobióticos, un estudio reportó síntomas gastrointestinales, náusea, fiebre y dolor de cuerpo en 4 personas de un total de 81 participantes (Kazemi et al., 2019)), otro artículo informó somnolencia y náusea al inicio del estudio que remitió rápidamente (Chahwan et al., 2019) y tres artículos mencionan puntualmente que no existen efectos adversos significativos o describen a las intervenciones como bien toleradas (Goh et al., 2019a), (Misera et al., 2021) (Majeed et al., 2018).

Finalmente, otros hallazgos con efectos benéficos para la salud fueron la disminución de la resistencia a la insulina, relacionado posiblemente con la mediación antiinflamatoria que desencadenan los probióticos (Akkasheh et al., 2016), reducción de los trastornos de ansiedad (Liu et al., 2019) y estreñimiento (Zhang et al., 2021),

DISCUSIÓN

Varios estudios han empezado a publicar los beneficios del empleo de probióticos como psicobióticos, demostrando resultados prometedores para el tratamiento de patologías psiquiátricas, entre estas el trastorno depresivo mayor en la población adulta, sin embargo la mayor parte de estas investigaciones se han realizado en población sana o no se han considerado el incluir en estos estudios criterios diagnósticos específicos o la gravedad de la depresión (Mörkl et al., 2020), es por ello que la cantidad de artículos en esta investigación fue limitada.

La relación entre el uso de los psicobióticos y su efectividad quedó demostrada en más de la mitad de los estudios revisados y los mecanismos ligados a su eficacia han permitido

probar que cubren áreas que la medicación habitual no ha logrado alcanzar, por ejemplo la intervención que desempeñan en los distintos componentes de la inflamación modulándolos (Inserra et al., 2018^a), de igual forma favoreciendo la adecuada permeabilidad intestinal evitando así el paso de endotoxinas, equilibrando el contenido de la microbiota intestinal con microorganismos no patógenos y es desde esta parte del eje, el intestino, que extienden su acción hacia el sistema neuroendocrino. (Kuo & Chung, 2019^a), no solo centrándose en una actividad a nivel de neurotransmisores como lo hacen los psicofármacos.

Si bien se debe mencionar que aún no existe un consenso a nivel de que cepa específica a utilizar y en la bibliografía revisada los microorganismos que demostraron efectividad fueron variados entre estudios, la evidencia apunta a que estas cepas conllevan cambios positivos al reducir los síntomas depresivos de los pacientes o como mínimo disminuir la reactividad al estado de ánimo triste y es a través de estos precedentes que se pueden diseñar más estudios con las cepas ya conocidas en muestras poblacionales más grandes que generen resultados con mayor sustento científico.(Mörkl et al., 2020)

Al tomar en cuenta los preparados de los microorganismos en estos estudios existen formulaciones liofilizadas que garantizan una mayor conservación y viabilidad de las cepas, pero también se mencionan otro tipo de formulaciones, como tabletas, sobres, polvos, bebidas lácteas fermentadas, mismos que tienen una menor resistencia a las condiciones ambientales y al tracto digestivo (Govender et al., 2014), en los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica cuatro especificaron una composición liofilizada sin embargo uno de ellos no pertenecía al grupo de los estudios que demostraron eficacia.

Como consideraciones no se puede establecer aun un tiempo determinado en el cual se define que el tratamiento con psicobióticos empiece a modular y a producir cambios

específicos, tampoco se puede generalizar cuando lo hará cada cepa y si los cambios a futuro serán permanentes o si se generará una impronta permanente en el hospedero (Yong et al., 2020a), en esta revisión bibliográfica el tiempo más largo en el cual se empleó un psicobiótico con resultados positivos fue de 90 días (Majeed et al., 2018) y el tiempo más corto en el cual ya se demostraron efectos beneficiosos fue de 28 días (Reininghaus et al., 2020)

La mayoría de la bibliografía analizada pertenece al continente asiático o europeo, por lo que no existe información disponible del uso de psicobióticos en una población latinoamericana similar a la nuestra, que pueda confirmar si el tratamiento con psicobióticos puede aplicarse de la misma manera o es necesario realizar modificaciones en las características del tratamiento, tomando en cuenta las diferencias en el estilo de vida y en la alimentación.

Es por la gran variabilidad entre las intervenciones de cada estudio, que se dificulta la extracción de todos estos datos y la extrapolación de estos tratamientos a toda la población con trastorno depresivo mayor sin antes haber considerado el empleo de psicofármacos (Knuesel & Mohajeri, 2021a), la evidencia sugiere un papel importante de la microbiota en los trastornos depresivos y aún queda mucho por dilucidar, serán los nuevos estudios los que poco a poco hagan más prometedor el empleo de los psicobióticos y vayan puntualizado lo que aún se desconoce, para así mejorar la calidad de vida de estos pacientes y de quienes lo rodean .

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor es una patología que se encuentra en incremento a nivel mundial, se la debe considerar como de difícil manejo por la complejidad y numerosas vías fisiopatológicas que llevan a su desarrollo, también por la falta de cobertura o adherencia a los psicofármacos y a la terapia psicológica convencional para tratarla, es por ello que nuevos tratamientos deben ser considerados y analizados con mayor énfasis.

Según la bibliografía analizada, 66.6% de los estudios demostró la eficacia de los psicobióticos en comparación con el placebo, por ello todavía es muy precoz el asegurar que el empleo de los psicobióticos desplazaría a los psicofármacos, sin embargo, se puede considerar su uso en aquellos pacientes que no desean tomar antidepresivos comunes o para quienes el empleo de terapia farmacológica y psicológica habitual no alcance la eficacia objetivo, como consideración se debe exceptuar a pacientes que en ese momento presentan fuertes ideaciones suicidas y ameritan un abordaje inmediato.

Los psicobióticos como nuevo tratamiento han demostrado ser más seguros y ocasionar menos efectos adversos que la terapia medicamentosa con antidepresivos comunes de igual manera tienen como ventaja el no presentar interacciones con otras sustancias, no causar tolerancia por acostumbramiento o repercusiones al exceder la dosis.

El beneficio como tratamiento del empleo con psicobióticos ha sido demostrado en mediciones de laboratorio al relacionarse con el aumento de aminoácidos precursores de neurotransmisores como la serotonina, de igual manera regular los procesos inflamatorios a través del aumento de glutatión IL17, aumento de la actividad del glutatión, disminución de mieloperoxidasa, homocisteína e IL6 y también el mejorar la integridad de la barrera

intestinal al igual que favorecer la composición de la microbiota intestinal con poblaciones bacterianas con papeles benéficos.

Como consecuencia de la pandemia de Covid 19 la bibliografía acerca del tema no ha podido incrementar y continúa siendo limitada, en los dos últimos años no han existido nuevas publicaciones, muchos de los estudios planteados aún no han finalizado e incluso dado inicio y existen únicamente menciones de su metodología en las bases de datos médicas.

RECOMENDACIONES

Con el estudio de los procesos fisiopatológicos de la depresión se hace notorio la importancia de identificar los factores de riesgo y modificantes a lo largo de la vida de los individuos que pueden desencadenar la disbiosis de la microbiota, conocimientos que deben ser impartidos al personal de salud para permitir implementar medidas correctivas o preventivas, como por ejemplo la suplementación con probióticos al emplear antibióticos.

Es importante implementar normas que regulen la elaboración y comercialización de los psicobióticos asegurando la conservación de las cepas microbianas para determinar su viabilidad, al igual que llegar a un consenso en las cepas y su concentración efectiva.

En cuanto a recomendaciones para investigaciones futuras sería de gran utilidad el realizar estudios con muestras más grandes, con una mayor duración de la intervención y que realicen un adecuado seguimiento luego de finalizado el tratamiento para determinar los efectos a largo plazo del empleo de los psicobióticos, también se debería puntualizar las recomendaciones específicas en base a la gravedad del episodio depresivo y si se los empleará como tratamiento coadyuvante o de forma exclusiva, finalmente aportaría gran información el conocer los cambios a nivel de la microflora intestinal con su uso.

