

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**Título del Trabajo Fin de Grado:**

EL USO DE PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN Y SU RELACIÓN CON EL EJE  
MICROBIOMA-INTESTINO-CEREBRO.

**Autora:** Serrano Grau, Adriana del Carmen

**Tutor:** Rico Gomis, José María

**Departamento y área:** Departamento de Medicina Clínica. Área de  
Psiquiatría. Hospital General Universitario de Elche.

**Curso académico:** 2022–2023. **Convocatoria de Junio.**

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT .....	3
3. ABREVIATURAS.....	4
4. INTRODUCCIÓN .....	4
5. JUSTIFICACIÓN.....	9
6. HIPÓTESIS-OBJETIVOS.....	9
6.1. Hipótesis.....	9
6.2. Objetivos .....	10
7. METODOLOGÍA.....	10
8. RESULTADOS .....	12
8.1. TRATAMIENTO .....	13
8.2. CAMBIOS EN LA SINTOMATOLOGÍA.....	14
8.3. ESCALAS.....	15
8.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	16
8.5. HECES.....	18
9. DISCUSIÓN.....	19
10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	21
11. CONCLUSIONES.....	22
12. BIBLIOGRAFÍA .....	22
ANEXO I.....	27
ANEXO II .....	31

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Investigaciones recientes han sugerido que podría haber una vía de tratamiento para la depresión mediante el eje microbiota-intestino-cerebro. Por lo que nos preguntamos si, actuando sobre este eje usando probióticos se podría mejorar la sintomatología depresiva de estos pacientes.

**Hipótesis:** El tratamiento con probióticos podría suponer una mejora en la sintomatología depresiva, haciendo efecto sobre el eje microbiota-intestino-cerebro.

**Objetivos:** Describir el efecto que tienen los probióticos administrados como tratamiento en los pacientes diagnosticados de depresión. Estudiar los cambios en la microbiota de los pacientes después de ser tratados con probióticos.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión bibliográfica, con el fin de reunir evidencia del uso de probióticos sobre la sintomatología depresiva en los pacientes con diagnóstico de depresión. Utilizando como palabras clave "*Depression*", "*Probiotics*", "*Microbiota*", "*Depressive disorder, major*" en PubMed, Scopus, Cochrane y PsychINFO, siendo 14 los artículos seleccionados.

**Resultados:** La evidencia científica obtenida sugiere que los probióticos pueden mejorar la depresión en los pacientes con este diagnóstico, además, se halla un posible efecto por vías indirectas sobre el estado de ánimo. No siendo suficientes los estudios que analizan los cambios en la microbiota tras usar probióticos.

**Conclusiones:** Debido a la escasez de estudios, es necesario que se realicen futuras investigaciones con un mayor tamaño muestral, con las que se pueda conocer con precisión que probióticos emplear, las escalas más adecuadas para evaluar la

sintomatología, y se dé más importancia al análisis de heces para comprobar si los cambios están relacionados con mejora de la sintomatología.

**Palabras clave:** Depresión, probióticos, microbiota, trastorno depresivo mayor.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Recent research suggests that there might be a treatment for depression through the microbiota-gut-brain axis. So, we have raised the question, whether by acting on this axis using probiotics would it be possible to improve the depressive symptomatology of these patients.

**Hypothesis:** The probiotic treatment might improve the depressive symptomatology by taking effect on the microbiota-gut-brain axis.

**Objectives:** To describe the effects of those probiotics which are provided as treatment in depression diagnosed patients. To study the changes in in the microbiota of those patients after having been treated with the probiotics.

**Material and methods:** A bibliographic review is carried out, with the aim of taking evidence of the use of probiotics on depressive symptomatology of patients with a depression diagnosis. We will use key words such as “Depression”, “Probiotics”, “Microbiota”, “Depressive disorder major” in PubMed, Scopus, Cochrane and PsychINFO, being selected 14 articles.

**Results:** The scientific evidence obtained suggests that the use of probiotics can improve the depressive conditions on patients with this diagnosis. Moreover, it has also be found a possible effect on their mood through indirect pathways. Not being enough the studies, which analyse the changes in the microbiota after using probiotics.

**Conclusion:** Due to the lack of studies, it is necessary to carry out more research with a bigger sample size, so we can accurately know, what probiotics to use, the most suitable scales to evaluate the symptomatology, and to give more importance to the stools analysis to check if the changes are related to the improvement of the symptomatology.

**Key words:** Depression, probiotics, microbiota, major depressive disorder.

### 3. ABREVIATURAS

MINI - Minientrevista neuropsiquiátrica internacional; DASS-21 - Escalas de depresión, ansiedad y estrés; BDI II - Inventario de depresión de Beck; BAI - Inventario de ansiedad de Beck; HAMD - Escala de depresión de Hamilton; SCL-90 - Symptom Checklist 90 Revised ; MAADRS - Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg; BPRS - Escala de valoración psiquiátrica breve; Z-SDS - Escala de depresión autoadministrada de Zung; PSS – 10 - Escala de estrés percibido ; HADS - Escala de ansiedad y estrés hospitalario; LEIDS- R - Escala Leiden de Sensibilidad a la Depresión Revisad ; PHQ-9 - Cuestionario sobre la salud del paciente.

