TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

EFICACIA DE LOS PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN EN ADULTOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Nombre del Tutor Clínico: Dr. Fernando Burguillo

Servicio del Tutor: Psiquiatría

Nombre del Tutor Metodológico: Ignacio Miguel Pardillo Gil

Nombre del Alumno: Paloma Moral García del Cerro

Hospital: Hospital Universitario Quironsalud Pozuelo, Madrid

04/05/26

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE 1

2. ABSTRACT AND KEYWORDS 1

3. INTRODUCCIÓN 2

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 4

Hipótesis 4

Objetivos 4

5. METODOLOGÍA 5

Diseño 5

Criterios de elegibilidad 5

Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección 6

Variables 6

Síntesis de datos 7

Aspectos éticos y legales 8

6. RESULTADOS 8

Descripción de los estudios seleccionados 8

Tabla de características de los estudios incluidos 8

Evaluación del riesgo de sesgo 14

Síntesis de datos 14

7. DISCUSIÓN 19

Resumen de los hallazgos principales 19

Comparación con la evidencia existente y análisis de discrepancias 21

Fortalezas y limitaciones del estudio 23

Implicaciones para la Práctica Clínica y la Investigación Futura 24

Conexión con el Desarrollo Sostenible (ODS) 24

8. CONCLUSIÓN 25

9. BIBLIOGRAFÍA 26

10. ANEXOS i

ANEXO I. Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de la IA i

ANEXO II. Diagrama de flujo ii

ANEXO III. Variables iii

ANEXO IV. Código para los estudios v
ANEXO V. Herramienta de evaluación de calidad metodológica JBI viii
ANEXO VI. Tratamiento adyuvante xi

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Diagrama de flujo (PRISMA) (21) ii

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 9
Tabla 2 14
Tabla 3 17
Tabla 4 17
Tabla 5 19
Tabla 6 iii
Tabla 7 v
Tabla 8 viii
Tabla 9 ix
Tabla 10 xi

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción. El trastorno de depresión mayor (TDM) presenta una alta prevalencia y tasas de recurrencia, lo que ha impulsado el interés por nuevas terapias. En particular, ligadas al eje microbiota-intestino-cerebro y el uso de psicobióticos.

Objetivos. Evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos en adultos con diagnóstico formal de Trastorno de Depresión Mayor (TDM) para la reducción de la sintomatología depresiva.

Metodología. Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), doble ciego y controlados con placebo, publicados entre 2015 y 2025 en las bases de datos PubMed, PsycINFO y Web of Science. El estudio analizó la reducción de la sintomatología depresiva en adultos con Trastorno de Depresión Mayor (TDM) tras una intervención con probióticos. Las variables principales fueron la variación de síntomas depresivos y la administración de probióticos; como variables secundarias se consideraron la dosis, tipo y número de cepas, tiempo de exposición, tratamiento farmacológico adyuvante, así como factores sociodemográficos (edad y sexo). Se llevó a cabo un análisis cualitativo de la evidencia científica recolectada.

Resultados. Se incluyeron 9 estudios (n = 568) que mostraron una **tendencia favorable**: 5 ensayos reportaron beneficios significativos, 2 obtuvieron resultados parciales (resultados métrico y tiempo dependientes) y 2 no presentaron reducción de síntomas. La eficacia fue notable a corto plazo (4 semanas), especialmente con la cepa *Pediococcus acidilactici*, que demostró una reducción de los síntomas en todos los ensayos donde fue evaluada.

Conclusiones. Los probióticos pueden ser una intervención eficaz en el TDM, tanto en monoterapia como en adyuvancia, pero la generalización de los resultados se encuentra limitada por la heterogeneidad de los estudios y requiere futuras investigaciones para estandarizar dosis y cepas específicas.

Palabras clave: Trastorno de Depresión Mayor (TDM), probióticos/psicobióticos, eje microbiota-intestino-cerebro, revisión sistemática.

2. ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction. Major depressive disorder (MDD) presents a high prevalence and recurrence rates, which has fuelled interest in new therapies, particularly those linked to the microbiota-gut-brain axis and the use of psychobiotics.

Objectives. To evaluate the efficacy of probiotic supplementation in reducing depressive symptoms in adults with a formal diagnosis of MDD.

Methodology. A systematic review of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials (RCTs) published between 2015 and 2025 was conducted using PubMed, PsycINFO, and Web of Science databases. The study analysed the reduction of depressive symptoms in adults with Major Depressive Disorder (MDD) following probiotic intervention. Primary variables included the variation in depressive symptomatology and probiotic administration. Secondary variables encompassed dosage, strain type and number, exposure time, adjuvant pharmacological treatment, and sociodemographic factors (age and sex). A qualitative analysis of the collected evidence was performed.

Results. Nine studies were included (n = 568), showing a **favourable trend**: 5 trials reported significant benefits, 2 obtained partial results (metric- and time-dependent), and 2 showed no reduction in symptoms. Efficacy was notable in the short term (4 weeks), particularly with the Pediococcus acidilactici strain, which demonstrated a reduction of symptoms in all trials where it was evaluated.

Conclusions. Probiotics may serve as an effective intervention for MDD, either as monotherapy or as an adjunctive treatment. However, generalization of these findings is limited, and there is a need for further research to standardize specific dosages and strains.

Keywords: Major Depressive Disorder (MDD), probiotics/psychobiotics, gut-brain axis, systematic review.

3. INTRODUCCIÓN

El trastorno de depresión mayor (TDM), comúnmente conocido como depresión, se encuentra definido por el *Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5) dentro de los trastornos depresivos. Se caracteriza por la presencia de al menos cinco síntomas durante un período mínimo de dos semanas, incluyendo obligatoriamente el estado de ánimo deprimido y/o anhedonia, afectando la funcionalidad a nivel físico, social, laboral y personal (1,2). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), casi el 6% de la población mundial adulta padece depresión, lo que supone más de 300 millones de personas (3). Además, representa la principal causa mundial de discapacidad y una de las primeras causas de utilización de recursos sanitarios (4). Las personas con depresión presentan un mayor riesgo de suicidio, especialmente en los casos graves (donde el riesgo puede llegar a ser hasta 20 veces mayor), lo que la convierte en una enfermedad no solo común sino de alto riesgo de mortalidad y gran relevancia clínica (1).

El objetivo de los tratamientos actuales es reducir los síntomas, recuperar la funcionalidad y prevenir las recaídas; mediante un abordaje escalonado que combina el uso de diferentes intervenciones biopsicosociales, siendo la psicoterapia y el tratamiento farmacológico los pilares fundamentales (1). No obstante, una proporción significativa de pacientes no alcanza la remisión, y aquellos que lo hacen presentan altas tasas de recurrencia (50%), aumentando el riesgo con cada episodio subsecuente y pudiendo evolucionar hacia formas crónicas (4). Estas limitaciones, junto con el aumento de la prescripción de antidepresivos y los problemas asociados a la polifarmacia, han favorecido el interés por intervenciones no farmacológicas (5).

En este contexto, en los últimos años se ha investigado la existencia del eje microbiota-intestino-cerebro (MGB axis), que establece una comunicación bidireccional entre estos sistemas a través de mecanismos neurales, inmunológicos y endocrinos (6) . Los pacientes con TDM presentan alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal (disbiosis), caracterizadas por una menor diversidad, con reducción de cepas beneficiosas y aumento de especies proinflamatorias (6,7). Aunque existe una asociación consistente entre depresión y disbiosis, no se ha establecido una relación causal clara (8,9). No obstante, estudios experimentales han mostrado que el fenotipo depresivo puede ser transferido mediante trasplante fecal, lo que sugiere un posible papel en la fisiopatología (10,11).

La disbiosis se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que favorece el paso a la circulación sistémica de componentes y metabolitos microbianos. Estos pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), produciendo neuroinflamación, estrés oxidativo y alteraciones en neurotransmisores como la serotonina (7). El aumento de citocinas proinflamatorias junto con la pérdida de factores reguladores, provocan una hiperestimulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) elevando los niveles de cortisol y perpetuando la inflamación (7). Asimismo, se ha descrito una interacción bidireccional entre microbiota y tratamiento antidepresivo, pudiendo esta modular tanto su eficacia como su toxicidad (8).

A partir de estos hallazgos, ha surgido el interés por el uso de probióticos (psicobióticos) como potencial intervención terapéutica en el TDM (12). Sin embargo, la evidencia disponible es inconsistente.

Existe en la literatura controversia en cuanto a la eficacia de los probióticos. Mientras algunos metaanálisis reportan efectos moderados a grandes en la reducción de síntomas depresivos, otros encuentran efectos pequeños o no significativos (13–16). Esta heterogeneidad puede explicarse por la variabilidad en las poblaciones estudiadas, las intervenciones empleadas y las medidas de resultado utilizadas (5). Además, muchas revisiones combinan probióticos con otros suplementos, lo que dificulta aislar su efecto específico (17–20) , y utilizan muestras heterogéneas que incluyen tanto población clínica como no clínica (14). Esta heterogeneidad extrema en tamaños de efecto ($I^2 > 96\%$)

dificulta la interpretación clínica y la toma de decisiones basada en evidencia, especialmente cuando los estudios incluyen poblaciones no psiquiátricas o mezclan múltiples intervenciones (16).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática para examinar la eficacia de los probióticos en adultos con TDM diagnosticado según la DSM-5 o DSM-IV, con o sin tratamiento farmacológico adyuvante, en comparación con placebo mediante ensayos clínicos aleatorizados. Este estudio se relaciona además con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), especialmente el tercero, que promueve la salud mental y el bienestar.

Debido al limitado número de ensayos clínicos que evalúan los probióticos como intervención aislada en TDM diagnosticado formalmente, se incluyen también aquellos estudios en los que se administran en combinación con otros suplementos. Esto permitirá realizar una síntesis estratificada de los resultados y explorar de forma descriptiva posibles diferencias entre probióticos administrados como monoterapia y en combinación con otros suplementos.

El outcome primario será la reducción de síntomas depresivos medidos mediante escalas validadas, considerando la significancia estadística y, en medida de lo posible según los datos reportados por los estudios, la diferencia mínima clínicamente importante.

Como objetivos secundarios se explorarán el impacto de las distintas cepas probióticas, la duración de la intervención y la coadministración de otros suplementos sobre los resultados clínicos.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El uso de probióticos se asocia a una reducción de los síntomas depresivos en pacientes con TDM.

