

Efectividad del uso de psicobióticos en las enfermedades mentales: Revisión bibliográfica

Effectiveness of psicobiotics use in mental illness: literature review

Yosmery González-Vázquez^a, Rubén García-Cruz^b, Verónica Rodríguez-Contreras^c & María del Refugio Acuña-Gurrola^d

Abstract:

Empirical evidence in recent years has shown that the use of prebiotics and probiotics has an impact on the mental state of the individual. Mental disorders such as anxiety, depression, stress are pathologies that affect the adult population and the use of psychobiotics can modify these symptoms, through homeostasis and balance of the intestinal microbiome and the modulation of the gut-brain axis. Despite this, recent studies evidence shows contradictions. The purpose of this study is to summarize the evidence on the effectiveness of probiotic use in mental illness. A bibliographic review of randomized clinical trials extracted from PubMed, Web of Science, Scielo from January 2019 to November 2024 is designed. The main results of 19 studies with 1085 participants showed that the administration of probiotics modified depressive symptomatology, anxiety, stress, cognitive impairment and insomnia in patients from the Eurasian continent, with doses higher than 1×10^9 CFU daily and a duration of the intervention equal to or higher than 8 weeks. There is a need for intervention studies with probiotics in the elderly population, being a vulnerable age group. As well as longitudinal research to demonstrate the time of intestinal eubiosis maintained after the intervention in order to estimate the frequency of probiotic use and its impact on mental illnesses.

Keywords:

Older, probiotics, prebiotics, mental illnesses, microbiota, mental health, control case trial.

Resumen:

La evidencia empírica de los últimos años ha demostrado que el uso de prebióticos y probióticos tiene un impacto en el estado mental del individuo. Los trastornos mentales como la ansiedad, depresión, el estrés son patologías que afectan la población adulta y el uso de psicobióticos puede modificar estas sintomatologías, mediante la homeostasis y equilibrio del microbioma intestinal y la modulación del eje intestino-cerebro. A pesar de ello, estudios recientes muestran contradicciones. El motivo del presente estudio consiste en resumir la evidencia sobre la efectividad del uso de probióticos en las enfermedades mentales. Se diseña una revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorios extraídos de PubMed, Web of Science, Scielo de enero de 2019 hasta noviembre de 2024. Los principales resultados de 19 estudios con 1085 participantes mostraron que la administración de probióticos modificó la sintomatología depresiva, la ansiedad, el estrés, el deterioro cognitivo y el insomnio en pacientes del continente euroasiático, con dosis superior a 1×10^9 UFC diarias y una duración de la intervención igual o superior a 8 semanas. Se necesita la realización de estudios de intervención con probióticos en la población adulta mayor, siendo un grupo etario vulnerable. Así como investigaciones longitudinales para evidenciar el *tiempo* de eubiosis intestinal mantenida posterior a la intervención en aras de estimar la frecuencia de uso de probióticos y su repercusión en enfermedades mentales.

Palabras Clave:

Adulto mayor, probióticos, prebióticos, enfermedades mentales, microbiota, salud mental, estudio de caso control

^a Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA) | Pachuca de Soto | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0007-7951-0909>, Email: go490066@uaeh.edu.mx

^b Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA) | Pachuca de Soto | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0001-7348-8113>, Email: rubengarciacruz2014@uaeh.edu.mx

^c Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA) | Pachuca de Soto | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0002-7116-8658>, Email: veroroguez@gmail.com

^d Instituto de Ciencias de la Salud (ICSA) | Pachuca de Soto | Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0003-3194-5392>, Email: maria_acuna@uaeh.edu.mx

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal (MI) está compuesta por microorganismos y especies bacterianas que habitan en el intestino, su diversidad y capacidad para subsistir ante el estrés fisiológico, está relacionado con los parámetros de salud del individuo siendo la principal reguladora del Eje microbiota intestino cerebro (GMB), por lo que ha sido objeto de estudio el microbioma como expresión genética mediante la secuenciación del ADN de estas bacterias (Galland, 2021).

El eje microbiota intestino cerebro y la salud mental se representa biológicamente por una red de comunicación bidireccional que incluye el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA), el sistema nervioso autónomo (SNA), sistema inmunológico y el sistema nerviosos central (SNC) preservando no solo la homeostasis gastrointestinal, sino también el equilibrio del estado emocional y comportamental emitiendo señales eferentes desde el cerebro a partir de las ramas simpáticas y parasimpáticas y la vía aferente mediante proyecciones neuronales, mecanismos neuroendocrinos y activación inmune (Fernández, 2022).

En los últimos años se han destacado investigaciones relacionadas con el eje GMB que sugieren que la inflamación puede ser un mecanismo de respuesta común subyacente a las enfermedades crónicas tanto psicológicas; los trastornos depresivos, como fisiológicas evidenciando la comunicación bidireccional entre los sistemas nerviosos, inmunitario y endocrino (Jiménez-Badilla & Acuña-Amador, 2021).

Aunque es reciente el respaldo empírico a la idea de que algunas bacterias del organismo pueden influir de forma positiva en el cerebro, cada vez hay más pruebas de que los billones de microbios que habitan en el intestino son un factor que contribuye sustancialmente a la salud mental y del mismo modo a la progresión de los trastornos neuropsiquiátricos, convirtiéndose en objeto de un intenso escrutinio científico. Asimismo, hay pruebas específicas que, ante la sensibilidad a la depresión, la inflamación es el resultado directo de la señalización bacteriana intestinal (Agranyoni et al., 2021).

Por otra parte, se estima aproximadamente que una de cada ocho personas a nivel mundial ha presentado algún trastorno mental (OMS, 2022), por lo que el uso de probióticos y prebióticos resulta una opción terapéutica en estudio, sobre todo en enfermedades neuropsicológicas y autoinmunes, específicamente en Esclerosis múltiple (EM), el trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno del espectro autista (TEA), donde el eje MGB tiene un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis siendo este el estado del equilibrio entre estos sistemas (Armengol et al., 2023).

Una respuesta fisiológica adecuada y coordinada, como una respuesta inmunitaria o al estrés, es necesaria para la supervivencia. Mientras que las perturbaciones a largo plazo de este entorno homeostático pueden contribuir a la progresión de trastornos al alterar procesos fisiológicos

como la activación inmunitaria debido a permeabilidad de la barrera intestinal y el paso de citoquinas proinflamatorias al torrente sanguíneo y a través de la membrana hematoencefálica provocando neuroinflamación. Por otra parte, la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal, con predominio de quinurenina favorece a la producción de síntomas depresivos, condiciona la hiperactividad del eje HHA y del sistema inmunológico, y aunado a la disminución de la actividad del Sistema Nervioso (SN), promueve la adaptación corporal al estrés y los cambios conductuales característicos de la enfermedad depresiva (Ramírez et al., 2018; Alessi & Bennett, 2020; Rea et al., 2020; Tao et al., 2020).

Para entender la comunicación entre el sistema nervioso y la microbiota intestinal es necesario estudiar el estado de equilibrio (eubiosis) de esta última. Cuando se pierde el balance y las bacterias beneficiosas ya no son capaces de controlar a las patógenas se habla de un estado de desequilibrio o disbiosis (Jiménez-Badilla & Acuña-Amador, 2021).