### 4. INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno de salud mental que se caracteriza por tristeza persistente y falta de interés o placer en actividades que previamente sí eran gratificantes y placenteras. Además, esta enfermedad es una causa importante de discapacidad en todo el mundo e incide considerablemente en la carga de morbilidad mundial<sup>1</sup>.

Para comprender el mecanismo de la depresión se han desarrollado diferentes teorías, entre ellas la monoaminérgica, a partir de la cual se intenta explicar la fisiopatología de la depresión. Esta, se respalda en neurotransmisores como la 5-hidroxitriptamina (5-HT), la dopamina (DA), el ácido gamma-aminobutírico y la noradrenalina. Siendo los desequilibrios entre estos neurotransmisores los que van a provocar síntomas depresivos<sup>2</sup>. Existen varios modelos de terapia diferentes, que incluyen tratamientos farmacológicos y terapias psicológicas, cuyo objetivo es aliviar los síntomas, centrándose en el funcionamiento neurológico o los patrones cognitivos desadaptativos afectados por la depresión<sup>3</sup>.

Atendiendo a la teoría monoaminérgica, los tratamientos farmacológicos antidepresivos clásicos, tienen como función reestablecer los niveles de neurotransmisores, de manera que el cerebro funcione correctamente e intentar de esta manera llegar a una remisión de los síntomas. Los antidepresivos inhiben la actividad de los transportadores de serotonina y norepinefrina y, también bloquean la recaptación de los neurotransmisores con el fin de aumentar su concentración en la hendidura sináptica. Sin embargo, este brazo de tratamiento tiene algunos inconvenientes. Por un lado, no vamos a tener un efecto inmediato, ya que, comenzamos a ver el efecto entre dos y tres semanas después de haberse iniciado, añadiendo que, a largo plazo, pueden causar efectos secundarios que, muchas veces provocan la suspensión de la terapia y su consecuente recaída en la enfermedad<sup>4</sup>.

Intentando suplir las carencias que nos presenta el tratamiento con antidepresivos clásicos, se han realizado estudios con el fin de averiguar la posibilidad de utilizar tratamientos potenciadores, intentando así luchar contra la depresión refractaria y el fracaso del tratamiento<sup>5</sup>.

Surge así el uso de la quetiapina, que se utiliza en la depresión bipolar, y, además, se ha demostrado que también puede ser efectiva en la depresión unipolar. Todo esto debido a la capacidad que presenta de modular los tres sistemas monoaminérgicos. Pues, la quetiapina junto a su metabolito norquetiapina, facilitan la transmisión serotoninérgica, comportándose como agonistas parciales de receptores 5-HT<sup>6</sup>.

A raíz de estos descubrimientos se ha estudiado el uso de antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, estimulantes, hormonas tiroideas, ketamina y combinación de antidepresivos como una estrategia efectiva para potenciar el tratamiento de la depresión. En una revisión sistemática realizada por Nuñez et al.<sup>5</sup>, se comparaban los efectos directos que tenían cada clase de fármacos respecto a la respuesta, remisión y discontinuación del tratamiento en comparación con el placebo. Concluyendo que el uso de antipsicóticos como agentes de primera línea y como potenciadores podrían ser un punto fundamental para superar la resistencia al tratamiento.

Sin embargo, a pesar de las nuevas líneas de tratamiento que se han ido buscando, seguimos encontrando como principal problemática a la hora de tratar la depresión, los efectos secundarios que provocan los tratamientos y la refractariedad que presentan muchos pacientes. Se estima que un tercio de los pacientes no responde a los tratamientos existentes y, un número significativo de personas no buscan tratamiento debido al estigma asociado. Sigue existiendo entonces la necesidad de estrategias de tratamiento adicionales o complementarias para la depresión<sup>3</sup>.

En función a esta situación, se presta atención a la función que las bacterias del intestino humano podrían tener en esta enfermedad. Partimos de que el intestino humano está colonizado por casi 100 billones de microorganismos<sup>7</sup> y, a raíz de esto, se han realizado estudios probando la eficacia que podría tener en la patología depresiva un tratamiento con probióticos en monoterapia, o, en coadyuvancia con los tratamientos antidepresivos convencionales.

El concepto eje intestino-cerebro, hace referencia a una relación en la que se mandan mensajes de manera bidireccional entre el cerebro y el intestino de los mamíferos<sup>8,9</sup>. Esto ha relacionado a la microbiota intestinal con diferentes enfermedades, entre ellas, trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad<sup>8</sup>.

Los pacientes deprimidos suelen presentar disfunciones cerebrales e intestinales como pueden ser, alteraciones del apetito, alteraciones metabólicas, trastornos gastrointestinales funcionales y anomalías de la microbiota intestinal<sup>9</sup>. Esto ha llevado a realizar investigaciones en las que se han observado cambios en la composición de la microbiota en pacientes con trastorno depresivo mayor en comparación con controles sanos. Sin embargo, estas diferencias específicas en el microbioma han variado entre los diferentes estudios. Surge así el concepto eje microbioma-intestino-cerebro<sup>10</sup>, considerándose una combinación prometedora para la terapia de trastornos mentales<sup>9</sup>.