REFERENCIAS

- Abildgaard, A., Elfving, B., Hokland, M., Lund, S., & Wegener, G. (2017). Probiotic treatment protects against the pro-depressant-like effect of high-fat diet in Flinders Sensitive Line rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *65*, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.017>
- Abildgaard, A., Elfving, B., Hokland, M., Wegener, G., & Lund, S. (2017). Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*, *79*, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.014>
- Abildgaard, A., Kern, T., Pedersen, O., Hansen, T., Lund, S., & Wegener, G. (2021). A diet-induced gut microbiota component and related plasma metabolites are associated with depressive-like behaviour in rats. *European Neuropsychopharmacology*, *43*, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.001>
- Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *76*(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- Adikari, A. M. G. C. P., Appukutty, M., & Kuan, G. (2020). Effects of Daily Probiotics Supplementation on Anxiety Induced Physiological Parameters among Competitive Football Players. *Nutrients*, *12*(7), 1920. <https://doi.org/10.3390/nu12071920>
- Agüera Ortiz, L. F., Balanzá-Martínez, V., Alcalá Vicente, C., Clemente Gimeno, A., Alegre González, D., Collado Amores, M. C., Álvarez Calatayud, G., Arboleya Montes, S., de la Fuente del Rey, M., Arteaga Henríquez, G., García López, D., Martín Villa, J. M., Gil-Perotín, S., Goetz Sudupe, L. F., Monge Argilés, J. A., Moreno Ruiz, C., Gómez Eguílaz, M., Gómez Senent, S., Penzol Alonso, M. J., ... Vázquez Costa, J. F. (2021). *Documento de Consenso sobre la Microbiota y el uso de Probióticos/Prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas*. Neuraxpharm. https://www.sen.es/pdf/2021/Consenso_Microbiota_2021.pdf
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Alvarez-Mon, M. A., Ortega, M. A., García-Montero, C., Fraile-Martinez, O., Monserrat, J., Lahera, G., Mora, F., Rodriguez-Quiroga, A., Fernandez-Rojo, S., Quintero, J., & Alvarez-Mon, M. (2021). Exploring the Role of Nutraceuticals in Major Depressive Disorder (MDD): Rationale, State of the Art and Future Prospects. *Pharmaceuticals*, 14(8), 821. <https://doi.org/10.3390/ph14080821>
- American Psychiatric Association. (2014). Trastornos depresivos. In *Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5TM* (5th ed., pp. 103–110). American Psychiatric Association.
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, 307(5717), 1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Bambling, M., Edwards, S. C., Hall, S., & Vitetta, L. (2017). A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology*, 25(2), 271–274. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0311-x>
- Bambury, A., Sandhu, K., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2018). Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *British Journal of Pharmacology*, 175(24), 4430–4438. <https://doi.org/10.1111/bph.14127>
- Bannach-Brown, A., Tillmann, S., MacLeod, M. R., & Wegener, G. (2019). Administration of galacto-oligosaccharide prebiotics in the Flinders Sensitive Line animal model of depression. *BMJ Open Science*, 3(1), e000017. <https://doi.org/10.1136/bmjos-2018-000017>

- Barbosa, R. S. D., & Vieira-Coelho, M. A. (2020). Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review. *Nutrition Reviews*, 78(6), 437–450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz080>
- Barthow, C., Wickens, K., Stanley, T., Mitchell, E. A., Maude, R., Abels, P., Purdie, G., Murphy, R., Stone, P., Kang, J., Hood, F., Rowden, J., Barnes, P., Fitzharris, P., Craig, J., Slykerman, R. F., & Crane, J. (2016). The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0923-y>
- Bastiaanssen, T. F. S., Cusotto, S., Claesson, M. J., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 28(1), 26–39. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000243>
- Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Bermúdez, C. M. (2012). Aplicación clínica de marcadores periféricos de respuesta a la terapia antidepressiva: neurotrofinas y citocinas. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 41(1), 165–184. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)60075-5](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60075-5)
- Binns, N. (2013). *Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota* (G. Gibson & M. Sanders, Eds.). International Life Sciences Institute.
- Birmann, P. T., Casaril, A. M., Pesarico, A. P., Caballero, P. S., Smaniotto, T. Â., Rodrigues, R. R., Moreira, Â. N., Conceição, F. R., Sousa, F. S. S., Collares, T., Seixas, F. K., França, R. T., Corcini, C. D., & Savegnago, L. (2021). *Komagataella pastoris* KM71H modulates neuroimmune and oxidative stress parameters in animal models of depression: A proposal for a new probiotic with antidepressant-like effect. *Pharmacological Research*, 171, 105740. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105740>

- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *72*(1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- Browne, P. D., Bolte, A. C., Besseling-van der Vaart, I., Claassen, E., & de Weerth, C. (2021). Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Scientific Reports*, *11*(1), 3051. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9>
- Bruce-Keller, A. J., Salbaum, J. M., & Berthoud, H.-R. (2018). Harnessing Gut Microbes for Mental Health: Getting From Here to There. *Biological Psychiatry*, *83*(3), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.014>
- Carlessi, A. S., Borba, L. A., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Réus, G. Z. (2021). Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *European Journal of Neuroscience*, *53*(1), 222–235. <https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
- Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2019). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., van Hemert, S., Burke, C., & Roberts, L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *253*, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
- Chen, C., & Shan, W. (2019). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Research*, *281*, 112595. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112595>
- Chen, H.-M., Kuo, P.-H., Hsu, C.-Y., Chiu, Y.-H., Liu, Y.-W., Lu, M.-L., & Chen, C.-H. (2021). Psychophysiological Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients with Major

- Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. *Nutrients*, 13(11), 3731. <https://doi.org/10.3390/nu13113731>
- Cheng, L.-H., Liu, Y.-W., Wu, C.-C., Wang, S., & Tsai, Y.-C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- Cheung, S. G., Goldenthal, A. R., Uhlemann, A.-C., Mann, J. J., Miller, J. M., & Sublette, M. E. (2019). Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00034>
- Chinna Meyyappan, A., Forth, E., & Milev, R. (2022). Microbial Ecosystem Therapeutic-2 Intervention in People With Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: Phase 1, Open-Label Study. *Interactive Journal of Medical Research*, 11(1), e32234. <https://doi.org/10.2196/32234>
- Chinna Meyyappan, A., Sgarbossa, C., Vazquez, G., Bond, D. J., Müller, D. J., & Milev, R. (2021). The Safety and Efficacy of Microbial Ecosystem Therapeutic-2 in People With Major Depression: Protocol for a Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *JMIR Research Protocols*, 10(9), e31439. <https://doi.org/10.2196/31439>
- Clínica Universidad de Navarra. (2020). *DICCIONARIO MÉDICO: Terapéutica*. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/terapeutica>
- Cochrane. (2022). *Términos del vocabulario MeSH*. <https://www.cochranelibrary.com/es/advanced-search/mesh>
- Colpo, G. D., Leboyer, M., Dantzer, R., Trivedi, M. H., & Teixeira, A. L. (2018). Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(2), 139–152. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1407242>
- Cooke, N. C. A., Bala, A., Allard, J. P., Hota, S., Poutanen, S., & Taylor, V. H. (2021). The safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in a population with bipolar disorder during

