

TRABAJO FIN DE MASTER

Máster de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA INFLUENCIA DE LOS
PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD DURANTE EL
ENVEJECIMIENTO**

Carolina Vásquez Rodríguez

Tutoras:

- **Dra. Mónica de la Fuente del Rey**
- **Dra. Estefanía Díaz del Cerro**

Curso académico: 2022 - 2023

RESUMEN

El presente Trabajo de Fin de Máster examina la utilización de probióticos en el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad, durante el envejecimiento, a través de su papel en el eje microbiota-intestino-cerebro. El aumento de los problemas de salud mental, especialmente en la población que está envejeciendo, ha motivado la búsqueda de nuevos sistemas de ayuda y tratamiento, siendo los probióticos una diana importante en este contexto. Tanto en estudios preclínicos como clínicos se ha observado que algunos probióticos son útiles para reducir la inflamación y modular los niveles de neurometabolitos o la plasticidad neuronal, entre otras acciones, lo que permite atenuar los síntomas depresivos y de ansiedad. Estas funciones las llevan a cabo a través de diferentes mecanismos, entre los que se encuentran la preservación de la integridad intestinal o la liberación de diversos metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, y la producción y secreción de determinados neurotransmisores y factores neurotróficos.

En este estudio se evalúa la eficacia de probióticos en la población con síntomas subclínicos depresivos o de ansiedad, así como en pacientes deprimidos. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión sistemática mediante la consulta de las bases de datos de Pubmed, Dialnet, Web of Science (WOS) y Cuiden, así como la aplicación de un conjunto de criterios para la selección de los 16 artículos que finalmente forman parte de este trabajo. Los resultados muestran que la administración de determinados probióticos tiene un efecto positivo en el estado anímico, reduciendo la sintomatología de ansiedad y depresión, además de la anhedonia y mejorando la respuesta al estrés. Estos efectos se consiguen mediante la regulación de la respuesta inmune, la reducción de la inflamación, el incremento de la neurogénesis, de la supervivencia neuronal y de la plasticidad neuronal, así como por la modulación de hormonas y neurotransmisores implicados en dichos estados anímicos. Se concluye que, aunque son necesarias muchas investigaciones, los probióticos pueden ser una buena herramienta para ayudar en los trastornos depresivos y de ansiedad que aparecen con el envejecimiento.

Palabras clave: Probióticos, depresión, ansiedad, eje microbiota-intestino-cerebro, envejecimiento.

ABSTRACT

The present Master's Thesis examines the use of probiotics in the treatment of depressive and anxiety disorders during aging, focusing on their role in the gut-brain-microbiota axis. The increase in mental health problems, especially in the aging population, has motivated the search for new support and treatment systems, with probiotics being a significant target in this context. Both preclinical and clinical studies have shown that certain probiotics are useful in reducing inflammation, modulating levels of neurometabolites, or neuronal plasticity, among other actions, thus attenuating depressive and anxiety symptoms. These functions are carried out through different mechanisms, including preserving intestinal integrity, releasing various metabolites such as short-chain fatty acids, and producing and secreting specific neurotransmitters and neurotrophic factors.

This study evaluates the efficacy of probiotics in a population with subclinical depressive or anxiety symptoms, as well as in depressed patients. To achieve this, a systematic review was conducted by consulting databases such as Pubmed, Dialnet, Web of Science (WOS), and Cuiden. A set of criteria was applied to select the 16 articles that ultimately constitute this work. The results demonstrate that the administration of specific probiotics has a positive effect on mood, reducing anxiety and depression symptoms, in addition to anhedonia, and improving stress response. These effects are achieved through the regulation of the immune response, reduction of inflammation, increased neurogenesis, neuronal survival, neuronal plasticity, as well as the modulation of hormones and neurotransmitters involved in these mood states. It is concluded that, although further research is necessary, probiotics can be a valuable tool in aiding depressive and anxiety disorders that manifest with aging.

Keywords: adults, aging, experimental models, animal model, probiotics, impact, depression, mood, and anxiety.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Antecedentes	6
1.2. Descripción del problema	9
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo general	11
2.2. Objetivos específicos	11
3. METODOLOGÍA	11
3.1. Diseño de la investigación y bases de datos consultadas	12
3.2. Palabras clave y estrategias de búsqueda	12
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	13
3.4. Selección de los artículos	14
3.5. Análisis de la calidad: escala PRISMA y escala SIGN	16
3.6. Extracción y presentación de datos	16
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSIÓN	23
6. CONCLUSIONES	27
7. BIBLIOGRAFÍA	28
8. ANEXOS	36
8.1. Anexo 1. Escala SIGN	36

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i>	<i>Pregunta PICO.</i>	<i>12</i>
<i>Tabla 2.</i>	<i>Estrategias de búsqueda.</i>	<i>13</i>
<i>Tabla 3.</i>	<i>Tabla de extracción de datos.</i>	<i>17</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i>	<i>Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.</i>	<i>15</i>
------------------	--	-----------

1. INTRODUCCIÓN

Este trabajo fin de Master (en adelante, TFM) se centra en actualizar y estudiar la evidencia científica disponible acerca del impacto de los probióticos sobre la depresión y ansiedad en el proceso de envejecimiento. En primer lugar, se atiende a la definición e implicaciones de la salud mental, ansiedad y depresión en las sociedades actuales, su atención multidisciplinar desde los diversos agentes sociales y la necesidad de validar herramientas e intervenciones eficaces para actuar de manera global sobre el bienestar del individuo. A ello, se añade la descripción de la situación actual del tema de la salud mental y las evidencias que han mostrado la necesidad de trabajar sobre este. En esta línea, resulta interesante exponer que tanto la salud mental, como la ansiedad y la depresión suponen una serie de desafíos para la población de cualquier edad, volviéndose especialmente vulnerables durante el envejecimiento, debido a los cambios físicos, psicológicos y sociales que tienen lugar en las personas durante esta etapa. Con base en ello, la salud mental constituye una de las variables o factores que deben tenerse en cuenta y trabajarse, siendo tanto la ansiedad como la depresión dos condiciones afectadas de salud mental que influyen negativamente en la calidad de vida y bienestar de las personas (Ornelas y Ruiz, 2017).

1.1. Antecedentes

Para comprender la relevancia de la propuesta de revisión sistemática que se desarrolla en este trabajo es preciso abordar el concepto de salud mental, como uno de los pilares sobre los que se asienta el concepto de salud hoy en día. De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2023a), el término de salud debe comprenderse como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. De este modo, y en contraposición con el concepto tradicional de salud que abarca fundamentalmente el aspecto físico del individuo, en esta definición se involucran las tres dimensiones principales en torno a las cuales se desarrolla la vida del sujeto. De acuerdo con Miranda (2018), la salud mental debe trabajarse desde

diversos ámbitos del conocimiento, como psicológico, médico, de salud pública y sociopolítico. Pese a que este autor advierte de que se trata de un concepto difuso y cuyos límites no se encuentran totalmente establecidos en la actualidad, lo cierto es que la salud mental ha adquirido un peso cada vez más significativo desde comienzos del siglo XX. La comunidad científica y sociosanitaria se centran en garantizar la calidad de vida y salud de los individuos, lo que se plasma en la definición e intervención de la salud mental expuesta. De este modo, se trabaja para que la salud mental forme parte de las actuaciones sociosanitarias en las distintas etapas de desarrollo de los ciudadanos y ante las distintas situaciones vitales que pueda enfrentar.

A lo largo de la vida, el sujeto se enfrenta a diversos desafíos emocionales que pueden influir en dicha salud. Por ello, es importante que esté preparado para afrontar estas situaciones (Melgosa, 2017).