Dado al reconocimiento de que el microbioma intestinal podría influir en los síntomas centrales de los trastornos neuropsiquiátricos, se han realizado varios estudios en los que se realizan intervenciones que tienen como objetivo actuar sobre el microbioma intestinal, utilizando diferentes técnicas, aunque complementarias

entre ellas. Entre las diferentes intervenciones observamos el estudio del uso de antibióticos, de infecciones gastrointestinales, estudios sobre roedores, o trasplantes de la microbiota fecal, que han sugerido una serie de posibles vías de señalización cerebro-intestino capaces de modular el cerebro y el comportamiento<sup>11</sup>.

Para actuar sobre el microbioma utilizaremos probióticos. Los probióticos son microorganismos vivos que se encuentran de manera natural en algunos alimentos fermentados, y, también, en suplementos dietéticos, aportando un beneficio de salud para el huésped cuando se administran en cantidades adecuadas<sup>7</sup>. Se ha demostrado que algunas especies de bacterias pueden producir serotonina, afectando esto a la función del cerebro y de manera consecuente a la salud mental. Podemos pensar en las bacterias productoras de serotonina como objetivo de estudio para respaldar la efectividad que podría tener el tratamiento con probióticos en la depresión. De esta manera, podemos relacionar la teoría monoaminérgica, que mencionábamos anteriormente para explicar la fisiopatología de la depresión, con el eje microbioma-intestino-cerebro.

Los estudios son diversos y no se llega a acuerdos claros sobre las diferentes bacterias que forman parte de la microbiota de los pacientes con depresión, pero una de las especies más conocidas por su capacidad para producir serotonina es *Enterococcus faecalis*. Este microorganismo utiliza el aminoácido triptófano para producir a partir de él serotonina. En estudios con ratones, se encuentra que la presencia de *E.faecalis* en el tracto gastrointestinal de estos animales aumentó los niveles de serotonina en el intestino, lo que podría sugerir que es una bacteria beneficiosa para la salud mental<sup>12</sup>.

Como hemos mencionado, se han realizado estudios que sugieren que la microbiota intestinal ejerce una fuerte influencia en la salud mental y que la manipulación de la microbiota podría ser una opción de tratamiento viable<sup>3</sup>. En base a esto y, viendo el efecto que el tratamiento con probióticos puede tener sobre la vía monoaminérgica actuando a nivel de la microbiota y, consecuentemente sobre el eje intestino-cerebro, podríamos plantearnos la cuestión de: ¿Sería posible que el tratamiento con probióticos tuviese un beneficio sobre los pacientes con depresión?

## **5. JUSTIFICACIÓN**

La depresión es un trastorno de la salud mental con una alta carga de morbilidad a nivel mundial. Se han desarrollado varias vías de tratamiento dando importancia tanto a la psicoterapia como a la terapia farmacológica. Sin embargo, debido a los efectos secundarios que se relacionan con esta medicación y los casos de enfermedad refractaria, podría ser interesante plantear nuevas vías de tratamiento, ya sea para aplicar en monoterapia o de manera coadyuvante a los fármacos tradicionales. Ofreciendo así un abanico de terapéutico más amplio para los pacientes con síntomas depresivos leves o quizás pudiendo llegar con investigación a una diana más exacta para tratar esta patología.

## **6. HIPÓTESIS-OBJETIVOS**

### **6.1. Hipótesis**

El uso de probióticos puede ser una opción de tratamiento para la depresión atendiendo a la reciente importancia descubierta del eje microbioma-intestino-cerebro dentro de esta patología.

## 6.2. Objetivos

Partiendo del efecto que podría tener la intervención sobre el eje microbioma-intestino-cerebro sobre la depresión, nos planteamos los siguientes objetivos de estudio:

-Objetivo primario: analizar el efecto que tiene el tratamiento con probióticos sobre los síntomas depresivos en pacientes diagnosticados de depresión.

-Objetivo secundario: evaluar los cambios que se producen en la microbiota de pacientes depresivos.

## 7. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre la depresión, los cambios que se encontraban en el microbioma de las personas deprimidas respecto a las que no mostraban síntomas depresivos y, también sobre el efecto que podíamos encontrar cuando tratábamos con probióticos a pacientes diagnosticados de depresión.

Para ello hicimos uso de las principales bases de datos que tenemos a nuestra disposición como son Pubmed, Cochrane, PsychInfo y Scopus. Utilizando como palabras clave las siguientes:

- Depression
- Probiotics
- Microbiota
- Depressive disorder, major

Realizamos diferentes combinaciones a raíz de estas palabras:

- Depression+probiotics.

- Depression + probiotics+ microbiota.
- Depressive disorder, major + probiotics + microbiota.
- Major depressive disorder + probiotics

Toda esta búsqueda limitando a, que al menos, esta combinación de palabras apareciese en el título o en el resumen (title/abstract) para obtener una búsqueda más precisa.

Realizando la primera búsqueda se obtuvo un total de 513 artículos, procediendo entonces a aplicar diferentes filtros para encontrar resultados más ajustados al tipo de búsqueda que estamos realizando. Aplicando en primer lugar un filtro de tiempo de publicación, en este caso limitando los artículos a los publicados en los últimos 10 años, pues al tratarse de una idea novedosa, no vamos a encontrar bibliografía antigua y nos interesa dar con el máximo de artículos posibles ceñidos al tema. Y, también, vamos a buscar estudios que se hayan realizado sobre la especie humana, pues como hemos comentado antes, también hay estudios experimentales con ratones, pero en este caso nos interesa encontrar un tratamiento ya aplicado sobre humanos. Así, nos quedamos con 281 artículos.