Objetivos

El objetivo principal es examinar la evidencia existente sobre la eficacia de los probióticos (considerando tanto su uso aislado como en combinación con otros suplementos) en la reducción de síntomas depresivos en adultos con TDM.

Los objetivos secundarios consisten en:

- Explorar el impacto de la coadministración de otros suplementos sobre los efectos de los probióticos en los síntomas depresivos.
- Conocer si existe evidencia de una relación entre el tiempo de exposición al tratamiento y la reducción de síntomas

- Conocer si la dosis, el tipo de cepa y el número de cepas administradas están asociadas a variaciones en los síntomas depresivos
- Conocer si el tratamiento farmacológico antidepresivo adyuvante está asociado a variaciones en los síntomas depresivos
- Describir las características sociodemográficas de las poblaciones incluidas en los ensayos (sexo, edad)
- Evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos mediante una herramienta de sesgo

5. METODOLOGÍA

Diseño

Revisión sistemática de la literatura basada en las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (21).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

La población consistió en adultos ≥18 años con TDM según criterios DSM-5 o DSM-IV, cuya intervención consistía en el uso de probióticos con/sin tratamiento farmacológico adyuvante comparados con placebo. En estos se evaluó la eficacia del tratamiento probiótico, definida como una disminución de síntomas depresivos en el grupo intervención respecto al del grupo placebo que fuera estadísticamente significativa. Los síntomas depresivos debían ser medidos mediante escalas validadas: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Inventario de Depresión de Beck (BDI o BDI-II), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)…

Los estudios elegidos fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de doble ciego controlado con placebo, publicados entre 2015 y 2025, en inglés y español.

Criterios de exclusión

Se excluyeron con el fin de garantizar la calidad metodológica de los estudios incluidos:

- ensayos con pacientes con comorbilidades de enfermedades psiquiátricas (trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo…) o intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa…)
- la literatura gris, incluyendo tesis, comunicaciones a congresos, informes técnicos y otros documentos no publicados o no sometidos a revisión por pares
- aquellos a los que no se podía acceder al texto completo, con datos incompletos, no publicados o cuyos contenidos principales estaban duplicados

- estudios con alta tasa de pérdida de seguimiento (>20%), sesgos importantes, con resultados no publicados en revistas revisadas por pares
- revisiones sistemáticas y metaanálisis

Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se emplearon tres bases de datos: PsycINFO, Web of Science y PubMed/Medline. Para la búsqueda se seleccionaron los conceptos “Probiotics/psychobiotics” y “Depression/major depressive disorder/MDD” para cubrir todos los artículos relacionados con los efectos de los probióticos sobre la depresión en humanos y fueron revisados por una única investigadora. Además, se combinaron términos controlados MeSH/DE con términos libres, para incluir tanto artículos indexados como aquellos recientes o con sinónimos no indexados. La sintaxis se adaptó a cada base de datos y se emplearon sinónimos y variantes de los términos para maximizar la sensibilidad de la búsqueda y evitar la omisión de artículos relevantes.

- PsycINFO: se emplearon términos extraídos del Thesaurus y términos libres
    - (DE "Probiotics" OR Probiotic* OR psychobiotic*) AND (DE "Major Depression" OR DE "Depressive Disorders" OR depression OR MDD)
- Web of Science: se emplearon palabras clave en el campo Topic (TS)
    - TS=(probiotics OR psychobiotic*) AND TS=("major depressive disorder" OR depression OR MDD) AND TS=(clinical trial)
- PubMed/Medline: se combinó vocabulario MeSH con términos libres
    - ("Probiotics"[MeSH] OR probiotics OR (psychobiotic OR psychobiotics)) AND ("Depressive Disorder, Major"[MeSH] OR "Depression"[MeSH] OR depression OR MDD)

Se realizó del 26/03/26 al 31/03/26. Se aplicaron los filtros de fechas 2015-2025 (ambos inclusive), ensayos clínicos, enlace a texto completo y el idioma español/inglés. Tras esto se obtuvieron **289** resultados. Con estos resultados se hicieron tres cribados más por título, resumen y texto completo, obteniéndose 13 ensayos clínicos. No obstante, tras eliminar 4 registros duplicados detectados en las bases de datos, la muestra final de la revisión quedó constituida por **9** estudios. Este proceso se encuentra más detallado en el apartado de resultados y *Anexo II, Ilustración 1*.

Variables

Las variables principales analizadas fueron la variación de la sintomatología depresiva, de naturaleza cuantitativa y medida a través de escalas clínicas validadas, y la administración de probióticos, de carácter cualitativo.

Respecto a las variables secundarias:

- De la intervención: se consideraron de forma cuantitativa el número de cepas, la dosis total diaria (en Unidades Formadoras de Colonias, UFC) y el tiempo de exposición, mientras que las cepas específicas se trataron como una variable cualitativa.
- De control: se incluyeron como variables cualitativas el tratamiento farmacológico antidepresivo adyuvante y el uso de suplementos adyuvantes
- Sociodemográficas: edad y número de participantes, ambas cuantitativas, y el sexo, de carácter cualitativo.

Un resultado favorable fue definido como una **diferencia estadísticamente significativa (p <0.05)** en la reducción de los síntomas depresivos entre el grupo intervención y el grupo placebo. Además, se examinaron los datos de relevancia clínica en aquellos ensayos en los que se reportaban, permitiendo así una interpretación más exhaustiva de la magnitud del efecto terapéutico observado. Se interpretaron siguiendo los umbrales propuestos por Cohen:

- d de Cohen y Standardized Effect Size (SES): 0,2 como efecto pequeño, 0,5 como efecto moderado y 0,8 como efecto grande.
- Eta cuadrado parcial (ηp^2): Se consideró un valor de 0,01 como efecto pequeño, 0,06 como efecto moderado y valores iguales o superiores a 0,14 como un efecto grande.

Las variables se encuentran recogidas en mayor detalle en la tabla del *Anexo III*.

Síntesis de datos

Los datos fueron plasmados en una tabla que recogía la información básica de los artículos incluidos —autor, lugar, fecha de publicación, tipo de ensayo, características de la población, intervención y resultados— para posteriormente realizar una **síntesis temática** cualitativa (22), comparando y agrupando los hallazgos con el apoyo de tablas. Para evaluar el objetivo principal, los estudios se categorizaron en tres grupos según mostraran una reducción de síntomas depresivos, ausencia de esta o resultados heterogéneos; paralelamente, para los objetivos secundarios, se realizó un análisis descriptivo para identificar patrones en variables como la duración del tratamiento, las características de la intervención probiótica, el uso de fármacos antidepresivos y los factores sociodemográficos. Asimismo, la calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante la escala del Joanna Briggs Institute (JBI) para determinar la fiabilidad de la evidencia (23), descartándose la realización de un análisis cuantitativo debido a la elevada heterogeneidad en los diseños, poblaciones, cepas, dosis y escalas clínicas empleadas, lo que impedía una combinación estadística válida de los resultados.

Aspectos éticos y legales

El presente trabajo es de autoría original y se ha realizado respetando la propiedad intelectual de todas las fuentes utilizadas, las cuales han sido obtenidas de bases de datos académicas y artículos científicos debidamente citados en la bibliografía. Al tratarse de una revisión sistemática basada exclusivamente en información de acceso público, no se han procesado datos personales ni confidenciales, garantizando así el anonimato de los sujetos de los estudios originales. Finalmente, la autora declara la ausencia de conflictos de intereses y de financiación externa, habiendo asumido íntegramente todos los gastos derivados de la investigación y los recursos necesarios para su desarrollo.

6. RESULTADOS

Descripción de los estudios seleccionados

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed (incluyendo Medline), PsycINFO y Web of Science. Se emplearon términos de búsqueda consistentes en cada motor, adaptados mediante el uso de vocabularios controlados como MeSH y Thesaurus. El proceso de selección se realizó de forma sistemática mediante el cribado progresivo de título, resumen y texto completo; indicado en el diagrama de flujo (*Ilustración 1, Anexo II*). Tras la eliminación de duplicados, se consolidó una muestra final de **9** estudios incluidos para el análisis.

Tabla de características de los estudios incluidos

A continuación, se adjunta la tabla de las características de los estudios incluidos *(Tabla 1).* Para leer código de estudios consultar *Anexo IV.*

Tabla 1

Características de los estudios

Estudio	Tipo de ensayo clínico	Tamaño y características de la población	Intervención					Resultados (medidos por escalas validadas)
			N.º de cepas	Cepa(s)	Dosis total diaria	Tiempo de exposición	Tratamientos coadyuvantes	
A	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**50 participantes** con diagnóstico de TDM y puntuación en HAMD-17 >13 49 recibieron la intervención y fueron incluidos en el ITT 39 (80%) mujeres Edad media de 31.7 años (DE 9.8) **24** recibieron probiótico y **25** placebo, la principal diferencia entre los grupos era que en el que recibió probiótico 7 de los 24 eran asiáticos y en el otro no había de etnia asiática **Atrición 8%:** 1 del grupo probiótico y 3 del placebo	14	**Bio-Kult Advanced:** *Bacillus subtilis* *Bifidobacterium bifidum* *Bifidobacterium breve* *Bifidobacterium infantis* *Bifidobacterium longum* *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* *Lactobacillus casei* *Lactobacillus plantarum* *Lactobacillus rhamnosus* *Lactobacillus helveticus* *Lactobacillus salivarius* *Lactococcus lactis* *Streptococcus thermophilus*	**8x10 ^9** unidades formadoras de colonias (**UFC**) 2x10 ^9 UFC/cápsula x 4 cápsulas/día	**8 semanas**, evaluación semanas 0,4,8	En tratamiento antidepresivo estable (mín. 6 semanas previas) mantenido durante la intervención. El 92% recibía ISRS	**Disminución de síntomas depresivos** mayor en el grupo que recibió tratamiento probiótico. **<u>Semana 4</u>:** ***HAMD-17*** Probiótico: 11.00 (DE 5.13) vs Placebo: 14.04 (DE 3.70); **p=0.04,** SES: 0.70 → estadísticamente significativo ***IDS-SR:*** Probiótico: 30.17 (DE 11.98) vs Placebo: 33.82 (DE 9.26); **p=0.09,** SES: 0.49 → NO estadísticamente significativo **<u>Semana 8</u>:** ***HAMD-17*** Probiótico: 8.83 (DE 4.28) vs Placebo: 11.09 (DE 3.22), **p=0.19** → NO estadísticamente significativo ***IDS-SR:*** Probiótico: 25.04 (DE 11.68) vs Placebo: 29.64 (DE 9.31), **p=0.04**, SES 0.64 → estadísticamente significativo
B	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**108 participantes,** con diagnóstico de TDM y síntomas gastrointestinales (GI) y de ansiedad. Puntuación HAMD-17 >13**.** **88** completaron el estudio	4	**Polvos probióticos** *Lacticaseibacillus paracasei* *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* *Bifidobacterium bifidum*	<u>Polvos probióticos</u>**:** **1x 10^11 UFC** 50 billones UFC/2g x 2 sachets día	56 días: evaluación semanas 0, 2 y 8	NO tomaban tratamiento antidepresivo farmacológico Administración de prebiótico a ambos grupos: *Morinda*	**No hubo efectos significativos del probiótico frente al placebo.** ***HAMD-17*:** no cambios significativos, aunque se observó una disminución en la dimensión de insomnio. Pero