Se desconoce si este estado de disbiosis que favorece a la translocación o paso de neurotransmisores e interleucinas puede ocurrir de manera secundaria a una inflamación sistémica o si es una causa primaria del inicio de depresión en individuos vulnerables. Distintos estudios refuerzan que las intervenciones prebióticas y probióticas son una estrategia “psicobiótica” que influyen favorablemente en diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas como tratamiento sin efectos secundarios a diferencia de los ansiolíticos y antidepresivos (Jiménez-Badilla & Acuña-Amador, 2021; Ansari et al., 2020; Noonan et al., 2020; Hofmeister et al., 2021; Vaghef-Mehraban et al., 2020; Smith et al., 2021).

En este sentido, se han evidenciado mejores resultados en torno a las intervenciones con probióticos en trastornos mentales como el autismo, el Alzheimer, la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión. Mientras que otros destacan los cambios de hábitos de vida remarcando la actividad física, el entorno y la conciencia alimentaria como aspectos importantes en el mantenimiento de la salud mental a través de una estrategia integral (Jiménez-Badilla & Acuña-Amador, 2021).

Considerando lo anteriormente expuesto surge la necesidad de realizar estudios que permitan resumir evidencia sobre la efectividad del uso de prebióticos y probióticos en adultos mediante una revisión bibliográfica de estudios clínicos con pacientes diagnosticados con enfermedades mentales que posean suficiente poder estadístico para poder concluir sobre los resultados. Se confeccionó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de los psicobióticos en adultos con trastornos mentales?

METODOLOGÍA

Objetivo General:

Resumir la evidencia sobre la efectividad del uso de psicobióticos en las enfermedades mentales.

Objetivos Específicos:

1. Identificar la dosis en (UFC), el tiempo de duración de la administración adecuada de probióticos para la modificación de estas enfermedades.
2. Evaluar si el efecto de los probióticos varía relacionado a la ingesta de los alimentos.

Diseño del estudio: El presente estudio es observacional descriptivo, mediante una revisión bibliográfica del tema en cuestión.

Métodos de búsqueda y fuentes de datos:

Se realizó una búsqueda electrónica avanzada en las bases de datos Google académico, PubMed y Scielo utilizando filtros por ensayos clínicos aleatorizados, casos y control, idiomas inglés o español, período de publicación de febrero de 2019 hasta octubre de 2024. Para la búsqueda general se utilizaron los términos: depression, dysbiosis, affective disoder, mental illness, psychiatric disoder, probiotics treatment, psicobiotics treatment, prebiotics treatment, prebiotics, probiotics, psicobiotics, effectiveness, anxiety reduction y depression reduction. En PubMed: (depression OR dysbiosis) AND (probiotics treatment OR psychobiotic). En Scielo: Depression, dysbiosis, affective disoder, mental illness, psychiatric disoder, probiotics treatment, psicobiotics treatment, prebiotics treatment, prebiotics, probiotics, psicobiotics, effectiveness, anxiety reduction y depression reduction.

Muestra: Formada por 24 estudios.

Criterios de Inclusión:

- Los estudios se consideraron elegibles si cumplían los siguientes criterios de inclusión:
- Que describan un ensayo controlado aleatorio (ECA).
- Los que incluyan una cohorte clínica y controles, con intervención de la cohorte clínica, el consumo de probióticos y prebióticos.
- Los informes que se utilizaron fueron métodos similares y escalas de calificación científica para la depresión.
- Selección del artículo más reciente de 6 años de publicación y completo para evitar la superposición.
- Tipo de participantes: de 19 años o más, con diagnóstico de alguna enfermedad o trastorno mental.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los estudios que tenían los siguientes rasgos:

- Revisiones sistemáticas y bibliográficas.
- Metaanálisis.
- Reportes de caso.
- Serie de casos.

Selección de estudios:

En la primera búsqueda se obtuvo un total de 1586 artículos, se aplicaron filtros como tiempo de publicación, limitando a los publicados en los últimos 6 años, reduciendo la búsqueda a 1177 artículos. Posteriormente se descartaron metaanálisis, revisiones sistemáticas, reportes de caso tomando en cuenta solo los ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados, obteniendo 136 artículos.

Se confeccionó una base de datos en Microsoft Exel, se eliminaron los duplicados, posteriormente se evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios quedando finalmente 24 artículos seleccionados como los más relevantes para la investigación y fuera aquellos que no tenían como objeto de estudio, los pacientes con algún trastorno neuropsicológico. Además de los que estaban enfocados en medir la efectividad del uso de probióticos en la población menor a 19 años, los que no median los cambios con los instrumentos psicológicos (Figura #1). Luego se analizaron los textos completos de los estudios elegidos para su posterior confirmación.

Se realizó este proceso mediante una matriz elaborada en Microsoft Excel 2010. La información incluyó: autor, año de publicación, diseño del estudio, título, participantes, psicobiótico, dosis, tiempo de duración, momento de administración de los probiótico, resultados y cita.

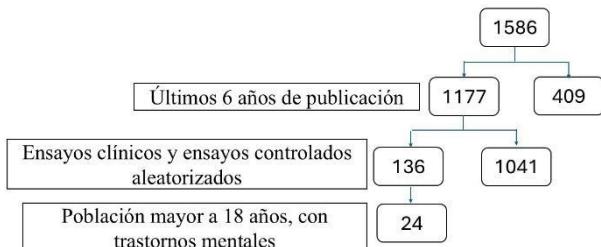


Figura 1. Diagrama de flujo

Aspectos éticos del estudio

En esta revisión bibliográfica no se manejaron datos personales, no se realizaron intervenciones en sujetos. Sobre la base de este estudio se realizó una intervención con probióticos en adultos mayores mexicanos.

RESULTADOS

Descripción de los estudios incluidos

La búsqueda de información relacionada con estudios clínicos aleatorizados en pacientes con enfermedades mentales, que recibieron como intervención probióticos y prebióticos mostró que, al aplicar los criterios de inclusión y

exclusión 24 artículos presentaron el poder estadístico adecuado para el análisis propuesto.

Se estudiaron pacientes con síntomas depresivos correspondiente al 45.8% de los estudios (Reininghaus et al., 2020; Schaub et al., 2022; Chahwan., 2019; Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Kazemi et al., 2019; Saccarello et al., 2020; Ullah et al., 2022; Nikolova et al., 2023; Komorniak et al., 2023; Baião et al., 2023), Tabla 1, mientras que dos estudiaron pacientes con ansiedad y depresión (Ho et al., 2021; Zhu et al., 2023), tres de los estudios con participantes con deterioro cognitivo leve (Fei et al., 2023; Hsu et al., 2023; Asaoka et al., 2022), dos con depresión y enfermedades de las arterias coronarias (Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022). Los estudios restantes se enfocaron en individuos con ansiedad, depresión e insomnio (Lee et al., 2021), rendimiento cognitivo y depresión (Rudzki et al., 2019), insomnio (Lan et al., 2023), la función cognitiva en adultos mayores sanos (Shi et al., 2022), la función sexual (Hashemi-Mohammadabad et al., 2024) y el bienestar (Morales-Torres et al., 2023).

