

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR”.

Requisito previo para optar por el Título de Médica

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Caiza Bustos, Anabel Estefania

Tutor: Dr. Esp. Acosta Gavilánez, Roberto Iván

Ambato – Ecuador

Mayo, 2025

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“Efecto terapéutico de los probióticos como tratamiento coadyuvante para el trastorno depresivo mayor” desarrollado por Caiza Bustos Anabel Estefania , estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo del 2025



EL TUTOR

Dr. Esp. Acosta Gavilánez, Roberto Iván

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **"EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR"**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, mayo del 2025

LA AUTORA



Caiza Bustos, Anabel Estefania

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Acosta Gavilánez Roberto Iván con CC: 1804327045 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025



Firmado electrónicamente por:
ROBERTO IVAN ACOSTA GAVILANEZ
Validar únicamente con FirmaEC

.....

Acosta Gavilánez, Roberto Iván

CC: 1804327045

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Caiza Bustos Anabel Estefania con CC: 0503868325 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR",** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2025



.....

Caiza Bustos, Anabel Estefania

C.C 0503868325

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **"EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR",** de Caiza Bustos Anabel Estefania, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, mayo 2025

Parar su constancia firma

……

Presidente

....…… ..…….

1er Vocal 2 do Vocal

593 Digital Publisher
CEIT
ISSN 2588-0705
latindex doi Crossref Google ROAD Dialnet

Quito, 12 de noviembre del 2024

Estimados
Anabel Estefania Caiza Bustos
Roberto Iván Acosta Gavilánez

V10-N1-2811

Presente

Reciban un cordial saludo del equipo de la revista 593 Digital Publisher CEIT, ISSN# 2588-0705, esta revista es indexada en Latindex con catálogo v2.0, su proceso contempla un arbitraje de pares ciegos y es multidisciplinar, evalúa la pertinencia en la calidad de investigación y sus dinámicas propias relacionadas al tema de estudio, con el fin de garantizar estándares de exigencia académica.

Este documento certifica que ha concluido la fase de revisión de pares, por lo tanto, el artículo es aceptado para la publicación en el V10-N1, edición de ene-feb/2025, por los autores **Anabel Caiza, Roberto Acosta,** con el tema **"Efecto terapéutico de los probióticos como tratamiento coadyuvante para el trastorno depresivo mayor"**, cuyos resultados obedecen a un proceso de investigación previo del/os autor/es.
doi.org/10.33386/593dp.2025.1.2811

Agradecemos su publicación y le deseamos éxitos en su carrera como investigador.

Renato Revelo Dr.(c)
Editor General

DEDICATORIA

El presente Artículo de Revisión lo dedico en primer lugar a Dios, por ser mi fuente de inspiración y fortaleza. A mis padres, por ser mi ejemplo de resiliencia, constancia, responsabilidad y dedicación, a mi hermana cómplice de mis aventuras en la vida, a mis abuelitos que con sus sabios consejos me han guiado a lo largo de este camino, gracias a todos los que me han brindado motivación de forma incondicional impulsándome a cumplir mis sueños.

Caiza Anabel

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios por derramar en mi vida bendiciones a nivel familiar, académico y personal. Por haberme permitido conocer a personas maravillosas con vocación por la medicina quienes han compartido conmigo su conocimiento científico y sabiduría adquirida a partir de sus vivencias. A mi tutor el Dr.Esp. Roberto Acosta por su gran apoyo y meticulosidad para lograr el desarrollo de este artículo. A mis profesores a quienes admiro por su dedicación para enseñar y guiar en el camino de esta hermosa profesión, a la Universidad Técnica de Ambato por recibirme en sus salones para formarme, crear lazos de amistad y vivir experiencias que llevaré en mi mente por siempre.

Caiza Anabel

“EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR”

RESUMEN

Introducción: En el campo de la salud mental, factores como la dieta desequilibrada, infecciones o el estrés sostenido, conllevan a la alteración de las funciones de la microbiota intestinal incluida la síntesis de compuestos neuroactivos. A los probióticos se les atribuye un potencial efecto terapéutico en patologías como el trastorno depresivo mayor (TDM) al modular el eje microbiota intestino cerebro. Objetivo: identificar las cepas probióticas que presentan potenciales efectos sobre la sintomatología del trastorno depresivo mayor. Materiales y métodos: se realizó una revisión bibliográfica de carácter descriptivo, con información recopilada de metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios controlados aleatorizados, revisiones bibliográficas, estudios de intervención, estudios piloto obtenidos de bases de datos especializadas como PubMed, ScienceDirect y Cochrane Library publicados entre 2020 y 2024. Conclusiones: Los efectos terapéuticos son específicos para cada cepa. Se resalta la capacidad de *Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum*, cepas con la capacidad de impulsar al triptófano a lo largo de la vía de la serotonina, mejorando el estado de ánimo, la anhedonia y la calidad de sueño. Especificamente, *Bifidobacterium breve CCFM1025*, regula el sistema serotoninérgico y el metabolismo del triptófano, precursor de la serotonina, capaz de aliviar los síntomas de TDM. A pesar de los hallazgos positivos en torno a las cepas estudiadas, se requieren investigaciones en poblaciones más grandes para determinar la eficacia y seguridad de la suplementación de probióticos al tratamiento clásico del TDM.