- depressive episodes: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot and Feasibility Studies*, 7(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s40814-021-00882-4>
- Coryell, W. (2020, March). *Trastornos depresivos*. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiquiátricos/trastornos-del-estado-de-ánimo/trastornos-depresivos>
- Cusotto, S., Sandhu, K. v., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 51, 80–101. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.04.002>
- Dawe, J. P., McCowan, L. M. E., Wilson, J., Okesene-Gafa, K. A. M., & Serlachius, A. S. (2020). Probiotics and Maternal Mental Health: A Randomised Controlled Trial among Pregnant Women with Obesity. *Scientific Reports*, 10(1), 1291. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58129-w>
- del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D’Auria, G., Delgado-Palacio, S., & Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(4), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>
- del Toro-Barbosa, M., Hurtado-Romero, A., Garcia-Amezquita, L. E., & García-Cayuela, T. (2020). Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients*, 12(12), 3896. <https://doi.org/10.3390/nu12123896>
- Dickerson, F., Adamos, M., Katsafanas, E., Khushalani, S., Origoni, A., Savage, C., Schweinfurth, L., Stallings, C., Sweeney, K., Goga, J., & Yolken, R. H. (2018). Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disorders*, 20(7), 614–621. <https://doi.org/10.1111/bdi.12652>
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>

- Ding, Y., Bu, F., Chen, T., Shi, G., Yuan, X., Feng, Z., Duan, Z., Wang, R., Zhang, S., Wang, Q., Zhou, J., & Chen, Y. (2021). A next-generation probiotic: *Akkermansia muciniphila* ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *105*(21–22), 8411–8426. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11622-2>
- DynaMed, & EBSCO Information Services. (n.d.). *Major Depressive Disorder (MDD)*. <https://www.dynamed.com/condition/major-depressive-disorder-mdd>.
- Educación en Salud para la Ciudadanía de la Sociedad Española de Medicina Interna. (2021). *Depresión*. <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/depresion>
- Erazo, M., & Fors, M. (2020). Depresión: Una experiencia del Hospital del Adulto mayor, Quito, Ecuador, 2018. *Bionatura*, *5*(3), 1230–1236. <https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.03.11>
- Evrensel, A., Önen Ünsalver, B., & Ceylan, M. E. (2019). Therapeutic Potential of the Microbiome in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *Medical Sciences*, *7*(2), 21. <https://doi.org/10.3390/medsci7020021>
- FAO/WHO. (2006). *Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation*.
- Feher, J., Pinter, E., Kovács, I., Helyes, Z., Kemény, A., Markovics, A., Plateroti, R., Librando, A., & Cruciani, F. (2014). Irritable Eye Syndrome: Neuroimmune Mechanisms and Benefits of Selected Nutrients. *The Ocular Surface*, *12*(2), 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2013.09.002>
- Firth, J., Teasdale, S. B., Allott, K., Siskind, D., Marx, W., Cotter, J., Veronese, N., Schuch, F., Smith, L., Solmi, M., Carvalho, A. F., Vancampfort, D., Berk, M., Stubbs, B., & Sarris, J. (2019). The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, *18*(3), 308–324. <https://doi.org/10.1002/wps.20672>

- Fond, G. B., Lagier, J.-C., Honore, S., Lancon, C., Korchia, T., Verville, P.-L. S. de, Llorca, P.-M., Auquier, P., Guedj, E., & Boyer, L. (2020). Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. *Nutrients*, *12*(4), 1024. <https://doi.org/10.3390/nu12041024>
- Foster, J. A., Baker, G. B., & Dursun, S. M. (2021). The Relationship Between the Gut Microbiome-Immune System-Brain Axis and Major Depressive Disorder. *Frontiers in Neurology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721126>
- Garay, R. P. (2017). Vaccinating against depression or anxiety: is it plausible? *Expert Opinion on Biological Therapy*, *17*(5), 525–528. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1300654>
- Gareau, M. G. (2016). *Cognitive Function and the Microbiome* (pp. 227–246). <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.08.001>
- Generoso, J. S., Giridharan, V. v., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *43*(3), 293–305. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
- Gil, Á., Cabello, M., & Ayuso, J. L. (2020). Depresión y suicidio: una prioridad de salud pública; Magnitud del problema. In S. de Quiroga (Ed.), *DEPRESIÓN Y SUICIDIO 2020* (pp. 19–31). Wecare-u. Healthcare Communication Group. <http://www.sepsiq.org/file/Publicaciones/LibroBlancoDepresionySuicidio2020.pdf>
- Goh, K. K., Liu, Y.-W., Kuo, P.-H., Chung, Y.-C. E., Lu, M.-L., & Chen, C.-H. (2019a). Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Research*, *282*, 112568. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568>
- Goh, K. K., Liu, Y.-W., Kuo, P.-H., Chung, Y.-C. E., Lu, M.-L., & Chen, C.-H. (2019b). Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Research*, *282*, 112568. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568>
- Gold, A. (2021). *Microbiota intestinal como blanco farmacológico para el tratamiento de la depresión*. Universidad de Belgrano.

- Guarner, F., Khan, A., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemair, T., Kaufmann, P., de Paula, J., Fedorak, R., Shanahan, F., Sanders, M., Szajewska, H., Ramakrishna, B., Karakan, T., & Kim, N. (2011). *Probiotics and prebiotics* .
- Han, K., Wang, J., Seo, J.-G., & Kim, H. (2017). Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *Journal of Gastroenterology*, 52(4), 432–443. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1224-y>
- Hastings, C. N. M., Sheridan, H., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). *Does Diet Matter? The Use of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) and Other Dietary Supplements in Inflammation-Associated Depression* (pp. 321–338). https://doi.org/10.1007/7854_2016_31
- Herane-Vives, A., Papadopoulos, A., de Angel, V., Chua, K.-C., Soto, L., Chalder, T., Young, A. H., & Cleare, A. J. (2020). Cortisol levels in chronic fatigue syndrome and atypical depression measured using hair and saliva specimens. *Journal of Affective Disorders*, 267, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.146>
- Herman, A. (2019). Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders - review of current research. *Psychiatria Polska*, 53(2), 459–473. <https://doi.org/10.12740/PP/92392>
- Hernández, A., Coronel, C., & Gil, J. (2020). Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad. *Pediatría Integral*, 14(3), 151–165.
- Hernández, A., Coronel, C., Monge, M., & Quintana, C. (2015). Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos. *Pediatría Integral*, 19(5), 337–354.
- Ho, Y.-T., Tsai, Y.-C., Kuo, T. B. J., & Yang, C. C. H. (2021). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*, 13(8), 2820. <https://doi.org/10.3390/nu13082820>
- Horvath, A., Leber, B., Fuchs, D., Schmerboeck, B., Tawdrous, M., Yueksel, O., Sherzay, K., Hartl, A., Lemesch, S., Spindelboeck, W., Fickert, P., Stauber, R., Stiegler, P., Durchschein,

- F., Krones, E., Douschan, P., Zollner, G., & Stadlbauer, V. (2016). Multispecies probiotic maintains health related quality of life in cirrhosis better than placebo. *51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2016*, S249.
- Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016). Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 8(8), 483. <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
- Hulkkonen, P., Kataja, E.-L., Vahlberg, T., Koivuniemi, E., Houttu, N., Pellonperä, O., Mokkala, K., Karlsson, H., & Laitinen, K. (2021). The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women. *Journal of Affective Disorders*, 289, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.006>
- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004>
- Indrio, F. (2014). Randomised controlled trial: study concludes *L. reuteri* not effective for infant colic, but findings may be limited by participants' heterogeneity. *Evidence Based Medicine*, 19(6), 215–215. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2014-110027>
- Inserra, A., Rogers, G. B., Licinio, J., & Wong, M.-L. (2018a). The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. *BioEssays*, 40(9), 1800027. <https://doi.org/10.1002/bies.201800027>
- Inserra, A., Rogers, G. B., Licinio, J., & Wong, M.-L. (2018b). The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. *BioEssays*, 40(9), 1800027. <https://doi.org/10.1002/bies.201800027>
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2015). *Base de Datos de Egresos Hospitalarios (2015)*. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/datos/investigaciones_sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Egresos/Egresos%20spss/bdd_egresos_hos_2015_spss.zip