Tabla1.

Frecuencia de enfermedades mentales y neurológicas por estudio.

	Frecuencia (N)	%
Depresión	11	45.8
Ansiedad y depresión	2	8.3
Depresión y función sexual	1	4.2
Ansiedad, depresión e insomnio	1	4.2
Depresión y rendimiento cognitivo	1	4.2
Depresión y enfermedades de las arterias coronarias	2	8.3
Insomnio	1	4.2
Bienestar	1	4.2
Funciones cognitivas en adulto sano	1	4.2
Deterioro cognitivo leve	3	8.3
Total de estudios	24	100

Los estudios revisados tuvieron lugar en 13 países, el 20.8 % de ellos se realizaron en China, tres estudios en Polonia, dos en Taiwán e Irán respectivamente. El resto de las investigaciones en Italia, Reino Unido, Austria, Suiza, Australia, Japón, Escocia, Corea y Estados Unidos en el periodo 2019 a 2024 (Tabla 2).

Tabla 2.

Características de los estudios según la localización.

Ubicación del estudio	Frecuencia (N)	%
	24	100
Austria (Reininghaus et al., 2020)	1	4.2
Suiza (Schaub et al., 2022)	1	4.2
Australia (Chahwan et al., 2019)	1	4.2
China (Tian et al., 2022; Zhu et al., 2023; Fei et al., 2023; Lan et al., 2023; Shi et al., 2022)	5	20.8
Japón (Asaoka et al., 2022)	1	4.2
Polonia (Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Komorniak et al., 2023; Rudzki et al., 2019)	3	12.5
Escocia (Kazemi et al., 2019)	1	4.2
Corea (Lee et al., 2021)	1	4.2
Taiwán (Ho et al., 2021; Hsu et al., 2023)	2	8.3
Irán (Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022; Hashemi-Mohammadabad et al., 2024)	3	12.5
Italia (Saccarello et al., 2020; Ullah et al., 2022)	2	8.3
Reino Unido (Nikolova et al., 2023; Baião et al., 2023)	2	8.3
EEUU (Morales-Torres et al., 2023)	1	4.2

Se evidencia que el 62.5 % de los artículos fue aleatorizado doble ciego y controlado con placebo (Reininghaus et al., 2020; Schaub et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Saccarello et al., 2020; Ullah et al., 2022; Ho et al., 2021; Komorniak et al., 2023; Ho et al., 2021; Asaoka et al., 2022; Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022; Lan et al., 2023; Shi et al., 2022; Rudzki et al., 2019; Lee et al., 2021), el 95.8 % incluyó participantes tanto femenino como masculinos, 12 estudios con muestras las cuales no fueron especificadas, el 25.0 % con pacientes ambulatorios y el 20.8 % con participantes que se encontraban hospitalizados, el rango de edad del 58.3% de los estudios fue entre 18 y 60 años y la media de edad 44.4 años (Tabla 3).

Tabla 3.

Características de los estudios según tipo de muestreo, género, muestra y media de edad.

	Frecuencia (N)	%
Total de estudios	24	100
Características del estudio		
Aleatorizado a doble ciego	15	62.5
controlado con placebo		
Aleatorizado simple controlado con placebo	6	29.1
Aleatorizado, paralelo a triple ciego controlado con placebo	1	4.2
Aleatorizado con control activo	1	4.2
Aleatorizado a dos grupos	1	4.2
Probióticos +ISRS e ISRS		
Sexo		
Tanto femenino y masculino	23	95.8
Solo femenino	1	4.2
Solo masculino	0	0.0
No especifica	0	0.0
Muestra		
Pacientes ambulatorios	6	25.0
Pacientes hospitalizados	5	20.8
Muestra no clínica	2	8.3
No especificado	11	45.8
Rango de edad		
20- 40 años	2	8.3
20-66 años	1	4.2
18-60 años	14	58.3
Más de 60 años	3	12.5
Rango no especificado	4	16.6
Media de edad (ME): 44.4 años.	-	-

Criterios de inclusión y exclusión por estudio:

Los criterios de inclusión utilizados fueron pacientes con trastornos depresivos, ansiedad, Demencia tipo Alzheimer y estrés diagnosticados por el CIE-10, edad superior a 18 años, con aprobación del consentimiento informado, adecuada lectura y comprensión de la información, puntuación del Inventario de Respuesta al Estrés (SRI) ≥ 50 y ≤ 100 ; y puntuación del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) ≥ 20 y ≤ 45 .

Los estudios excluyeron a pacientes con trastornos psiquiátricos como: trastorno psicótico, tendencias suicidas agudas, falta de consentimiento, drogadicción, enfermedades como Epilepsia, tumor cerebral, traumas craneoencefálicos graves o cirugías cerebrales previas, discapacidad mental, inmunodeprimidos, Lupus eritematoso sistémico, VIH, Esclerosis múltiple, antibioticoterapia en el último mes, tratamiento con glucocorticoides, enfermedad diarreica infecciosa aguda, ingesta de probióticos durante el ensayo o el último mes, con restricciones dietéticas, enfermedades infecciosas agudas, trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y la esquizofrenia.

Instrumentos utilizados

Se emplearon varias escalas para la medición los resultados las cuales de forma general evaluaron los síntomas depresivos, así como la gravedad de estos, la presencia de ansiedad, estrés y otros aspectos como la calidad de vida en relación con el sistema gastrointestinal, la capacidad cognitiva y las funciones ejecutiva. La más utilizadas fueron: el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD) empleadas en el 41.6% y el 37.5 % de los estudios respectivamente. Se emplearon otras escalas como el Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90), la Escala de estrés, ansiedad y depresión (DASS- 21), inventario de ansiedad de Beck (BAI), Índice de Leiden de Sensibilidad a la Depresión Revisado (LEIDS-R), inventario de Respuesta al Estrés (SRI), Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), Cuestionario Lista de verificación de síntomas-90 (SCL-90), Escala de estrés percibido (PSS-10), Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), Índice de gravedad del insomnio (ISI), Escala de somnolencia de Epworth (ESS), Índice de ansiedad estado-rasgo (STAI), Escala de ansiedad de autoevaluación de Zung (Z-SDS), Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9).

En cuanto a los biomarcadores más utilizados se encuentran el ARNr 16S para la secuenciación y procesamiento de datos de la microbiota, IL- β 3, TNF- α , el cortisol en suero y saliva como bioparámetro para medir el estrés, la Proteína C reactiva, el estudio de la microbiota intestinal, la estimación de la biodiversidad alfa y la diversidad beta a nivel genómico, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para estimar valores de la relación quinurenina /triptófano y triptófano/aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), y quinurenina mediante el test de ELISA. Parámetros bioquímicos como triptófano (TRP), quinurenina (KYN), ácido quinurénico (KYNA), 3-hidroxiquinurenina (3HKYN), ácido antranílico (AA), ácido 3-hidroxi antranílico (3HAA), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1-beta (IL-1b) y concentraciones plasmáticas de cortisol orina. También se midieron los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR), lipopolisacárido (LPS), factor de necrosis tumoral (TNF) - α e interleucina (IL) (Tabla 4).