PALABRAS CLAVES: PROBIÓTICOS, LACTOBACILLUS, BIFIDOBACTERIUM, MICROBIOTA, INTESTINO, CEREBRO, TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR, DISBIOSIS.

“THERAPEUTIC EFFECT OF PROBIOTICS AS ADJUVANT TREATMENT FOR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER”

ABSTRACT

Introduction: In the field of mental health, factors such as unbalanced diet, infections, and sustained stress lead to alterations in the functions of the intestinal microbiota, including the synthesis of neuroactive compounds. Probiotics are attributed a potential therapeutic effect in pathologies such as major depressive disorder (MDD) by modulating the gut-brain microbiota axis. Objective: To identify probiotic strains that have potential effects on the symptoms of major depressive disorder. Materials and methods: A descriptive bibliographic review was carried out with information collected from meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled studies, bibliographic reviews, intervention studies, pilot studies obtained from specialized databases such as PubMed, ScienceDirect and Cochrane Library published between 2020 and 2024.Conclusions: The effects are specific to each strain. The capacity of *Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum* to boost tryptophan along the serotonin pathway, improving mood, anhedonia and sleep quality, is highlighted. *Bifidobacterium breve CCFM1025* regulates the serotonergic system and the metabolism of tryptophan, a precursor of serotonin, capable of alleviating the symptoms of MDD. Despite the positive findings around the strains studied, research in larger populations is required to determine the efficacy and safety of probiotic supplementation to the classic treatment of MDD.

KEYWORDS: PROBIOTICS, *LACTOBACILLUS, BIFIDOBACTERIUM*, MICROBIOTA, INTESTINE, BRAIN, MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, DYSBIOSI.

INTRODUCCIÓN

Introducción El intestino y el cerebro están intercomunicados por vías metabólicas y de señalización con la capacidad para intervenir en la salud mental, cognitiva y cerebral (1). Durante los últimos años, se ha estudiado el papel de la microbiota intestinal en la memoria, aprendizaje y las alteraciones de la misma que pueden conllevar al desarrollo de trastornos depresivos (1). Investigaciones previas han demostrado que la microbiota intestinal, en condiciones normales, pueden sintetizar compuestos neuroactivos tales como la serotonina, dopamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) los cuales son capaces de influir sobre funciones cerebrales, conductuales, metabolismo e inmunidad (2). El 90% de la producción de serotonina procede del intestino, el cual es importante sobre todo para regular el estado de ánimo, apetito y ayuda a controlar la inflamación y motilidad intestinal (2).

Un estado de desequilibrio en la microbiota intestinal desencadenado por factores como la dieta elevada en grasas y carbohidratos; infecciones; el uso de antibióticos; o estrés elevado y sostenido provoca una reducción de la cantidad de bacterias comensales y en su defecto la disminución de la capacidad de resistencia a la colonización de bacterias oportunistas y la afectación de las funciones de la microbiota intestinal como tal (3).

En el campo de la salud mental, la disbiosis intestinal conlleva a la disfunción del eje microbiota intestino-cerebro generando enfermedades mentales tales como el trastorno depresivo mayor (TDM) (4). El TDM es una afección del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia durante al menos 2 semanas de anhedonia, modificaciones en el peso o apetito, alteraciones en el sueño, problemas psicomotores, dificultad para concentrarse, fatiga, ideas autolíticas y sentimientos de culpabilidad e inutilidad (6,7).

El TDM es considerada como una de las causas principales de discapacidad a nivel mundial (8,9) por la evidente afectación en el desempeño del individuo en sus actividades escolares, laborales y familiares lo que desencadena una calidad

de vida deficiente (4). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2018, el TDM ocupó el tercer puesto en temas de carga de morbilidad y se prevé que en el año 2030 se coloque en el primer lugar (9).

En el año 2020, el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Ecuador realizó más de 392.000 consultas asociadas a problemas de salud mental; en ese mismo período ya se habían incrementado a 538.666 individuos que acudieron en busca de apoyo profesional (10).

Una de las teorías más conocidas acerca de la patogénesis de la depresión es la disfunción del eje intestino-cerebro, en el cual se describe que, factores como el estrés psicológico y el incremento de citocinas proinflamatorias activa el eje hipotálamo pituitario suprarrenal (HPA). No obstante, debido a la interrupción de la retroalimentación negativa del ácido gamma aminobutírico (GABA), el eje HPA se sobre activa, lo que conlleva al incremento persistente del cortisol (5). Los altos niveles de esta hormona esteroidea producen un estado de inflamación periférica y alteración de la microbiota intestinal (5).

Las propiedades de los probióticos como la capacidad de restaurar la permeabilidad intestinal, la modulación de los neurotransmisores, la atenuación del eje HPA y su efecto antiinflamatorio, les atribuye un papel prometedor en torno a la modulación de la microbiota dentro del eje intestino-cerebro y su efecto terapéutico en patologías como el TDM (6).