Una de las situaciones que interfieren negativamente en el bienestar del individuo y su salud mental es la depresión (García-Alandete, 2014; Quiceno y Vinaccia, 2014; Robles et al., 2011). La depresión es un trastorno que afecta a una gran parte de la población mundial de todas las edades, repercutiendo negativamente tanto a nivel personal, como social y de vínculo en comunidad (concretamente, a nivel académico y laboral), y su impacto se vuelve especialmente relevante en el contexto del envejecimiento (Morales, 2017). A medida que se avanza hacia la edad adulta, el sujeto debe enfrentarse a una serie de cambios, tanto a nivel biológico como psicosocial, que pueden aumentar la vulnerabilidad hacia estos trastornos (Calderón, 2018; Poblete-Valderrama et al., 2015; Rivera et al., 2015). De acuerdo con Calderón (2018), la epidemiología de la depresión en el adulto mayor alcanza tasas de alrededor del 15%, en comparación con la tasa próxima al 5% que se identifica en la población general (Organización Mundial de la Salud, 2023b). En el envejecimiento se es más vulnerable hacia estos trastornos porque a medida que se avanza en la edad, el individuo sufre una serie de cambios físicos y cognitivos que le impiden realizar las tareas cotidianas con autonomía, aumentando así su sentimiento de angustia y depresión. A su vez, la depresión intensifica esos cambios limitantes que experimentan las personas ancianas. Por todo ello, la depresión se está erigiendo en la actualidad como una de las patologías más incapacitantes y con

una carga significativa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, que debe ser tomada en cuenta y atendida de manera responsable y sensible por parte de los distintos elementos que conforman la sociedad. Además, factores sociales como la pérdida de seres queridos, la jubilación, los cambios en las redes de apoyo y la adaptación a nuevas circunstancias de vida, pueden contribuir a la aparición de síntomas depresivos y de ansiedad (Hermida y Stefani, 2011; Hernández et al., 2021).

En este contexto, se han realizados estudios con el fin de comprender y abordar la depresión y la ansiedad en la edad adulta. Uno de los campos emergentes en esta área es el estudio de la microbiota intestinal y su posible impacto en la salud mental (Minayo et al., 2021). La microbiota intestinal es una comunidad diversa de microorganismos que habita en el intestino, desempeñando un papel esencial en la regulación de muchas funciones del organismo, como las metabólicas, las inmunológicas y las que implican al sistema nervioso. Así, se ha visto que la microbiota intestinal influye durante las primeras etapas vitales en el desarrollo del sistema inmunológico, permitiendo que este tolere a los microorganismos comensales e identifique los patógenos a fin de prevenir y reducir las infecciones. Además, la microbiota intestinal se ve influenciada por los hábitos alimenticios, evidenciando que una alimentación saludable puede impactar de manera positiva sobre la salud tanto global como mental del individuo (Álvarez et al., 2018; Salinas, 2013; Torres et al., 2017). En las últimas décadas, se ha descubierto que esta microbiota también puede influir en el sistema nervioso, a través de una compleja red de comunicación conocida como el eje intestino-cerebro. Se trata de una comunicación entre ambos órganos de carácter bidireccional a través de la cual se modula tanto la salud mental como el bienestar emocional del individuo a lo largo de todo el crecimiento y desarrollo de la persona (Almaguer et al., 2018; Ignorosa-Arellano et al., 2018). Estos vínculos pueden identificarse tanto en los metabolitos que se producen a nivel del intestino (vinculados estrechamente con la alimentación de la persona), como en la producción de los neurotransmisores (concretamente, la serotonina). Además, dada la bidireccionalidad del eje intestino-cerebro situaciones como el estrés también se han visto vinculadas a alteraciones en la microbiota, y en los

hábitos gastrointestinales, así como en situaciones de inflamación que acaban asociadas a su vez a enfermedades neurológicas (Duval et al., 2010; Ramos et al., 2008; Reguera, 2015). Esto ha llevado a investigar sobre la utilización de probióticos para ayudar al establecimiento de una microbiota intestinal adecuada y así fomentar una buena salud mental.

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios saludables en el hospedador” (Hill et al., 2014). En los últimos años, los probióticos han surgido como una posible herramienta terapéutica para abordar la depresión y la ansiedad en adultos (Jach et al., 2023; Sikorska et al., 2023). Actualmente, el campo de estudio de los probióticos está en pleno auge. Así, el interés por encontrar probióticos que se puedan emplear en el mantenimiento de la salud y específicamente en la salud mental, ha aumentado considerablemente.

1.2. Descripción del problema

Teniendo en cuenta las aportaciones contenidas en el apartado anterior, puede comprenderse las implicaciones de la problemática planteada, tanto en el contexto general de la población como en el proceso de envejecimiento y elementos que lo configuran, inherente a la propia vida humana. Por otro lado, la prevalencia de los trastornos del ánimo como la depresión y la ansiedad en las sociedades actuales, vinculado con la aún relación entre estos y los estigmas o faltas de atención por parte de una sociedad que trata de ignorar u ocultar este tipo de problemáticas, supone una situación de gran riesgo para la calidad e integridad de la vida de quienes lo experimentan. Además, el riesgo de aislamiento que se incrementa durante el envejecimiento constituye un factor de riesgo para desarrollar este tipo de trastornos del estado de ánimo, por lo que es preciso que se tenga en cuenta dicha posibilidad dentro de la atención integral al adulto mayor y que se comprenda el impacto de los cambios biológicos que ocurren durante el envejecimiento entre los cuales se encuentra la reducción en la producción de una serie de neurotransmisores, que se han descrito también como uno de los puntos de intersección entre el sistema digestivo y el sistema nervioso (Pinzón y Moreno, 2020).

En esta línea y retomando las aportaciones mencionadas, cabe destacar que los estudios científicos recientes han arrojado luz sobre la eficacia potencial de los probióticos como complemento a los tratamientos tradicionales para la depresión y la ansiedad en adultos (Duval et al., 2010; Ramos et al., 2008; Reguera, 2015). Sin embargo, aún hay aspectos que requieren una comprensión más profunda, especialmente en lo que respecta al proceso de envejecimiento. Es crucial considerar las particularidades de esta etapa de la vida, las posibles interacciones entre la microbiota intestinal y los cambios fisiológicos que ocurren con la edad, y cómo esto puede influir en la eficacia de los probióticos como intervención terapéutica.

Además, se argumenta la importancia de intervenir en esta franja etaria teniendo en cuenta el actual enfoque de la promoción del envejecimiento saludable dentro de la población, como uno de los elementos esenciales para prevenir el desarrollo de patologías y, en este caso concreto, vinculado a la prevención de los suicidios, cuya tasa resulta preocupante y se encuentra estrechamente relacionada con situaciones de depresión en la población tanto general como adulta mayor (Calderón, 2018; Ribot et al., 2012; Siabato et al., 2017; Sotelo-Alonso et al., 2012).

Por todo ello, el presente TFM se propone realizar una revisión en profundidad de los estudios más relevantes que abordan la relación entre los probióticos y la regulación de mecanismos moleculares en la depresión en el contexto de la edad adulta. Este planteamiento se enmarca en la etapa del envejecimiento; que se inicia al llegar a la adultez, durante la década de los 20. Se trata de un proceso que se asienta en la inflamación y oxidación de los distintos tipos celulares, afectando de manera más significativa a los sistemas homeostáticos, como son el sistema inmune y el sistema nervioso (Romero y Amores, 2016). Además, el proceso de envejecimiento implica también la modificación de la microbiota intestinal, incrementándose los microorganismos con acción inflamatoria, que agravan los procesos propios del envejecimiento descritos (Ribera, 2016).