- Janowska, M., Rog, J., & Karakula-Juchnowicz, H. (2021). Disruptions within gut microbiota composition induced by improper antibiotics therapy as a probable trigger factor for development of depression – Case Reports. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 28(4), 713–718. <https://doi.org/10.26444/aaem/132452>
- Jansma, J., Brinkman, F., van Hemert, S., & el Aidy, S. (2021). Targeting the endocannabinoid system with microbial interventions to improve gut integrity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110169. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110169>
- Jeon, S. W., & Kim, Y.-K. (2017). Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of Neuroimmunology*, 313, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.016>
- Jeremiah, O. J., Cousins, G., Leacy, F. P., Kirby, B. P., & Ryan, B. K. (2019). Evaluation of the effect of insulin sensitivity-enhancing lifestyle- and dietary-related adjuncts on antidepressant treatment response: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 8(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0978-8>
- Johnson, D., Thuraijasingam, S., Letchumanan, V., Chan, K.-G., & Lee, L.-H. (2021). Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. *Nutrients*, 13(5), 1728. <https://doi.org/10.3390/nu13051728>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., & Djafarian, K. (2020). Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 33(1), 56–65. <https://doi.org/10.1111/jhn.12675>

- Kim, C.-S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D.-M. (2021). Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(1), 32–40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
- Knuesel, T., & Mohajeri, M. H. (2021a). The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients*, 14(1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu14010037>
- Knuesel, T., & Mohajeri, M. H. (2021b). The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients*, 14(1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu14010037>
- Kochalska, K., Oakden, W., Słowik, T., Chudzik, A., Pankowska, A., Łazarczyk, A., Koziół, P., Andres-Mach, M., Pietura, R., Rola, R., Stanisław, G. J., & Orzyłowska, A. (2020). Dietary supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 restores brain neurochemical balance and mitigates the progression of mood disorder in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Nutrition Research*, 82, 44–57. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.019>
- Kosuge, A., Kunisawa, K., Arai, S., Sugawara, Y., Shinohara, K., Iida, T., Wulaer, B., Kawai, T., Fujigaki, H., Yamamoto, Y., Saito, K., Nabeshima, T., & Mouri, A. (2021). Heat-sterilized *Bifidobacterium breve* prevents depression-like behavior and interleukin-1 β expression in mice exposed to chronic social defeat stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 96, 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.028>
- Kunugi, H. (2016). [Depressive Disorder and Gut-brain Interaction]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo*, 68(6), 641–646. <https://doi.org/10.11477/mf.1416200455>
- Kuo, P.-H., & Chung, Y.-C. E. (2019a). Moody microbiome: Challenges and chances. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, S42–S54. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.004>

- Kuo, P.-H., & Chung, Y.-C. E. (2019b). Moody microbiome: Challenges and chances. *Journal of the Formosan Medical Association*, *118*, S42–S54. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.004>
- Lai, W., Deng, W., Xu, S., Zhao, J., Xu, D., Liu, Y., Guo, Y., Wang, M., He, F., Ye, S., Yang, Q., Liu, T., Zhang, Y., Wang, S., Li, M., Yang, Y., Xie, X., & Rong, H. (2021). Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients. *Psychological Medicine*, *51*(1), 90–101. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003027>
- Lee, H. J., Hong, J. K., Kim, J.-K., Kim, D.-H., Jang, S. W., Han, S.-W., & Yoon, I.-Y. (2021). Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, *13*(8), 2660. <https://doi.org/10.3390/nu13082660>
- Lefevre, M., Racedo, S. M., Denayrolles, M., Ripert, G., Desfougères, T., Lobach, A. R., Simon, R., Pélerin, F., Jüsten, P., & Urdaci, M. C. (2017). Safety assessment of *Bacillus subtilis* CU1 for use as a probiotic in humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *83*, 54–65. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.010>
- Leistner, C., & Menke, A. (2018). How to measure glucocorticoid receptor's sensitivity in patients with stress-related psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *91*, 235–260. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.023>
- Lewis, E. D., Antony, J. M., Crowley, D. C., Piano, A., Bhardwaj, R., Tompkins, T. A., & Evans, M. (2020). Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, *12*(4), 1159. <https://doi.org/10.3390/nu12041159>
- Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2018). Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(6), 1592. <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>

- Limbana, T., Khan, F., & Eskander, N. (2020). Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.9966>
- Liu, R. T., Walsh, R. F. L., & Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *102*, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
- Logan, A. C., & Katzman, M. (2005). Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses*, *64*(3), 533–538. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>
- Lolak, S., Suwannarat, P., & Lipsky, R. H. (2014). *Epigenetics of Depression* (pp. 103–137). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800977-2.00005-X>
- Łoniewski, I., Misera, A., Skonieczna-Żydecka, K., Kaczmarczyk, M., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Misiak, B., Marlicz, W., & Samochowicz, J. (2021). Major Depressive Disorder and gut microbiota – Association not causation. A scoping review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *106*, 110111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110111>
- Lu, X.-Y. (2007). The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current Opinion in Pharmacology*, *7*(6), 648–652. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.010>
- Lv, F., Chen, S., Wang, L., Jiang, R., Tian, H., Li, J., Yao, Y., & Zhuo, C. (2017). The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*, *8*(59), 100899–100907. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21284>
- Lyra, A., Hillilä, M., Huttunen, T., Männikkö, S., Taalikka, M., Tennilä, J., Tarpila, A., Lahtinen, S., Ouwehand, A. C., & Veijola, L. (2016). Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(48), 10631. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10631>

- Majeed, M., Nagabhushanam, K., Arumugam, S., Majeed, S., & Ali, F. (2018). *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. *Food & Nutrition Research*, *62*(0). <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1218>
- Mangiola, F. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(1), 361. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
- Márquez-Morales, L., El-Kassis, E. G., Cavazos-Arroyo, J., Rocha-Rocha, V., Martínez-Gutiérrez, F., & Pérez-Armendáriz, B. (2021). Effect of the Intake of a Traditional Mexican Beverage Fermented with Lactic Acid Bacteria on Academic Stress in Medical Students. *Nutrients*, *13*(5), 1551. <https://doi.org/10.3390/nu13051551>
- Martínez-Cengotitabengoa, M., & González-Pinto, A. (2017). Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *45*(Supplement), 8–15.
- Martins, L. B., Braga Tibães, J. R., Sanches, M., Jacka, F., Berk, M., & Teixeira, A. L. (2021). Nutrition-based interventions for mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *21*(3), 303–315. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1881482>
- Merchak, A., & Gaultier, A. (2020). Microbial metabolites and immune regulation: New targets for major depressive disorder. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *9*, 100169. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100169>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J.-M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Mi, G.-L., Zhao, L., Qiao, D.-D., Kang, W.-Q., Tang, M.-Q., & Xu, J.-K. (2015). Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie van Leeuwenhoek*, *107*(6), 1547–1553. <https://doi.org/10.1007/s10482-015-0448-9>

- Ministerio de Salud Pública. (2017). *Diagnóstico y tratamiento del episodio depresivo y del trastorno depresivo recurrente en adultos. Guía de Práctica Clínica (GPC)*. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/02/61069_MSP_Guía_DEPRESION_20180228_D.pdf
- Misera, A., Liśkiewicz, P., Łoniewski, I., Skonieczna-Żydecka, K., & Samochowiec, J. (2021). Effect of Psychobiotics on Psychometric Tests and Inflammatory Markers in Major Depressive Disorder: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Meta-Regression. *Pharmaceuticals*, *14*(10), 952. <https://doi.org/10.3390/ph14100952>
- Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., Okazaki, S., Yamashita, S., Miura, S., Miki, H., Matsuda, H., Koike, M., Izuhara, M., Araki, T., Tsuchie, K., Azis, I. A., Arauchi, R., Abdullah, R. A., Oh-Nishi, A., & Horiguchi, J. (2018). Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clinical Neuropharmacology*, *41*(5), 151–155. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000299>
- Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani-Doost, M., Hosseini, M., & Egtesadi, S. (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, *19*(9), 387–395. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
- Moludi, J., Alizadeh, M., Mohammadzad, M. H. S., & Davari, M. (2019). The Effect of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients After Myocardial Infarction: Results of a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *Psychosomatic Medicine*, *81*(9), 770–777. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000749>
- Mörkl, S., Butler, M. I., Holl, A., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2020). Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current Nutrition Reports*, *9*(3), 171–182. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>
- Morshedi, M., Valenlia, K. B., Hosseinifard, E. S., Shahabi, P., Abbasi, M. M., Ghorbani, M., Barzegari, A., Sadigh-Eteghad, S., & Saghafi-Asl, M. (2018). Beneficial psychological

effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 57, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.03.022>