Se han descrito significativas ventajas sobre los probióticos en los distintos campos de salud, por lo que, esta investigación pretende identificar las cepas probióticas que presentan potenciales efectos sobre la sintomatología del trastorno depresivo mayor (TDM) a través de la recopilación de información actualizada de investigaciones de alto impacto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de carácter descriptivo, en la que se recopiló información de artículos procedentes de revistas científicas en las que se

incluyen metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios controlados aleatorizados, revisiones bibliográficas, estudios de intervención, estudios piloto obtenidos a través de la búsqueda en bases de datos especializados tales como PubMed, ScienceDirect y Cochrane Library. Se utilizaron palabras clave, mediante el uso del tesauro MeSH (Medical Subject Headings) empleando términos como Probiotics AND major depressive disorder; Probiotics in major depressive disorder; Major depressive disorder and probiotics. Se aplicaron como criterios de inclusión: fecha de publicación: no menores a 5 años, entre 2020 y 2024, o mayor siempre que tenga un aporte relevante al tema de investigación, ensayos basados en ensayos clínicos aleatorios controlados, estudios realizados solamente en humanos, y escritos en inglés.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y ABSTRACCIÓN DE DATOS

Se identificó un total de 1501 publicaciones a partir de búsqueda en la base de datos. Posterior a la eliminación de duplicados se obtuvo un total de 30 que se consideraron para la revisión. De estos artículos, en primer lugar, se evaluaron los títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos y así se seleccionaron aquellos que pudieran cumplir con los criterios de inclusión. En segundo lugar, se revisó en su totalidad cada uno de los artículos seleccionados para determinar su idoneidad para su inclusión en el estudio de revisión. De esta forma, se excluyeron 21 artículos por alguna de estas razones: la población del estudio no era adecuada; se abordaban los efectos de los probióticos en pacientes con trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, Alzheimer; el artículo no se basaba en ensayos originales de los autores; la metodología no estaba relacionada con la sintomatología de la enfermedad; no había grupo de control. Quedaron 9 artículos del total que cumplían con los requisitos. De estos, seis son ensayos controlados aleatorizados, uno es un metaanálisis, hay un estudio de intervención y un estudio piloto con una muestra total de 903 pacientes con TDM.

Los estudios seleccionados involucran a pacientes de distintos grupos etarios que tienen como diagnóstico definitivo TDM, mismos que han sido sometidos a

una suplementación complementaria con probióticos tras haber obtenido su consentimiento informado.

Tabla 1. Bases de datos revisadas para la abstracción de artículos pertinentes a la revisión.

N°	Base de datos	Fecha de búsqueda	Estrategias de búsqueda	Número de resultados
1	PubMed	Enero 2020-Marzo 2024	Probiotics AND major depressive disorder	209
2	ScienceDirect	Enero 2020-Marzo 2024	Probiotics in major depressive disorder	1240
3	Cochrane Library	Enero 2020-Abril 2024	Major depressive disorder and probiotics	52

FUERZA DE EVIDENCIA

Los resultados se clasificaron en las siguientes categorías arbitrarias: se empleó como evidencia sólida cuando la mayoría de los estudios involucraban un factor de comparación (grupo placebo) frente al uso de probióticos que permitan discernir un antes y un después respecto a los efectos que ocasionaba cada suplemento. El 99% de las publicaciones presentaron significativos beneficios de los probióticos en la sintomatología del TDM frente a los prebióticos o placebo. Se utilizó evidencia no concluyente para aquellas investigaciones en las que no existía un factor comparativo (menos de 1%).

RESULTADOS:

Los probióticos constituyen microorganismos que, cuando se administran en cantidades adecuadas ofrecen beneficios en la salud del huésped (11). Picó M y sus colaboradores, describen que los probióticos pueden funcionar como vehículos para la liberación de compuestos neuroactivos, similar a los neurotransmisores clásicos, ejemplo de ello son las cepas de *Lactobacillus y Bifidobacterium* que secretan ácido gamma-aminobutírico (GABA), considerado

como el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro que permite regular los estados afectivos, a su vez, estos ejemplares logran incrementar los niveles de triptófano precursor de la serotonina (11).

Tabla 2. Resumen de los datos de los artículos implícitos en la presente revisión.

Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Producto utilizado	Enfermedad	Tiempo de administración
Ensayo controlado aleatorizado	81 personas	-*Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum*; 28 personas -Placebo: 26 personas -Prebiótico: 27 personas	TDM	8 semanas
Ensayo controlado aleatorizado	45 personas	-25 recibieron placebo (maltodextrina) y 20 personas recibieron como suplemento complementario, *Bifidobacterium breve CCFM1025*	TDM	4 semanas
Metaanálisis	404 personas	-*Lactobacillus acidophilus* -*Lactobacillus casei* -*Bifidobacterium bifidum* -*Lactobacillus helveticus más Bifidobacterium. Longum*	TDM	Intervención probiótica: 8 semanas en seis estudios y 6 semanas en un estudio.

		-*Lactobacillus. plantarum*		
Ensayo controlado aleatorizado	47 personas	-21 personas recibieron probióticos: probiótico que incluía ocho cepas (*Streptococcus thermophilus NCIMB 30438, Bifidobacterium breve NCIMB 30441, Bifidobacterium longum NCIMB 30435 (reclasificado como B. lactis), Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus NCIMB 30442, Lactobacillus plantarum NCIMB 30437, Lactobacillus paracasei NCIMB 30439, Lactobacillus delbrueckii subsp Bulgaricus NCIMB 30440 (reclasificado como Lactobacillus helveticus)* - 26 personas placebo	TDM	31 días