Intervención utilizada

El tiempo de intervención varió de 28 días a 12 meses. El uso de probióticos multicepas fue aplicado en 19 estudios y en el resto se utilizó una única cepa. Mientras que en dos se aplicaron probióticos y prebióticos, en un ensayo se observó buenos resultados con la co-suplementación de ambos comparados con placebo, la administración fue en diversas presentaciones como cápsulas, tabletas y polvo. Las cepas más utilizadas fueron: Bifidobacterium breve CCFM1025, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium adolescentis NK98, Bifidobacterium longum Rosell-175 y Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus reuteri NK33. Las dosis administradas presentaron variaciones según el estudio, de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) a 9×10^{12} UFC.

También se aplicaron prebióticos como: galactooligosacárido, la inulina y la S-adenosil metionina y como placebo: biotina, maltosa, almidón de maíz liofilizado, maltodextrina y celulosa; con características como olor, sabor y aspecto externo idénticas a los aplicados en el grupo experimental.

RESULTADOS

Resultados por estudios

Se evidenció que del total de estudios analizados, 21 (85.5 %) presentaron resultados satisfactorios luego de la administración probiótica (Chahwan et al., 2019; Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Kazemi et al., 2019; Saccarello et al., 2020; Baião et al., 2023; Nikolova et al., 2023; Komorniak et al., 2023; Zhu et al., 2023; Fei et al., 2023; Hsu et al., 2023; Asaoka et al., 2022; Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022; Lee et al., 2021; Rudzki et al., 2019; Lan et al., 2023; Shi et al., 2022; Hashemi-Mohammadabad et al., 2024; Morales-Torres et al., 2023) de ellos 8 utilizaron multicepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Chahwan et al., 2019; Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Baião et al., 2023; Nikolova et al., 2023; Komorniak et al., 2023; Fei et al., 2023; Hsu et al., 2023; Hashemi-Mohammadabad et al., 2024), cuatro estudios aplicaron dos cepas las más empleadas fueron *Lactobacillus Helveticus* y *Bifidobacterium Longum*, 9 investigaciones utilizaron una única cepa probiótica entre las más utilizadas se encuentran el *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus Plantarum* y

Lactobacillus Rhamnosus. La dosis empleada con mejor resultado fue superior a 1×10^9 UFC una vez al día. El tiempo para la intervención más empleado y que presentó mejores resultados fue de 8 semanas o más, siendo utilizado en 14 (66.6%) de los ensayos. El 50.0 % de los estudios no especificaron si la administración de probióticos se asoció a la ingesta de alimentos, cuatro de ellos indicaron la administración de probióticos con agua, en cinco investigaciones los probióticos fueron ingeridos con alimentos y en otras tres previamente a estos. No podemos discernir si la combinación de probióticos con la alimentación influyó en el resultado de estas, debido a los estudios que en su mayoría no describen especificidades del momento de la administración. Sin embargo, existen estudios que demuestran que los alimentos fermentados espontáneamente como yogur, kéfir de leche y vegetales, sirven como una fuente de cepas prebióticas potencialmente valiosas para la salud en general (Marco et al., 2021).

Se obtuvieron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de las escalas y biomarcadores relacionados con la administración de probióticos en 21 estudios, 19 con una disminución marcada de los síntomas depresivos (Tabla 5), en cinco de ellos mejoró la ansiedad, también mostraron mejoría en la calidad del sueño, efectos significativos en el estrés y el funcionamiento cognitivo, uno modificó la gravedad de los síntomas depresivos y mejoró la función sexual, también se observó mejorías en el comportamiento saludable.

Tabla 4.
Escalas, instrumentos y biomarcadores utilizados por estudio.

Escalas de medición	Frec. (N)	%	Referencias
HAMD: Escala de Depresión de Hamilton	9	37.5	Reininghaus et al., 2020; Schaub et al., 2022; Tian et al., 2022; Ullah et al., 2022; Nikolova et al., 2023; Komorniak et al., 2023; Zhu et al., 2023; Rudzki et al., 2019; Hashemi-Mohammadabad et al., 2024.
GSRS: Escala de calificación de síntomas gastrointestinales	4	16.6	Schaub et al., 2022; Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Fei et al., 2023
MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg	2	8.3	Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019
PSS-10: Escala de estrés percibido	2	8.3	Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Rudzki et al., 2019
DASS-21: Escala de estrés, ansiedad y depresión	1	4.2	Chahwan et al., 2019
ESS: Escala de somnolencia de Epworth	1	4.2	Ho et al., 2021
Z-SDS: Escala de ansiedad de autoevaluación de Zung	1	4.2	Saccarello et al., 2020
BPRS: Escala de calificación psiquiátrica breve	1	4.2	Tian et al., 2022
PANAS: Escala de Afecto Positivo y Negativo	1	4.2	Baião et al., 2023
AIS: Escala de Insomnio de Atenas	2	12.5	Komorniak et al., 2023; Lan et al., 2023
HAMA: Escala de Ansiedad de Hamilton, versión china	2	8.3	Nikolova et al., 2023; Zu et al., 2023
GAD-7: Escala de trastorno de ansiedad generalizada	1	4.2	Nikolova et al., 2023
RYFF: Escala de bienestar de Riff	1	4.2	Morales-Torres et al., 2023

Escalas de medición	Frec. (N)	%	Referencias
SWLS: Escala de Satisfacción con la Vida	1	4.2	Morales-Torres et al., 2023
DERS: Escala de Dificultades de la Regulación Emocional	1	4.2	Morales-Torres et al., 2023
ADL: Escala de Actividades de la Vida Diaria	1	4.2	Hsu et al., 2023;
MoCa: Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal	2	8.3	Fei et al., 2023; Shi et al., 2022
Instrumentos de medición	Frec. (N)	%	Referencias
PHQ-9: Cuestionario de salud del paciente-9	2	8.3	Ullah et al., 2022; Baião et al., 2023
MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional	1	4.2	Chahwan et al., 2019
LEIDS-R: Índice de Leiden de Sensibilidad a la Depresión Revisado	1	4.2	Chahwan et al., 2019
APT: Prueba de Atención y Percepción	1	4.2	Rudzki et al., 2019
Instrumentos de medición	Frec. (N)	%	Referencias
B-IBS: Cuestionario de síntomas del SII de Birmingham	1	4.2	Saccarello et al., 2020
PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh	3	12.5	Ho et al., 2021; Fei et al., 2023; Lan et al., 2023
BDI: Inventario de Depresión de Beck	10	41.6	Reininghaus et al., 2020; Schaub et al., 2022; Chahwan et al., 2019; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Kazemi et al., 2019; Komorniak et al., 2023; Ho et al., 2021; Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022
BAI: Inventario de ansiedad de Beck	3	12.5	Chahwan et al., 2019; Ho et al., 2021; Lee et al., 2021
ISI: Índice de gravedad del insomnio	2	8.3	Saccarello et al., 2020; Ho et al., 2021
IDS: Inventario de Sintomatología Depresiva	1	4.2	Nikolova et al., 2023; Zhu et al., 2023
SRI: Inventario de Respuesta al Estrés	1	4.2	Lee et al., 2021
SF-36: Encuesta de Salud	1	4.2	Morales-Torres et al., 2023
STAI: Índice de ansiedad estado-rasgo	4	16.6	Schaub et al., 2022; Baião et al., 2023; Moludi et al., 2019; Morales-Torres et al., 2023
SCL-90: Cuestionario Lista de verificación de síntomas-90	3	12.5	Reininghaus et al., 2020; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Rudzki et al., 2019
MAIA: Multimensional Assessment of Interoceptive Awareness	1	4.2	Morales-Torres et al., 2023
FFMQ: Five Facet Mindfulness Questionnaire	1	4.2	Morales-Torres et al., 2023
MMSE: Mini Examen del Estado Mental	3	12.5	Fei et al., 2023
ADAS-Cog: Enfermedad de Alzheimer-Subescala Cognitiva	2	8.3	Hsu et al., 2023; Asaoka et al., 2022
VSRAD: Sistema de Análisis Regional Específico para la enfermedad de Alzheimer	1	4.2	Asaoka et al., 2022
CDR: Clasificación Clínica de la Demencia	1	4.2	Hsu et al., 2023;
RBANS: Evaluación del Estado Neuropsicológico	1	4.2	Shi et al., 2022
Instrumentos de medición	Frec. (N)	%	Referencias
FSFI: Índice de Función Sexual Femenina	1	4.2	Hashemi-Mohammadabad et al., 2024.