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los aspectos descritos en el apartado introductorio, a continuación, se establecen los siguientes objetivos en este trabajo de revisión.

2.1.Objetivo general

Actualizar los conocimientos y la evidencia científica disponible en los distintos niveles de investigación acerca del impacto de los probióticos en la depresión y ansiedad en el proceso de envejecimiento.

2.2.Objetivos específicos

Este objetivo general se plasma en los siguientes objetivos específicos:

- 1) Describir las aportaciones de la investigación básica, llevada a cabo en distintos modelos animales sobre la influencia de los probióticos en la salud mental.
- 2) Describir las aportaciones de la investigación clínica sobre el impacto de los probióticos en la depresión y ansiedad durante el proceso de envejecimiento.

3. METODOLOGÍA

A continuación, se exponen los distintos elementos en torno a los cuales se configura la metodología de la revisión de la literatura que se lleva a cabo en este trabajo. Para ello, se describe el diseño de la investigación y las bases de datos consultadas, también se explicitan las palabras clave y estrategias de búsqueda sobre las que se sustenta la identificación de los artículos potencialmente de interés, se presentan los criterios de selección de dichos artículos y se expone el modo de selección de estos. Posteriormente, se señala la calidad de los artículos y el método de extracción de los datos y la presentación.

3.1. Diseño de la investigación y bases de datos consultadas

Se realizó un diseño de revisión sistemática de la literatura a través del cual responder a la cuestión PICO siguiente (Tabla 1).

Tabla 1. Pregunta PICO.

P	I	C	O
Paciente	Intervención	Comparación	Resultados
Adultos (envejecimiento) / Modelos animales experimentales	Uso de probióticos	No uso de probióticos	Ansiedad y depresión

Fuente: elaboración propia.

Esta tabla se refleja en la siguiente cuestión ¿cómo afecta el uso de probióticos sobre la ansiedad, la depresión y el envejecimiento en los seres vivos? Para dar respuesta, se consulta una serie de bases de datos, concretamente las siguientes: Pubmed, Dialnet, Web of Science (WOS) y Cuiden. La búsqueda se llevó a cabo entre los meses de julio de 2023 y agosto de 2023.

3.2. Palabras clave y estrategias de búsqueda

Tomando como referente la pregunta PICO, se seleccionaron una serie de palabras clave que corresponden con términos de lenguaje libre y de lenguaje controlado extraídos de las bibliotecas DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), y se emplearon tanto en inglés como en español, en función de la base de datos consultada. Estas palabras clave son: adultos mayores (older), envejecimiento (aging), modelos experimentales (experimental models), modelo animal (models, animal), de manera que se puedan recuperar estudios en diversos modelos de estudio, probióticos (probiotics), impacto (impact), depresión (depression), estado anímico (mood) y ansiedad (anxiety).

Posteriormente, estas palabras clave se combinaron mediante los operadores booleanos AND y OR, dando lugar a las estrategias de búsqueda descritas (Tabla 2).

Tabla 2. Estrategias de búsqueda.

Nº	Ecuación de búsqueda	Art. Rec.	Art. Filtr.
Pubmed			
#1	(Adults OR Aging) AND Probiotics AND Impact AND (Depression OR Mood OR Anxiety)	139	19
#2	(Experimental models OR Models, animal) AND Aging AND Probiotics AND Impact AND (Depression or Mood)	2	0
Dialnet			
#1	(Adultos OR Envejecimiento) AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión OR Estado anímico OR Ansiedad)	3	0
#2	(Modelo experimental OR Modelo animal) AND Envejecimiento AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión o Estado anímico)	0	0
WOS			
#1	(Adults OR Aging) AND Probiotics AND Impact AND (Depression OR Mood OR Anxiety)	72	29
#2	(Experimental models OR Models, animal) AND Aging AND Probiotics AND Impact AND (Depression or Mood)	0	0
Cuiden			
#1	(Adultos OR Envejecimiento) AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión OR Estado anímico OR Ansiedad)	0	0
#2	(Modelo experimental OR Modelo animal) AND Envejecimiento AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión o Estado anímico)	0	0

Fuente: elaboración propia.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se establecen los siguientes criterios de inclusión de los artículos:

- Fecha de publicación: artículos publicados durante los últimos 6 años (entre 2017 y 2023 en curso).
- Idioma de redacción: artículos redactados en inglés o en español.
- Tipo de investigación: ciencia básica o investigación clínica (incluyéndose desde estudios de caso, estudios de cohortes hasta ensayos clínicos).

- Población de estudio: adultos (más de 18 años) o modelos experimentales animales, adultos y en proceso de envejecimiento.
- Disponibilidad del artículo: documentos disponibles para su consulta a texto completo en PDF.

Se señalan los siguientes criterios de exclusión de los artículos:

- Tipo de investigación: revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas de la literatura disponible.
- Calidad del artículo: documentos puntuados de manera simultánea con un nivel de evidencia (NE) de 4 y una fuerza de recomendación (FR) de D de acuerdo con la escala SIGN (escala disponible para su consulta en el anexo 1).

3.4. Selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó a través de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión sobre el total de los artículos recuperados inicial y posteriormente filtrados de acuerdo con los filtros disponibles en cada una de las bases de datos. A continuación, se eliminaron aquellos documentos que aparecían como duplicados como consecuencia de la consulta de distintas bases de datos y se procedió a la lectura del título y *abstract* para confirmar la adecuación de las investigaciones a los objetivos planteados en la revisión. Por último, se llevó a cabo la lectura crítica a texto completo de los documentos a partir de la cual se practicó la extracción y presentación de los datos que se recoge en el apartado siguiente correspondiente. Este proceso se plasma en el flujograma siguiente, donde se identifican los 12 artículos que finalmente forman parte de la investigación (Figura 1).