Estudio de intervención con un diseño de antes y después	15 personas	*Lactobacillus paracasei cepa Shirota YIT 9029*	TDM	12 semanas
Ensayo controlado aleatorizado	160 personas	*Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus y Bacillus cereus*	TDM	2 meses
Estudio piloto abierto	10 personas	*Lactobacillus helveticus R0052 y Bifidobacterium longum R0175*	TDM	4 semanas
Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	60	*-Lactobacillus Plantarum 299v (30 pacientes).* *-Placebo (30 participantes) .*	TDM	8 semanas
Ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego	81 personas	*-Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum): 26 personas* *-Prebióticos: 27 personas (galactooligosacáridos)* *-28 sujetos con placebo*	TDM	8 semanas

En un ensayo controlado aleatorizado doble ciego, realizado por Kazemi (12) y sus colegas, luego de conseguir el consentimiento informado por escrito, se

asignó de forma aleatoria a un total de 81 pacientes con edad promedio de 36.5 diagnosticados con TDM y en tratamiento con antidepresivos como sertralina, fluoxetina, citalopram o amitriptilina 3 meses antes de iniciar este ensayo, para recibir probióticos, prebióticos o placebo (12). Veinte y ocho de ellos recibieron probióticos *Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum*, mientras que 27 recibieron prebióticos y 26 placebo, durante ocho semanas, luego de lo cual se obtuvo una mejoría en la sintomatología junto a la elevación de los niveles de triptófano (12).

Tian (13) y sus colaboradores, realizaron un ensayo controlado aleatorizado en 45 pacientes, de los cuales 25 recibieron placebo (maltodextrina) y 20 personas recibieron como suplemento complementario, *Bifidobacterium breve CCFM1025* liofilizado en una dosis de bacterias viables de 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) administradas diariamente a pacientes con TDM en un tiempo de 4 semanas, luego de lo cual, obtuvieron que la cepa probiótica atenuó las manifestaciones clínicas del TDM, efectos atribuidos al cambio del microbioma intestinal y el metabolismo del triptófano (13).

En un metaanálisis realizado por Nikolova (14) y sus colaboradores, un total de siete estudios con 404 personas acerca de los probióticos para el tratamiento de la depresión clínica como tratamiento complementario versus independiente , demostró que el efecto sobre el alivio de la sintomatología aparece luego de usarlos por un período de ocho semanas pero solo si estos son usados junto a un antidepresivo aprobado, de este modo se puede colocar a los probióticos como un tratamiento coadyuvante más no independiente (14).

Un ensayo controlado aleatorizado, realizado por Schaub (15) y sus colegas, sobre los efectos clínicos, microbianos intestinales y neuronales de una terapia complementaria con probióticos en pacientes con TDM, fue aplicada en una población de 47 personas que fueron elegidas en las Clínicas Psiquiátricas Universitarias de Basilea Suiza (15).

Del total de personas; 21 recibieron probióticos y 26 personas placebo (15). Además del tratamiento farmacológico habitual, los pacientes recibieron un suplemento probiótico que incluía ocho cepas *(Streptococcus thermophilus NCIMB 30438, Bifidobacterium breve NCIMB 30441, Bifidobacterium longum NCIMB 30435 (reclasificado como B. lactis), Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus NCIMB 30442, Lactobacillus plantarum NCIMB 30437, Lactobacillus paracasei NCIMB 30439, Lactobacillus delbrueckii subsp Bulgaricus NCIMB 30440 (reclasificado como Lactobacillus helveticus).*

La dosis fue de 900 mil millones de UFC/ día el cual podía mezclarse con una bebida fría sin gas (15). En tanto que, el placebo contenía maltosa, pero no bacterias; sin embargo, las características de color, forma, tamaño eran similares (15). La intervención duró 31 días, después de lo cual se obtuvo que, los probióticos conservaron la variedad microbiana e incrementaron ejemplares de *Lactobacillus*, lo que se expresó en una mayor eficacia de los probióticos para proliferar taxones específicos, dicho aumento se asoció a una disminución de los síntomas depresivos que en aquellos a los que se administró placebo (15).

De acuerdo a Yong (16) y sus colegas, la ingesta de probióticos de especies mixtas que incluían a *Lactobacillus casei Cepa Shirota* reduce las manifestaciones clínicas en pacientes con TDM, dado que regula el eje HPA y ayuda a generar GABA lo que incrementa la probabilidad de que exista una respuesta antidepresiva (16).Por otro lado, *Lactobacillus brevis* se relaciona con una gran producción de GABA , demostrando características antidepresivas similares a la de la fluoxetina, mejorando la calidad del sueño. Al estar presentes estas propiedades, se refleja un valor terapéutico para el insomnio que corresponde a una de las afecciones del TDM (16).

Otaka (17) y sus colegas realizaron un estudio de intervención en Tokio, Japón, entre enero de 2018 a marzo de 2020, sobre 15 pacientes de entre 20 y 65 años con TDM que estaban recibiendo una dosis diaria de 117.1 miligramos de clorpromazina más una dosis de 113.3 miligramos de imipramina. A dicha

población se le solicitó su consentimiento informado, quienes luego de extenderlo, se le administró una cepa probiótica denominada *Lactobacillus paracasei cepa Shirota YIT 9029* con una ingesta diaria de 8,0 × 10^{10} UFC (lo que correspondió a una dosis diaria total de 160 ml) durante 12 semanas (17). Luego de la aplicación, se evidenció un incremento significativo de *lactobacillus* totales junto a la reducción de los síntomas depresivos, según lo valorado por la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton, versión de 21 ítems, acompañado de la mejora en la calidad del sueño, esto se refleja en la puntuación media del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, donde al inicio del presente estudio fue de 10.1 pero luego de la intervención se redujo a 5.5 puntos (17).