Escalas de medición	Frec. (N)	%	Referencias
Cuestionario de Satisfacción Sexual de Larson	1	4.2	Hashemi-Mohammadabad et al., 2024.
Biomarcadores	Frec. (N)	%	Referencias
ARNr 16S: Ácido ribonucleico ribosómico 16S	2	12.5	Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019
IL- β3: Interleucina β 3	3	12.5	Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Rudzki et al., 2019
-Cortisol	2	8.3	Tian et al., 2022; Lan et al., 2023
TNF- α: Factor de necrosis tumoral α	4	16.6	Tian et al., 2022; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Moludi et al., 2019; Rudzki et al., 2019
ACTH: Hormona adenocorticotrópica	1	4.2	Lan et al., 2023
PCR: Reacción en cadena a la polimerasa	3	12.5	Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro	1	4.2	Fei et al., 2023
TRP: Triptófano	1	4.2	Kazemi et al., 2019
ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay	1	4.2	Kazemi et al., 2019
-Estudio de la microbiota	3	12.5	Zhu et al., 2023; Fei et al., 2023; Asaoka et al., 2022
NGS: Secuenciación de nueva generación	1	4.2	Hsu et al., 2023
-Biodiversidad alfa	1	4.2	Zhu et al., 2023
-Diversidad beta	1	4.2	Zhu et al., 2023

Resultados por patologías

Cognición y deterioro cognitivo

Asaoka et al. (2022): *Bifidobacterium breve* mejoró la función cognitiva y previno la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve.

Fei et al. (2023): La intervención con probióticos benefició múltiples comportamientos neuronales en adultos mayores con deterioro cognitivo leve.

Hsu et al. (2023): En pacientes con Alzheimer, los probióticos mejoraron biomarcadores inflamatorios, estrés oxidativo y función cognitiva.

Shi et al. (2022): *Bifidobacterium longum* BB68S mejoró funciones cognitivas en adultos mayores sanos.

Rudzki et al. (2019): En pacientes con depresión mayor, *Lactobacillus plantarum* 299v redujo la concentración de quinurenina y mejoró funciones cognitivas.

Depresión mayor y síntomas depresivos

-Baião et al. (2023): Probióticos multiespecie redujeron la prominencia emocional y mejoraron el estado de ánimo en depresión moderada.

-Chahwan et al. (2019): Ensayo triple ciego; probióticos mostraron reducción parcial de síntomas depresivos, aunque con alto abandono.

-Kazemi et al. (2019): Probióticos y prebióticos mejoraron desenlaces psicológicos en pacientes con depresión mayor frente a placebo.

-Komorniak et al. (2023): En pacientes post-cirugía bariátrica, la intervención probiótica a corto plazo redujo síntomas depresivos.

-Moludi et al. (2019): En pacientes post-infarto de miocardio, probióticos mejoraron síntomas depresivos y calidad de vida.

-Moludi et al. (2022): En enfermedad coronaria, probióticos + prebióticos redujeron inflamación crónica y síntomas depresivos.

-Nikolova et al. (2023): Probióticos como tratamiento adyuvante en depresión fueron bien tolerados y mostraron efectos positivos.

-Reininghaus et al. (2020, PROVIT): Probióticos + vitamina B7 mejoraron síntomas depresivos en pacientes hospitalizados.

-Saccarello et al. (2020): SAMe + *Lactobacillus plantarum* HEAL9 mejoraron síntomas leves a moderados de depresión.

-Schaub et al. (2022): Probióticos complementarios mostraron efectos clínicos, microbianos y neurales positivos en depresión.

-Tian et al. (2022): *Bifidobacterium breve* CCFM1025 atenuó depresión mayor regulando microbiota y metabolismo del triptófano.

-Ullah et al. (2022): SAMe + probióticos mejoraron síntomas en depresión subumbral y leve-moderada.

-Karakula-Juchnowicz et al. (2019, protocolo): Diseñó un ensayo para evaluar probióticos + dieta sin gluten en depresión mayor; resultados aún no publicados.

Ansiedad

- Morales-Torres et al. (2023): En adultos sanos, psicobióticos modulados por estilo de vida redujeron ansiedad.
- Zhu et al. (2023): *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 alivió ansiedad, depresión e insomnio en estudiantes universitarios.

Insomnio y sueño

- Ho et al. (2021): *Lactobacillus plantarum* PS128 mejoró síntomas depresivos y calidad del sueño en insomnes autoinformados.
- Lan et al. (2023): *Bifidobacterium breve* CCFM1025 mejoró calidad del sueño regulando el eje HPA.
- Lee et al. (2021): Probiótico NVP-1704 mejoró salud mental y sueño en adultos sanos.
- Zhu et al. (2023): Además de ansiedad y depresión, mostró beneficios en insomnio universitario.

Enfermedades cardiovasculares

- Moludi et al. (2019): Post-infarto de miocardio, probióticos mejoraron depresión y calidad de vida.
- Moludi et al. (2022): En enfermedad coronaria, probióticos + prebióticos redujeron inflamación y depresión.

Otras patologías

- Hashemi-Mohammadabad et al. (2024): Probióticos como adyuvantes mejoraron la función sexual en mujeres con depresión tratadas con ISRS.