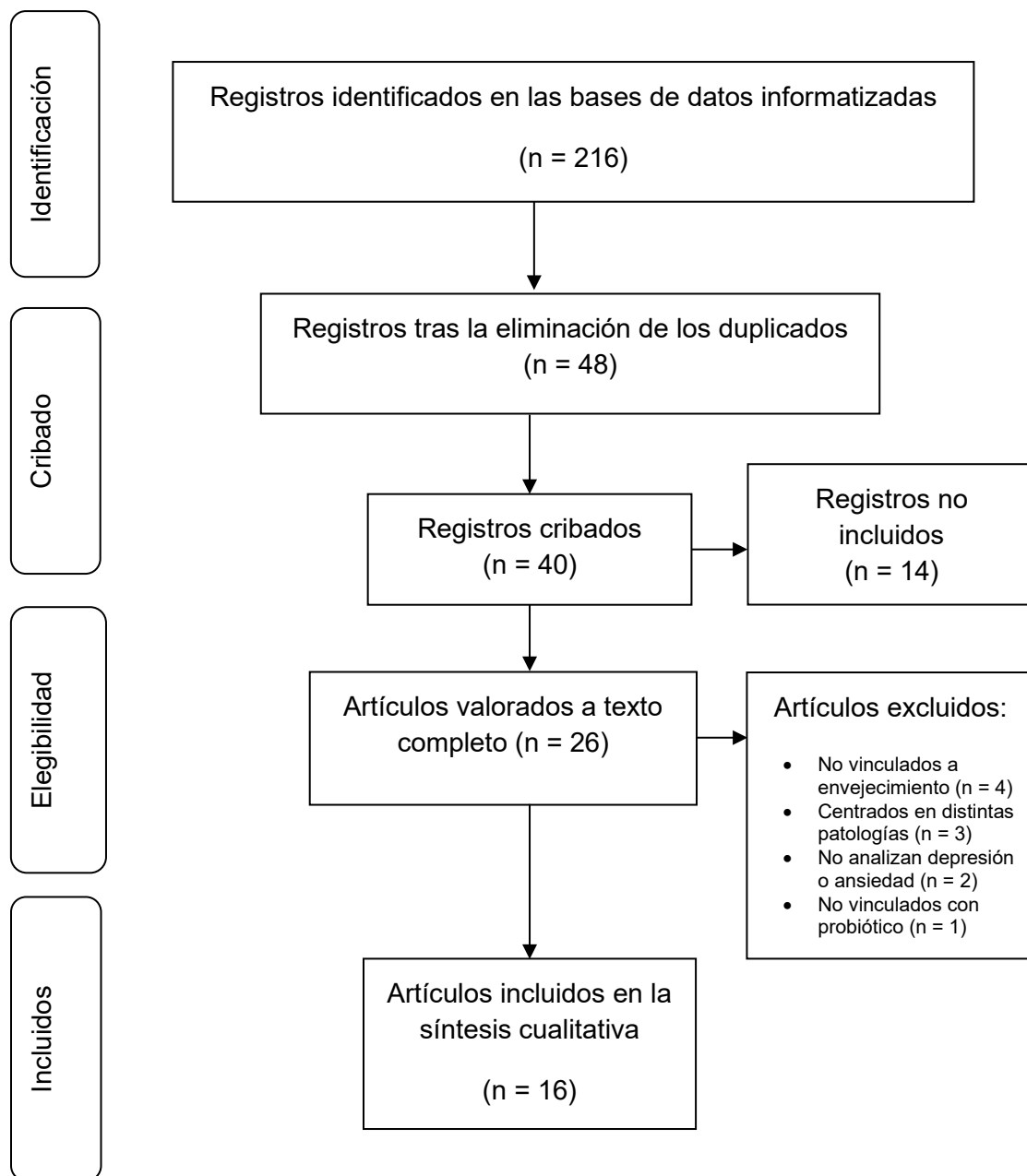


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

3.5. Análisis de la calidad: escala PRISMA y escala SIGN

La calidad de los artículos científicos seleccionados se evalúa a través de la aplicación de las escalas PRISMA y SIGN. La primera de ellas proporciona un conjunto de criterios a través de los cuales informar de manera objetiva sobre las actuaciones que ha llevado a cabo un equipo de investigación en la realización del estudio que presentan. De este modo, se favorece la evaluación crítica de la información que se aporta en cada uno de los artículos seleccionados y se justifica la inclusión del artículo en primer lugar y la extrapolación de los resultados o evidencias científicas que este proporciona. A través de la evaluación PRISMA se analizan elementos tales como la metodología y objetivos que han definido los autores para el desarrollo del proyecto, el modo de selección de la muestra participante, las actuaciones para la evaluación y recopilación de los datos, las pruebas estadísticas aplicadas o el modo en el que se presenta la información (Page et al., 2021). En el artículo publicado, estos autores identifican una lista de verificación de 27 ítems que será utilizada para la evaluación de la calidad en el presente trabajo.

A este análisis de los elementos que configuran el estudio se añade el análisis del propio tipo de investigación a través de la escala SIGN, que mide la calidad de las directrices sanitarias que involucra un determinado estudio (Manterola y Zavando, 2009). En este caso, se valora tanto el nivel de evidencia del estudio como la fuerza de recomendación (Anexo 1).

3.6. Extracción y presentación de datos

Por último, se procede a la extracción y exposición de la información contenida en cada uno de los artículos. Para ello, se diseña la tabla expuesta en el apartado de resultados, que se configura en torno a los siguientes ítems: cepa probiótica que se analiza en el estudio, modelo, efecto sobre el modelo, mecanismo de acción, biomarcadores y referencia del artículo consultado. Estos datos se extraen a través de la lectura crítica de los artículos seleccionados y se presentan en el apartado siguiente.

4. RESULTADOS

Este apartado proporciona un análisis descriptivo y comparativo de los artículos seleccionados para el desarrollo de la revisión sistemática que se propone. En el primero de los subapartados, se presentan los resultados recuperados utilizando para ello una tabla comparativa (Tabla 3), donde se identifican, para cada uno de los estudios, la cepa probiótica con la que se trabaja, el modelo de trabajo, el efecto que tiene dicha intervención, el mecanismo de acción a través del cual se desarrolla dicho efecto, los biomarcadores que se analizan y la referencia del artículo.

Los 16 artículos que forman parte de los resultados de este trabajo proporcionan información acerca de los efectos de los probióticos sobre los estados de depresión y ansiedad de los individuos durante el envejecimiento (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de extracción de datos.

Cepa probiótica	Modelo	Efecto	Mecanismo de acción	Biomarcador	Ref.
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 23272	Ratón C57BL/6J	↓ comportamientos depresivos ↓[quinorenina]	Inhibición enzima IDO1 y de producción de especies reactivas de oxígeno.		Marín et al. (2017)
<i>Bifidobacterium spp</i>	Adultos mayores sanos	↓ puntuaciones depresión y ansiedad	Eje HPA, estado inflamatorio y plasticidad neuronal.	Marcadores cognitivos (índices de depresión y ansiedad)	Inoue et al. (2018)
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	Adultos mayores con TDM	Tasa remisión TDM 35%. Sin efectos adversos. ↓ depresión	Combinación antidepresivos, antipsicóticos y probióticos. Permeabilidad pared intestinal, activación	Supervivencia neuronal y neurogénesis	Myaoka et al. (2018)

Cepa probiótica	Modelo	Efecto	Mecanismo de acción	Biomarcador	Ref.
			inmunitaria e inflamatoria		
<i>Lactobacillus Plantarum 299v</i>	Adultos con TDM	↑ atención y percepción ↑ recuerdo total ↓ [quinorenina] No diferencias en concentraciones de TNF- α , IL-6, IL-1b y cortisol	Inflamación y respuesta inmune	↑ síntesis de 5-HT ↑ cofactores enzimáticos	Rudzki et al. (2018)
<i>Lactobacillus GG</i>	Adultos de mediana edad y adultos mayores	↑ estado psicológico ↑ velocidad de procesamiento o funcionamiento ejecutivo	Actividad inmunomodulatoria Inflamación y control glucémico	IL-8	Sanborn et al. (2018)
<i>Lactobacillus reuteri NK33</i> y <i>Bifidobacterium adolescentis NK98</i>		↓ depresión ↓ ansiedad	Eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales	↓ niveles de corticosterona en sangre	Jang et al. (2019)
<i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Rata Wistar	↓ depresión ↓ ansiedad	Eje intestino-cerebro	↑ 5-HT en hipocampo	Li et al. (2019)
<i>Live lactobacillus paracasei PS23</i>	Ratón C57BL/6J	↓anhedonia	Eje intestino-cerebro	↑ 5-HT en hipocampo y	Liao et al. (2019)