Los siguientes filtros que vamos a aplicar van a ser para descartar metaanálisis y revisiones sistemáticas, pues nos centraremos en artículos originales, obteniendo 51 artículos.

Finalmente, el número de artículos quedó reducido a 14. Excluimos aquellos en los que la población a estudio no eran pacientes con un diagnóstico de depresión. También quedaron fuera de nuestro estudio aquellos artículos en los que no tenían como objetivo principal medir los cambios en la escala de depresión, pues muchos hablaban sobre otras patologías e incluían los efectos de los probióticos sobre los síntomas depresivos,

sin ser el objetivo principal del estudio. Y, por último, también descartamos aquellos con un tamaño muestral pequeño o que no considerábamos que tuviesen un planteamiento adecuado, como una mala distribución en la toma de antidepressivos a la hora de crear las diferentes ramas de tratamiento.

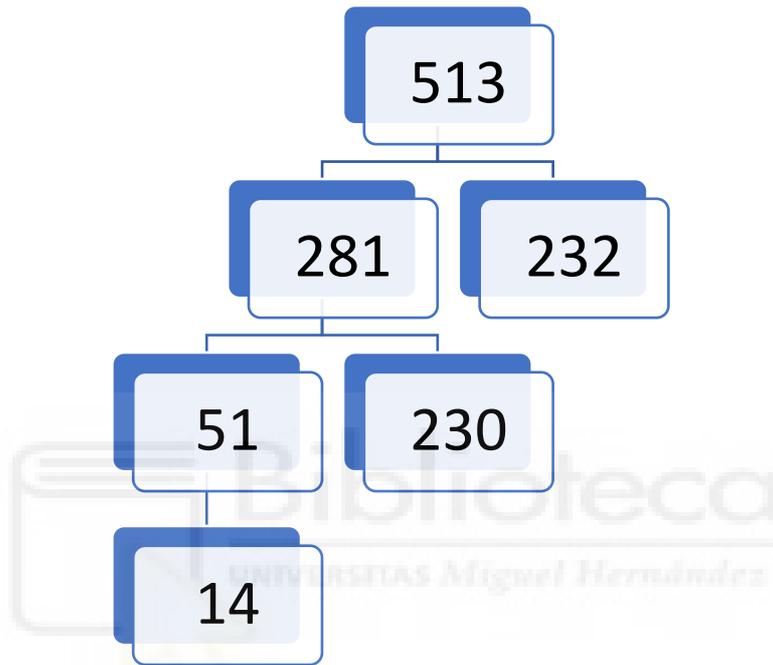


Figura 1. Diagrama de flujo

## 8. RESULTADOS

Tras el estudio de los 14 artículos que fueron seleccionados, se extrajeron los resultados más relevantes para responder a los objetivos del trabajo.

Se exponen los hallazgos respecto al tratamiento, pues es importante que sean comparables entre los distintos estudios añadidos; la sintomatología de los pacientes, para ver cuántos estudios encontraron cambios tras el tratamiento; también se incluyen los objetivos secundarios que se estudiaron en algunos

estudios, y que podían llegar a influir en la depresión; las escalas empleadas, ya que no todas analizan los síntomas de la misma manera ;y, por último, el análisis de heces que resulta fundamental para comprobar los cambios que se producen en el microbioma. Todos estos aspectos quedan recogidos en la Tabla 1.

### **8.1. TRATAMIENTO**

Las bacterias que se usaron en cada uno de los estudios no fueron las mismas. Sin embargo, haciendo referencia a los géneros que se utilizaban, prácticamente la mayoría de los estudios utilizaron bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*<sup>3,7,13-23</sup>. Por separado o en combinación, trece de los estudios utilizaron estos dos géneros.

Solamente fue un estudio, realizado por Miyaoka et al.<sup>24</sup> el que destaca en el tratamiento probiótico, pues hizo uso de *Clostridium butyricum* Miarairi 588, que se trata de un Gram positivo productor de ácidos grasos de cadena corta.

Así bien, podemos encontrar diferencias en el tratamiento en el uso de bacterias pertenecientes al género *Streptococcus*, pues cuatro de los estudios las añadían a su mezcla probiótica<sup>13,15,19,21</sup>. Y, también se hizo uso de prebióticos<sup>13,20,21,23</sup> o algún tipo de vitamina<sup>13,16</sup>, bien como sinbióticos junto a los probióticos, o bien, como una rama distinta de tratamiento. Además, *L. Plantarum* fue utilizado como única bacteria en dos de los estudios<sup>22,23</sup>, con la única diferencia de que Saccarello et al.<sup>23</sup> añadió también prebióticos (S-adenosilmetionina).

## **8.2. CAMBIOS EN LA SINTOMATOLOGÍA**

Atendiendo al objetivo principal del trabajo, un total de once estudios notificaron una disminución significativa de los síntomas depresivos en los pacientes tratados con probióticos en comparación con los tratados con placebo<sup>7,14-21,23,24</sup>. Dos de ellos, observaron cambios en la sintomatología depresiva, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos<sup>3,13</sup>. Y, por último, uno de ellos no observó cambios en los síntomas depresivos al final del estudio<sup>22</sup>.