Un estudio piloto abierto realizado por Wallace (18) y sus colaboradores, en 10 pacientes de entre 18 y 65 años, con TDM reclutados en la comunidad de Kingston Ontario, Canadá, quienes luego de otorgar el consentimiento informado se les administró un suplemento probiótico que contenía *Lactobacillus helveticus R0052 y Bifidobacterium longum R0175* en una dosis de 3 × 10^9 UFC una vez al día durante 8 semanas. A las 4 semanas se obtuvieron resultados positivos respecto a los síntomas clínicos afectivos, mejorando el estado de ánimo en general, la anhedonia y la calidad de sueño y no se registraron efectos adversos asociados al uso del probiótico (18).

Rudzki (19) y sus colegas realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo sobre el uso de *Lactobacillus Plantarum 299v (LP299v)* en pacientes con TDM. Sesenta pacientes, con una edad media de 38 años, que empleaban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fueron aleatorizados para recibir placebo (30 participantes) o *Lactobacillus Plantarum* 299v (30 pacientes) durante un período de 8 semanas (19).

Así, los integrantes de este estudio recibieron un ISRS junto al probiótico o un ISRS con el placebo. Dentro de los ISRS empleados durante el tratamiento de estudio fueron escitalopram (23 personas en el grupo placebo y 25 en el grupo

del probiótico), sertralina (4 personas en el grupo placebo y 4 en el grupo del probiótico), paroxetina (1 persona en el grupo placebo y 1 en el grupo del probiótico), fluoxetina (2 personas en el grupo del placebo) (19).

Cada cápsula contenía 10 x 10^9 UFC de *Lactobacillus Plantarum 299v*, los pacientes recibieron un total de 120 cápsulas; en tanto las cápsulas de placebo contenían celulosa cristalina en polvo, cada forma fue administrada 1 en la mañana y 1 cápsula por la noche (19). La combinación de ISRS con la bacteria probiótica *Lactobacillus Plantarum 299v* mejoró el rendimiento cognitivo y redujo la concentración de quinurenina en pacientes de TDM (19). La reducción de la concentración de quinurenina podría contribuir con la mejora de las funciones cognitivas en el grupo del probiótico en comparación con el grupo del placebo (19).

En un estudio realizado por Shi (20) y sus colegas, en las clínicas del 5º Hospital Afiliado de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Henan, en China, se evaluaron los efectos del tratamiento con probióticos sobre la función cognitiva en un total de 160 adolescentes con TDM de entre 17 y 19 años. Tras obtener el consentimiento informado, a la muestra total se le sometió a un proceso de asignación aleatorizada para pertenecer al grupo de estudio (80 personas) o grupo control (80 personas) (20).

El grupo de estudio recibió una combinación de probióticos con sertralina en tanto que el grupo control fue tratado únicamente con sertralina, todo este proceso durante 2 meses. En general, los pacientes con TDM recibieron una dosis de sertralina de entre 100 a 200 mg por día de acuerdo a su peso corporal, sexo, efectos secundarios, la gravedad del caso y la respuesta al tratamiento (20).

Por su parte, los probióticos se presentaron como comprimidos combinados de *Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus y Bacillus cereus* , los cuales fueron administrados por vía oral, 0.5 g, dos veces al día. Tras los dos meses, se obtuvo que, en el grupo de estudio los niveles de cortisol fueron de 234.22 frente

a los 633.44 del grupo control; mientras que la IL-1β, en el grupo de estudio presentó un total de 86.82 y en el grupo control 130.11 (20).

En un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego se evaluaron los efectos de los probióticos y prebióticos versus placebo sobre el apetito en 81 pacientes con TDM, de entre 18 y 50 años en el hospital de Bahman, Irán, los cuales se encontraban con tratamiento antidepresivo (sertralina, fluoxetina, citalopram o amitriptilina) durante 3 meses previos al ensayo (21).

Los participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir probióticos 10 mil millones de unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum,* prebióticos (galactooligosacáridos) o placebo (xilitol, maltodrexina, aroma de ciruela y ácido málico) durante 8 semanas, posterior a la obtención del consentimiento informado por escrito; 26 personas completaron el tratamiento con probióticos, 27 individuos con prebióticos y 28 sujetos con placebo (21).

Se evaluaron los niveles de leptina sérica al inicio y al final de la semana 8 obteniendo así que, en el grupo de probióticos al principio se presentaba un base de 4.9 ng/mL y a las 8 semanas se había incrementado a 5.6 ng/mL, cuestión que difirió con los pacientes que recibieron prebióticos cuyos valores iniciales fueron de 6 ng/mL y a las 8 semanas se redujeron a 5.6 ng/mL ; por su parte, en el grupo placebo la base inicial fue de 5 ng/mL y luego de las 8 semanas se redujo a 4.9 ng/mL (21).

DISCUSIÓN:

En los resultados de Kazemi (12) y sus colegas se resalta el efecto de la administración de *Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum* por 8 semanas al demostrar mejoría en los síntomas del TDM a expensas del incremento de los niveles de triptófano. De acuerdo con la literatura, el triptófano se metaboliza por dos vías: la serotonina y la quinurenina (24).