Cepa probiótica	Modelo	Efecto	Mecanismo de acción	Biomarcador	Ref.
				núcleo estriado	
<i>Lactobacillus helveticus</i>	Ratón C57BL/6J	↓ depresión ↓ ansiedad	Plasticidad neuronal	↑ receptores de dopamina 3	Maehata et al. (2019)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Ratón C57BL/6J	↓ depresión ↓ anhedonia	Eje intestino-cerebro	↑ 5-HT y de su concentración en hipocampo	Tian et al. (2019)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 y <i>Bifidobacterium longum</i> BORI	Adultos mayores sanos	↑ flexibilidad mental ↓ puntuación estrés	Eje intestino-cerebro Microbiota intestinal	Secuenciación ARN 16smicrobiota intestinal BDNF en sangre	Kim et al. (2020)
<i>Bifidobacterium longum</i> R0175 y <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052	Ratas Long Evans	↓ comportamientos de ansiedad	Respuesta inflamatoria	Niveles de leptina y otras hormonas	Myles et al. (2020)
<i>Ruminococcus gausvreauii</i> y <i>Coprococcus</i> 3	Adultos con depresión	↓ síntomas clínicos depresión	Respuesta inflamatoria, ↑ bacterias potencialmente beneficiosas	↑ síntesis vitamina B6 y B7	Reininghaus et al. (2020)
<i>Lactobacillus plantarum</i> UBLP-40, <i>Bacillus coagulans</i> Unique IS-2, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> UBLR-58, <i>Bifidobacterium infantis</i> UBBI-01 y L-glutamina	Ratas Sprague-Dawley	↓ depresión ↓ ansiedad	Eje intestino-cerebro Factores inflamatorios	↑ 5-HT en hipocampo y PFC ↓ TNF-α	Dandekar et al. (2022)
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> SNK12	Adultos sanos	↓ niveles estrés	Eje hipotálamo-hipófisis-glándulas	Cortisol salival	Watanabe et al. (2022)

Cepa probiótica	Modelo	Efecto	Mecanismo de acción	Biomarcador	Ref.
		↓ tensión- ansiedad ↓ confusión- desorientación	suprarrenales		
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GMNL-74, <i>Lactobacillus acidophilus</i> GMNL-185 y <i>Lactobacillus plantarum</i> GMNL-141	Ratón C57BL/6J	↓ comportamientos depresivos	Factores inflamatorios Composición microbiota intestinal. Biosíntesis de 5-HT	Expresión ARNm claudina-5 e IL-6, monoamino oxidasa y factor de crecimiento endotelial vascular	Tsai et al. (2023)

Fuente: elaboración propia. Nota. TDM – trastorno depresivo mayor; 5-HT – Receptor de serotonina; IDO1 – Indolamina 2,3-Dioxigenasa 1; HPA – Eje hipotalámico-pituitario-adrenal; TNF- α – Factor de necrosis tumoral α ; IL-6 – Interleucina 6; IL-8 – Interleucina 8; IL-1b – Interleucina 1b; BDNF- Factor neurotrófico derivado del cerebro.

El análisis de la información aportada en la tabla anterior permite profundizar en los tipos de cepas probióticas que se han utilizado, los modelos experimentales tanto de carácter básico como clínico, el efecto que la intervención genera sobre dicho modelo y los mecanismos de acción y biomarcadores involucrados. Dentro del estudio de las cepas probióticas, destaca la utilización, fundamentalmente, de los siguientes géneros de bacterias probióticas ampliamente reconocidos; los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, como los predominantes entre las muestras utilizadas. Cabe advertir que, pese a que el género *Lactobacillus* ha sido recientemente modificado, se mantiene esta denominación debido a que es la que aparece en las publicaciones analizadas. Las cepas del género *Lactobacillus* aparecen en 9 de los 16 artículos consultados, pudiendo recuperarse de manera aislada o en combinación con otras cepas probióticas (como ocurre en los artículos publicados por Dandekar et al., 2022; Jang et al., 2019; Li et al., 2019; Myles et al., 2020; Tsai et al., 2023). Las cepas del género de *Bifidobacterium* se

han utilizado en 5 de los artículos, tanto de manera aislada como en combinación con cepas de otros géneros.

En cuanto a los modelos experimentales empleados en los estudios consultados se pueden dividir en tres tipos: i) modelos de ratón, siendo la más utilizada la cepa C57BL/6J (Liao et al., 2019; Maehata et al., 2019; Marín et al., 2017; Tian et al., 2019; Tsai et al., 2023); ii) modelos de rata, como las cepas Wistar (Li et al., 2019), Long-Evans (Myles et al., 2020) y Sprague-Dawley (Dandekar et al., 2022); iii) humanos, que implican sujetos adultos en distintas circunstancias: adultos mayores sanos, adultos mayores con TDM o depresión y adultos de mediana edad. Estas características reflejan el potencial traslado de las investigaciones básicas a las clínicas y las posibilidades de avanzar en los conocimientos científicos a fin de mejorar la calidad de vida de los individuos a través de la administración de probióticos.

Otro de los aspectos que se analiza en este trabajo es el efecto que dicha cepa probiótica realiza sobre los participantes o los animales de experimentación. En este caso, en base a los criterios establecidos para la búsqueda de los estudios, los artículos consultados se ajustan a la evaluación de las dimensiones de ansiedad, depresión y variables vinculadas a estas, como pueden ser el estrés o la anhedonia. Los resultados obtenidos a partir de los datos recopilados de los artículos muestran que la administración de probióticos lleva a la reducción de los comportamiento y sintomatología vinculada a la depresión y la ansiedad en las distintas mediciones realizadas, indistintamente del modelo experimental empleado (Dandekar et al., 2020; Inoue et al., 2018; Jang et al., 2019; Li et al., 2019; Marín et al., 2017; Maehata et al., 2019; Myaoka et al., 2018; Myles et al., 2020; Reininghaus et al., 2020; Tian et al., 2019; Tsai et al., 2023; Watanabe et al., 2022). Por otro lado, la ingesta de las distintas cepas probióticas también se ha vinculado con cambios en la función cognitiva, mejorándose la atención y percepción, el funcionamiento ejecutivo, la flexibilidad mental, la velocidad de procesamiento, el estado psicológico y el recuerdo total (Rudzki et al., 2018; Sanborn et al., 2018), por lo que estos datos apoyan el hecho de que las intervenciones propuestas se relacionan con un aumento en la atención, memoria y función cognitiva general.

En el aspecto del estrés, depresión y ansiedad, los artículos consultados reflejan una disminución de las puntuaciones de depresión y ansiedad con la reducción del estrés, y la confusión-desorientación. Esto sugiere que las intervenciones vinculadas a la ingesta de las cepas probióticas estudiadas que reducen la depresión y la ansiedad también pueden tener efectos positivos en la gestión del estrés. A estos resultados sobre los efectos cabe añadir un conjunto de aportaciones más diversas, como aquellas en las que se detecta además de menores puntuaciones de estrés o reducción en los comportamientos de ansiedad de los participantes o modelos experimentales, una menor anhedonia tras la toma de cepas probióticas, (Tian et al., 2019; Watanabe et al., 2022).

Otro de los elementos que se analizan es la reducción de los niveles de quinurenina, relacionada con la inflamación y función cerebral, por lo que se vincula con los efectos positivos de este tipo de consumo de probióticos en la depresión y la ansiedad (Marín et al., 2017; Rudzki et al., 2018).

Estos efectos se explican mediante el análisis de los mecanismos de acción. En primer lugar, se han identificado una serie de efectos que pueden explicarse a través de la inhibición de la enzima IDO1 y de la producción de especies reactivas de oxígeno; se trata de aquellos resultados que están involucrando la regulación de la respuesta inflamatoria y la función inmunológica (Marín et al., 2017). En concreto, mediante la inhibición de la enzima IDO1 y de la producción de especies reactivas de oxígeno se reduce el impacto de estos procesos de oxidación sobre el funcionamiento del sistema digestivo y, concretamente, en la permeabilidad intestinal, y, a su vez, disminuye esta oxidación en los órganos y sistemas del individuo.