Respecto al tratamiento que llevaban a cabo los pacientes, en ocho de los artículos, los pacientes estaban tomando tratamiento antidepresivo junto al tratamiento probiótico<sup>7,13,15,17,19,21,22,24</sup>. En los cinco restantes, los pacientes únicamente fueron tratados con el tratamiento probiótico<sup>3,16,18,20,23</sup>, y, en uno de los artículos, simplemente no hubo restricción a la hora de tomar antidepresivos, pero no era regla ni motivo de exclusión<sup>14</sup>.

En referencia a los estudios que utilizaron solamente tratamiento probiótico como intervención, sin incluir tratamiento antidepresivo, Chahwan et al.<sup>3</sup> encontró una disminución de los síntomas depresivos en sus pacientes, pero, no encontró diferencias significativas entre el grupo probiótico y el placebo, por lo que concluye que el tratamiento único con probióticos no supondría cambios importantes diferentes a los del placebo en un paciente con depresión.

Sin embargo, sí hubo estudios que encontraron cambios significativos en la sintomatología depresiva de los pacientes, después del periodo de tratamiento únicamente con probióticos, comparado con el placebo<sup>16,18,20,23</sup>.

Los ocho estudios restantes utilizaron una terapia concomitante en la que incluían, o bien, el tratamiento antidepresivo habitual de los pacientes, o introducían

tratamiento antidepresivo previo a la realización del estudio. Por lo tanto, un grupo se beneficiaba de terapia antidepresiva + probióticos y el otro de terapia antidepresiva + placebo.

Dentro de estos estudios, se encontró que el tratamiento con probióticos unido a la terapia antidepresiva, provocaba una disminución significativa de los síntomas depresivos, siendo esta beneficiosa para los pacientes<sup>7,15,17,19,21,22,24</sup>.

Por el contrario, dos de los estudios que se incluyen dentro de este grupo, a pesar de encontrar una disminución en la sintomatología depresiva, no encontraron diferencias significativas entre el grupo probiótico y el grupo placebo, o, directamente los pacientes no se beneficiaron de la terapia, no encontrándose cambios significativos en las escalas que miden los síntomas depresivos<sup>13,22</sup>.

### **8.3. ESCALAS**

Si atendemos a la medición de los resultados primarios, no todos los estudios utilizaron las mismas escalas para medir los síntomas de la depresión. Las más repetidas fueron BDI (Inventario de depresión de Beck)<sup>3,7,13,14,17,18</sup> y HAMD (Escala de depresión de Hamilton)<sup>13-16,19,21,22,24</sup>.

Dos estudios no hicieron uso de estas escalas. Uno de ellos fue elaborado por Saccarello et al.<sup>23</sup>, y medía el objetivo primario atendiendo a la escala Z-SDS, que se trata de una escala autoadministrada. El otro estudio en cuestión, utilizó la escala HADS, escala de ansiedad y estrés hospitalario, ya que se trataba de pacientes hospitalizados que estaban sometidos a hemodiálisis<sup>20</sup>.

No obstante, se encuentran variaciones, pues la mayor parte de los estudios utilizan varias escalas a parte de BDI y HAMD, que, como hemos dicho, han sido las

más empleadas. Chahwan et al.<sup>3</sup> también midió el objetivo primario con escalas como MINI (Minientrevista neuropsiquiátrica internacional), DASS-21 (Escala de depresión, ansiedad y estrés) y LEIDS-R (Índice de Leiden de sensibilidad a la depresión revisada).

Reininghaus et al.<sup>13</sup> también hizo uso de SCL-90 (Symptom Checklist-90-Revised), que se trata de un elemento de autoinforme que evalúa el malestar psicológico de las personas. Tain et al.<sup>14</sup> empleó MAADRS (Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg) y BPRS (Escala de valoración psiquiátrica breve). Y, como última diferencia, Rudzki et al.<sup>22</sup> al igual que Reininghaus et al.<sup>13</sup>, utilizó SCL-90 y PSS-10 (escala de estrés percibido).

#### **8.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Haciendo referencia a los objetivos secundarios que se estudiaban en ocho de los catorce artículos, seis de ellos afirmaban que tras el tratamiento con probióticos se producían cambios beneficiosos para los pacientes con síntomas depresivos<sup>3,7,15,19,22,23</sup>, fuera de manera directa o indirecta. Dos de los estudios, investigaron sobre el posible efecto que podían tener los probióticos sobre el metabolismo del triptófano. Esto es debido a que, la conversión del triptófano en quinurenina puede agotar el triptófano que se utiliza también para producir serotonina, produciendo además metabolitos neurotóxicos y neurodegenerativos<sup>7,22</sup>.

Kazemi et al.<sup>7</sup> encontró una disminución del cociente quinurenina/triptófano, que no fue significativo hasta que se ajustó por isoleucina. Sin embargo, Rudzki et al.<sup>22</sup> observó una disminución de los niveles de quinurenina, lo cual puede conllevar

a una mejora de las funciones cognitivas, que se traduce en cambios en la velocidad de trabajo en pruebas de atención y percepción. Esta mejora de las funciones cognitivas estaría relacionada también con una disminución de los metabolitos como KYN, que se producen en la vía de la quinurenina.