La vía de la quinurenina puede llegar a ser neuroprotectora a través de la producción de ácido quinurénico o neurotóxica a través de la producción de ácido quinolínico lo cual puede conducir a excitotoxicidad glutamatérgica y en último de los casos daño neuronal (24). La serotonina se produce a través del catabolismo del triptófano, sin embargo, en el contexto del TDM, un estado inflamatorio desencadena un cambio en la vía del catabolismo del triptófano a la vía neurotóxica lo que genera una disminución de la producción de serotonina (24).

En este caso, la función que toman los probióticos es el de impulsar al triptófano a lo largo de la vía de la serotonina al disminuir la actividad de las enzimas encargadas de la conversión del triptófano en quinurenina (12). De hecho, este estudio indica que la suplementación con *Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum* redujeron la proporción sérica de la quinurenina/ triptófano en comparación con el uso de prebióticos o placebo (12).

El interés de Tian (13) y sus colaboradores, por la suplementación con *Bifidobacterium breve CCFM1025,* evidenció la atenuación en la sintomatología del TDM atribuyendo su efecto al cambio del microbioma intestinal y al metabolismo del triptófano en la microbiota intestinal (13). El efecto terapéutico atribuido a esta cepa lo ratifica la literatura resaltando la capacidad para restaurar la función de la barrera epitelial intestinal, disminuir la secreción de factores inflamatorios, incrementar los niveles de triptófano, 5-hidroxitriptófano (HTP) y 5-hidroxitriptamina (HT) (22). En los pacientes con TDM el nivel plasmático de triptófano suelen estar disminuidos por ende su suplementación es propicia para aliviar la sintomatología y *Bifidobacterium breve CCFM1025* permitiría promover la producción de los niveles de triptófano (22).

El metaanálisis de Nikolova L y sus colaboradores reitera a los probióticos como una terapia complementaria a los fármacos antidepresivos (14). Esto se basa en que los probióticos actúan a partir de dos mecanismos: el primero por el

incremento del Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el segundo por reducir los niveles de proteína C reactiva (PCR) (14).

Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum se han relacionado con el incremento del BDNF, el cual está involucrado con el proceso de aprendizaje, memoria y estado de ánimo (14). En tanto que, el PCR actúa como un marcador de inflamación crónica que aparece elevada en pacientes con TDM. Estos probióticos surgen como una buena opción para reducir los niveles circulantes del mismo (14).

En el estudio realizado por Schaub y sus colegas (15) se encontró que la administración de suplemento probiótico que incluía ocho cepas conservó e incrementó las cepas de *Lactobacillus* (15). La literatura describe que los *Lactobacillus* pueden producir GABA reducir la hormona corticosterona asociada al estrés y la sintomatología asociada a la depresión. Todo esto atribuido a su capacidad para mejorar la integridad de la barrera intestinal, optimizar la tolerancia inmune y disminuir la translocación bacteriana (15).

Un estudio realizado por Aizawa (17) y sus colegas sobre la posible asociación de *Bifidobacterium y Lactobacillus* en la microbiota intestinal de pacientes con TDM demostró que, quienes padecían de esta afección tenían bajos niveles de *Lactobacillus y Bifidobacterium,* en comparación con personas sanas y es en este punto donde sobresale el efecto terapéutico de los probióticos en el intento de restaurar la población bacteriana comensal.

Lactobacillus casei Cepa Shirota está relacionada con la prevención de la hiperactividad del eje HPA por medio del nervio vago, lo que conlleva a reducir la sintomatología del TDM (16). A esta cepa se le atribuye la propiedad de producir GABA y el incremento de las poblaciones de *Lactobacillus y Bifidobacterium*, reconocidos por su potencial antidepresivo (16).

Otra de las cepas a reconocer es *Lactobacillus brevis* el cual produce GABA, un neurotransmisor asociado con el sueño (16). La suplementación de este

probiótico ha demostrado su capacidad para mejorar el tratamiento de insomnio proporcionándole un valor terapéutico ante uno de los síntomas que aqueja a la población con TDM (16).

La ingesta de la cepa probiótica *Lactobacillus paracasei cepa Shirota YIT 9029* utilizada en el estudio de Otaka M y sus colegas se ha asociado con cambios en la cantidad de *Lactobacilo*s totales y la influencia de este sobre la atenuación de los síntomas depresivos, en particular la calidad de sueño en los pacientes con TDM (17). Esta bacteria pertenece al filo Actinobacteria, el cual es uno de los cuatro filos fundamentales de la microbiota intestinal que intervienen en el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis intestinal a partir de la capacidad para impulsar la generación de ácidos grasos de cadena corta que contribuye con el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal (17).

Lactobacillus helveticus R0052 y Bifidobacterium longum R0175 han sido objeto de estudio para Wallace C y sus colaboradores obteniendo que el estado de ánimo, la anhedonia mejora hacia la semana 4 y la calidad de sueño hacia la semana 8 (18). Esto indica que los probióticos pueden generar efectos desde el inicio para los síntomas afectivos y tras el uso prolongado para los síntomas del sueño (18). Un estudio realizado por Marotta A y sus colegas, de forma similar indicó que la formulación probiótica (*Lactobacillus fermentum LF16, Lactobacillus rhamnosus LR06, Lactobacillus plantarum LP01 y Bifidobacterium longum BL04*) de varias cepas tuvo efecto en la calidad del sueño tras 6 semanas de tratamiento (23).