Tabla 1

Características de los estudios

		54 grupo intervención (MOO + probióticos) y 54 placebo (MOO) **Edad media** 33.30 ± 10.22 **67.6% de mujeres** 65.7% estaban experimentando su primer episodio de TDM		*Lactiplantibacillus plantarum*			*officinalis* (MOO): 0.3 gramos/cápsula (2 cápsulas/día)	no se objetivó eficacia en semana 8.
C	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**40** participantes (20/20) con TDM, de los cuales **28 (13 placebo/15 intervención)** completaron el estudio **Edad media** 48.08 (DE 18.61) en placebo y 38.87 (DE 17.62) en intervención **76.92% mujeres** en placebo vs 66.67% en intervención	3	**Multiprobiótico** *B. breve* *B. longum* *P. acidilactici*	**24x10^9 UFC** 4 x 10^9 UFC/g en proporción 1:1:1 (un sobre de 2g/día)	**4 semanas** (evaluaciones en semanas 0 y 4)	En tratamiento **antidepresivo estable** 69.23% en placebo 73.33% en intervención	**Disminución significativa** de los síntomas depresivos en el grupo de intervención frente al placebo ***HAMDS*** Reducción en ambos grupos, con una reducción mayor en el grupo intervención: d = 0.553, **P <.001** → estadísticamente significativo ***MADRS*** Reducción en ambos grupos, en mayor medida en el grupo de intervención: d = 0.319, **P =.003** → estadísticamente significativo ***BPRS*** Reducción únicamente en el grupo intervención: d = 0.473, **P <.001** → estadísticamente significativo
D	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**40** participantes (20/20) con TDM y síndrome de intestino irritable (SII), 20-65 años. **Todos completaron** el estudio (n=40) Edad media global: **34.2 años (DE 9.4)**	1	*Bacillus coagulans*	**2 x 10^9 UFC/día** (una pastilla diaria)	90 días (13 semanas)	NO tomaban tratamiento antidepresivo farmacológico	**Disminución significativa** de los síntomas depresivos en el grupo de probióticos frente al placebo ***HAM-D*** puntuación final grupo intervención 5.9 ± 4.88, **p ≤**

Tabla 1

Características de los estudios

		55% mujeres (22 de 40) **HAMD-17 18.9** (DE 3.3)						**0.001** → estadísticamente significativo ***MADRS*** puntuación final grupo intervención 6.0 ± 5.79, **p ≤ 0.001** → estadísticamente significativo ***CES-D*** puntuación final grupo intervención 8.0 ± 6.17, **p ≤ 0.001** → estadísticamente significativo
E	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**50 participantes** (25/25) con TDM de 18-65 años. **Todos completaron** el estudio (n=50). Edad media: 36.80 ± 9.64 en intervención vs 34.68 ± 9.14 en placebo **65% mujeres** (26 de 40). **HDRS-24 >14** Primer episodio de TDM, NO habían recibido tratamiento antidepresivo (tanto farmacológico como psicoterapia) en los últimos 2 meses ("washout period")	2	*Lactobacillus helveticus* *Bifidobacterium longum*	**3 × 10^9 UFC/g** **3 × 10^9 CFU/g** **6x10^9 UFC/día**	8 semanas, evaluación semana 0 y 8	Todos recibían fluoxetina 20 mg/día con introducción gradual (10 mg/2 días los primeros 10 días) Ninguno recibió psicoterapia durante el estudio	**Disminución significativa** mayor en el grupo probiótico ***HDRS-24*** **Grupo Probiótico**: 24 (IQR: 22–27) → 7 (IQR: 4–10) → **p < 0.001** **Grupo Placebo**: 21 (IQR: 19–28) → 11 (IQR: 8–19) → Valor **p < 0.01** Diferencia de reducción en síntomas depresivos en grupo intervención **estadísticamente significativa respecto a placebo, p < 0.001**
F	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**71 participantes** (36 intervención/ 35 placebo) con TDM y de 18-65 años. Solo **55 completaron** el estudio (27 probiótico / 28 placebo) y se incluyeron en el análisis final. Edad media: 27.30 (6.94) en intervención vs 31.29 (11.29) en placebo	1	*Pediococcus acidilactici*	**1 x 10^9 UFC/día** (un sobre de 2g al día)	30 días	En tratamiento **antidepresivo estable**	**Disminución significativa** de los síntomas depresivos. ***HAMD*** Interacción grupo x tiempo: ($F(1,53) = 6.676$, **P = 0.013**, $\eta p^2 = 0.112$) → estadísticamente significativa

Tabla 1

Características de los estudios

		Sexo (H/M): 10/17 intervención vs 11/17 placebo **SHAPS >2** Nacionalidad china						Reducción de puntuación en ambos grupos, con diferencia entre ambos de (F (1,53) = 2.813, P = 0.099, ηp² = 0.050) → **NO** estadísticamente significativa ***TEPS*** Interacción grupo x tiempo (F (1,53) = 4.371**, P = 0.041**, ηp² = 0.076) Reducción de síntomas solo en grupo intervención: (F (1,53) = 11.847, **P = 0.001**, ηp² = 0.183) → estadísticamente significativa, aunque la diferencia de reducción entre grupos NO fue estadísticamente significativa (P = 0.216)
G	Ensayo clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo	**75 participantes evaluables** (ITT modificado) con diagnóstico de TDM, de 18-85 años. 41 intervención vs 34 placebo Género: 52 **mujeres (69.3%).** Edad media: **41.7 años.** **MADRS-M ≥ 18 y** Clinical Global Impression ≥ 3 Criterios adicionales de enriquecimiento: **BMI ≥ 25 kg/m 2** e inflamación de bajo grado **CRP ≥ 1 mg/L**	2	*Limosilactobacillus reuteri* *L. reuteri*	**2 x 10^8 UFC** (una pastilla/día)	**8 semanas** (evaluaciones en semanas 0 y 8)	En tratamiento estable con medicación antidepresiva o terapia cognitivo-conductual (TCC) > 4 semanas	**No hubo efectos significativos del probiótico frente al placebo en los resultados primarios** (escala MADRS-M, PHQ-9 para síntomas de depresión inflamatoria, DARS, ISI y FSS).
H	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**120 adultos** con diagnóstico actual de **TDM**	3	*Lactobacillus acidophilus* *Bifidobacterium bifidum* *Streptococcus thermophilus*	**8 x 10^10 UFC totales**	**8 semanas** de tratamiento, seguido de un periodo de seguimiento	En tratamiento **antidepresivo estable** (principalmente	**Disminución significativa a corto plazo.**

Tabla 1

Características de los estudios

		Asignación: 58 al grupo de intervención y 62 al de placebo. Edad media: 35.76 (12.95) placebo vs 40.58 (13.39) intervención Sexo (H/M): 20/41 placebo vs 17/40 intervención. **Diferencias basales:** El grupo de intervención era significativamente mayor en edad, con un inicio de TDM más tardío, mayor consumo de cafeína y mayor número de condiciones psiquiátricas previas a episodio actual.			(2x10^10 UFC/cápsula) + Orotato de Magnesio (1600 mg x 4) + Coenzima Q10 (150 mg x 4). **Dosis:** Cuatro cápsulas diarias (dos por la mañana y dos por la noche) con comida.	(washout) de **8 semanas** adicionales (semana 16). Evaluación semanas 0, 4, 8 y 16.	ISRS o IRSN) o sin medicación.	**Semana 4:** Reducción en la frecuencia de diagnóstico de TDM (DSM-V) y en síntomas depresivos (BDI-II) **Semana 8:** El efecto fue significativo en la reducción del diagnóstico de TDM, pero no en la escala continua BDI-II (p=0.053). **Semana 16:** la diferencia significativa en el diagnostico TDM no se mantuvo en el seguimiento
I	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	**39 adultos** con diagnóstico de **TDM** **Asignación:** 19 grupo placebo y 20 intervención **Puntuación HADS >11** **Edad media:** 37.40 ± 14.31 intervención vs 41.79 ± 17.81 placebo **Sexo (H/M):** 7/13 intervención vs 5/14 placebo Nacionalidad china, etnia Han	1	*Pediococcus acidilactici*	**≥ 10^9 UFC/sachet** (1 sachet diario de polvo liofilizado)	4 semanas	En tratamiento con su medicación antidepresiva habitual	**Disminución significativa:** Reducción de las puntuaciones de depresión y ansiedad en la escala HADS frente al placebo (**P < 0.001**).

Nota. **HAM-D/HAMDS**: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. **HAMD-17**: HAM-D de 17 ítems. **MADRS/MADRS-M**: Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg. **CES-D:** Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. **BPRS**: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica. **HDRS-24/HAM-D 24**: HAM-D de 24 ítems. **TEPS**: Escala de Experiencia Temporal del Placer. **DARS**: Dimensional Anhedonia Rating Scale. **ISI**: Insomnia Severity Index. **FSS**: Fatigue Severity Scale. **BDI-II**: Inventario de Depresión de Beck-Segunda Edición. **HADS**: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

Evaluación del riesgo de sesgo

Fueron evaluados mediante la escala de evaluación crítica JBI (*Anexo V*) y los resultados se incluyeron en la Tabla 2 (para consultar la evaluación de cada ítem acudir a *Anexo V*).