Naguy, A., Pridmore, S., Abuzeid, M. Y., Thiguti, S. H., & Alamiri, B. (2021). Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 209(9), 691–692. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001365>

National Institute of Mental Health. (2021). *Las enfermedades crónicas y la salud mental Cómo reconocer y tratar la depresión*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

Negi, S., Das, D. K., Pahari, S., Nadeem, S., & Agrewala, J. N. (2019). Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441>

Ng, C., How, C., & Ng, Y. (2016). Major depression in primary care: making the diagnosis. *Singapore Medical Journal*, 57(11), 591–597. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016174>

Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018a). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 228, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>

Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018b). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 228, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>

Nieto Carrascosa, S., & Chamorro Benítez, S. (2019). Eficacia del tratamiento con probióticos para tratar la depresión en adultos. *Psicoevidencias*, 54.

Nikolova, V. L., Hall, M. R. B., Hall, L. J., Cleare, A. J., Stone, J. M., & Young, A. H. (2021). Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*, 78(12), 1343. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>

- Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., & Rokutan, K. (2019). Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, *11*(8), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>
- Noonan, S., Zaveri, M., Macaninch, E., & Martyn, K. (2020). Food & mood: a review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, *3*(2), 351–362. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2019-000053>
- Nutribiótica. (2021). *¿Qué es la microbiota?* <https://Nutribiotica.Es/Microbiota-y-Disbiosis/Microbiota-Que-Es/>.
- Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. (2020). The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *International Journal of Microbiology*, *2020*, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
- OMS. (2021, September 13). *Depresión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- OPS. (2017, March 30). “*Depresión: hablemos*”, dice la OMS, mientras la depresión encabeza la lista de causas de enfermedad. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13102:depression-lets-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health&Itemid=1926&lang=es
- OPS. (2018, July). *Salud Mental*. <https://www.paho.org/es/temas/salud-mental>
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. (2006). *Probióticos en los alimentos Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación*.
- Östlund-Lagerström, L., Kihlgren, A., Repsilber, D., Björkstén, B., Brummer, R. J., & Schoultz, I. (2015). Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded,

- randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition Journal*, 15(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0198-1>
- Otaka, M., Kikuchi-Hayakawa, H., Ogura, J., Ishikawa, H., Yomogida, Y., Ota, M., Hidese, S., Ishida, I., Aida, M., Matsuda, K., Kawai, M., Yoshida, S., & Kunugi, H. (2021). Effect of *Lacticaseibacillus paracasei* Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. *Microorganisms*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051026>
- Park, C., Brietzke, E., Rosenblat, J. D., Musial, N., Zuckerman, H., Ragugett, R.-M., Pan, Z., Rong, C., Fus, D., & McIntyre, R. S. (2018). Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism? *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.006>
- Peirce, J. M., & Alviña, K. (2019). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*, 97(10), 1223–1241. <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
- Pfau, M. L., Ménard, C., & Russo, S. J. (2018). Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58(1), 411–428. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823>
- Pinto-Sanchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., Martin, F.-P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., Traynor, J., Gregory, C., de Palma, G., Pigrau, M., Ford, A. C., Macri, J., Berger, B., Bergonzelli, G., Surette, M. G., ... Bercik, P. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448-459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
- Qi, X., Fan, G., & Jia, H. (2020). The probiotic *Lactobacillus casei* Shirota attenuates symptoms of vestibular migraine: a randomised placebo-controlled double-blind clinical trial. *Beneficial Microbes*, 11(5), 469–476. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0058>

- Raygan, F., Ostadmohammadi, V., & Asemi, Z. (2019). The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(4), 1594–1598. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.017>
- Raygan, F., Ostadmohammadi, V., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2018). The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *84*, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.02.007>
- Regueme, S. C., Ostan, R., Pinto, A., Valentini, L., Durrieu, J., Blanc-Bisson, C., Donini, L. M., Lochs, H., Franceschi, C., & Bourdel-Marchasson, I. (2016). SUN-P108: Effects of a 2-Month Diet and NutraceuTical Intervention on Quality of Life and Depression with Respect to Inflammation: Ristomed, an Open Label Intervention Trial. *Clinical Nutrition*, *35*, S84. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(16\)30451-4](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(16)30451-4)
- Reininghaus, E. Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S. A., Fellendorf, F. T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schöggel, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V. S., Painold, A., Fitz, W., Brunnmayr, M., Rieger, A., ... Dalkner, N. (2020). PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *12*(11), 3422. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- Reiter, A., Bengesser, S. A., Hauschild, A.-C., Birkl-Töglhofer, A.-M., Fellendorf, F. T., Platzer, M., Färber, T., Seidl, M., Mendel, L.-M., Unterweger, R., Lenger, M., Mörkl, S., Dalkner, N., Birner, A., Queissner, R., Hamm, C., Maget, A., Pilz, R., Kohlhammer-Dohr, A., ... Reininghaus, E. (2020). Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients*, *12*(9), 2575. <https://doi.org/10.3390/nu12092575>

- Riedel, S., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., Mitchell, T., Sakanari, J., Hotez, P., & Mejia, R. (2016). *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica* (28th ed.). McGRAW-HILL INTERAMERICANA.
- Rios, A. C., Maurya, P. K., Pedrini, M., Zeni-Graiff, M., Asevedo, E., Mansur, R. B., Wieck, A., Grassi-Oliveira, R., McIntyre, R. S., Hayashi, M. A. F., & Brietzke, E. (2017). Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Reviews in the Neurosciences*, *28*(7), 739–749. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0001>
- Roman, P., Estévez, A. F., Miras, A., Sánchez-Labraca, N., Cañadas, F., Vivas, A. B., & Cardona, D. (2018). A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Scientific Reports*, *8*(1), 10965. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29388-5>
- Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijer, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *51*(8), 810–821. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, *100*, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Saccarello, A., Montarsolo, P., Massardo, I., Picciotto, R., Pedemonte, A., Castagnaro, R., Brasco, P. C., Guida, V., Picco, P., Fioravanti, P., Montisci, R., Schiavetti, I., & Vanelli, A.

- (2020). Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 22(4). <https://doi.org/10.4088/PCC.19m02578>
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Sinopsis de Psiquiatría* (11th ed.). Editorial Científico Técnica.
- Sanada, K., Nakajima, S., Kurokawa, S., Barceló-Soler, A., Ikuse, D., Hirata, A., Yoshizawa, A., Tomizawa, Y., Salas-Valero, M., Noda, Y., Mimura, M., Iwanami, A., & Kishimoto, T. (2020). Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 266, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102>
- Sanchez, M., Darimont, C., Panahi, S., Drapeau, V., Marette, A., Taylor, V., Doré, J., & Tremblay, A. (2017). Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*, 9(3), 284. <https://doi.org/10.3390/nu9030284>
- Scorza, C., Piccini, C., & Zunino, P. (2019). Microbiota intestinal, probióticos y salud mental. *Revista de Psiquiatría Del Uruguay*, 83(1), 33–42.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Slyepchenko, A., Carvalho, A., Cha, D., Kasper, S., & McIntyre, R. (2015). Gut Emotions - Mechanisms of Action of Probiotics as Novel Therapeutic Targets for Depression and Anxiety Disorders. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(10), 1770–1786. <https://doi.org/10.2174/1871527313666141130205242>
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., & Mitchell, E. A. (2017). Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>