Evaluación del riesgo de sesgo

En relación a los estudios sobre psicobióticos y depresión, se observa que Baião et al. (2023) mostró bajo riesgo en aleatorización, cegamiento y manejo de datos, riesgo poco claro en ocultamiento de la asignación y reporte selectivo por falta de registro público. Chahwan et al. (2019), pese a declararse triple ciego, no detalló el método de aleatorización ni el ocultamiento y presentó una alta tasa de abandono sin manejo estadístico claro, lo que implica alto riesgo en desgaste y riesgo poco claro en otros dominios. Rudzki et al. (2019) describió adecuadamente la aleatorización, el cegamiento y el análisis por intención de tratar, pero sin registro verificable, lo que genera dudas en notificación selectiva. Tian et al. (2022) reportó aleatorización computarizada y cegamiento apropiado, pero no especificó el ocultamiento ni el manejo de pérdidas y careció de registro público, clasificándose con riesgo poco claro en varios dominios; mientras que Schaub et al. (2022) cumplió con todos los criterios metodológicos, aleatorización y ocultamiento descritos, doble cegamiento, evaluadores cegados, pérdidas mínimas y registro público con desenlaces preespecificados, situándose como el único ensayo con bajo riesgo en todos los dominios (Tabla 5).

En el conjunto de ensayos clínicos sobre psicobióticos y función cognitiva en adultos mayores, Asaoka et al. (2022) se destaca por su solidez metodológica, con aleatorización computarizada, cegamiento adecuado y pérdidas mínimas, aunque con información limitada sobre registro público, lo que lo sitúa en bajo riesgo global. Fei et al. (2023) y Shi et al. (2022) muestran buena calidad en aleatorización, cegamiento y manejo de datos, pero presentan riesgo poco claro en ocultamiento de la

asignación y notificación selectiva por falta de detalles metodológicos y ausencia de registro verificable; de forma similar, Lan et al. (2023) y Hsu et al. (2023) cumplen con los criterios básicos de aleatorización y cegamiento, además de un manejo adecuado de pérdidas, pero también se clasifican con riesgo poco claro en ocultamiento y reporte selectivo.

En el conjunto de ensayos clínicos más recientes sobre psicobióticos en depresión y comorbilidades, se observa una calidad metodológica variable: Hashemi-Mohammadabad et al. (2024) reporta adecuada aleatorización y ocultamiento, pero el comparador sin placebo rompe el cegamiento práctico y genera alto riesgo de sesgo de rendimiento, además de dudas en la notificación selectiva; Ho et al. (2021) destaca por su diseño sólido, con aleatorización computarizada, placebo indistinguible, evaluadores cegados y registro público, clasificándose como bajo riesgo en todos los dominios; Kazemi et al. (2019) muestra un diseño doble ciego con placebo, pero carece de detalles verificables sobre la generación de secuencia, ocultamiento y registro, lo que lo sitúa en riesgo poco claro en varios dominios (Tabla 5).

En artículos que evaluaron el uso de probióticos en la depresión y condiciones médicas específicas, se observó una calidad metodológica heterogénea. Komorniak et al. (2023), aunque diseñado como piloto doble ciego con placebo indistinguible, presenta limitaciones en la descripción de la aleatorización, ocultamiento y manejo de pérdidas, lo que obliga a clasificar varios dominios como de riesgo poco claro. En contraste, Lee et al. (2021) destaca por su solidez metodológica, con aleatorización computarizada, ocultamiento adecuado, doble cegamiento y registro público, lo que lo sitúa en bajo riesgo global. Moludi et al. (2019) muestra un diseño correcto en aleatorización y cegamiento de participantes, pero carece de detalles sobre ocultamiento y cegamiento de evaluadores, manteniendo riesgo poco claro en esos dominios pese a pérdidas mínimas y reporte completo de desenlaces. Moludi et al. (2022), en pacientes con enfermedad coronaria, confirma aleatorización y cegamiento adecuados y un manejo correcto de datos, pero la ausencia de información sobre ocultamiento y cegamiento de evaluadores mantiene reservas metodológicas. Morales-Torres et al. (2023), aunque doble ciego con placebo, mantiene varios dominios poco claros por falta de detalles metodológicos; Nikolova et al. (2023) aporta resultados sólidos con bajo riesgo global gracias a su transparencia en aleatorización, cegamiento y registro. Reininghaus et al. (2020) presenta un diseño robusto con bajo riesgo en la mayoría de los dominios, aunque con cierta incertidumbre en el desgaste. Saccarello et al. (2020) destaca por su rigor, con aleatorización por bloques, ocultamiento adecuado, doble cegamiento y registro público, lo que lo sitúa en bajo riesgo global. En contraste, Shi et al. (2022), Ullah et al. (2022) y Zhu et al. (2023), aunque declaran diseños aleatorizados y doble ciego con placebo indistinguible, carecen de detalles verificables sobre la generación de la secuencia, el ocultamiento y el cegamiento de evaluadores, además de limitaciones en el manejo de pérdidas o ausencia de registro prospectivo, lo que los clasifica en riesgo poco claro en varios dominios (Tabla 5).

De forma general podemos clasificar los estudios en cuanto al riesgo de sesgo:

Ensayos con bajo riesgo sólido: Schaub et al. (2022), Ho et al. (2021), Lee et al. (2021), Nikolova et al. (2023), Saccarello et

al. (2020), Asaoka et al. (2022) y Reininghaus et al. (2020, PROVIT) destacan por su transparencia metodológica, con aleatorización computarizada o por bloques, ocultamiento adecuado, doble cegamiento con placebo indistinguible, evaluadores cegados, pérdidas mínimas y registro público con desenlaces preespecificados. Estos estudios aportan evidencia más confiable sobre los beneficios de los psicobióticos en depresión, ansiedad, sueño y cognición.

Ensayos con riesgo poco claro: Baião et al. (2023), Rudzki et al. (2019), Tian et al. (2022), Kazemi et al. (2019), Komorniak et al. (2023), Moludi et al. (2019), Morales-Torres et al. (2023), Fei et al. (2023), Shi et al. (2022), Lan et al. (2023), Hsu et al. (2023), Ullah et al. (2022) y Zhu et al. (2023) cumplen con los criterios básicos de aleatorización y cegamiento, pero carecen de detalles verificables sobre el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de evaluadores y el registro prospectivo. En algunos casos, el manejo de pérdidas o la ausencia de protocolos claros generan incertidumbre adicional.

Ensayos con alto riesgo en dominios específicos: Chahwan et al. (2019) presenta un alto riesgo de sesgo de desgaste por su elevada tasa de abandono sin manejo estadístico adecuado, y Hashemi-Mohammadabad et al. (2024) muestra alto riesgo de sesgo de rendimiento al utilizar un comparador sin placebo, rompiendo el cegamiento práctico.

CONCLUSIÓN

El uso de probióticos ha tenido resultados comprometedores en pacientes con enfermedades neuropsicológicas, específicamente con trastornos depresivos, ansiedad, estrés, deterioro cognitivo, insomnio, Enfermedad de Alzheimer entre otras, con un mejoramiento de estas cuando utilizamos multicepas de probióticos incluyendo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con dosis superiores a 1×10^9 UFC, con una duración de 8 semanas o más de la intervención diaria, puede ingerirse con alimentos o con agua, observándose una disminución de las escalas BDI y HAMD, así como biomarcadores de la inflamación.