Por lo tanto, el tratamiento con probióticos también puede afectar a la cognición de los pacientes, pues se han realizado estudios en los que los pacientes tratados con probióticos tienen una mejora significativa en la reactividad cognitiva si los comparamos con los pacientes intervenidos con placebo ( $p=0,004$ ), lo que puede afectar de manera indirecta a la sintomatología depresiva<sup>3</sup>.

Otros dos artículos centran sus objetivos secundarios en estructuras cerebrales, observándose cambios en estas tras el tratamiento con probióticos<sup>15,19</sup>. Pues se ha observado que el tratamiento con probióticos puede producir una disminución de la activación del putamen derecho e izquierdo, lo que podría tener un efecto beneficioso en el procesamiento de la información emocional, siendo una estructura posiblemente relacionada con la depresión<sup>15</sup>. Yamanbaeva et al.<sup>19</sup>, observó cambios en la estructura y función cerebral en la red fronto-límbica lo que también podría llevar a una relación con la sintomatología depresiva de los pacientes.

Además, Saccarello et al.<sup>23</sup> como objetivo secundario incluyó escalas relacionadas con la ansiedad como Z-SDS y, a su vez midió factores cognitivos, encontrándose ambos resultados significativamente disminuidos después del periodo de tratamiento.

También se ha encontrado una mejoría en el perfil metabólico de los pacientes depresivos tras el tratamiento con probióticos, pues han producido una disminución

de la insulina y de la resistencia a la insulina<sup>18</sup>, factores que podían verse afectados en los pacientes con depresión.

### **8.5. HECES**

Solo se realizó el análisis de la microbiota fecal en cinco de los estudios añadidos en la revisión. En todos estos estudios, el tratamiento empleado incluía *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, sin embargo, solo en tres de ellos se encontraron elevaciones significativas de bacterias pertenecientes a estos géneros<sup>14,15,20</sup>.

En dos de los estudios, las alteraciones encontradas en la microbiota no eran significativas<sup>3,14</sup>. Por otro lado, Reininghaus et al.<sup>13</sup> encontró una diversidad beta significativamente alterada y un aumento de bacterias pertenecientes al género *Ruminococcus* y, también, de *Coprococcus*, que estaba relacionado con el grupo de probióticos.

Schaub et al.<sup>15</sup> además de cambios relacionados con la toma de probióticos como el aumento de *Lactobacillus*, también destacó una disminución del enterotipo *Prevotella* y, aumento de *Rumminococcus* en el grupo de placebo, lo cual no es concordante con hallazgos de otros estudios que hemos comentado anteriormente. Haghghat et al.<sup>20</sup> también además de los hallazgos relacionados con el género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, encontró una disminución de las bacterias coliformes.

## 9. DISCUSIÓN

La finalidad de este estudio era revisar la bibliografía publicada sobre los estudios en los cuales se trataba a los pacientes depresivos con probióticos, con el fin de ver cómo este tratamiento afectaría al microbioma de los pacientes y las consecuencias que tendría en su patología depresiva.

Los resultados de esta revisión sugieren que sí pudiera ser posible que el uso de probióticos mejore la sintomatología depresiva en los pacientes diagnosticados de depresión. Sin embargo, no se ha llegado a un mecanismo de acción concreto y en común por el cual se pudiera explicar cuál es la vía por la que actúa este tratamiento.

El hecho de que haya estudios con resultados discrepantes nos lleva a plantearnos cuáles son las diferencias que podemos encontrar entre ellos. El cumplimiento de la medicación de los pacientes es importante, pues, un alto cumplimiento por parte de los pacientes va a llevar a una mejora de la sintomatología depresiva, por lo que es beneficioso que se realicen varias visitas de control a lo largo del estudio para asegurarnos de un correcto cumplimiento terapéutico<sup>15</sup>.

Además, únicamente un correcto cumplimiento terapéutico podría relacionarse con una mejora de los síntomas depresivos. Ya que, más allá de que un paciente se encuentre en un tratamiento con probiótico o con placebo, el hecho de adoptar una rutina y seguir un orden a la hora de tomar la medicación, ya puede dar lugar a una mejora de la sintomatología depresiva<sup>3</sup>, lo que sería un factor beneficioso e importante para tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

También es importante atender a los resultados que pueden cambiar dependiendo de la escala de la que se haga uso, poniendo de ejemplo las dos más

empleadas HAM-D y BDI. Pues el BDI se trata de un autoinforme de síntomas depresivos, mientras que la HAM-D está supervisada por un experto<sup>15</sup>. Es fácil que veamos las diferencias que podemos encontrar, pues la autopercepción de síntomas y calificación de ellos por los pacientes no va a tener la misma idoneidad que una entrevista revisada por un experto, ya que, de esta manera vamos a tener una fiabilidad mayor de los resultados, y, lo que es más importante, que estén valorados de igual manera por el facultativo.

Es importante tener en cuenta la duración del tratamiento, pues en muchos casos es posible que necesitemos un mayor tiempo de ensayo clínico para poder ver mejores resultados. En un estudio monocéntrico realizado por Ullah et al.<sup>16</sup> en 2022, se observó que los pacientes que fueron tratados primero con probióticos y después con placebo tuvieron al final del estudio unas puntuaciones de PHQ-9 ligeramente más altas. Por lo que un corto tiempo de estudio puede enmascarnos el resultado que tendríamos a largo plazo.