- Slykerman, R. F., Kang, J., van Zyl, N., Barthow, C., Wickens, K., Stanley, T., Coomarasamy, C., Purdie, G., Murphy, R., Crane, J., & Mitchell, E. A. (2018). Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Paediatrica*, *107*(12), 2172–2178. <https://doi.org/10.1111/apa.14590>
- Smith-Ryan, A. E., Mock, M. G., Trexler, E. T., Hirsch, K. R., & Blue, M. N. M. (2019). Influence of a multistrain probiotic on body composition and mood in female occupational shift workers. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *44*(7), 765–773. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0645>
- Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, *48*, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>
- Steinberg, J., & West Jr., D. J. (2020). Depression as a major mental health problem for the behavioral health care industry. *Journal of Health Sciences Management and Public Health*, 48–49.
- Stokes, C., Schneider, J., Wilmes, P., & Lammert, F. (2015). Randomised placebo-controlled trial assessing whether probiotic supplements ameliorate depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, *62*, S863.
- Suneson, K., Lindahl, J., Chamli Hårsmar, S., Söderberg, G., & Lindqvist, D. (2021). Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(4), 1640. <https://doi.org/10.3390/ijms22041640>
- Sung, V., Hiscock, H., Tang, M. L. K., Mensah, F. K., Nation, M. L., Satzke, C., Heine, R. G., Stock, A., Barr, R. G., & Wake, M. (2014). Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*, *348*(apr01 2), g2107–g2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2107>

- Tache, Y., Larauche, M., Yuan, P.-Q., & Million, M. (2018). Brain and Gut CRF Signaling: Biological Actions and Role in the Gastrointestinal Tract. *Current Molecular Pharmacology*, *11*(1). <https://doi.org/10.2174/1874467210666170224095741>
- Ting, E. Y.-C., Yang, A. C., & Tsai, S.-J. (2020). Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(6), 2194. <https://doi.org/10.3390/ijms21062194>
- Tomás, C. C., Oliveira, E., Sousa, D., Uba-Chupel, M., Furtado, G., Rocha, C., Teixeira, A., Ferreira, P., Alves, C., Gisin, S., Catarino, E., Carvalho, N., Coucelo, T., Bonfim, L., Silva, C., Franco, D., González, J. A., Jardim, H. G., Silva, R., ... Rama, L. (2016). Proceedings of the 3rd IPEiria's International Health Congress. *BMC Health Services Research*, *16*(S3), 200. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1423-5>
- Tremblay, A., Lingrand, L., Maillard, M., Feuz, B., & Tompkins, T. A. (2021). The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *105*, 110142. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110142>
- Trzeciak, P., & Herbet, M. (2021). Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. *Nutrients*, *13*(3), 927. <https://doi.org/10.3390/nu13030927>
- Tyagi, P., Tasleem, M., Prakash, S., & Chouhan, G. (2020). Intermingling of gut microbiota with brain: Exploring the role of probiotics in battle against depressive disorders. *Food Research International*, *137*, 109489. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109489>
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijmenga, C., Claes, S., van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., & Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, *4*(4), 623–632. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
- Vazquez, G. H., Camino, S., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Potential Novel Treatments for Bipolar Depression: Ketamine, Fatty Acids, Anti-inflammatory Agents, and Probiotics.

CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 16(8).
<https://doi.org/10.2174/1871527316666170728165648>

- Venkataraman, R., Madempudi, R. S., Neelamraju, J., Ahire, J. J., Vinay, H. R., Lal, A., Thomas, G., & Stephen, S. (2021). Effect of Multi-strain Probiotic Formulation on Students Facing Examination Stress: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(1), 12–18. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09681-4>
- Vitetta, L., Bambling, M., & Alford, H. (2014). The gastrointestinal tract microbiome, probiotics, and mood. *Inflammopharmacology*, 22(6), 333–339. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0216-x>
- Vlaini| Vlaini|, J., Šuran, J., Vlaini|, T., & Letizia Vukorep, A. (2016). Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Current Neuropharmacology*, 14(8), 952–958. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160526120928>
- Wallace, C. J. K., Foster, J. A., Soares, C. N., & Milev, R. V. (2020). The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*, 79(1), 108–116. <https://doi.org/10.1159/000496406>
- Warnick, S. J., Mehdi, L., & Kowalkowski, J. (2021). Wait-there’s evidence for that? Integrative medicine treatments for major depressive disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 56(5), 334–343. <https://doi.org/10.1177/00912174211046353>
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Yang, Z., Li, J., Gui, X., Shi, X., Bao, Z., Han, H., & Li, M. D. (2020). Updated review of research on the gut microbiota and their relation to depression in animals and human beings. *Molecular Psychiatry*, 25(11), 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0729-1>

- Yao, C. K., Barrett, J. S., Philpott, H., Chung, A. R. T., van Langenberg, D., Garg, M., & Gibson, P. R. (2015). Poor predictive value of breath hydrogen response for probiotic effects in IBS. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *30*(12), 1731–1739. <https://doi.org/10.1111/jgh.13015>
- Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020a). Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>
- Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020b). Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>
- Yu, G., & Mingshui, X. (2015). Analysis of influence of probiotics combined with behavioral intervention on immune function of patients with irritable bowel syndrome. *Chinese Nursing Research*, *29*(6A), 1942–1945. <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02113830/full>
- Zhang, X., Chen, S., Zhang, M., Ren, F., Ren, Y., Li, Y., Liu, N., Zhang, Y., Zhang, Q., & Wang, R. (2021). Effects of Fermented Milk Containing Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, *13*(7), 2238. <https://doi.org/10.3390/nu13072238>
- Zipfel, P. F. (2009). Complement and immune defense: From innate immunity to human diseases. *Immunology Letters*, *126*(1–2), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2009.07.005>

ANEXOS

Anexo A: Descripción general de los documentos incluidos

Artículo	Año	País	Metodología	Muestra	Resultados	Cita
Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial	2019	Irán	Ensayo clínico en paralelo de 3 brazos, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	110 asignados a 3 grupos de 36-38 personas, probióticos, prebióticos y placebo, finalizado con 81 pacientes	Según Inventario de Depresión de Beck los probióticos: 18.25 (14.15-21.62) a 9.0 (7.43-14.12); los prebióticos tuvieron cambio de 19.43 (15.42-24.57) a 14.14 (9.55-19.62), placebo tuvieron valores de 18.74 (14.11-23.13) a 15.55 (11.36-21.26).	(Kazemi et al., 2019)
PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial	2020	Austria	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	61, divididos en 2 grupos usando placebo y probiótico.	Ambos grupos tuvieron mejora significativa, en la prueba de Inventario de Depresión de Beck el grupo de placebo disminuyó de 32.6 (10.93) a 18.2 (11.53); mientras que el grupo probiótico bajó desde 30.75 (8.40) a 15.11 (7.91), fuera de ello no hubo diferencias clínicamente significativas	(Reininghaus et al., 2020)
Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	2016	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	40, divididos en dos grupos, Completado con 35 personas.	Probióticos tuvieron un descenso significativo en la prueba de Inventario de Depresión de Beck (-5.7±6.4 vs. -1.5±4.8, P=0.001) al placebo.	(Akkasheh et al., 2016)
Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomized clinical trial	2020	Irán	Ensayo clínico basándose en los pacientes de otro ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	81, divididos en 3 grupos con probiótico, prebiótico y placebo.	Probióticos incrementaron el deseo de comer y los niveles de leptina [4.9 (3.2) a 5.6 (3.2) ng/mL vs 6 (3.6) a 5.6 (3.7) ng/mL en prebiótico y 5 (3.8) a 4.9 (3.8) ng/mL en placebo]; , esto indica mejoría en la depresión incrementando leptina como mecanismo compensador.	(Kazemi et al., 2020)