Otro de los vínculos que se identifican entre los efectos y los mecanismos de acción identificados es el del eje hipotálamo-hipófisis y los elementos de plasticidad neuronal y estado inflamatorio. En este caso, se observa una relación entre el estado inflamatorio y la plasticidad neuronal, puesto que dicho estado inflamatorio afecta negativamente a la generación de nuevas neuronas e interconexiones neuronales, tal como se describe en el apartado siguiente. Además, se han descrito vínculos entre la inflamación, los factores inflamatorios y la respuesta inmune del modelo estudiado (Inoue et al., 2018; Jang et al., 2019;

Watanabe et al., 2022). De acuerdo con los estudios consultados, existen evidencias suficientes como para señalar los vínculos entre los factores inflamatorios, la composición de la microbiota intestinal y la producción de determinados neurotransmisores, como, por ejemplo, la serotonina (5-HT) (Dandekar et al., 2022; Li et al., 2019; Liao et al., 2019; Tian et al., 2019; Tsai et al., 2023). Así, los datos de microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro evidencian la importancia de las interconexiones que se establecen entre ambos órganos, acerca de la cual se profundiza en el apartado siguiente.

Finalmente, y en la misma línea de lo establecido a través de los efectos y mecanismos de acción, el análisis de los resultados definidos ha permitido constatar que los biomarcadores que se estudian en cada caso están relacionados con la función cognitiva, los índices de depresión y ansiedad, la neurogénesis y la supervivencia neuronal. También se ha hecho especial hincapié en aquellos biomarcadores relacionados con la serotonina (tanto en lo que respecta a su síntesis, como los receptores o las áreas involucradas, siendo el hipocampo, el núcleo estriado y el área de la corteza dorsolateral prefrontal (PFC) las más analizadas); biomarcadores relacionados con la dopamina (receptores de dopamina 3); biomarcadores relativos a la inflamación y respuesta inmune (IL-8, niveles de corticosterona y TNF- α , en concreto) y otras hormonas y factores neurológicos vinculadas al estado anímico (como el BDNF, y los niveles de leptina, entre otros).

5. DISCUSIÓN

Como se ha comentado en el apartado anterior, las cepas más utilizadas para mejorar la sintomatología de la depresión y la ansiedad pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Ambos géneros están constituidos por bacterias gran positivas y se ha visto que ayudan a la mejora de la funcionalidad intestinal y la digestión (Rondón et al., 2008; Pérez et al., 2012; Rondon et al., 2015). Se ha visto que dichos géneros de bacterias estudiados ejercen su acción sobre el sistema nervioso a través de diversos mecanismos.

En el artículo de revisión publicado por Bear et al. (2021) se hace referencia a la importancia del eje microbioma-intestino-cerebro como mecanismo subyacente y explicación al modo en el que estas cepas probióticas pueden estar contribuyendo a mejorar la sintomatología de la ansiedad y la depresión en situaciones de estrés. De acuerdo con estos autores, las conexiones que se establecen entre el intestino y el cerebro a través del mencionado eje constituyen un elemento fundamental para comprender el modo en el que las bacterias pueden influir y comunicarse con el sistema nervioso central, propiciando la aparición de los efectos positivos sobre la salud mental descritos en las investigaciones realizadas. Ejemplo de estas formas de influencia y comunicación son, por una parte, la modulación de la producción de neurotransmisores, la reducción de la inflamación y la regulación del sistema inmune. En la primera de las actuaciones, estos autores identifican la influencia de las cepas sobre la producción de neurotransmisores como la serotonina, que modula el estado anímico del individuo y se vincula con la depresión y la ansiedad (Cruzblanca et al., 2016; Moreno et al., 2005). Por otro lado, se ha descrito que los probióticos reducen la inflamación intestinal y corporal, por lo que dado que la depresión y la ansiedad se asocian a estados inflamatorios, las cepas probióticas disminuirán los síntomas depresivos en base a su papel antiinflamatorio (Bear et al., 2021). En tercer lugar, alteraciones en la activación del sistema inmune también se han visto vinculadas a los estados de ansiedad (Arranz et al., 2007) y depresión. Puesto que se ha constatado que la microbiota intestinal equilibrada contribuye a modular dicho sistema fisiológico, puede ser este el mecanismo de los probióticos para su efecto positivo sobre la salud mental (Bear et al., 2021). En todo caso, tanto la respuesta inflamatoria como la regulación del sistema inmune se encuentran vinculadas con la plasticidad neuronal (Garcés-Vieira y Suárez-Escudero, 2014).

A continuación, se profundiza y describe el funcionamiento de los mecanismos de acción implicados que se han identificado en el apartado de los resultados.

Dentro del grupo de mecanismos de acción vinculados a la inhibición de la enzima IDO1 y de la producción de especies reactivas de oxígeno, cabe indicar, por una parte, que la enzima IDO1 modula la cascada de producción de quinurenina, reduciendo sus niveles y, por tanto, regulando la cascada

inflamatoria y de respuesta inmune (Revilla, 2021). Se trata de un mecanismo de acción que altera el equilibrio entre la quinurenina y el triptófano, conforme a una serie de fases o pasos encadenados que involucra la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) influyendo sobre la respuesta inmune, la inflamación y el sistema nervioso central. En concreto, tras la inhibición de la IDO1, se reducen tanto los niveles como los metabolitos secundarios de la quinurenina, que se asocian a la neurotoxicidad y neuroinflamación. Con base en ello, la disminución de estos productos metabólicos modula la cascada inflamatoria con un efecto antiinflamatorio. Además, la inhibición de IDO1 también involucra la reducción de ROS, puesto que estas especies reactivas de oxígeno se relacionan con los subproductos de la mencionada cascada de la quinurenina descrita.

Por otra parte, las especies reactivas de oxígeno generadas en exceso frente a las defensas antioxidantes causan estrés oxidativo, el cual daña a las biomoléculas celulares, incluyendo proteínas, lípidos y ADN. A este estrés oxidativo se asocia siempre un estrés inflamatorio al ser dos mecanismos que se dan conjuntamente (De la Fuente, 2018). El control de ese estrés oxidativo e inflamatorio por parte de las cepas probióticas supone un claro mecanismo en sus efectos sobre la ansiedad y depresión.

Por otro lado, en el eje intestino-cerebro, Papelu y Dandekar (2022) identifican la modulación que realizan las cepas probióticas sobre la producción de determinados neurotransmisores y neuromoduladores (concretamente, GABA; glutamato y serotonina) como los mecanismos de acción a través de los cuales se influye en el estado anímico y la regulación emocional del individuo. Además, estos autores refieren también que la inflamación crónica se ha vinculado con estados depresivos, por lo que la modulación de la respuesta inmune y la reducción de la producción de sustancias proinflamatorias que llevan a cabo los probióticos se asocia a la reducción de los síntomas depresivos y ansiosos vinculados a la inflamación. De manera similar, la modulación de células inmunológicas (como linfocitos y fagocitos) permite mantener un equilibrio en la respuesta inmune del individuo y, de este modo, reducir la respuesta a estrés y mejorar el bienestar psicológico. Por último, Papelu y Dandekar (2022) señalan que la plasticidad neuronal refleja el potencial del sistema nervioso central para

adaptarse, modificar su estructura y función en base a los estímulos y experiencias que recibe. La influencia de los probióticos en la formación de nuevas conexiones sinápticas y, de manera indirecta, en la supervivencia neuronal al reducir los niveles de inflamación que afectan negativamente a dicha supervivencia, justifica que se observen resultados de mejora de la función cognitiva y de los aspectos emocionales de los sujetos participantes.