Rudzki (19) y sus colegas enfocaron su estudio en el *Lactobacillus Plantarum 299v* sobre la sintomatología del TDM ya que la literatura lo reconoce como una bacteria probiótica que habita en la mucosa intestinal humana, es capaz de sobrevivir y colonizar el tracto gastrointestinal, reducir la inflamación intestinal y sistémica (19).

La quinurenina en condiciones fisiológicas tiene efectos de inmunomodulación neuroprotección y equilibrio energético del SNC, no obstante, en el contexto del

TDM, adoptan efectos neurotóxicos y neurodegenerativos, a expensas del incremento de la permeabilidad intestinal a bacterias entéricas, secundario también al estrés, que puede desencadenar un estado de inflamación de bajo grado con el incremento de la concentración de proinflamatorios,citocinas y niveles elevados de quinureninas nocivas que pueden influir sobre el estado de ánimo y la cognición del paciente (19).

Frente a ello, *Lactobacillus Plantarum 299v* tiene el potencial de inhibir el crecimiento y la adherencia epitelial de bacterias y hongos, dado que incrementa el número de bifidobacterias y lactobacillus intestinales beneficiosos y modula el estado de las citocinas lo cual contribuye a la mejora de la barrera intestinal y posterior reducción de los niveles de concentración de quinurenina (19).

Shi y sus colegas (20), consideraron a la administración de *Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus y Bacillus cereus* como objeto de estudio sobre la función cognitiva de los individuos con TDM en tratamiento con antidepresivos (20). Para valorar los resultados, se midieron los niveles de cortisol e IL 1β mediante un kit ELISA, dado que estos han sido considerados como biomarcadores de estrés crónico que generan el deterioro de la función de la barrera de la mucosa intestinal relacionado con el TDM.

En este estudio, se llegó a la conclusión de que la combinación de probióticos con la sertralina puede mejorar la función cognitiva en adolescentes con TDM al regular los niveles de cortisol e IL-1 β, considerando que los probióticos pueden limitar la invasión de endotoxinas al modificar la permeabilidad intestinal y reducir las respuestas inflamatorias bloqueando la hiperactividad del eje HPA (20). En este caso, el cortisol se comportó como un predictor de la atención y la memoria retrasada y la IL-1 β actuó como predictor de las habilidades visuoespaciales y el lenguaje (20).

La falta de apetito y la pérdida de peso son característicos del TDM por tal motivo Kazemi y Noorbala (21) abordan al combinado: *Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum* como fin de estudio. En este caso, los resultados

demuestran, que los probióticos incrementaron el deseo de comer, la ingesta energética y los niveles séricos de leptina con la administración de probióticos durante 8 semanas mientras que los prebióticos y placebo no tuvieron efectos significativos sobre el apetito (21).

Dentro de los mecanismos que explican este efecto, se destaca a la capacidad de estos probióticos para reducir las citocinas inflamatorias y modular neurotransmisores como la serotonina (21). Las citocinas inflamatorias se han asociado con el estado de anorexia al interactuar con neurotransmisores que regulan el apetito (inhibiendo el neuropéptido) y estimulando la secreción de la hormona estimulante de los melanocitos alfa en el hipotálamo, y al estimular la liberación de hormonas reguladoras del apetito como el glucagón, insulina, leptina y corticoide (21). De este modo, la administración de probióticos surtiría efectos sobre dicho estado inflamatorio.

Si bien los resultados han demostrado efectividad, es necesario reconocer las limitaciones de los estudios utilizados en la revisión. La principal limitación es la carencia de datos suficientes sobre los efectos a largo plazo del uso de probióticos. De igual manera, hay una limitada evaluación de los posibles efectos adversos, interacciones con otros tratamientos y la estabilidad de los probióticos en diferentes contextos clínicos. Además, muchos estudios presentan limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra, duración insuficiente de los ensayos, falta de diversidad en los participantes (edad, género, contexto geográfico) y falta de ensayos clínicos controlados a gran escala. Estos factores limitan la capacidad de generalizar los resultados a diferentes poblaciones y contextos clínicos.

CONCLUSIONES:

Los resultados indican que los efectos terapéuticos son específicos de cada cepa. Se resalta la capacidad de *Lactobacillus Plantarum 299v* que inhibe el crecimiento y la adherencia epitelial de bacterias y hongos, lo que contribuye a la reducción de los niveles de quinurenina. Gracias a estas propiedades este

ejemplar ayuda a mejorar el rendimiento cognitivo y reducir la concentración de quinurenina en pacientes de TDM.

Lactobacillus helveticus y Bifidobacterium longum permite impulsar al triptófano a lo largo de la vía de la serotonina al disminuir la actividad de las enzimas encargadas de la conversión del triptófano en quinurenina. De este modo su suplementación ayuda mejorando el estado de ánimo en general, la anhedonia y la calidad de sueño del individuo con TDM.

Las combinaciones de probióticos arrojaron resultados positivos, ejemplo de ello es la combinación de ocho cepas *(Streptococcus thermophilus NCIMB 30438, Bifidobacterium breve NCIMB 30441, Bifidobacterium longum NCIMB 30435 (reclasificado como B. lactis), Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus NCIMB 30442, Lactobacillus plantarum NCIMB 30437, Lactobacillus paracasei NCIMB 30439, Lactobacillus delbrueckii subsp Bulgaricus NCIMB 30440 (reclasificado como Lactobacillus helveticus)* que ayudaron a conservar la variedad microbiana e incrementar ejemplares de Lactobacillus, lo que se expresó en una mayor eficacia de los probióticos para proliferar taxones específicos, dicho aumento se asoció a una disminución de los síntomas depresivos que en aquellos a los que se administró placebo.