Tabla 2
Riesgo de sesgo

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Bajo		x		x					x
Bajo-moderado	x		x		x	x	x	x	

Nota. Amarillo: bajo-moderado. Verde: bajo.

A partir de los resultados obtenidos, se pudo afirmar que los estudios incluidos presentaban, en términos generales, una elevada calidad metodológica. Sin embargo, cabe destacar que los estudios C, E, F y G no cumplían con el criterio Q11 de la escala JBI, correspondiente al análisis por Intención de Tratar (ITT).

Esta omisión supone una limitación metodológica relevante, ya que el análisis se limita a los participantes que completaron el protocolo, excluyendo a aquellos que abandonaron la intervención. Esta práctica puede introducir un sesgo de selección y derivar en una sobreestimación del efecto real de los probióticos, al no contabilizar las pérdidas de seguimiento que podrían deberse a la falta de eficacia o a la intolerancia al tratamiento. Asimismo, el uso de muestras finales más reducidas compromete la potencia estadística de dichos ensayos.

Por otro lado, los estudios A y H cumplían parcialmente el criterio Q3, ya que los grupos de intervención presentaban algunas diferencias respecto al placebo. En el estudio A todos los participantes asiáticos fueron alocados al grupo de intervención (7 de 24), introduciendo un posible sesgo de etnia. Asimismo, las principales diferencias en el estudio H eran que la media de edad del grupo de intervención era significativamente mayor que en el placebo (40.58 vs 35.76 años), su TDM había sido de inicio más tardío (21.88 vs 17.60 años), tenían un menor número de condiciones psicológicas pasadas (0.47 vs 0.89) y consumían una mayor cantidad de cafeína.

Estas diferencias condicionan un mayor sesgo de confusión (se desconoce cuánto del resultado se debe a la intervención y cuanto a las diferencias entre ambos grupos), limitación de la validez interna por fallo en la aleatorización, posible sesgo de selección indirecto y limitaciones en el análisis estadístico y en la generalización/validez externa.

Síntesis de datos

De forma global, la mayoría de los ensayos clínicos analizados reportaron una mejoría estadísticamente significativa en la sintomatología depresiva de los pacientes tratados con probióticos en comparación con el grupo placebo. No obstante, se observaron discrepancias en la consistencia de estos resultados en cuatro de los estudios incluidos:

- **Estudio A**: La respuesta al tratamiento fue dependiente de la escala y el tiempo de evaluación. Aunque se registró una reducción significativa en la sintomatología según la escala HAMD-17 en la semana 4, dicho efecto no se mantuvo en la semana 8 para esta métrica. Sin embargo, al finalizar el estudio (semana 8), la escala de autoinforme IDS-SR sí reflejó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de intervención.
- **Estudio B:** Al término del seguimiento (semana 8), no se objetivaron diferencias significativas entre el grupo de intervención (combinación de prebiótico MOO y probióticos) y el grupo placebo (MOO) en la puntuación total de la escala HAMD-17, a pesar de observarse una leve mejoría aislada en la dimensión del insomnio.
- **Estudio F:** Se registró una reducción estadísticamente significativa de la sintomatología intragrupo en las escalas HAMD (P = 0,013) y TEPS (P = 0,001) para el brazo de intervención. Sin embargo, la diferencia en la magnitud de dicha reducción entre el grupo probiótico y el placebo no alcanzó la significación estadística al final del estudio (P = 0,099 para HAMD y P = 0,216 para TEPS). Paralelamente, se observó una interacción grupo × tiempo significativa en ambas métricas (P = 0,013 y P = 0,041 respectivamente).
- **Estudio G:** Este ensayo no mostró beneficios significativos en ninguna de las variables de resultado primarias. Tras 8 semanas de tratamiento con *L. reuteri*, no se detectaron reducciones en las escalas MADRS, ISI, FSS, ni cambios en el diagnóstico clínico de "depresión inflamatoria" en comparación con el placebo.
- **Estudio H**: Se observó una eficacia notable pero transitoria. El tratamiento se asoció a una reducción significativa en la frecuencia del diagnóstico de TDM en las semanas 4 y 8, así como en la escala BDI-II en la semana 4. Sin embargo, la mejora en la escala continua BDI-II no fue significativa en la semana 8, y tras un periodo de lavado (washout) en la semana 16, ninguno de los efectos beneficiosos se mantuvo.

Respecto a la magnitud del efecto en los estudios que reportaron datos de relevancia clínica, se observaron los siguientes hallazgos:

- **Estudio A:** Reportó un tamaño del efecto moderado-fuerte en la semana 4 para la escala HAMD-17 (SES = 0,70) y un efecto moderado en la semana 8 para la escala IDS-SR (SES = 0,64).
- **Estudio C:** Presentó efectos moderados en las escalas BPRS (d = 0,473) y HAMDS (d = 0,553), mientras que en la escala MADRS el efecto fue pequeño-moderado (d = 0,319).
- **Estudio F:** Mostró una interacción grupo × tiempo de magnitud moderada-grande en la escala HAMD ($\eta p^2 = 0,112$) y moderada en la escala TEPS ($\eta p^2 = 0,076$). Destaca especialmente la magnitud del efecto en la reducción de síntomas intragrupo para la escala TEPS, calificada como muy grande ($\eta p^2 = 0,183$).

En la mayoría de las investigaciones analizadas, la intervención consistió en el uso de una o más cepas probióticas como tratamiento adyuvante a la terapia farmacológica habitual o a la terapia cognitivo-conductual (como en el caso del estudio G). Sin embargo, tres estudios presentaron condiciones diferenciales:

- **Estudio B:** Los pacientes no utilizaban fármacos convencionales, sino que ambos grupos recibían **MOO** (prebiótico con propiedades antidepresivas documentadas). Al compararlos, la adición del probiótico no demostró ser superior al tratamiento con prebióticos por sí solo.

- **Estudio D:** Los participantes no contaban con un tratamiento de base previo. En este escenario, el probiótico fue la única intervención, logrando una disminución significativa de la sintomatología en las tres escalas evaluadas. Este hallazgo es relevante, ya que los beneficios observados podrían atribuirse exclusivamente al probiótico.
- **Estudio H:** Fue el único en combinar la intervención de tres cepas bacterianas con **magnesio y coenzima Q**. Si bien se observó una mejora inicial en los síntomas y en el diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM), este efecto no se mantuvo a largo plazo.

La duración de las intervenciones varió entre los estudios analizados, observándose los siguientes resultados según el periodo de tratamiento:

- **8 semanas (Estudios A, B, E, G, H):** Fue el periodo más frecuente, aunque con resultados heterogéneos. El estudio **E** mostró resultados positivos; los estudios **A** y **H** presentaron hallazgos heterogéneos, mientras que en **G** y **B** los resultados fueron negativos.
- **4 semanas (Estudios C, F, I):** En todos los casos (C, F e I) se observó una **disminución significativa** de la sintomatología en este periodo de tiempo.
- **13 semanas / 90 días (Estudio D):** Esta intervención a largo plazo también reportó una **disminución significativa** de los síntomas depresivos.

Número de cepas y dosificación

El análisis de la composición y la carga microbiana de las intervenciones reveló patrones variados en cuanto a su eficacia clínica:

- **Número de cepas:** Los estudios que emplearon una **única cepa** (D, F e I) reportaron reducciones estadísticamente significativas. En contraste, el uso de múltiples cepas no garantizó mejores resultados: el estudio **C** (3 cepas) fue exitoso, pero el **B** (4 cepas) no logró una reducción significativa y el **A** (14 cepas) arrojó resultados heterogéneos.
- **Dosis de la intervención:** No se observó una relación lineal directa entre una mayor dosis (UFC/día) y resultados favorables.

Tabla 3
Dosis intervención

Dosis (UFC/día, ordenado de menor a mayor)	Estudio	Reducción de síntomas depresivos
2 x 10^8	G	No
1 x 10^9	F	Sí
≥ 10^9	I	Sí
2 x 10^9	D	Sí
6 x 10^9	E	Sí
8 x 10 ^9	A	Sí/no
2 x 10^10	H	Sí/no
24 x 10^9	C	Sí
1 x 10^11	B	No

Nota. Rojo: no reducción de síntomas. Verde: sí. Amarillo: disparidad de resultados

Tipo de cepa: *Pediococcus acidilactici* destacó como la única especie que, tanto de forma aislada como en combinación, se asoció a una reducción de los síntomas depresivos en todos los ensayos donde fue incluida. En los estudios **F e I**, se administró como cepa única, mientras que en el estudio **C** se empleó en combinación con *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum*.

Por el contrario, los géneros *Lacticaseibacillus*, *Lactiplantibacillus* y *Limosilactobacillus* no demostraron eficacia en la reducción de la sintomatología depresiva en ninguno de los registros analizados. No obstante, cabe resaltar que la evidencia sobre estas cepas es limitada y no permite realizar comparaciones robustas, dado que las dos primeras se incluyeron exclusivamente en el estudio **B** y la tercera únicamente en el estudio **G**.

Tabla 4
Cepas de la intervención

Estudios / Cepa	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
Bacillus	1			1						Sí/no vs sí
Bifidobacterium	4	2	2		1			1		2 sí/no vs no vs 2 sí
Lactobacillus	7				1			1		2 sí/no vs 1 sí
Lactococcus	1									Sí/no
Streptococcus thermophilus	1							1		2 sí/no
Lacticaseibacillus		1								No
Lactiplantibacillus		1								No

Tabla 4
Cepas de la intervención

Pediococcus acidilactici			1			1			1	3 sí
Limosilactobacillus							2			No
	Sí/no	No	Sí	Sí	Sí	Sí*	No	Sí/no	Sí	Disminución de síntomas depresivos

Nota. Amarillo: resultados heterogéneos. Rojo: **no** hubo disminución de síntomas depresivos. Verde: disminución de síntomas depresivos.
***:** mejora estadísticamente significativa en el grupo intervención, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa con el grupo placebo

Tratamiento adyuvante

El control del tratamiento de base varió significativamente entre los estudios (tabla en *Anexo VI*), lo que influye en la comparabilidad de las muestras:

- **Estudios con control estricto (B, D y E):** Fueron los únicos que garantizaron homogeneidad en el tratamiento de base. En el estudio **B**, todos los participantes recibieron la misma dosis de MOO; en el **E**, todos fueron tratados con la misma dosis de fluoxetina; y en el **D**, ninguno de los pacientes recibía fármacos antidepresivos.
- **Otros estudios:** En el resto de la literatura analizada, el tratamiento fue heterogéneo, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) y otros fármacos no especificados los adyuvantes más frecuentes.