En cuanto al riesgo de sesgo de los estudios analizados, la evidencia actual respalda el potencial de los psicobióticos como adyuvantes en depresión, ansiedad y deterioro cognitivo, pero la variabilidad metodológica obliga a interpretar los resultados con cautela. Los ensayos con protocolos registrados y procedimientos claramente descritos ofrecen mayor credibilidad, mientras que los estudios piloto o con información incompleta deben considerarse exploratorios. Para consolidar la validez clínica de los psicobióticos, se requieren ensayos de gran escala, multicéntricos y con transparencia metodológica completa.

Este estudio permitió sintetizar la información más reciente sobre el uso de psicobióticos y nos incita a la realización de estudios en la población adulta mayor debido a la comorbilidad de este grupo etario, resultaría prometedor su uso como nuevo tratamiento para lograr una homeostasis en el organismo y mejorar las patologías mentales.

Tabla 5.

Evaluación del riesgo de sesgo según los indicadores Cochrane para revisiones sistemáticas.

	Sesgo de Selección		Sesgo de rendimiento	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de información
	Generación de secuencia aleatorizada	Ocultación de la asignación	Cegamiento del personal y los participantes	Cegamiento de los evaluadores de resultados	Datos resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados
Baião et al. (2023)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Chahwan et al. (2019)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Poco claro
Rudzki et al. (2019)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Tian et al. (2022)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro
Schaub et al. (2022)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Asaoka et al. (2022)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Fei et al. (2023)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Shi et al. (2022)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Lan et al. (2023)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Hsu et al. (2023)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Hashemi-Mohammadabad et al. (2024)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro
Ho et al. (2021)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Karakula-Juchnowicz et al. (2019)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo
Kazemi et al. (2019)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro
Komorniak et al. (2023)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro	Poco claro
Moludi et al. (2019)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Lee et al. (2021)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Moludi et al. (2022)	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Morales-Torres et al. (2023)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro
Nikolova et al. (2023)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Estudio	Sesgo de Selección	Sesgo de rendimiento	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de información	
	Generación de secuencia aleatorizada	Ocultación de la asignación	Cegamiento del personal y los participantes	Cegamiento de los evaluadores de resultados	Datos resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados
Reininghaus et al. (2020)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo
Saccarello et al. (2020)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Shi et al. (2022)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro
Ullah et al. (2022)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro	Poco claro
Zhu et al. (2023)	Poco claro	Poco claro	Bajo riesgo	Poco claro	Poco claro	Poco claro

REFERENCIAS

- Agranyoni, O., Meninger-Mordechay, S., Uzan, A., Ziv, O., Salmon-Divon, M., Rodin, D., Raz, O., Koman, I., Koren, O., Pinhasov, A., & Navon-Venezia, S. (2021). Gut microbiota determines the social behavior of mice and induces metabolic and inflammatory changes in their adipose tissue. *npj biofilms and microbiomes*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00193-9>
- Alessi, M. & Bennett, M. (2020). Mental health is the health of the whole body: How psychoneuroimmunology & health psychology can inform & improve treatment. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 26(5), 1539–1547. <https://doi.org/10.1111/jep.13386>
- Almendros, L. (2021). Repositorio de Proyectos Fin de titulación de la Universidad Europea (Madrid). El eje microbiota-intestino-cerebro en la ansiedad [Tesis]. <http://hdl.handle.net/20.500.12880/812>
- Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., & Aghebati-Maleki, L. (2020). The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(7), 555-565. <https://doi.org/10.2174/138920102166200107113812>
- Armengol, M., Martínez, A., Martí, E., Valls, G., & Montañá, T. (2023). ¿Cómo influye la microbiota intestinal en nuestra salud mental?. Ceuic.Es. <https://ceuic.es/campus/MICROBIOTA.pdf>.
- Asaoka, D., Xiao, J., Takeda, T., Yanagisawa, N., Yamazaki, T., Matsubara, Y., Sugiyama, H., Endo, N., Higa, M., Kasanuki, K., Ichimiya, Y., Koido, S., Ohno, K., Bernier, F., Katsumata, N., Nagahara, A., Arai, H., Ohkusa, T. & Sato, N. (2022). Efecto del probiótico *Bifidobacterium breve* en la mejora de la función cognitiva y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas. *Revista de la enfermedad de Alzheimer: JAD*, 88(1), 75, 95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>.
- Baião, R., Capitão, P., Higgins, C., Browning, M., Harmer, J. & Burnet, J. (2023). La administración de probióticos multiespecie reduce la prominencia emocional y mejora el estado de ánimo en sujetos con depresión moderada: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Medicina psicológica*, 53(8), 3437–3447. <https://doi.org/10.1017/S003329172100550X>
- 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. Sentimientos intestinales: un ensayo aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo de probióticos para los síntomas depresivos - PubMed
- Fei, Y., Wang, R., Lu, J., Peng, S., Yang, S., Wang, Y., Zheng, K., Li, R., Lin, L., & Li, M. (2023). La intervención con probióticos beneficia múltiples comportamientos neuronales en adultos mayores con deterioro cognitivo leve. *Enfermería geriátrica*, 51, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.006>
- Hashemi-Mohammabad, N., Taghavi, S., Lambert, N., Moshtaghi, R., Bazarganipour, F. & Sharifi, M. (2024). Administración adyuvante de efectos probióticos sobre la función sexual en mujeres depresivas sometidas a tratamiento con ISRS: un ensayo controlado aleatorizado doble ciego. *BMC psiquiatría*, 24(1), 44. <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-023-05429-w>
- Ho, Y., Tsai, Y., Kuo, T. & Yang, C. (2021). Efectos de *Lactobacillus plantarum* PS128 sobre los síntomas depresivos y la calidad del sueño en insomnes autoinformados: un ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 13(8), 2820. <https://doi.org/10.3390/nu13082820>
- Hofmeister, M., Clement, F., Patten, S., Li, J., Dowsett, L., Farkas, B., Mastikhina, L., Egunsola, O., Diaz, R., Cooke, N. & Taylor, V. (2021). The effect of interventions targeting gut microbiota on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Mediacaal Association Journal OPEN*, 9(4), E1195-E1204. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200283>
27. Hsu, Y., Huang, Y., Tsai, S., Kuo, Y., Lin, J., Ho, H., Chen, J., Hsia, K. & Sun, Y. (2023). Eficacia de los suplementos probióticos sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro, los biomarcadores inflamatorios, el estrés oxidativo y la función cognitiva en pacientes con demencia de Alzheimer: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado activo de 12 semanas. *Nutrientes*, 16(1), 16. <https://doi.org/10.3390/nu16010016>
- Jimenez-Badilla, I. & Acuña-Amador, L. (2021). Evidencias clínicas del uso de moduladores de la microbiota intestinal para el tratamiento de trastornos mentales: una revisión bibliográfica sistemática. *Psiquiatría Biológica*, 28(2), 100315. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2021.100315>
- Karakula-Juchnowicz, H., Rog, J., Juchnowicz, D., Łoniewski, I., Skonieczna-Żydecka, K., Krukow, P., Futyma-Jedrzejewska, M. & Kaczmarczyk, M. (2019). The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition journal*, 18(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0475-x>