Effect of Psychobiotics on Psychometric Tests and Inflammatory Markers in Major Depressive Disorder: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Meta-Regression	2021	Polonia	Metaanálisis	10 estudios	Reducción de la puntuación en Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Depresión de Hamilton con un punto final de -0,292 con un intervalo de confianza de 95% desde -0.577 hasta -0.007 ($z = -2.01$, $p < 0.044$);	(Misera et al., 2021)
<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center, pilot clinical study	2018	India	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	40, divididos en dos grupos usando probiótico y placebo.	Cambio en escala de Hamilton para Depresión [(HAM-D) $p \leq 0.001$ en probiótico vs $p = 0.333$ en placebo], la escala Montgomery-Asberg para depresión [(MADRS) $p \leq 0.001$ en probiótico vs $p = 0.056$ en placebo] y la escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos [(CES-D) $p \leq 0.001$ en probiótico vs $p = 0.224$ en placebo].	(Majeed et al., 2018)
Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis	2020	Japón España	Metaanálisis	9 estudios, 701 participantes.	Los probióticos demostraban grandes ventajas en comparación a los grupos de control sin tratamiento en relación a los síntomas depresivos; (SMD = -1.62, 95% CI = -2.73 a -0.51, $p < 0.01$)	(Sanada et al., 2020)
Gut feelings: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms	2019	Australia	Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego controlado con placebo.	71 pacientes con depresión divididos en 2 grupos y 20 pacientes sin depresión. 44 pacientes con depresión completaron el estudio.	Al finalizar el ensayo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, pero al hacer seguimiento después de un mes se tuvo una diferencia grande en comparación con el inicio del tratamiento ($Z = -3.29$, $p = 0.00$), y comparando también con el fin del tratamiento, ($Z = -2.64$, $p = 0.00$) presentando una mejora dentro del grupo de probióticos.	(Chahwan et al., 2019)
Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis	2019	Reino Unido	Revisión sistemática y metaanálisis	34 estudios	Los probióticos produjeron efectos pequeños pero significativos para la depresión ($d = -0.24$, $p < 0.01$)	(Liu et al., 2019)

of controlled clinical trials						
Effects of Fermented Milk Containing Lactobacillus paracasei Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	2021	China	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	82, divididos en 2 grupos. 69 completaron	Los síntomas depresivos disminuyeron en ambos grupos ($p < 0.05$), mientras que los síntomas de estreñimiento mejoraron significativamente más en los pacientes con probiótico frente a los pacientes de placebo; en el grupo de probióticos se vieron incrementadas ciertas bacterias beneficiosas y se vieron disminuidas bacterias asociadas a enfermedades mentales.	(Zhang et al., 2021)
Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies	2019	Brasil	Metaanálisis.	19 estudios	Los pacientes de los grupos de probióticos (SMD = $-0,31$; IC del 95 %, $-0,56$ a $-0,07$; $P = 0,01$; $I^2 = 82$ %) tuvieron mejoría en sus síntomas depresivos en comparación con los de los grupos de placebo.	(Goh et al., 2019a)
A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms	2017	China	Metaanálisis.	10 estudios	Probióticos no tenían un impacto significativo en el estado de ánimo (SMD= -0.128 , 95% CI -0.261 a 0.00463 , $P=0.059$)	(Q. X. Ng et al., 2018a)

Elaborado por: Nataly Pozo H, 2022

Anexo B: Artículos excluidos

Artículo	Razón de su exclusión	Cita
"Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis"	Evalúa a las terapias medicamentosas y no medicamentosas sin profundizar en los psicobióticos	(C. Chen & Shan, 2019)
Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies	No emplear criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor para ingresar al estudio	(Goh et al., 2019b)
Probiotic <i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study	Duplicado y añade al tratamiento con psicobiótico fármacos antidepresivos	(Rudzki et al., 2019)
Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial	Duplicado	(Kazemi et al., 2019)
PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial	Duplicado	(Reininghaus et al., 2020)
Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Duplicado	(Akkasheh et al., 2016)
Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomized clinical trial	Duplicado	(Kazemi et al., 2020)
Gut feelings: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms	Duplicado	(Chahwan et al., 2019)
Evaluation of the effect of insulin sensitivity-enhancing lifestyle- and dietary-related adjuncts on antidepressant treatment response: protocol for a systematic review and meta-analysis	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Jeremiah et al., 2019)
<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center, pilot clinical study	Duplicado	(Majeed et al., 2018)
The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Firth et al., 2019)
Psychophysiological Effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial	No se compara con placebo	(H.-M. Chen et al., 2021)

The Safety and Efficacy of Microbial Ecosystem Therapeutic-2 in People With Major Depression: Protocol for a Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Aun no inicia el estudio	(Chinna Meyyappan et al., 2021)
The probiotic <i>Lactobacillus casei</i> Shirota attenuates symptoms of vestibular migraine: a randomised placebo-controlled double-blind clinical trial	No relaciona los psicobióticos con el trastorno depresivo mayor Duplicado	(Qi et al., 2020)
Gut microbiota in autism and mood disorders	No se compara con placebo	(Mangiola, 2016)
Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder	Añade al tratamiento con probiótico un fármaco antidepressivo No se compara con placebo	(Vlaini Vlaini et al., 2016)
Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	No se compara con placebo e incluye personas sin trastorno depresivo mayor.	(Huang et al., 2016)
Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder	No se compara con placebo	(Johnson et al., 2021)
Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation	No se compara con placebo	(Carlessi et al., 2021)
The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders	No se compara con placebo	(Generoso et al., 2021)
Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder	No se compara con placebo	(Bastiaanssen et al., 2020)
Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder	No se compara con placebo	(Ting et al., 2020)
Cognitive Function and the Microbiome	No se compara con placebo	(Gareau, 2016)
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial	Añade al tratamiento con psicobiótico un fármaco antidepressivo No se compara con placebo	(Miyaoaka et al., 2018)
Major Depressive Disorder and gut microbiota - Association not causation. A scoping review	No se compara con placebo	(Łoniewski et al., 2021)
Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism.	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Park et al., 2018)
Gut Microbiota and Pathophysiology of Depressive Disorder	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Park et al., 2018)
Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia	No se compara con placebo	(Fond et al., 2020)

Nutrition-based interventions for mood disorders	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Martins et al., 2021)
Nutritional supplements in depressive disorders	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Martínez-Cengotitabengoa & González-Pinto, 2017)
Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis	No se compara con placebo	(Nikolova et al., 2021)
Proceedings of the 3rd IPLeiria's International Health Congress : Leiria, Portugal. 6-7 May 2016	Diseño de estudio: Actas	(Tomás et al., 2016)
Updated review of research on the gut microbiota and their relation to depression in animals and human beings	Estudio en animales	(Yang et al., 2020)
The Relationship Between the Gut Microbiome-Immune System-Brain Axis and Major Depressive Disorder	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Foster et al., 2021)
The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Knuesel & Mohajeri, 2021b)
The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Tremblay et al., 2021)
Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders - a review of current research	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Herman, 2019)
Depressive Disorder and Gut-brain Interaction	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Kunugi, 2016)
Microbial metabolites and immune regulation: New targets for major depressive disorder	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Merchak & Gaultier, 2020)
Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Barbosa & Vieira-Coelho, 2020)
Exploring the Role of Nutraceuticals in Major Depressive Disorder (MDD): Rationale, State of the Art and Future Prospects	No se compara con placebo	(Alvarez-Mon et al., 2021)
Wait-there's evidence for that? Integrative medicine treatments for major depressive disorder	No se compara con placebo	(Warnick et al., 2021)
Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy	Publicado antes del año 2016	(Logan & Katzman, 2005)