Respecto a la microbiota y los probióticos empleados, básicamente todos los estudios utilizaron una combinación de probióticos basada en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. La justificación que utilizan es el uso de estos en estudios realizados anteriormente y su fácil acceso en farmacias. Amirkhanzadeh Barandouzi et al.<sup>25</sup>, realizó una revisión sistemática en la que encontró que *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* estaban disminuidos en los pacientes con depresión, y, por lo tanto, su uso como agentes probióticos iba a tener una influencia en el estrés y la sintomatología depresiva de los pacientes.

Fue solamente en cinco estudios en los que se analizaron las heces de los pacientes, encontrándose cambios relacionados con el consumo de probióticos, lo

cual confirmaba la adherencia al tratamiento y, por lo tanto, nos daba una mayor fiabilidad en sus resultados<sup>14,15,20</sup>. Sin embargo, los resultados que se obtienen no son demasiado acordes entre ellos como para llevar a cabo una comparación, pues, también hay que tener en cuenta que las situaciones en las que se encontraban los pacientes no eran las mismas, al igual que la dieta y hábitos de vida de cada uno de ellos. Por ejemplo, en el estudio realizado por Haghughat et al.<sup>20</sup> en 2019, los pacientes habían cambiado su dieta ya que se encontraban en un entorno hospitalario, eran pacientes hospitalizados.

No obstante, se han realizado estudios que indican que los probióticos pueden tener un efecto sobre la descomposición bacteriana que se produce en la depresión<sup>26</sup>, teniendo así un efecto sobre las bacterias beneficiosas para la salud haciendo que permanezcan en el microbioma de los pacientes depresivos.

## **10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación que detectamos a la hora de realizar este estudio es, que por lo general todos utilizan una muestra pequeña, ya que hay estudios con una tasa de deserción bastante alta, pues son estudios que requieren un alto control para asegurar el cumplimiento de la toma de la medicación. También resulta una limitación la duración de los ensayos, pues necesitamos estudios más duraderos para poder ver cuáles son los efectos de los probióticos a largo plazo.

Otra limitación es que no todos los pacientes llevaban a cabo el mismo estilo de vida, y como consecuencia, la alimentación va a ser distinta, teniendo una clara repercusión sobre el microbioma. Destacar que el microbioma fue analizado en muy pocos estudios, siendo este un punto clave para comprobar que los pacientes

estaban tomando los probióticos y poder estudiar de esta manera la relación que tendría los cambios en la microbiota con los cambios en los síntomas.

## 11. CONCLUSIONES

-Los pacientes con depresión podrían beneficiarse de un tratamiento con probióticos, no obstante, hace falta más estudios para descubrir cuales son las bacterias que pueden beneficiar a los pacientes y descubrir los mecanismos de acción exactos.

-No se ha encontrado una relación exacta en los cambios que se producen en la microbiota tras el tratamiento con probióticos, pues no son suficientes los estudios que realizan el análisis de heces en los pacientes.

-Las bacterias que se usan podrían ser productoras de serotonina y alterar el metabolismo del triptófano, siendo esta vía uno de los mecanismos de acción por los que mejoran los pacientes con depresión.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Depresión [Internet]. Available from: [https://www.who.int/es/health-topics/la-d%C3%A9pression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/la-d%C3%A9pression#tab=tab_1)
2. Yang C, Caputi V, Hashimoto K, Xu J, Han W, Wang N, et al. Reviewing the role of gut microbiota in the pathogenesis of depression and exploring new therapeutic options. *Front Neurosci.* 2022;16:1029495.
3. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2019 ;253:317–26.

4. Wang Q, Dwivedi Y. Advances in novel molecular targets for antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 ;104:110041.
5. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 ;302:385–400.
6. Álamo C, López-Muñoz F. Efficacy of extended release quetiapine in affective symptoms. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5(SUPPL. 1):3–19.
7. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2019 ;38(2):522–8.
8. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*;76(1):32–40.
9. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018 ;19(6).
10. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom*. 2017 ;86(1):31–46.
11. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015 ;9(OCT):392.

12. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. 2015 ;161(2):264–76.
13. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020, Vol 12, Page 3422. 2020 ;12(11):3422.
14. Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain Behav Immun.* 2022 ;100:233–41.
15. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, K Doll JP, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial.
16. Ullah H, Di Minno A, Esposito C, El-Seedi HR, Khalifa SAM, Baldi A, et al. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2022;156.
17. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Djafarian K. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on circulating pro-inflammatory cytokines and urinary cortisol levels in patients with major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Funct Foods.* 2019;52:596–602.

18. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(3):315–20.
19. Yamanbaeva G, Schaub AC, Schneider E, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Effects of a probiotic add-on treatment on fronto-limbic brain structure, function, and perfusion in depression: Secondary neuroimaging findings of a randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2023;324:529–38.
20. Haghghat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. 2019;24(6):490–9.
21. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, Jahromi SR. The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. *Archives of Neuroscience* 2018 5:2. 2018;5(2):60507.
22. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:213–22.
23. Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, Picciotto R, Pedemonte A, Castagnaro R, et al. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and *Lactobacillus Plantarum* HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A

- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020;22(4):23164.
24. Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Nagahama M, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(5):151–5.
25. Amirkhanzadeh Barandouzi Z, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 1–10.
26. 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.* 2016;82:109–18.