El último de los ítems que se analiza en este trabajo se refiere a los biomarcadores que se utilizan para conocer el impacto de las intervenciones diseñadas sobre las variables dependientes de estudio, la ansiedad y la depresión. En este caso, se constata que los investigadores han aplicado técnicas complementarias para recuperar información y validar las respectivas hipótesis de trabajo; utilizando desde índices de depresión y ansiedad, como análisis de neurogénesis y supervivencia neuronal, el estudio de neurotransmisores, hormonas y factores vinculados a inflamación y respuesta inmune. De acuerdo con Jach et al. (2023), estos biomarcadores proporcionan información sumamente valiosa para comprender el modo en el que las cepas probióticas están influyendo sobre la depresión y la ansiedad. En primer lugar, los índices de depresión y ansiedad reflejan una reducción de los puntajes tras la utilización de probióticos, por lo que se confirma que dicha ingesta es útil para aliviar los síntomas de depresión y ansiedad; en segundo lugar, la formación de nuevas neuronas, siendo el hipocampo una de las áreas clave en dicha neurogénesis, se relaciona con el estado anímico y la memoria. La detección de nuevas neuronas en dicha área tiene, por tanto, un efecto positivo en la salud mental y el bienestar del sujeto. Además, siguiendo a Jach et al. (2023), los probióticos han mostrado incrementar la producción y disponibilidad de los neurotransmisores involucrados en la respuesta al estrés y en el estado anímico, por lo que el análisis de dichos neurotransmisores también constituye un biomarcador útil para conocer la influencia en dichos procesos de las cepas probióticas. Finalmente, se han identificado como biomarcadores la interleucina-8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la corticosterona (hormona del estrés), junto con el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que promueve la supervivencia, crecimiento neuronal y, en definitiva, la plasticidad neuronal. El modo en el que influyen las cepas probióticas sobre dichos

biomarcadores refleja los resultados y beneficios esperables sobre el sistema nervioso central, así como sobre las funciones cognitivas y emocionales.

6. CONCLUSIONES

Por todo lo planteado anteriormente, se puede concluir que:

1. Las investigaciones con animales de experimentación y los estudios clínicos sustentan que algunas cepas probióticas parecen tener un efecto positivo sobre el estado anímico, disminuyendo las manifestaciones y los síntomas de las situaciones de ansiedad, depresión y estrés, así como la anhedonia, en adultos y mayores.
2. Este impacto positivo se debe a la modulación del eje intestino-cerebro mediante la regulación de la respuesta inmune, la reducción de la inflamación y el incremento de la neurogénesis, la supervivencia neuronal y la plasticidad neuronal, así como a través del control de hormonas y neurotransmisores implicados en situaciones de estrés (corticosterona) y en los estados anímicos positivos (serotonina).

7. BIBLIOGRAFÍA

- Almaguer, L. E., Martínez, W., Guach, D. (2018). Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. *Revista habanera de ciencias médicas*, 17(1), 1-11.
- Álvarez, G., Guarner, F., Requena, T., Marcos, A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición hospitalaria*, 35(6), 11-15.
- Arranz, L., Guayerbas, N., De la Fuente, M. (2007). Impairment of several immune functions in anxious women. *Journal of Psychosomatic*, 62, 1-8.
- Bear, T., Dalziel, J., Coad, J., Roy, N., Butts, C., Gopal, P. (2021). The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. *Microorganisms*, 9, 1-29.
- Calderón, D. (2018). Epidemiología de la depresión en el adulto mayor. *Revista médica herediana*, 29(3), 1-13.
- Cruzblanca, H., Lupercio, P., Collas, J., Castro, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud mental*, 39(1), 47-58.
- De la Fuente, M. (2018). Oxidation and inflammation in the immune and nervous systems, a link between aging and anxiety. *Handbook of Immunosenescence*. Fulop, T., Franceschi, C., Hirokawa, K., Pawelec G. (eds.). Pp: 1-31. Cham: Springer Nature.
- Duval, F., González, F., Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, 48(4), 307-318.
- Garcés-Vieira, M. V., Suárez-Escudero, J. C. (2014). Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *CES Medicina*, 28(1), 119-131.
- García-Alandete, J. (2014). Psicología positiva, bienestar y calidad de vida. *En-Claves del pensamiento*, 8(16), 13-29.

- Hermida, P., Stefani, D. (2011). La jubilación como un factor de estrés psicosocial. Un análisis de los trabajos científicos de las últimas décadas. *Perspectivas en psicología: revista de psicología y ciencias afines*, 8(2), 101-107.
- Hernández, V. K., Solano, N., Ramírez, P. (2021). Entorno social y bienestar emocional en el adulto mayor. *Revista venezolana de gerencia*, 26(95), 530-543.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H.J., Salminen, S., Calder, P.C. & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 506-514.
- Ignorosa-Arellano, K. R., Toro, E. M., Montijo, E., Zárate, F. E., Cadena, J. F., Cervantes, Q. (2018). Diagnóstico y tratamiento de los trastornos gastrointestinales del eje cerebro-intestino en niños menores de 2 años. *Acta pediátrica de México*, 39(6), 376-384.
- Inoue, T., Kobayashi, Y., Mori, N., Sakagawa, M., Xiao, J. Z., Moritani, T., Sakane, N., Nagai, N. (2018). Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. *Beneficial microbes*, 1, 1-12.
- Jach, M. E., Serefko, A., Szopa, A., Sajnaga, E., Golczyk, H., Santos, L. S., Borowicz-Reutt, K., Sieniawska, E. (2023). The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules*, 28(7), 3213-3223.
- Jang, H.-M., Lee, K.-E., Kim, D.-H. (2019). The preventive and curative effects of *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 on immobilization stress-induced anxiety/depression and colitis in mice. *Nutrients* 11(4), 819.

- Kim, C. S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., Shin, D. M. (2020). Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The gerontological society of America*, 76(1), 32-40.
- Li, H., Wang, P., Huang, L., Li, P., Zhang, D. (2019). Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Neuro Gastroenterol. Motil.* 31 (10), e13677.
- Liao, J.F., Hsu, C.C., Chou, G.T., Hsu, J.S., Liong, M.T., Tsai, Y.C. (2019). Lactobacillus paracasei PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model. *Benef. Microbes* 10 (4), 425–436.
- Maehata, H., Kobayashi, Y., Mitsuyama, E., Kawase, T., Kuhara, T., Xiao, J.-Z., Tsukahara, T., Toyoda, A. (2019). Heat-killed Lactobacillus helveticus strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* 83(7), 1239–1247.
- Manterola, C., Zavando, D. (2009). Cómo interpretar los niveles de evidencia en los diferentes escenarios clínicos. *Revista chilena de cirugía*, 61(6), 582-595.
- Marín, I. A., Goertz, J. E., Ren, T., Rich, S. S., Onengut-Gumuscu, S., Farber, E., Wu, M., Overall, C. C., Kipnis, J., Gaultier, A. (2017). Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Scientific reports*, 7, 1-12.
- Melgosa, J. (2017). Preservando la salud mental. *Apuntes universitarios, revista de investigación*, 7(2), 1-6.
- Minayo, M. S., Miranda, I., Telhado, R. S. (2021). A systematic review of the effects of probiotics on depression and anxiety: an alternative therapy? *Cien Saude Colet*, 26(9),4087-4099.
- Miranda, G. (2018). ¿De qué hablamos cuando hablamos de salud mental? *Utopía y praxis latinoamericana*, 23(83), 1-11.

- Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., Okazaki, S., Yamashita, S., Miura, S., Miki, H., Matsuda, H., Koike, M., Izuhara, M., Araki, T., Tsuchie, K., Azis, A., Arauchi, R., Abdullah, R. A., Oh-Nishi, A., Horiguchi, J. (2018). Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clinical neuropharmacology*, 41(5), 151-159.
- Morales, C. (2017). La depresión: un reto para toda la sociedad del que debemos hablar. *Revista cubana de salud pública*, 43(2), 136-138.
- Moreno, J., Campos, M. G., Lara, C., Tornet, C. (2005). El sistema serotoninérgico en el paciente deprimido. Primera parte. *Salud mental*, 28(6), 20-26.
- Myles, E. M., O'Leary, M. E., Smith, R., MacPherson, C. W., Oprea, A., Melanson, E. H., Tompkins, T. A., Perrot, T. S. (2020). Supplementation with Combined *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 Across Development Reveals Sex Differences in Physiological and Behavioural Effects of Western Diet in Long-Evans Rats. *Microorganisms*, 8, 1-25.
- Organización Mundial de la Salud. (2023a). ¿Cómo define la OMS la salud? Recuperado de: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions#:~:text=%C2%BFC%C3%B3mo%20define%20la%20OMS%20la,ausencia%20de%20afecciones%20o%20enfermedades%C2%BB>.
- Organización Mundial de la Salud. (2023b). Depresión. Recuperado de: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=Se%20estima%20que%20el%203,personas%20sufren%20depresi%C3%B3n%20\(1\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=Se%20estima%20que%20el%203,personas%20sufren%20depresi%C3%B3n%20(1)).
- Ornelas, A., Ruiz, A. O. (2017). Salud mental y calidad de vida: su relación en los grupos etarios. *PSIENCIA – Revista latinoamericana de ciencia psicológica*, 9(2), 1-16.

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Kl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., MOher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, 74, 790-799.
- Papelu, M. S., Dandekar, M. P. (2022). Remodeling of microbiota gut-brain axis using psychobiotics in depression. *European journal of pharmacology*, 931, 1-13.
- Pérez, I., Falco, A., Tapia, M. S., Alonso, G. (2012). Aislamiento e identificación de cepas del género *Bifidobacterium* presentes en productos lácteos fermentados tipo yogur. *Revista de la sociedad venezolana de microbiología*, 32(1), 29-30.
- Pinzón, I. D., Moreno, J. E. (2020). Envejecimiento neural, plasticidad cerebral y ejercicio: avances desde la óptica de fisioterapia. *Archivos de medicina*, 20(1), 188-202.
- Poblete-Valderrama, F., Matus, C., Díaz, E., Vidal, P., Ayala, M. (2015). Depresión, cognición y calidad de vida en adultos mayores activos. *Revista ciencias de la actividad física*, 16(2), 71-77.
- Quiceno, J. M., Vinaccia, S. (2014). Calidad de vida, fortalezas personales, depresión y estrés en adolescentes según sexo y estrato. *International journal of psychology and psychological therapy*, 14(2), 155-170.
- Ramos, V., Rivero, R., Piqueras, J. A., García, L., Oblitas, L. A. (2008). Psiconeuroinmunología: conexiones entre el sistema nervioso y el sistema inmune. *Suma psicológica*, 15(1), 115-141.
- Reguera, E. A. (2015). Apego, cortisol y estrés en adultos, una revisión narrativa. *Revista de la asociación española de neuropsiquiatría*, 35(125), 53-77.
- Reininghaus, E. Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S. A., Frelendorf, F. T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-

- Afschar, B., Schöggel, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V. S., Painold, A., Fitz, W., Brunnmayr, M., Rieger, A., Wagner-Skacel, J., Maget, A., Unterweger, R., Schwalsberger, K., Reininghaus, B., Lenger, M., Bastiaanssen, T. F. S., Dalkner, N. (2020). PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12, 1-17.
- Revilla, E. M. (2021). Especies reactivas de oxígeno, importancia e implicación patológica. *Revista científica ciencia médica*, 24(2), 125-132.
- Ribera, J. M. (2016). Microbiota intestinal y envejecimiento ¿un nuevo camino de intervención? *Revista española de geriatría y gerontología*, 51(5), 290-295.
- Ribot, V., Alfonso, M., Ramos, M. E., González, A. (2012). Suicidio en el adulto mayor. *Revista habanera de ciencias médicas*, 11(5), 699-708.
- Rivera, J., Benito-León, J., Pazzi, K. A. (2015). La depresión en la vejez: un importante problema de salud en México. *América latina hoy*, 71, 103-118.
- Robles, F. J., Sánchez, A., Galicia, I. X. (2011). Relación del bienestar psicológico, depresión y rendimiento académico en estudiantes de secundaria. *Psicología iberoamericana*, 19(2), 27-37.
- Romero, A. J., Amores, L. (2016). El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *MediSur*, 14(5), 1-9.
- Rondón, A. J., Samaniego, L. M., Bocurt, R., Rodríguez, S., Milián, G., Ranilla, M. J., Laurencio, M., Pérez, M. (2008). Aislamiento, identificación y caracterización parcial de las propiedades probióticas de cepas de *Lactobacillus* sp. procedentes del tracto gastrointestinal de pollos de ceba. *Ciencia y tecnología alimentaria*, 6(1), 56-63.
- Rondon, L., Añez, R. M., Salvatierra, A., Meneses, R. T., Heredia, M. T. (2015). Probióticos: generalidades. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*, 78(4), 123-128.

- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., Szulc, A. (2018). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Psychoneuroendocrinology*, 2, 2-32.
- Salinas, B. (2013). Microbiota intestinal: clave de la salud. *Salus*, 17(2), 5-6.
- Sanborn, V., Azcarate-Peril, M. A., Updegraff, J., Manderino, L. M., Gunstad, J. (2018). A randomized clinical trial examining the impact of LGG probiotic supplementation on psychological status in middle-aged and older adults. *Contemporary clinical trials communications*, 12, 192-197.
- Siabato, E. F., Forero, I. X., Salamanca, Y. (2017). Asociación entre depresión e ideación suicida en un grupo de adolescentes colombianos. *Pensamiento psicológico*, 15(1), 51-61.
- Sikorska, M., Antosik-Wójcińska, A. Z., Dominiak, M. (2023). Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci.*, 24(4), 3081-3094.
- Sotelo-Alonso, I., Rojas-Soto, J. E., Sánchez-Arenas, C., Irigoyen-Coria, A. (2012). La depresión en el adulto mayor: una perspectiva clínica y epidemiológica desde el primer nivel de atención. *Archivos en medicina familiar*, 14(1), 5-13.
- Tian, P., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W. (2019). Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *Journal Nutrition. Biochem.* 66, 43–51.
- Torres, Y., Bermúdez, V., Garicano, C., Vilasmil, N., Bautista, J., Martínez, M. S., Rojas-Quintero, J. (2017). Desarrollo del sistema inmunológico ¿naturaleza o crianza? *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*, 36(5), 144-151.

Tsai, W. H., Yeh, W. L., Chou, C. H., Wu, C. L., Lai, C. H., Yeh, Y. T., Liao, C. A., Wu, C. C. (2023). Suppressive Effects of *Lactobacillus* on Depression through Regulating the Gut Microbiota and Metabolites in C57BL/6J Mice Induced by Ampicillin. *Biomedicines*, *11*, 1-21.

Watanabe, T., Hayashi, K., Takara, T., Teratani, T., Kitayama, J., Kawahara, T. (2022). Effect of Oral Administration of *Lactiplantibacillus plantarum* SNK12 on Temporary Stress in Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study. *International journal of environmental research and public health*, *19*, 1-14.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1. Escala SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.

Recuperado de: <https://portal.guiasalud.es/egpc/depresion-adulto-niveles/>