The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Lv et al., 2017)
Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Lai et al., 2021)
Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Yong et al., 2020b)
Microbial Ecosystem Therapeutic-2 Intervention in People With Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: Phase 1, Open-Label	No se compara con placebo	(Chinna Meyyappan et al., 2022)
The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Inserra et al., 2018b)
The safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in a population with bipolar disorder during depressive episodes: study protocol for a pilot randomized controlled trial	Tratamiento con trasplante de microbiota fecal	(Cooke et al., 2021)(Cooke et al., 2021)
Moody microbiome: Challenges and chances	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Kuo & Chung, 2019b)
Inflammatory Depression-Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions	No emplear criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor para ingresar al estudio	(Suneson et al., 2021)
Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders	Diseño de estudio: Revisión narrativa No se compara con placebo	(Rios et al., 2017)
Targeting the endocannabinoid system with microbial interventions to improve gut integrity	No se compara con placebo	(Jansma et al., 2021)
Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study	No se menciona la eficacia clínica, menciona únicamente cambios genéticos	(Reiter et al., 2020)
Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges	No se compara con placebo No existe tratamiento con psicobióticos	(Colpo et al., 2018)
Depression: A Gut "Microbiome" Feeling!	No se compara con placebo No existe tratamiento con psicobióticos	(Naguy et al., 2021)
Inflammatory Mediators in Mood Disorders: Therapeutic Opportunities	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Pfau et al., 2018)
Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders	Publicado antes del año 2016	(Slyepchenko et al., 2015)
Does Diet Matter? The Use of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) and Other Dietary Supplements in Inflammation-Associated Depression	No existe tratamiento con psicobióticos	(Hastings et al., 2016)

A diet-induced gut microbiota component and related plasma metabolites are associated with depressive-like behaviour in rats	Estudio en animales	(Abildgaard et al., 2021)
The gastrointestinal tract microbiome, probiotics, and mood	Incluye población menor a 18 años	(Vitetta et al., 2014)
Effect of Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota	No se compara con placebo	(Otaka et al., 2021)
Cortisol levels in chronic fatigue syndrome and atypical depression measured using hair and saliva specimens	No existe tratamiento con psicobióticos	(Herane-Vives et al., 2020)
A next-generation probiotic: Akkermansia muciniphila ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites	Estudio en animales	(Ding et al., 2021)
Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet.	Estudio en animales	(Abildgaard, Elfving, Hokland, Wegener, et al., 2017)
Administration of galacto-oligosaccharide prebiotics in the Flinders Sensitive Line animal model of depression	Estudio en animales	(Bannach-Brown et al., 2019)
Probiotic treatment protects against the pro-depressant-like effect of high-fat diet in Flinders Sensitive Line rats	Estudio en animales	(Abildgaard, Elfving, Hokland, Lund, et al., 2017)
Vaccinating against depression or anxiety: is it plausible	Diseño de estudio: Revisión narrativa No se compara con placebo	(Garay, 2017)
Intermingling of gut microbiota with brain: Exploring the role of probiotics in battle against depressive disorders	Diseño de estudio: Revisión narrativa	(Tyagi et al., 2020)
Heat-sterilized Bifidobacterium breve prevents depression-like behavior and interleukin-1 β expression in mice exposed to chronic social defeat stress	Estudio en animales	(Kosuge et al., 2021)
Komagataella pastoris KM71H modulates neuroimmune and oxidative stress parameters in animal models of depression: A proposal for a new probiotic with antidepressant-like effect	Estudio en animales	(Birmann et al., 2021)
Potential Novel Treatments for Bipolar Depression: Ketamine, Fatty Acids, Anti-inflammatory Agents, and Probiotics	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Vazquez et al., 2018)
Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala	Estudio en animales	(Morshedi et al., 2018)
A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested	No existe tratamiento con psicobióticos	(Bambling et al., 2017)
Disruptions within gut microbiota composition induced by improper antibiotics therapy as a probable trigger factor for development of	No existe tratamiento con psicobióticos	(Janowska et al., 2021)

depression - Case Reports		
Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial	Trastorno depresivo postparto Duplicado	(Slykerman et al., 2017)
A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms	No emplear criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor para ingresar al estudio	(Q. X. Ng et al., 2018b)
Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Probióticos no son el tratamiento principal, son un coadyuvante Duplicados	(Saccarello et al., 2020)
Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial	Trastorno depresivo postparto Duplicado	(Mi et al., 2015)
Dietary supplementation with Lactobacillus rhamnosus JB-1 restores brain neurochemical balance and mitigates the progression of mood disorder in a rat model of chronic unpredictable mild stress	Estudio en animales	(Kochalska et al., 2020)
Analysis of influence of probiotics combined with behavioral intervention on immune function of patients with irritable bowel syndrome	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Yu & Mingshui, 2015)
The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women	Trastorno depresivo postparto	shirota(Hulkkonen et al., 2021)
Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood a randomised, placebo-controlled trial	Incluye población menor a 18 años	(Slykerman et al., 2018)
Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Kim et al., 2021)
Effect of Multi-strain Probiotic Formulation on Students Facing Examination Stress: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Venkataraman et al., 2021)
Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Östlund-Lagerström et al., 2015)
Probiotics and Maternal Mental Health: a Randomised Controlled Trial among Pregnant Women with Obesity	Trastorno depresivo durante el embarazo	(Dawe et al., 2020)
Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo.	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Lyra et al., 2016)

A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood	Año de publicación anterior a 2016	(Steenbergen et al., 2015)
Influence of a multistrain probiotic on body composition and mood in female occupational shift workers	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Smith-Ryan et al., 2019)
Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial	Trastorno depresivo durante el embarazo y postparto	(Browne et al., 2021)
Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Han et al., 2017)
Effects of a 2-month diet and nutraceutical intervention on quality of life and depression with respect to inflammaging: randomized, an open label intervention trial	No existe tratamiento con psicobióticos	(Regueme et al., 2016)
The Effect of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients After Myocardial Infarction: results of a Preliminary Double-Blind Clinical Trial	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Moludi et al., 2019)
The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	No tiene relación con trastorno depresivo mayor Duplicado	(Raygan et al., 2019)
Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: an 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Pacientes sanos	(Lee et al., 2021)
The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Raygan et al., 2018)
Treating infant colic with the probiotic <i>Lactobacillus reuteri</i> : double blind, placebo controlled randomised trial	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Sung et al., 2014)
A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Roman et al., 2018)
Efficacy of <i>Lactobacillus paracasei</i> HA-196 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): a Randomized, Placebo-Controlled Study	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Lewis et al., 2020)
Effect of the Intake of a Traditional Mexican Beverage Fermented with Lactic Acid Bacteria on Academic Stress in Medical Students	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Márquez-Morales et al., 2021)
Effects of Daily Probiotics Supplementation on Anxiety Induced Physiological Parameters among Competitive Football Players	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Adikari et al., 2020)
The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Barthow et al., 2016)

Multispecies probiotic maintains health related quality of life in cirrhosis better than placebo	No tiene relación con trastorno depresivo mayor	(Horvath et al., 2016)
Randomised placebo-controlled trial assessing whether probiotic supplements ameliorate depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C virus infection	Año de publicación menor a 2016	(Stokes et al., 2015)
The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers	No se relaciona con la depresión	(Mohammadi et al., 2016)
Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Ho et al., 2021)
Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: a Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Pinto-Sanchez et al., 2017)
Poor predictive value of breath hydrogen response for probiotic effects in IBS	No se relaciona con la depresión	(Yao et al., 2015)
Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial	No se relaciona con la depresión	(Dickerson et al., 2018)
Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects	Estudio en animales	(Messaudi et al., 2011)
Randomised controlled trial: study concludes L. reuteri not effective for infant colic, but findings may be limited by participants' heterogeneity	No se relaciona con la depresión	(Indrio, 2014)
Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	No se relaciona con la depresión	(Nishida et al., 2019)
Irritable eye syndrome: neuroimmune mechanisms and benefits of selected nutrients	No se relaciona con la depresión	(Feher et al., 2014)
Safety assessment of Bacillus subtilis CU1 for use as a probiotic in humans	Tratamiento con psicobióticos no se enfoca en el trastorno depresivo mayor como uno de los principales objetivos	(Lefevre et al., 2017)
Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals	No se relaciona con la depresión	(Sanchez et al., 2017)
A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression	Estudio en menores de 18 años	(Romijn et al., 2017)