## ANEXO I

Tabla 1

Artículo	N	Diagnóstico	Antidepresivos	Escalas	Resultados	Objetivo secundario	Heces
Chahwan et al. (2019)	71 (ITT)	BDI II	No.	MINI, DASS-21, BDI-II, BAI, LEIDS-R	No reducción significativa entre ambos grupos ( $p>0,05$ ).	Grupo probiótico reactividad cognitiva más baja después de la intervención ( $p=0,004$ ).	Significativa correlación positiva de <i>Ruminococcus Gnavus</i> con la puntuación DASS.
Kazemi et al. (2019)	81 110 (ITT)	BDI	Sí.	BDI (ITT)	Cambios significativos ( $P=0,04$ ) para probióticos.	Cambios en los niveles séricos de quinurenina/triptófano. Se observaron cambios cuando se ajustaba por isoleucina sérica ( $p=0,048$ )	No se miden.
Reininghaus et al. (2020)	61	MINI	Tratamiento antidepresivo habitual.	HAMD, BDI-II, SYMPTOM CHECKLIST -90-REVISED.	Ambos grupos mejoraron significativamente e sin diferencias entre ellos.		Diversidad beta alterada. <i>R. Gauvreauii</i> y <i>Coprococcus 3</i> aumentó significativamente.

Tian et al. (2022)	45	HDRS-25 >14	No restricción.	HAMD, MAADRS, BPRS.	Disminución de HDRS (p=0,036), MADRS (p=0,037) y BPRS (p<0,001) en el grupo probiótico.		Sí. Aumentó <i>Desulfovibrio</i> y <i>Faecalibaculum</i> significativamente en probióticos, también elevación de <i>Bifidobacterium</i> .
Schaub et al. (2022)	47	HAMILTON >7	Sí.	HAMD BDI	Disminución significativa HAM-D, (p<0,05; p<0,01) inicio y final del seguimiento. Disminución significativa de BDI.	Disminución significativa de la activación del putamen derecho e izquierdo tras la intervención probiótica.	Sí, aumento grupo probióticos de <i>Lactobacillus</i> . Disminución <i>Prevotella</i> y aumento de <i>Rumminococcus</i> en el grupo placebo.
Miyaoka et al. (2018)	40	Pacientes con TDM resistente. HAMD-17, BDI, BAI.	Sí.	HAMD-17	El grupo probiótico redujo HAMD-17, BDI y BAI (p<0,001)		No se miden.
Ullah et al. (2022)	65	PHQ-9< 9 o < 15 que no toleraban tratamiento	No.	HAMD	Disminución de HAM-D y PHQ – 9 en el grupo probiótico (p<0,001).		No se miden.

Saccarello et al. (2020)	87	ICD-10 Z-SDS	No.	Z-SDS	Reducción significativa en el grupo probióticos (p=0,033; p=0,0165) semana 2 y semana 6.	Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en factores cognitivos y de ansiedad de Z-SDS.	No se miden.
Rudzki et al. (2019)	60	DSM-4	Sí.	HAMD-17, SLC-90 PSS-10	No hubo cambios significativos.	Disminución de la concentración de quinurenina y mejora de funciones cognitivas.	No se miden.
Ghorbani et al. (2018)	40	DSM-V HAMD	Sí.	HAMD	HAMD disminuido en el grupo probiótico (p=0,013).		No se miden.
Haghighat et al. (2019)	49	HADS	No.	HADS	La escala HADS disminuyó en el grupo de simbióticos (p<0,001) y probióticos (p=0,004).		Alteración del recuento de colonias (p<0,05). El número de colonias de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> fecales aumentó y el número de colonias coliformes disminuyó.

Yamanbaeva et al. (2023)	32	HAMD	Sí.	HAMD	Disminución significativa entre el grupo probiótico y placebo ( $p < 0,01$ ).	Se observa que los probióticos afectan a la estructura y función cerebral en la red fronto-límbica, siendo efectos parcialmente asociados con la disminución de los síntomas depresivos.	No se miden.
Akkasheh et al. (2016)	40	DSM IV HAMD $\geq 15$	No.	BDI	En los pacientes que recibieron probióticos disminuyó la puntuación total del BDI ( $p = 0,001$ ) en comparación con el placebo.	La administración de probióticos tuvo mejoras en los niveles de insulina, HOMA-IR, hs-CRP y GSH.	No se miden.
Kazemi et al. (2019)	78 (ITT)	BDI	Sí.	BDI	Hubo cambios en las medidas de BDI ( $p = 0,04$ ) respecto al placebo después de las 8 semanas de intervención.	Hubo una disminución, aunque no significativa en el grupo de probióticos en los niveles de cortisol urinario.	No se miden.

## ANEXO II



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 8/04/2023

Nombre del tutor/a	Jose María Rico Gomis
Nombre del alumno/a	Adriana Serrano Grau
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	El uso de probióticos en la depresión y su relación con el eje microbioma-intestino-cerebro.
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230408022619
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.JMRG.ASG.230408
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: El uso de probióticos en la depresión y su relación con el eje microbioma-intestino-cerebro, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán  
Presidente del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

#### Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.



La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