- Kazemi, A., Noorbala, A., Azam, K., Eskandari, M. & Djafarian, K. (2019). Efecto de los probióticos y prebióticos frente al placebo en los resultados psicológicos en pacientes con trastorno depresivo mayor: un ensayo clínico aleatorizado. *Nutrición clínica*, 38(2), 522-528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Komorniak, N., Kaczmarczyk, M., Łoniewski, I., Martynova-Van Kley, A., Nalian, A., Wroński, M., Kaseja, K., Kowalewski, B., Folwarski, M., & Stachowska, E. (2023). Análisis de la eficacia de la dieta y la intervención probiótica a corto plazo en los síntomas depresivos en pacientes después de la cirugía bariátrica: un estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 15(23), 4905. <https://doi.org/10.3390/nu15234905>
- Lan, Y., Lu, J., Qiao, G., Mao, X., Zhao, J., Wang, G., Tian, P. & Chen, W. (2023). *Bifidobacterium breve CCFM1025* mejora la calidad del sueño a través de la regulación de la actividad del eje HPA: un ensayo clínico aleatorizado. *Nutrientes*, 15(21), 4700. <https://doi.org/10.3390/nu15214700>
- Lee, H., Hong, J., Kim, J., Kim, D., Jang, S., Han, S. & Yoon, I. (2021). Efectos del probiótico NVP-1704 en la salud mental y el sueño en adultos sanos: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas. *Nutrientes*, 13(8), 2660. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13082660>
- MacQueen, G., Surette, M. & Moayyedi, P. (2017). The gut microbiota and psychiatric illness. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 42(2), 75-77. <https://doi.org/10.1503/jpn.170028>
- Marco, M. L., Sanders, M. E., Gänzle, M., Arrieta, M. C., Cotter, P. D., De Vuyst, L., Hill, C., Holzapfel, W., Lebeer, S., Merenstein, D., Reid, G., Wolfe, B. E. y Hutzins, R. (2021). Declaración de consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) sobre alimentos fermentados. *Reseñas de la naturaleza. Gastroenterología y Hepatología*, 18(3), 196-208. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>
- Moludi, J., Alizadeh, M., Mohammadzad, M. & Davari, M. (2019). El efecto de la suplementación con probióticos sobre los síntomas depresivos y la calidad de vida en pacientes después de un infarto de miocardio: resultados de un ensayo clínico preliminar doble ciego. *Medicina psicosomática*, 81(9), 770-777. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000749>
- Moludi, J., Khedmatgozar, H., Nachvak, S., Abdollahzad, H., Moradinazar, M. & Sadeghpour, A. (2022). Los efectos de la administración conjunta de probióticos y prebióticos sobre la inflamación crónica y los síntomas de depresión en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias: un ensayo clínico aleatorizado. *Neurociencia nutricional*, 25(8), 1659-1668. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1889451>
- Morales-Torres, R., Carrasco-Gubernatis, C., Grasso-Cladera, A., Cosmelli, D., Parada, F. & Palacios-García, I. (2023). Los efectos psicobióticos sobre la ansiedad están por los comportamientos de estilo de vida: un ensayo aleatorizado controlado con placebo en adultos sanos. *Nutrientes*, 15(7), 1706. <https://doi.org/10.3390/nu15071704>
- Nikolova, V., Cleare, A., Young, A. & Stone, J. (2023). Aceptabilidad, tolerabilidad y estimaciones de los efectos putativos del tratamiento de los probióticos como tratamiento adyuvante en pacientes con depresión: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA psychiatry*, 80(8), 842-847. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1817>
- 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/bmjnph-2019-000053>
- Organización Mundial de la Salud. (8 de junio de 2022). Trastornos mentales. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Organización Panamericana de la Salud (16 de octubre de 2023) Salud Mental. <https://www.paho.org/es/temas/salud-mental>
- Rea, K., Dinan, T. & Cryan, J. (2020). Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology*, 79(1), 50-62. <https://doi.org/10.1159/000504495>
- Reininghaus, E., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S., Fellendorf, F., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schögl, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V., Painold, A., Fitz, W., Wagner-Skacel, J., Brunnmayr, M., Rieger, A., ... Dalkner, N. (2020). PROVIT: Tratamiento probiótico suplementario y vitamina B7 en la depresión: un ensayo controlado aleatorizado. *Nutrientes*, 12(11), 3422. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Matus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenone 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>
- Saccarello, A., Montarsolo, P., Massardo, I., Picciotto, R., Pedemonte, A., Castagnaro, R., Brasesco, P. C., Guida, V., Picco, P., Fioravanti, P., Montisci, R., Schiavetti, I. & Vanelli, A. (2020). La administración oral de S-adenosilmetionina (SAMe) y *Lactobacillus plantarum* HEAL9 mejora los síntomas leves a moderados de la depresión: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Prim Care Companion Trastorno del sistema nervioso central*, 22(4), 19m02578. <https://doi.org/10.4088/PCC.19m02578>
- Schaub, A., Schneider, E., Vázquez-Castellanos, J., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A. & Lang, U. (2022). Efectos clínicos, microbianos intestinales y neurales de una terapia complementaria probiótica en pacientes deprimidos: un ensayo controlado aleatorizado. *Psiquiatría traslacional*, 12(1), 227. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Shi, S., Zhang, Q., Sang, Y., Ge, S., Wang, Q., Wang, R., & He, J. (2022). El probiótico *Bifidobacterium longum* BB68S mejora las funciones cognitivas en adultos mayores sanos: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 15(1), 51. <https://doi.org/10.3390/nu15010051>
- Smith, K., Greene, M. F., Babu, J. R., & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 24(12), 963-977. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1701220>
- Tao, H., Wang, L., Guo, J. & Guo, M. (2020). Research Progress on the Relationship between Intestinal Flora and Mental and Psychological Diseases. *Advances in microbiology*, 10(06), 295-305. <https://doi.org/10.4236/aim.2020.106021>
- Tian, P., Chen, Y., Zhu, H., Wang, L., Qian, X., Zou, R., Zhao, J., Zhang, H., Qian, L., Wang, Q., Wang, G. & Chen, W. (2022). *Bifidobacterium breve CCFM1025* attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, behavior, and immunity*, 100, 233-241. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.023>
- Ullah, H., Di Minno, A., Esposito, C., El-Seedi, H., Khalifa, S., Baldi, A., Greco, A., Santonastaso, S., Cioffi, V., Sperandeo, R., Sacchi, R. & Daglia, M. (2022). Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-

- moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 156, 113930. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930>
- Vaghef-Mehrabany, E., Asbaghi, O., Behrooz, M., Ranjbar, F., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2020). Can psychobiotics “mood”ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clinical Nutrition*, 39(5), 1395-1410. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.004>
- Zhu, R., Fang, Y., Li, H., Liu, Y., Wei, J., Zhang, S., Wang, L., Fan, R., Wang, L., Li, S. & Chen, T. (2023). El psicobiótico *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 alivia los síntomas de ansiedad, depresión e insomnio en la universidad a través de la modulación de la microbiota intestinal y su metabolismo. *Fronteras de la inmunología*, 14, 1158137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>