Respecto a la eficacia:

- En los estudios **D** (sin fármacos previos) y **E** (fluoxetina 20 mg de base), la intervención con probióticos se asoció a una **reducción significativa** de los síntomas.
- En el estudio **B** (con MOO como base), **no** se observó una mejora adicional por el uso del probiótico.
- En los estudios donde se mantuvo la farmacología habitual, los resultados mostraron disparidad (2 resultados sí/no, 3 sí y 1 no).

Características de la población

El análisis de los perfiles de los participantes en los estudios incluidos reveló patrones comunes en cuanto a género y edad, aunque con una variabilidad notable en la dimensión de las muestras:

- **Distribución por sexo**: todos los estudios contaron con una mayor proporción de mujeres en su muestra. Siendo el estudio E el de mayor proporción con un 88,64% y el F el de menor con 61,82% de mujeres.
- **Edad**: La edad media de la población analizada fue inferior a los 45 años en la totalidad de los ensayos, lo que define a los sujetos de estudio como una población predominantemente joven.

- **Tamaño muestral**: Se observó una disparidad significativa en el número de participantes entre las distintas investigaciones. Los estudios B (108 participantes) y H (120 participantes) presentaron los mayores tamaños muestrales de la revisión, mientras que la mayoría de los ensayos restantes (A, D, E, F, G e I) mantuvieron una participación cercana a los 50 sujetos. El estudio C registró el menor tamaño muestral, con solo 28 participantes.

Tabla 5
Características poblacionales

Estudios	**Mujeres (%)**		**Edad media**		**Tamaño muestral (n)**	
	Total	Intervención	Total	Intervención	Total	Intervención
A	79.6	75	29,7	32,5 (24,3-39)	49	24
B	67,6	74	33,3	33,5 (10,99)	108	54
C	71,4	66.7	43,2	38,8 (17,62)	28	15
D	85,0	85	41,1	40,4 (10,28)	40	20
E	88,6	87	35,8	36,8 (9,64)	44	25
F	61,8	63	29,3	27,3 (6,94)	55	27
G	69,3	63,4	41,7	40,3 (11,8)	75	41
H	67,5	69	38,1	40,6 (13.39)	120	58
I	69,2	65	39,5	37.40 (4.31)	149	20

7. DISCUSIÓN

Resumen de los hallazgos principales

Esta revisión sistemática indica que la suplementación con probióticos muestra una tendencia favorable en la reducción de la sintomatología depresiva en adultos con TDM. De los nueve estudios analizados, la mayoría reportó mejoras estadísticamente significativas, aunque con importantes matices en cuanto a la persistencia y la métrica del efecto.

Eficacia general: Los resultados de esta revisión sistemática indican que los probióticos pueden actuar de forma eficaz tanto en monoterapia como en adyuvancia al tratamiento farmacológico habitual. De los 9 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados, la mayoría reportó beneficios clínicos: 5 estudios mostraron resultados favorables en la reducción de síntomas depresivos, 2 presentaron resultados parcialmente favorables o escala-dependientes y solo 2 no evidenciaron beneficios significativos. Destaca el estudio D, donde el beneficio fue atribuible exclusivamente al

probiótico al no existir tratamiento antidepresivo de base. Los hallazgos del Estudio F requieren una interpretación detallada debido a la discrepancia entre las medidas de significación. A pesar de que la comparación directa final entre grupos no demostró una superioridad neta del probiótico frente al placebo, la existencia de una interacción grupo × tiempo significativa sugiere que la trayectoria de mejora clínica fue distinta y más pronunciada en los sujetos tratados. Esta diferencia en la evolución de los síntomas permite asociar la intervención con una tendencia favorable, sugiriendo que la ausencia de significación en la comparativa directa final podría atribuirse a una potencia estadística insuficiente derivada del reducido tamaño muestral.

La importancia de estos hallazgos radica en que la eficacia de los probióticos no solo se manifiesta a nivel de significación estadística, sino también en la relevancia clínica de los cambios observados. En el estudio **A**, los valores de SES (0,70 y 0,64) indican una mejoría con un impacto notable en la sintomatología del paciente durante el seguimiento. Por su parte, el estudio **C**, con valores de d cercanos o superiores a 0,5 en la mayoría de sus métricas, refuerza la consistencia del beneficio terapéutico.

Resulta especialmente revelador el análisis del estudio **F**. Aunque la comparativa directa final entre grupos fue ajustada, la magnitud de la interacción grupo × tiempo (ηp^2 hasta 0,112) y, sobre todo, la gran potencia del cambio intragrupo en la escala de placer TEPS ($\eta p^2 = 0,183$), sugieren que la intervención con *P. acidilactici* genera un gran cambio clínico que podría haber alcanzado la significación intergrupo total con un tamaño muestral superior.

Importancia de la cepa sobre la dosis: Un hallazgo crítico de esta síntesis es que el éxito de la intervención no parece depender de una mayor carga bacteriana (UFC) ni de un mayor número de cepas, sino de la especificidad de la cepa. Mientras que dosis masivas en el estudio B no fueron efectivas, dosis menores de *Pediococcus acidilactici* demostraron una eficacia consistente en todos los ensayos donde se incluyeron.

Temporalidad del efecto: La respuesta al tratamiento parece ser rápida en algunos casos, con disminuciones significativas ya a las 4 semanas de exposición. Sin embargo, la evidencia sugiere que estos beneficios pueden ser transitorios si no se mantiene la intervención, como se demostró en el periodo de seguimiento del estudio H.

Variables de confusión: La heterogeneidad de los resultados en los estudios A, G y H sugiere que factores como la dieta (uso de prebióticos), la coadministración de micronutrientes y las características basales de la población pueden enmascarar o potenciar el efecto real de los psicobióticos.

Además, es fundamental destacar el caso del estudio B, donde no se observaron diferencias significativas al añadir probióticos al tratamiento. Esto podría explicarse porque ambos grupos (intervención y placebo) recibieron el prebiótico *Morinda officinalis* (MOO), una sustancia con efectos antidepresivos ya conocidos. En este escenario, es probable que se alcanzara un 'efecto techo' terapéutico, impidiendo que el beneficio adicional del probiótico fuera detectable estadísticamente, lo que subraya la importancia de controlar estrictamente los suplementos adyuvantes en futuros ensayos.

Comparación con la evidencia existente y análisis de discrepancias

Se ha observado que los pacientes con TDM presentan alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal, fenómeno denominado disbiosis, que se define por una menor diversidad microbiana, una reducción de cepas beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y un aumento de bacterias proinflamatorias. Aunque no se ha establecido una relación causal clara, la evidencia sugiere que esta disbiosis favorece el aumento de la permeabilidad intestinal o *leaky gut* debido al deterioro de la barrera. Este estado permite el paso a la circulación sistémica de componentes microbianos que inducen una inflamación crónica de bajo grado, elevando citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1β y TNF-α (24).

Bajo este escenario, los probióticos podrían resultar efectivos al actuar potencialmente en la restauración de la barrera intestinal y la mitigación de la respuesta inflamatoria. Al reducir la permeabilidad, se frenaría el paso de señales proinflamatorias que atraviesan la barrera hematoencefálica y producen neuroinflamación y estrés oxidativo, factores relacionados con el mantenimiento de los síntomas depresivos. Asimismo, la intervención microbiana podría contrarrestar la activación de la enzima indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO), la cual desvía el metabolismo del triptófano hacia la vía de la quinurenina, reduciendo la producción de serotonina y aumentando la de metabolitos neurotóxicos (7).

Además, la restauración de la microbiota favorecería la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que posee propiedades antiinflamatorias y reguladoras del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Esto es relevante dado que, en pacientes con TDM, la pérdida de factores reguladores provoca una hiperestimulación de dicho eje y niveles elevados de cortisol. Finalmente, puesto que la microbiota modula la eficacia y toxicidad de los antidepresivos, la administración de psicobióticos podría optimizar la respuesta al tratamiento farmacológico habitual, lo que explicaría la eficacia observada en la mayoría de los estudios analizados en esta revisión (8).

Al contrastar los resultados de esta revisión con la literatura científica, se observa una notable coincidencia con metaanálisis y revisiones sistemáticas previas. En la literatura se reportan resultados en una proporción muy similar a la obtenida en el presente trabajo; en un conjunto de

ensayos analizados, 4 presentaron resultados favorables y 3 no mostraron beneficios (24). Asimismo, otros análisis indican que la mayoría de los estudios presentan una reducción de los síntomas depresivos, aunque en varios de ellos no se alcanza la significancia estadística (25).

Un estudio con un elevado nivel de evidencia, que incluyó la revisión de 23 ensayos clínicos aleatorizados y 8 metaanálisis, plantea que los probióticos podrían considerarse como una terapia de tercera línea en adyuvancia con el tratamiento antidepresivo farmacológico. Esta recomendación por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), se plantea de forma cautelosa debido a la inconclusividad de los resultados actuales: 12 de los ECA incluidos (con una muestra de 781 participantes) fueron favorables, mientras que los 11 restantes (con una muestra algo mayor, de 795) no lo fueron. No obstante, dicha propuesta se apoya en el hecho de que estas intervenciones presentan efectos adversos escasos y son altamente tolerables para los pacientes (26).

Un metaanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre el uso de probióticos en la depresión, con una muestra total de 969 participantes, evidenció una gran reducción de los síntomas depresivos con una diferencia de medias estandarizada (SMD) de -0.96 (95% CI: –1.31, –0.61) entre los grupos. No obstante, se registró nuevamente una elevada heterogeneidad (I^2 = 85%, P < 0.001). Estos datos refuerzan la existencia de una gran disparidad en los resultados, atribuible probablemente a la heterogeneidad metodológica en la realización de los ECA (27).

Entre los factores que contribuyen a esta variabilidad destacan el empleo de distintas cepas, dosis y duraciones de tratamiento, así como un control insuficiente de las características de los participantes, tales como, la dieta o el tratamiento adyuvante. Además, es importante precisar que la mayoría de estos, incluyen muestras que combinan pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y sujetos con episodios depresivos no especificados.