Bifidobacterium breve CCFM1025, regula el sistema serotoninérgico y el metabolismo del triptófano en el microbioma intestinal, el cual se considera el precursor de la serotonina capaz de ayudar a aliviar los síntomas de TDM. Además, presenta la capacidad para restaurar la función de la barrera epitelial intestinal, reducción de la secreción de factores inflamatorios y el incremento de los niveles de triptófano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G. The microbiota– gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge

into practice. Cellular and Molecular Life Sciences. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2022; Vol. 79(2): 80. doi:10.1007/s00018-021-04060-w

2. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M. Gut microbes and health. Gastroenterologia y Hepatologia. Ediciones Doyma; 2021; Vol. 44(7): 519–35. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
3. Guillot CC, Profesor CE. Intestinal microbiota and its new challenges. Revista AVFT [Internet]. 2022; 41(8): 568–73. doi:10.5281/zenodo.7443084
4. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. Molecules. MDPI; 2023; Vol. 28. doi:10.3390/molecules28073213
5. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A. 2023; Vol. 13. 10.3389/fcimb.2023.1167116
6. Johnson D, Thurairajasingam S, Letchumanan V, Chan KG, Lee LH. Exploring the role and potential of probiotics in the field of mental health: Major depressive disorder. Nutrients. MDPI AG. 2021; Vol. 13. 8. doi:10.3390/nu13051728
7. Alli SR, Gorbovskaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. International Journal of Molecular Sciences. MDPI. 2022; Vol. 23: 4494. doi:10.3390/ijms23094494
8. Corea Del Cid MT. La depresión y su impacto en la salud pública. Rev Med Hondur. 2021; Vol. 89(Supl.1): 46–52. doi:10.5377/rmh.v89iSupl.1.12047

9. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal transduction and targeted therapy. 2024; Vol. 9: 30. doi:10.1038/s41392-024- 01738-y
10. Tasé Martínez MJ, Cajilema Ávila AP, Garzón Zabala AE. Prevalencia y factores asociados a la depresión en jóvenes universitarios en Macas, Ecuador. Revista Ecuatoriana de Psicología. 2023; Vol. 6(16): 256 - 263. doi:10.33996/ repsi.v6i16.103
11. Picó-Monllor JA, Sala-Segura E, Tobares RA, Moreno-Ochando A, Hernández-Teruel A, Navarro-Lopez V. Influence and Selection of Probiotics on Depressive Disorders in Occupational Health: Scoping Review. Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023; Vol. 15. doi:10.3390/ nu15163551
12. 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. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.010
13. Tian P.Chen Y. Zhu H.Wang L. Qian X.Zou R. Zhao J.Zhang H.Qian L. Wang Q. Wang G.Chen W. Bifidobacterium breve CCFM1025 atenúa el trastorno de depresión mayor mediante la regulación del microbioma intestinal y el metabolismo del triptófano: un ensayo clínico aleatorizado. Cerebro, comportamiento e inmunidad. 2022; 100: 243- 241. doi: 10.1016/j.bbi.2021.11.023
14. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: Adjunctive vs. stand-alone treatment. Journal of Clinical Medicine. MDPI. 2021; Vol. 10: 1–14. 7. doi:10.3390/jcm1004067
15. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. Transl Psychiatry. 2022;12(1). doi:10.1038/s41398-022- 01977-z

16. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. Vol. 13, Frontiers in Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2020; Vol. 13: 1361. doi:10.3389/fnins.2019.01361
17. Otaka M, Kikuchi-Hayakawa H, Ogura J, Ishikawa H, Yomogida Y, Ota M, et al. microorganisms Effect of Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. 2021; 9(5): 1026. doi:10.3390/microorganisms9051026
18. Wallace CJK, Milev R V. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. Front Psychiatry. 2021; 15: 12. doi:10.3389/fpsyt.2021.618279
19. 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. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.10.010
20. Shi S, Zhang S, Kong L. Effects of Treatment with Probiotics on Cognitive Function and Regulatory Role of Cortisol and IL1β in Adolescent Patients with Major Depressive Disorder. Life. 2023; 13(9). doi:10.3390/life13091829
21. Kazemi A, Noorbala AA, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomised clinical trial. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2020 Feb 1;33(1):56–65.DOI: https://doi. org/10.1111/jhn.12675
22. Li J, Wang J, Wang M, Zheng L, Cen Q, Wang F, et al. Bifidobacterium: a probiotic for the prevention and treatment of depression. Frontiers in Microbiology. Frontiers Media S.A. 2023; Vol. 14. doi: 10.3389/fmicb.2023.1174800

23. Marotta A, Sarno E, Casale A Del, Pane M, Mogna L, Amoruso A, et al. Effects of probiotics on cognitive reactivity, mood, and sleep quality. Front Psychiatry. 2019; 10(MAR). doi: 10.3389/fpsyt.2019.00164
24. Kouba BR, de Araujo Borba L, Borges de Souza P, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024; Vol. 13. doi:10.3390/células13050423