En cuanto a la composición de la intervención, la literatura describe que cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se asocian a una disminución de la sintomatología (24). Sin embargo, en esta revisión, los estudios que emplearon dichas cepas no siempre reportaron mejoras, lo cual podría explicarse por su administración en fórmulas multiespecie complejas que dificultan aislar el efecto de cada bacteria. Esta situación contrasta con el caso de *Pediococcus acidilactici*, que demostró una asociación en todos los escenarios evaluados en esta investigación.

El mecanismo por el que podría explicarse el efecto de *Pediococcus acidilactici* es porque se ha demostrado, en modelos animales con depresión y ansiedad inducidos, que esta bacteria metaboliza el triptófano para producir ácido indol-3-láctico (ILA). Este metabolito atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y activa la vía del receptor de hidrocarburos de arilo (AHR), lo que atenúa la neuroinflamación, mejora los síntomas depresivos y aumenta la producción de serotonina y

dopamina (28). Sin embargo, existe aún evidencia contradictoria sobre esta bacteria; un estudio demostró que *Pediococcus acidilactici* podría ser nocivo en presencia de una disbiosis preexistente con sobrecrecimiento de *Enterobacteriaceae*, induciendo la aparición de colitis, neuroinflamación y comportamientos depresivos, además de aumentar los niveles de corticosterona, lipopolisacáridos (LPS) e IL-6 en ratones (29).

Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza de este trabajo reside en que la población analizada estuvo integrada exclusivamente por participantes con un diagnóstico formal de TDM, un criterio de inclusión que pocos estudios cumplen con rigor y que contribuye significativamente a la homogeneización de la muestra basal. Asimismo, esta revisión permite diferenciar el impacto clínico entre distintas cepas bacterianas, analizando la potencial superioridad de unas sobre otras, así como la influencia de la dosificación y la coadministración de otras sustancias en el efecto terapéutico final.

A pesar de los hallazgos reportados, esta revisión presenta una serie de limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados:

- **Eficacia vs. Efectividad:** Al basarse exclusivamente en ECA, los resultados evalúan la eficacia en condiciones experimentales estrictamente controladas, lo que podría diferir de la efectividad real del tratamiento en la práctica clínica diaria.
- **Elevada Heterogeneidad:** Se ha detectado una gran variabilidad metodológica entre los estudios incluidos, especialmente en lo que respecta a las cepas utilizadas, las dosis administradas y las escalas de medición empleadas, lo que dificulta la generalización de las conclusiones.
- **Análisis por Intención de Tratar (ITT):** Una limitación metodológica relevante es que varios estudios (C, E, F y G) no realizaron un análisis por ITT, lo que puede introducir un sesgo de selección y derivar en una sobreestimación del efecto real de los probióticos.
- **Sesgo de Publicación:** los estudios con resultados positivos tienen una mayor probabilidad de ser difundidos que aquellos con resultados negativos o neutros.
- **Sesgo de confusión**: Los estudios A y H presentaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de sus participantes, lo que compromete la comparabilidad entre el grupo intervención y el grupo placebo. Especialmente en el estudio H, donde las disparidades en la edad media, la edad de inicio del TDM y los antecedentes de condiciones psiquiátricas previas son factores críticos que predisponen a los pacientes a responder de forma distinta a los tratamientos, pudiendo sesgar el efecto observado de los probióticos (sesgo de selección indirecto/fallo en la aleatorización). Además, el estudio H, en

el que los probióticos se administraban en combinación con otros suplementos, limita la capacidad para atribuir los efectos observados exclusivamente a los probióticos. Estas diferencias basales introducen variables de confusión que limitan la validez interna.

- **Limitación en la generalización (validez externa):** todos los ECA incluidos contaban con una población mayoritariamente joven y de sexo femenino, lo que dificulta el traslado de los resultados a una muestra poblacional real y los limita a este perfil demográfico específico.
- **Factores de confusión por etnia y dieta**: se desconoce hasta qué punto las diferencias en la alimentación habitual y las características étnicas de cada región podrían afectar la composición de la microbiota basal o influir en una respuesta distinta al tratamiento probiótico (cuatro de los nueve estudios se realizaron en población china, mientras que el resto se distribuyeron entre poblaciones de India, Irán, Australia, Suiza e Inglaterra).

Implicaciones para la Práctica Clínica y la Investigación Futura

Para avanzar en el conocimiento de los psicobióticos, las investigaciones venideras deberían centrarse en los siguientes aspectos:

- **Mecanismos de acción y biomarcadores:** es fundamental realizar estudios que profundicen en el proceso biológico por el cual funcionan los probióticos, realizando un seguimiento estricto de biomarcadores de inflamación. A pesar de la evidencia actual, el mecanismo exacto sigue sin estar claro, ya que en algunos ensayos no se ha logrado reducir los marcadores inflamatorios estudiados.

- **Homogeneización de las muestras y control del tratamiento de base**: los futuros ensayos deben controlar factores críticos que pueden sesgar los resultados, tales como la dieta, el ejercicio físico, el tiempo de evolución del TDM y la resistencia a los fármacos. Además, es necesario especificar y estandarizar las terapias concomitantes y obtener muestras más representativas de la población general (incluyendo una mayor proporción de hombres y población de edad avanzada) para aumentar la validez externa del tratamiento.

- **Análisis de la microbiota individual**: investigar las características específicas de la microbiota de los participantes permitiría entender cómo estas influyen en la efectividad del tratamiento. Esto podría abrir la puerta a una terapia probiótica individualizada, permitiendo identificar qué cepas faltan o cuáles están sobreproliferando en cada paciente concreto.

Conexión con el Desarrollo Sostenible (ODS)

En línea con la Organización de las Naciones Unidas y su Agenda 2030, este estudio se relaciona con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Especialmente con el ODS 3: Salud y bienestar, que promueve la salud mental y el bienestar. Asimismo, el desarrollo de intervenciones

potencialmente seguras y accesibles puede contribuir a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, alineándose con los principios de equidad y eficiencia en salud. Además, al ser una intervención con escasos efectos adversos, fomentan una medicina más sostenible reduciendo la necesidad de escalar a fármacos con mayores efectos secundarios/coste social.

8. CONCLUSIÓN

- Los probióticos pueden ser una intervención eficaz para la reducción de los síntomas depresivos en adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) a corto plazo.
- La mayoría de los ensayos clínicos analizados reportaron una mejoría estadísticamente significativa, ya sea como monoterapia o como tratamiento adyuvante a la farmacoterapia habitual.
- Se ha observado que la eficacia puede ser rápida, con reducciones de síntomas detectables a las 4 semanas de tratamiento, aunque estos efectos podrían ser transitorios si no se mantiene la intervención.
- No existe una relación lineal directa entre una mayor dosis (UFC/día) y mayor número de cepas, y una mayor efectividad, lo que sugiere que la especificidad de la cepa es un factor determinante.
- La *cepa Pediococcus acidilactici* destaca como la especie más consistente, observándose una reducción en la sintomatología en todos los estudios donde fue incluida.
- Se requiere más investigación para determinar la eficacia real a largo plazo, así como las dosis y cepas más adecuadas para cada perfil de paciente.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez M, Atienza G, Avila MJ, González A, Guitián D, De Las Heras E. Guía de práctica clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto [Internet]. 2.ª ed. GuíaSalud; 2023 [citado 10 de enero de 2026]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/gpc/depresion-adulto/ doi:10.46995/gpc_534

2. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5® [Internet]. American Psychiatric Publishing; 2013 [citado 10 de enero de 2026]. Disponible en: https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425657 doi:10.1176/appi.books.9780890425657

3. Trastorno depresivo (depresión) [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression

4. GuiasClinicasDepresion.pdf [Internet]. [citado 10 de enero de 2026]. Disponible en: https://semergen.es/files/docs/biblioteca/guias/2023/Agosto/GuiasClinicasDepresion.pdf

5. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. - EBSCO [Internet]. [citado 11 de enero de 2026]. Disponible en: https://research.ebsco.com/c/bz3rng/viewer/html/k7ilnb6srv?auth-callid=471d1cc4-f661-4f67-8189-7e1f91162f21

6. Rosas-Sánchez GU, Germán-Ponciano LJ, Puga-Olguín A, Soto MEF, Medina AYN, Muñoz-Carillo JL, et al. Gut–Brain Axis in Mood Disorders: A Narrative Review of Neurobiological Insights and Probiotic Interventions. Biomedicines. 26 de julio de 2025;13(8):1831. doi:10.3390/biomedicines13081831 PubMed PMID: 40868087; PubMed Central PMCID: PMC12383312.

7. Dabboussi N, Debs E, Bouji M, Rafei R, Fares N. Balancing the mind: Toward a complete picture of the interplay between gut microbiota, inflammation and major depressive disorder. Brain Res Bull. 1 de octubre de 2024;216. Located at: 2025-22765-001. doi:10.1016/j.brainresbull.2024.111056

8. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. eBioMedicine. 22 de marzo de 2023;90:104527. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104527 PubMed PMID: 36963238; PubMed Central PMCID: PMC10051028.

9. Huang Y, Shi X, Li Z, Shen Y, Shi X, Wang L, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 3 de diciembre de

2018;14:3329-37. doi:10.2147/NDT.S188340 PubMed PMID: 30584306; PubMed Central PMCID: PMC6284853.

10. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res. 1 de noviembre de 2016;82:109-18. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

11. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. Mol Psychiatry. junio de 2016;21(6):786-96. doi:10.1038/mp.2016.44

12. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. Biol Psychiatry. 15 de noviembre de 2013;74(10):720-6. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001 PubMed PMID: 23759244.

13. Asad A, Kirk M, Zhu S, Dong X, Gao M. Effects of Prebiotics and Probiotics on Symptoms of Depression and Anxiety in Clinically Diagnosed Samples: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Nutr Rev. 28 de diciembre de 2024;83(7):e1504-20. doi:10.1093/nutrit/nuae177 PubMed PMID: 39731509; PubMed Central PMCID: PMC12166186.

14. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Neurosci Biobehav Rev. julio de 2019;102:13-23. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.03.023 PubMed PMID: 31004628; PubMed Central PMCID: PMC6584030.

15. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. J Affect Disord. 1 de marzo de 2018;228:13-9. doi:10.1016/j.jad.2017.11.063

16. Moshfeghinia R, Nemati H, Ebrahimi A, Shekouh D, Karami S, Eraghi MM, et al. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on depression and anxiety symptoms of patients with depression: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 1 de agosto de 2025;188:104-16. doi:10.1016/j.jpsychires.2025.05.053

17. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: Results from a meta-analysis. - EBSCO [Internet]. [citado 11 de enero de 2026]. Disponible en: https://research.ebsco.com/c/bz3rng/viewer/html/xeqlij3hwf

18. Anguiano Morán AC, Díaz de León Castañeda C, Rodríguez Orozco AR, Valtierra Oba ER, Lemus Loeza BM, Galván Villalobos G. Efficacy of probiotics, prebiotics, and symbiotics for the

treatment of depression: A meta-review. Salud Ment. 1 de enero de 2025;48(1):31-46. Located at: 2025-99383-004. doi:10.17711/SM.0185-3325.2025.005

19. Moshfeghinia R, Nemati H, Ebrahimi A, Shekouh D, Karami S, Eraghi MM, et al. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on depression and anxiety symptoms of patients with depression: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 1 de agosto de 2025;188:104-16. doi:10.1016/j.jpsychires.2025.05.053

20. Ribera C, Sánchez-Ortí JV, Clarke G, Marx W, Mörkl S, Balanzá-Martínez V. Probiotic, prebiotic, synbiotic and fermented food supplementation in psychiatric disorders: A systematic review of clinical trials. Neurosci Biobehav Rev. 1 de marzo de 2024;158:105561. doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105561

21. PRISMA statement [Internet]. [citado 13 de febrero de 2026]. PRISMA statement. Disponible en: https://www.prisma-statement.org

22. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 10 de julio de 2008;8(1):45. doi:10.1186/1471-2288-8-45

23. Barker TH, Hasanoff S, Aromataris E, Stone JC, Leonardi-Bee J, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for analytical cross-sectional studies. JBI Evid Synth. marzo de 2026;24(3):401-8. doi:10.11124/JBIES-24-00523

24. Shakir Shakir HN, Alias-Castillo AJ, Bertini-Pérez D, Rueda-Ruzafa L, Roman P, Cardona D. Effectiveness of probiotic supplementation in managing depressive symptoms and inflammatory status in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. marzo de 2026;58:106554. doi:10.1016/j.clnu.2025.106554

25. Arsal SA, Kumar A, Iqbal U, Amin SB, Amir MA, Amir MA, et al. Role of Probiotics in Management of Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients With Depression: An Updated Analysis of Trials. Brain Behav. 29 de noviembre de 2025;15(12):e71108. doi:10.1002/brb3.71108 PubMed PMID: 41319022; PubMed Central PMCID: PMC12665043.

26. Bahji A, Brietzke E, Cooke NCA, Clement F, Frey BN, Hofmeister M, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Task Force Recommendations for the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fecal Microbiota Transplants in Adults With Major Depressive Disorder: Recommandations du Groupe de travail du Réseau canadien pour le traitement des troubles de l'humeur et de l'anxiété (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) concernant l'utilisation des probiotiques, des prébiotiques, des symbiotiques et de la transplantation de microbiote fécal chez les adultes atteints de trouble dépressif majeur. Can J

Psychiatry Rev Can Psychiatr. 18 de noviembre de 2025;07067437251394363. doi:10.1177/07067437251394363 PubMed PMID: 41252333; PubMed Central PMCID: PMC12626857.

27. Asad A, Kirk M, Zhu S, Dong X, Gao M. Effects of Prebiotics and Probiotics on Symptoms of Depression and Anxiety in Clinically Diagnosed Samples: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Nutr Rev. 28 de diciembre de 2024;83(7):e1504-20. doi:10.1093/nutrit/nuae177 PubMed PMID: 39731509; PubMed Central PMCID: PMC12166186.

28. Wang Y, Gong J, Geng K, Chen X, Jia M, Yang C, et al. Pediococcus acidilactici attenuates chronic stress-induced depression via generating metabolite indole-3-lactic acid and downregulating neuroinflammation. J Neuroinflammation. 14 de noviembre de 2025;22:267. doi:10.1186/s12974-025-03580-7 PubMed PMID: 41239394; PubMed Central PMCID: PMC12619292.

29. Jang HM, Kim JK, Joo MK, Shin YJ, Lee KE, Lee CK, et al. Enterococcus faecium and Pediococcus acidilactici deteriorate Enterobacteriaceae-induced depression and colitis in mice. Sci Rep. 7 de junio de 2022;12:9389. doi:10.1038/s41598-022-13629-9 PubMed PMID: 35672451; PubMed Central PMCID: PMC9174183.

30. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 1 de agosto de 2023;80(8):842-7. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.1817

31. Zhou J, Wang X, Wang R, Deng Y, Lyu N, Li R, et al. Efficacy and Safety of Morinda Officinalis Oligosaccharides Combined with Probiotics as a Therapeutic Strategy for Major Depressive Disorder with Gastrointestinal Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. Neuropsychiatr Dis Treat. 2025;21. doi:10.2147/NDT.S534858

32. Tian P, Zou R, Wang L, Chen Y, Qian X, Zhao J, et al. Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation. J Adv Res. marzo de 2023;45:117-25. doi:10.1016/j.jare.2022.05.003

33. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. 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 Nutr Res. 4 de julio de 2018;62:1218. doi:10.29219/fnr.v62.1218

34. Elahinejad V, Khorasanian AS, Tehrani-Doost M, Khosravi-Darani K, Mirsepasi Z, Effatpanah M, et al. Effects of Probiotics as Adjunctive Therapy to Fluoxetine on Depression Severity and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Cortisol, and Adrenocorticotropic Hormone in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Food Sci Nutr. 1 de abril de 2025;13(4):e4698. doi:10.1002/fsn3.4698

35. Li DX, Hu QM, Xu CC, Yang HY, Liu JK, Sun YF, et al. Efficacy of Pediococcus acidilactici CCFM6432 in alleviating anhedonia in major depressive disorder: A randomized controlled trial. World J Psychiatry. 19 de julio de 2025;15(7):105249. doi:10.5498/wjp.v15.i7.105249

36. Söderberg Veibäck G, Lindahl J, Suneson K, Tjernberg J, Ståhl D, Landberg R, et al. Add-on probiotics for inflammatory depression - A double-blind randomized placebo-controlled trial. Brain Behav Immun. octubre de 2025;129:348-58. doi:10.1016/j.bbi.2025.06.002 PubMed PMID: 40484149.

37. Strodl E, Bambling M, Parnam S, Ritchie G, Cramb S, Vitetta L. Probiotics and magnesium orotate for the treatment of major depressive disorder: a randomised double blind controlled trial. Sci Rep. 6 de septiembre de 2024;14(1):20841. doi:10.1038/s41598-024-71093-z PubMed PMID: 39242786; PubMed Central PMCID: PMC11379959.

38. Tian P, Yang H, Hang F, Wang G, Mao X, Jin X, et al. Evaluation of the clinical efficacy of Pediococcus acidilactici CCFM6432 in alleviating depression. Microbiome Res Rep. 18 de septiembre de 2024;3(4):N/A-N/A. doi:10.20517/mrr.2024.33

10. ANEXOS

ANEXO I. Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de la IA

Yo, Paloma Moral García del Cerro, estudiante del Grado en medicina y autor/a del Protocolo titulado: "Eficacia de los probióticos en la depresión en adultos: una revisión sistemática", declaro que:

1. **Uso no permitido**:
    - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
    - El diseño metodológico, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

¿Qué se considera contenido generado automáticamente?

Se entiende por contenido generado automáticamente aquel que ha sido producido íntegramente por herramientas de inteligencia artificial (como ChatGPT, Gemini, Copilot, etc.) sin intervención crítica, revisión ni redacción propia por parte del estudiante. Esto incluye textos que han sido copiados directamente desde estas herramientas sin haber sido adaptados, interpretados o integrados de forma reflexiva en el trabajo académico.

2. **Uso permitido:**
    - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
        i. Mejora de la redacción y claridad del texto.
        ii. Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.
3. **Responsabilidad académica:**
    - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Protocolo.
    - Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 20 de enero de 2026.

Firma de la estudiante:

ANEXO II. Diagrama de flujo

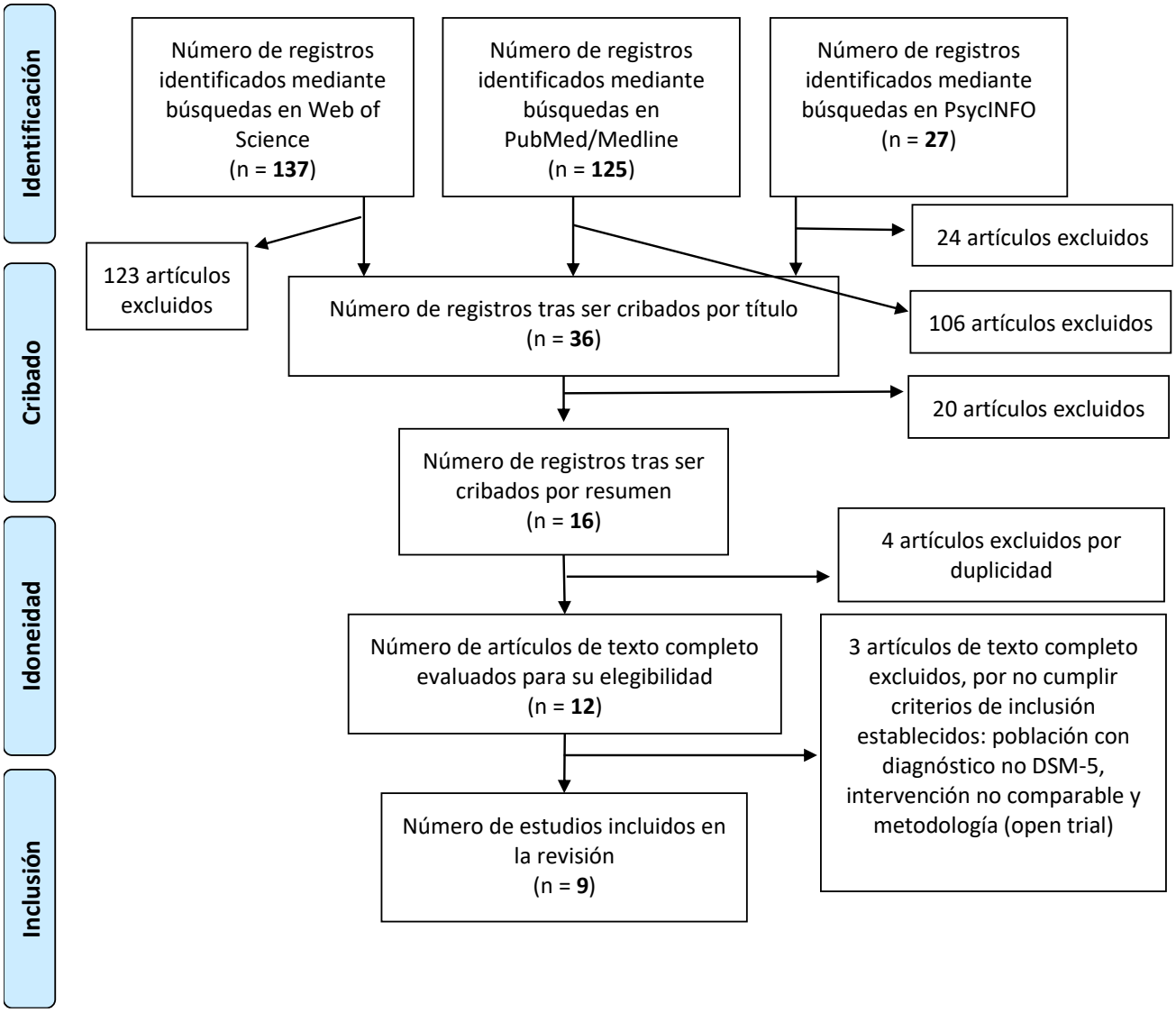


Ilustración 1. *Diagrama de flujo (PRISMA) (21)*

ANEXO III. Variables

Tabla 6

Variables

Variable	Tipo	Detalles /unidades
Variación de sintomatología depresiva	Cuantitativa	Mediante escalas clínicas validadas: **HAM-D/HAMDS**: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton. **HAMD-17**: HAM-D de 17 ítems. **MADRS/MADRS-M**: Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg. **CES-D:** Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. **BPRS**: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica. **HDRS-24/HAM-D 24**: HAM-D de 24 ítems. **TEPS**: Escala de Experiencia Temporal del Placer. **DARS**: Dimensional Anhedonia Rating Scale. **ISI**: Insomnia Severity Index. FSS: Fatigue Severity Scale. **BDI-II**: Inventario de Depresión de Beck-Segunda Edición. **HADS**: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria. **Diagnóstico de TDM** según criterios DSM-5/DSM-IV
Relacionadas con la intervención		
Administración de probióticos	Cualitativa	Sí No
Número de cepas	Cuantitativa	*1,2,3…*
Cepa(s)	Cualitativa	*Bacillus* *Lactobacillus* *Lactococcus* *Streptococcus thermophilus* *Lacticaseibacillus* *Lactiplantibacillus* *Pediococcus acidilactici*

Tabla 6
Variables

		Limosilactobacillus
Dosis total diaria	Cuantitativa	Unidades Formadoras de Colonias (UFC)
Tiempo de exposición	Cuantitativa	En semanas o días
Tratamiento farmacológico antidepresivo adyuvante	Cualitativa	Ninguno Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina (ISRS) Inhibidor Selectivo de Recaptación de Noradrenalina (ISRN) Prebiótico Fármaco no especificado Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA) Antagonistas de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina (SARI) Benzodiacepinas Tandospirona Hipnóticos Antipsicóticos
Suplementos adyuvantes	Cualitativa	Sí No
Sociodemográficas		
Edad	Cuantitativa	18,19,20…
Sexo	Cualitativa	Hombre Mujer
Número de participantes	Cuantitativa	1,2,3…

ANEXO IV. Código para los estudios

Tabla 7

Código para los estudios

Código	Título, autores, lugar, fecha de publicación
A	**Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients with Depression a Randomized Clinical Trial** (Viktoriya L. Nikolova, PhD; Anthony J. Cleare, MBBS, PhD;Allan H.Young,MD,PhD;JamesM.Stone,MBBS,PhD) Londres, Reino Unido 2023 (30)
B	**Efficacy and Safety of *Morinda Officinalis Oligosaccharides* Combined with Probiotics as a Therapeutic Strategy for Major Depressive Disorder with Gastrointestinal Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial** (Jingjing Zhou, Xiao Wang, Ran Wang, Yannan Deng, Nan Lyu, Ruinan Li, Xiaoya Li, Jing Liu, Jian Yang, Jia Zhou & Gang Wang) Beijing, China 2025 (31)
C	**Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation** (Peijun Tiana, Renying Zoua, Luyao Wanga, Ying Chena, Xin Qiana, Jianxin Zhaoa, Hao Zhanga, Long Qianf, Qun Wangf, Gang Wanga, Wei Chen) Yancheng, China 2022 (32)
D	***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** (Muhammed Majeed, Kalyanam Nagabhushanam, Sivakumar Arumugam, Shaheen Majeed and Furqan Ali) Bangalore, Karnataka, India 2018 (33)

Tabla 7

Código para los estudios

E	**Effects of Probiotics as Adjunctive Therapy to Fluoxetine on Depression Severity and Serum Brain- Derived Neurotrophic Factor, Cortisol, and Adrenocorticotropic Hormone in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Double- Blind, Placebo- Controlled Trial** (Vajihe Elahinejad, Atie Sadat Khorasanian, Mehdi Tehrani-Doost, Kianoush Khosravi-Darani, Zahra Mirsepasi, Mohammad Effatpanah, Reza Askari-Rabori, Shirin Tajadod, Shima Jazayeri) Tehran, Irán 2024 (34)
F	**Efficacy of *Pediococcus acidilactici CCFM6432* in alleviating anhedonia in major depressive disorder: A randomized controlled trial** (Du-Xing Li, Qi-Ming Hu, Chen-Chen Xu, Hong-Yu Yang, Ji-Kang Liu, Yi-Fan Sun, Gang Wang, Jun Wang, Zhen-He Zhou) Provincia de Jiangsu, China 2025 (35)
G	**Add-on probiotics for inflammatory depression – A double-blind randomized placebo-controlled trial** (Gustav Soderberg Veiback, Jesper Lindahl, Klara Suneson, Johanna Tjernberg, Darya Ståhl, Rikard Landberg, Marie Asp, Amanda Kjellberg, Fabian Falknas, Klas Sjoberg, Catharina Lavebratt, Owen M. Wolkowitz, Daniel Lindqvist) Lund, Suiza 2025 (36)
H	**Probiotics and magnesium orotate for the treatment of major depressive disorder: a randomised double blind controlled trial** (Esben Strodl Susanna Cramb, Matthew Bambling, Sophie Parnam, Gabrielle Ritchie & Luis Vitetta) Brisbane, Australia 2024 (37)
I	**Evaluation of the clinical efficacy of *Pediococcus acidilactici CCFM6432* in alleviating depression**

Tabla 7
Código para los estudios

	(Peijun Tian, Hongyu Yang, Feng Hang, Gang Wang, Xuhua Mao, Xing Jin, Jianxin Zhao)
	Provincial de Jiangsu, China
	2024 (38)

ANEXO V. Herramienta de evaluación de calidad metodológica JBI

Tabla 8
Escala de evaluación crítica JBI

Código	Pregunta
Validez interna	
Sesgo relacionado con la selección y asignación	
Q1	¿Se utilizó una aleatorización verdadera para asignar a los participantes a los grupos?
Q2	¿Se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento?
Q3	¿Los grupos eran similares al inicio del estudio?
Sesgo relacionado con la administración de la intervención	
Q4	¿Los participantes estaban cegados respecto al tratamiento?
Q5	¿Las personas que administraban el tratamiento estaban cegadas?
Q6	¿Los grupos fueron tratados de forma idéntica excepto por la intervención de interés?
Sesgo relacionado con la evaluación, detección y medición de los resultados	
Q7	¿Los evaluadores de los resultados estaban cegados?
Q8	¿Los resultados se midieron de la misma manera en todos los grupos?
Q9	¿Los resultados se midieron de forma fiable?
Sesgo relacionado con la retención de participantes	
Q10	¿El seguimiento fue completo o se analizaron adecuadamente las pérdidas?
Validez de las conclusiones estadísticas	
Q11	¿Los participantes se analizaron en los grupos a los que fueron asignados (análisis por intención de tratar/ITT)?
Q12	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Tabla 8
Escala de evaluación crítica JBI

Q13	¿El diseño del ensayo fue apropiado?

Tabla 9
Escala de evaluación crítica JBI

Estudio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Riesgo
A	Sí	Sí	**No**	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo-moderado
B	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
C	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	**No**	Sí	Sí	Bajo-moderado
D	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo
E	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	**No**	Sí	Sí	Bajo-moderado

Tabla 9

Escala de evaluación crítica JBI

F	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	**No**	Sí	Sí	Bajo-moderado
G	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	**No** ITTm	Sí	Sí	Bajo-moderado
H	Sí	Sí	**No**	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo-moderado
I	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Bajo

Nota. Verde: se cumple criterio/riesgo de sesgo bajo. Rojo: no se cumple criterio. Amarillo: riesgo de sesgo bajo-moderado.

ANEXO VI. Tratamiento adyuvante

Tabla 10
Tratamiento adyuvante

Estudios / Tto. adyuvante	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Ninguno			26.67%	100%			12.2%	20.4%	
ISRS	88%				100% fluoxetina	55.55%			5%
ISRN	13%					25.92%			10%
Prebiótico		100%							
Fármaco no especificado			73.33%				87.8%	79.60%	
NaSSA						7.4%			10%
SARI						11.11%			
Benzodiacepinas									30%
Tandospirona									10%
Hipnóticos									5%
Antipsicóticos									20%
Reducción de síntomas	Sí/no	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí/no	Sí

Nota. **ISRS**: Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina. **ISRN**: Inhibidor Selectivo de Recaptación de Noradrenalina. **NaSSA**: Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos. **SARI**: Antagonistas de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina