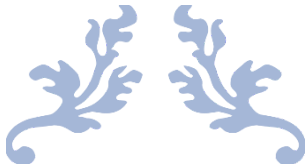


Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo de fin de grado
Grado en Farmacia



Efecto de los probióticos en los trastornos del estado de ánimo

Revisión bibliográfica
Departamento de Farmacología
Tutora: M^a de los Angeles Fernandez Arche
Alumna: Isabel de Carranza Sánchez



Resumen

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que estimulan el crecimiento y la actividad de diferentes cepas bacterianas del colon induciendo efectos beneficiosos en el organismo. Por otro lado, estas cepas bacterianas son los probióticos, que en cantidades adecuadas ejercen un efecto beneficioso para el individuo restableciendo el equilibrio natural de la microbiota. Otro término introducido son los psicobióticos, una subclase de probióticos que suponen un alivio del estado de ánimo, esta definición se ha ampliado para incluir además a los prebióticos ya que apoyan al crecimiento de las bacterias con potencial psicobiótico. Estos intervienen sobre los comportamientos y funciones relacionados con el SNC a través del eje intestino-cerebro, ya sea por vías inmunitarias, neuronales, humorales o metabólicas, mejorando no solo exclusivamente la función gastrointestinal, sino también presentando actividad antidepresiva y ansiolítica.

El eje cerebro intestino es un complejo de interacciones entre el SNC y el sistema nervioso entérico que mantiene la homeostasis intestinal y presenta efectos sobre la motivación y otras funciones cognitivas superiores.

La depresión es una enfermedad grave que afecta fundamentalmente al comportamiento, sentimientos, motivación y bienestar de los pacientes que la cursan. En esta se implica una alteración de los neurotransmisores y de los circuitos neuronales, una desregulación en la retroalimentación negativa natural del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, la aparición de una inflamación crónica y trastornos gastrointestinales y alteraciones en la microbiota a través del eje cerebro-intestino. Existen tratamientos psicoterapéuticos, fármacos antidepresivos y otros métodos más novedosos como es la terapia electroconvulsiva.

En esta revisión se busca confirmar la utilidad de los probióticos en los trastornos depresivos, para esto se recopiló información referente al uso de distintas cepas de probióticos en 11 ensayos diferentes, tanto en animales como en seres humanos, viendo cómo se alteraban los resultados en cuestionarios del comportamiento así como en marcadores bioquímicos implicados en esta enfermedad. Dando lugar a una conclusión clara, los probióticos pueden actuar como coadyuvantes en la terapéutica de la depresión.

Palabras clave:

“probióticos”, “depresión”, “trastornos del estado de ánimo”, “prebióticos”, “psicobióticos”

Índice

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1.- Prebióticos, probióticos y psicobióticos	6
1.2.- Eje cerebro-intestino	8
1.3.- Trastorno depresivo mayor	9
1.3.1.- Concepto	9
1.3.2.- Terapéutica actual	13
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIAL Y MÉTODO	19
4. RESULTADOS	21
4.1 Ensayos en animales	21
4.2 Ensayos en humanos	21
5. DISCUSIÓN	30
6. CONCLUSIONES	33
7. BIBLIOGRAFÍA	33

Listado de abreviaturas:

- 5-HT: 5-hidroxitriptamina
- ACTH: Hormona adrenocorticotrópica
- APT: Attention and Perceptivity Test
- ATC: Antidepresivos tricíclicos clásicos
- AVP: Vasopresina
- BAI: The Beck Anxiety Inventory
- BDI-II: The Beck Depression Inventory II
- BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
- CERAD-K: General health questionnaire that asks about improvements in bowel habit
- CRF: Factor liberador de corticotropina
- CVLT: California Verbal Learning Test
- DASS: Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés
- EPM: Elevated-plus maze test
- FST: Forced swimming test/prueba de natación forzada
- GABA: Ácido gamma-amino butírico
- GAF: The Global Assessment of Functioning
- GBA: Gut-brain-axis/eje cerebro-intestino
- GDS-K: Korean version of Geriatric Depression Scale
- GHQ: General Health Questionnaire
- HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
- HAM-D 17: Hamilton Depression Rating
- HPA: Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
- I-FABP: Proteína transportadora de ácidos grasos intestinales
- IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Scale
- IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- KSD: Kernel Stein Discrepancy
- KYN: Quinurenina
- LEIDS-r: Índice de Leiden revisado de la escala de sensibilidad a la depresión
- MADRS: The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
- NA: Noradrenalina
- NE: Norepinefrina
- OFT: Open field test/prueba de campo abierto
- OPT: Object placement test

- ORT: Object recognition test
- PANAS: The Positive Affect and Negative Affect Schedule
- PSS: Perceived Stress Scale
- Q-5D-5L: Quality of life index score
- QIDS-SR16: Inventario Rápido de Síntomas Depresivos
- RFFT: Ruff Figural Fluency Test
- SCL-90: Symptom Checklist
- SNA: Sistema nervioso autónomo
- SNC: Sistema nervioso central
- SNE: Sistema nervioso entérico
- SPT: Sucrose preference test
- STAI: State-Trait Anxiety Inventory
- SWLS: Satisfaction With Life Scale
- TEC: Terapia electroconvulsiva
- TMT: Trail Making Test
- TRH: Hormona liberadora de tirotrópina

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- Prebióticos, probióticos y psicobióticos

Los **prebióticos** se definieron inicialmente como ingredientes alimentarios no digeribles que actúan de manera beneficiosa para el organismo al estimular el crecimiento y actividad de una o varias bacterias del colon mejorando su salud (Slavin, 2013).

La ingesta de prebióticos puede aumentar el número de bacterias específicas de la microbiota colónica y en consecuencia cambiar la composición de la misma. Tras un breve periodo de uso han demostrado estimular bifidobacterias endógenas y además provocar cambios en el metabolismo de lípidos (Gibson y Roberfroid, 1995).

Para considerar a un ingrediente alimentario como prebiótico debe demostrar que resiste a la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y la absorción en el tracto gastrointestinal superior. Además debe ser fermentado por la microflora intestinal y estimular el crecimiento y/o actividad de las bacterias intestinales potencialmente beneficiosas (Slavin, 2013).

Algunos de los ingredientes alimentarios que actúan como probióticos son los oligosacáridos y los fructooligosacáridos, los cuales a su vez estimulan a *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Sharma, et al., 2021).

Los **probióticos** son cepas bacterianas, que tras su ingesta por parte del ser humano en cantidades adecuadas, inducen un efecto beneficioso para el individuo restableciendo el equilibrio natural de la microbiota (Markowiak y Slizewska, 2017).

Estos pueden contener varias cepas, siendo las más frecuentes las de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, y una levadura del género *Saccharomyces*. Todas éstas han demostrado ser seguras y estar ausentes de riesgo, sobre todo en la generación de resistencias frente a los antibióticos (Markowiak y Slizewska, 2017).

Entre las numerosas ventajas que presentan estos probióticos en los seres humanos, la principal es favorecer el funcionamiento normal del organismo ya que permite el desarrollo adecuado de nuestra propia microbiota. Esto adquiere gran importancia tras un tratamiento con antibióticos ya que estos destruyen la microbiota natural. Así mismo también son capaces de inhibir el desarrollo de bacterias patógenas (Holschery, 2017).

Otra de las ventajas de los probióticos es que pueden modular la respuesta inmunitaria intestinal a través de acciones locales sobre la mucosa colónica restaurando el entorno, y a través de una acción sistémica, sobre los elementos de la propia respuesta inmune por señales humorales.

Las bases de este efecto beneficioso se ve reflejado a través de cuatro mecanismos (Holschery, 2017):

- Producción de sustancias antimicrobianas: evita el crecimiento de microorganismos patógenos.
- Competencia con los patógenos en su adhesión al epitelio y por los nutrientes.
- Inmunomodulación del propio huésped.
- Inhibición de las toxinas bacterianas.

Algunos de los beneficios sobre la salud de la ingesta de prebióticos y probióticos son (Roberfroid et al., 2011)(Holschery, 2017):

- Reducir la duración y prevalencia de diarreas infecciosas y las asociadas a antibióticos.
- Reducir la inflamación, así como los síntomas de enfermedades inflamatorias intestinales.
- Presentar un efecto protector frente al cáncer de colon.
- Mejorar la absorción y biodisponibilidad de algunos minerales.
- Reducir factores de riesgo cardiovasculares.
- Promover una pérdida de peso al aumentar la saciedad previniendo así la obesidad.

Otro término que ha aparecido recientemente es el término de **psicobióticos**. Inicialmente se consideraban una subclase de probióticos los cuales presentaban un alivio sobre el estado de ánimo, pero este término se vio ampliado a las sustancias que provocan cambios positivos en el microbioma, es decir los prebióticos, ya que estos demostraron apoyar el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Patra, 2016). Por tanto cualquier simbiótico que contenga una mezcla de bacterias con propiedades para la salud mental junto con prebióticos suplementarios se incluyen en el término de psicobióticos (Sharma et al., 2021)(Trzeciak y Herbet 2021).

Estas sustancias intervienen sobre los comportamientos y funciones relacionados con el SNC a través del eje intestino-cerebro, ya sea por vías inmunitarias, neuronales, humorales o metabólicas, mejorando no solo exclusivamente la función gastrointestinal, sino también presentando actividad antidepresiva y ansiolítica, esto es observable por cambios en los índices emocionales, cambios cognitivos, cambios de carácter sistémico y neurales (Dinan et al., 2013).

A menudo producen neurotransmisores esenciales como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) o la serotonina. Además disminuyen la actividad del eje suprarrenal y presentan un efecto antiinflamatorio que resulta beneficioso en numerosos trastornos neuropsiquiátricos

(Sarkar et al., 2016).

Estos compuestos tienen un gran potencial ya que actúan como adyuvantes permitiendo reducir las dosis de otros fármacos mejorando la seguridad y al mismo tiempo la eficacia.

Actualmente este grupo supone una gran incógnita, ya que desconocen la relación exacta dosis-respuesta y cuales resultarán ser los efectos a largo plazo.

1.2- Eje cerebro-intestino

El tubo digestivo presenta un sistema nervioso propio: el sistema nervioso entérico (SNE), formado por un plexo externo de carácter muscular y un plexo más interno que se localiza en la capa submucosa. Este SNE recibe inervación tanto simpática como parasimpática, además de una inervación sensitiva.

Conocimientos actuales nos permiten afirmar la presencia de una comunicación compleja bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico. Esta no solo mantiene la homeostasis intestinal sino que también tiene numerosos efectos sobre la motivación y funciones cognitivas superiores. A estas interacciones se les llama el gut-brain axis (GBA)(eje cerebro-intestino)(Figura 1), cuya función es monitorizar las funciones intestinales, vincular los centros emocionales y cognitivos con los mecanismos intestinales, dar una activación inmunitaria, regular la permeabilidad intestinal, el reflejo entérico y la señalización enteroendocrina (Carabotti et al., 2015).

Esta red incluye al sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y el eje hipotalámico pituitario suprarrenal. Cabe destacar que el SNC se comunica a través del SNA a través del nervio vago de manera predominante (Carabotti et al., 2015).

Un ejemplo claro de este eje, sería lo que sucede en el estrés. Se provoca la liberación del factor liberador de corticotropina, que a su vez estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica en la glándula pituitaria que a su vez estimula la liberación de cortisol. El cortisol influye en el cerebro y a través de estas líneas neuronales es capaz de alterar además de células inmunitarias, epiteliales, neuronas entéricas y células de músculo liso, a células intersticiales de Cajal y células enterocromafines localizadas en el tubo digestivo. Estas últimas se encuentran bajo la influencia de la microbiota intestinal, cuya actividad en este eje se ha evaluado recientemente (Rutsch et al., 2020).

Principalmente la microbiota interactúa con este eje, al modular la barrera intestinal, asociándose el uso de probióticos a una restauración de la integridad y protección de esta

barrera. También actúa sobre los nervios sensoriales aferentes, mejorando su excitabilidad y actúa sobre el sistema enteroendocrino al funcionar como neurotransmisores locales en la luz del intestino.

Por tanto, un cambio en el GBA provoca cambios en la motilidad y en la secreción intestinal. Además de generar hipersensibilidad visceral y provocar alteraciones celulares en el sistema enteroendocrino e inmunitario. Por otro lado, una desregulación podría afectar a la microbiota al perturbar el hábitat natural de la mucosa.



Figura 1. Eje cerebro-intestino

1.3.- Trastorno depresivo mayor

1.3.1.- Concepto

La depresión, también conocida como trastorno depresivo mayor, es una enfermedad grave que afecta fundamentalmente al comportamiento, sentimientos, motivación y bienestar de los pacientes que la cursan (De Zwart et al., 2019). Es una enfermedad que presenta una gran prevalencia, en los últimos 30 años la incidencia de casos ha aumentado en un 50 % y más de 264 millones de personas de todas las edades la padecen (Liu et al., 2020).

El diagnóstico se fundamenta en una serie de síntomas: estado de ánimo depresivo, cambios en el apetito o peso, dificultad para dormir, disminución de la capacidad para pensar o

concentrarse, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o exceso de energía, culpabilidad y tendencias suicidas. Para poder establecer el diagnóstico de trastorno depresivo mayor deben concurrir cinco o más síntomas de los enumerados anteriormente y que ocurran en un periodo mínimo de dos semanas (Rang et al., 2016).

Al ser una enfermedad relacionada con el sistema nervioso es importante tratar de buscar las bases tanto bioquímicas como moleculares de esta enfermedad y centrarse en las estructuras cerebrales implicadas en su aparición.

En la patogenia de esta enfermedad se encuentran implicados principalmente cuatro aspectos (Figura 2):

- Una disfunción del cerebro observable por neurotransmisores alterados y circuitos neuronales anormales.
- Desregulación en la retroalimentación negativa natural del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- El sistema inmunitario cursa como una inflamación crónica.
- El eje intestino-cerebro incluye trastornos gastrointestinales y anomalías en la microbiota intestinal.

Investigaciones realizadas implican a las monoaminas en la patogenia de esta enfermedad, se postula que su transmisión podría ser responsable del estado anímico, las funciones cognitivas, el sueño y estimular el centro de la recompensa (Rang et al., 2016).

La teoría monoaminérgica se centra en la idea de que la depresión es causada por una deficiencia de los transmisores monoaminérgicos, la noradrenalina y la 5-hidroxitriptamina (5-HT)(Bondy, 2002)(Martinowich y Lu, 2008). Esta teoría se desarrolló inicialmente al observar los efectos positivos de los antidepresivos que actúan sobre la transmisión monoaminérgica cerebral.

Investigaciones posteriores demostraron que hay otros neurotransmisores implicados en la depresión. Entre estos se encuentran el sistema glutamatérgico y el sistema de acetilcolina, ambos sobreestimulados, y el sistema gamma-aminobutírico (GABA) el cual se encuentra inhibido.

Comentando levemente el sistema glutamatérgico, quienes presentan depresión muestran concentraciones altas de glutamato en la corteza, y el uso de antidepresivos hace que disminuya la liberación de glutamato y atenúa la función del receptor NMDA.

Se ha planteado otra hipótesis que se basa en que alteraciones con niveles bajos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o disfunciones del receptor TrkB, presentan una

función significativa. Una reducción de la expresión de BDNF se encuentra relacionada con un aumento de la apoptosis neuronal y las terapias antidepresivas de larga duración parecen aumentar los factores neurotróficos, estimulando la neurogénesis, reduciendo la apoptosis del hipocampo y mejorando el estado anímico y cognitivo (Shimizu et al., 2003)(Martinowich y Lu, 2008).

Es decir, en los pacientes deprimidos tanto la función de la corteza prefrontal como el hipocampo están alterados y la actividad de la amígdala se encuentra aumentada.

En cuanto al **eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA)** resulta ser una parte importante frente al estrés, ya que este se ve activado por el estrés y favorece la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) y vasopresina (AVP). Ambos provocan la producción de la hormona adrenocorticotrópica por parte de la glándula pituitaria, y esta a su vez aumenta la liberación de glucocorticoides, estos inhiben la secreción de CRF y AVP en el hipotálamo. En la depresión hay una disfunción en la retroalimentación negativa de este eje dando un aumento de los glucocorticoides y ACTH (Rook y Lowry, 2008).

Esta hipótesis considera que este aumento de glucocorticoides circulantes reduce la sensibilidad a éstos. También se altera la secreción de otras hormonas como la hormona del crecimiento o la prolactina. Asimismo una disfunción del eje HPA reduce la expresión de BDNF, inhibe la síntesis de 5-HT, altera la neuroplasticidad y los circuitos neuronales.

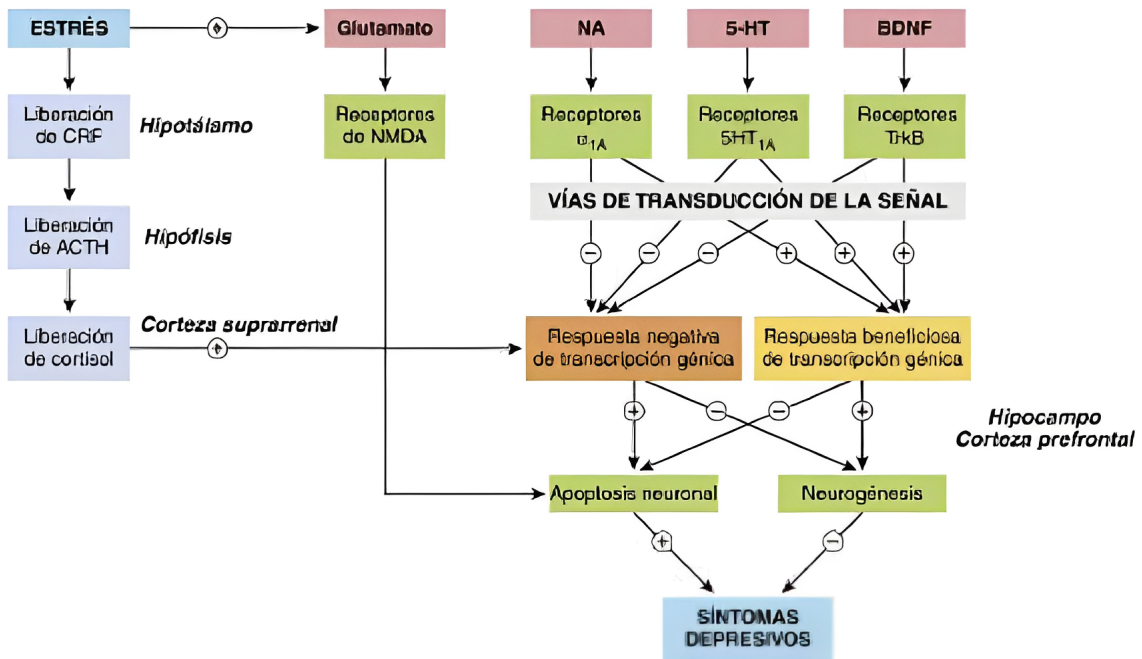


Figura 2. Mecanismos relacionados con la aparición de síntomas depresivos.

La **inflamación** también es una característica patológica importante de la depresión, ya que parte de los pacientes cursan con una desregulación inmunológica y una inflamación crónica (Holmes et al., 2018).

Las citoquinas proinflamatorias como son IL-6 y TNF-alfa se encuentran aumentadas haciendo que la respuesta inmune tienda a la inflamación. Este exceso inhibe la retroalimentación negativa del eje HPA, reduce la síntesis de 5-HT y perturba los sistemas glutamatérgicos.

La hipótesis de la neuroinflamación y del inflamasoma se centran en una inflamación centralizada. Ambas enfatizan en los efectos adversos sobre el sistema nervioso central causado por el exceso de citoquinas proinflamatorias liberadas por la microglía.

Por tanto la adición de un efecto antiinflamatorio a las terapias antidepresivas podría resultar beneficioso y aportar mejores resultados.

Los pacientes deprimidos normalmente presentan además una disfunción en el **eje cerebral-intestinal**, ya sean trastornos del apetito, metabólicos o anomalías en la microbiota (Jiang et al., 2015)(Liang et al., 2018).

El eje cerebro-intestinal hace referencia a la relación existente entre la microbiota intestinal y la función cerebral por medio de una comunicación bidireccional (Figura 3). Este funciona como un órgano microbiano ya que está compuesto por la microbiota. Esto quiere decir que el metabolismo, el sistema inmunitario y la transmisión de señales se relaciona estrechamente con esta (Rhee et al., 2009)(Carabotti et al., 2015)(Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

Estudios sobre la microbiota de pacientes deprimidos han demostrado que a pesar de no haber diferencias en la diversidad, a nivel taxonómico existe una sobrerrepresentación del género *Bacteroides* ($p = 0.05$), así como una subrepresentación en la familia *Lachnospiraceae* ($p = 0,003$). En niveles taxonómicos bajos también se observan ciertas diferencias dentro del género *Alistipes* ($p = 0,007$) y *Oscillibacter* ($p = 0,03$) estando ambos sobrerrepresentados (Naseribafrouei et al., 2014)(Yu et al., 2017).

En conclusión, todos estos procesos se encuentran relacionados, ya sean las alteraciones en el HPA o una desregulación inmunitaria.

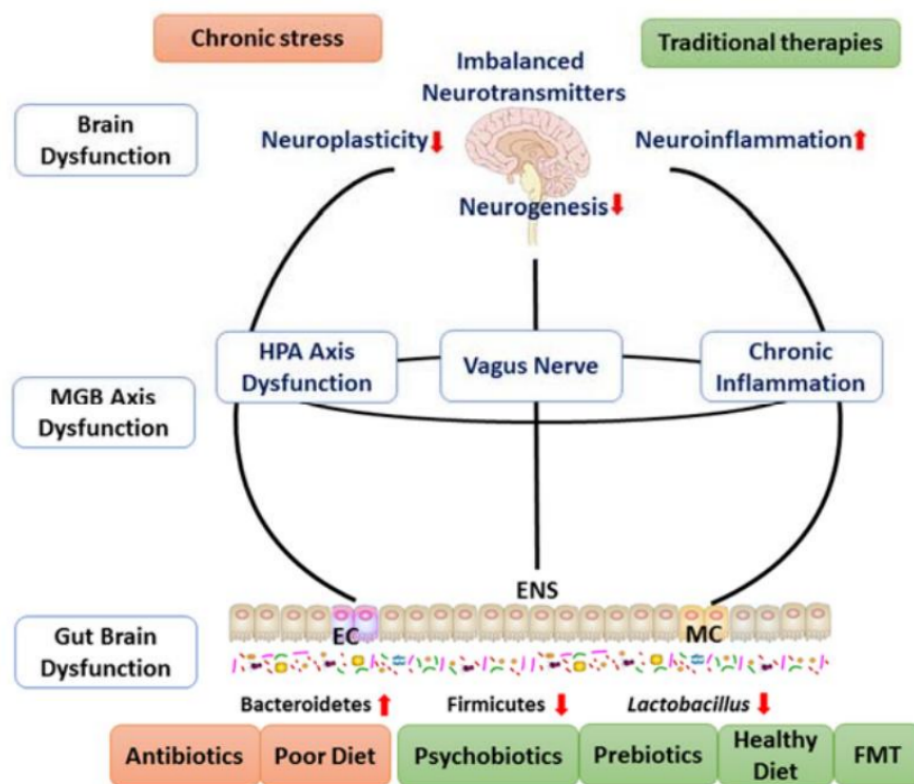


Figura 3. Principales alteraciones fisiopatológicas y posibles dianas de tratamiento.

1.3.2- Terapéutica actual

Actualmente existen numerosas opciones terapéuticas que nos permiten abordar el tratamiento de la depresión desde distintas perspectivas.

Uno de ellos son los tratamientos psicoterapéuticos que se basan en formar al propio paciente para ampliar su desarrollo personal, e incidir sobre los factores sociales y las causas que podrían estar generando este trastorno. Esta intervención puede ser individual o grupal y se basa en mitigar, eliminar o cambiar actitudes y comportamientos para favorecer un desarrollo mental saludable y favorecer al bienestar del paciente (Patten et al., 2009)

Estos tratamientos deben ir acompañados de un tratamiento farmacológico, los antidepresivos, fármacos dirigidos a mejorar los síntomas de la depresión. Dentro de estos fármacos existen distintos tipos según su estructura y su mecanismo de acción los cuales se encuentran reflejados en la Tabla 1 y en la Figura 4.

Como comentamos anteriormente las monoaminas se encuentran altamente relacionadas con este trastorno, por lo que el primer grupo de fármacos son los inhibidores de la recaptación de

monoaminas (Rang et al.,2016).

Otro grupo de fármacos son los antagonistas de los receptores de monoaminas, los cuales no son selectivos e inhiben varios receptores diferentes de monoaminas incluyendo los receptores α -2-adrenérgicos y los receptores 5-HT₂.

Por último están los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), estos a su vez pueden ser inhibidores no competitivos irreversibles o bien los inhibidores reversibles selectivos de la MAO-A (Rang et al., 2016).

Así mismo, existe otro fármaco que presenta un mecanismo de acción diferente. Esta es la agomelatina que actúa como agonista sobre los receptores de melatonina (MT1 y MT2) y siendo antagonista débil de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}.

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN		
Inhibidores de la recaptación de monoaminas		
Fármacos	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
<ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetina - Fluvoxamina - Paroxetina - Sertralina - Citalopram - Escitalopram - Vilazodona 	<p>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Selectivos frente a 5-HT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Insomnio - Diarrea - Náuseas - Agitación. - Inhibición metabolismo de otros fármacos: ↑ riesgo recaptación
<ul style="list-style-type: none"> - Imipramina: no selectivo - Desipramina: selectivo para NA - Amitriptilina: no selectivo - Nortriptilina: selectivo para NA (ligero) - Clomipramina 	<p>Antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC): Inhibición de la recaptación de NA/5-HT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión postural - Convulsiones - Sedación - Efectos anticolinérgicos - Impotencia - Interacción con depresores del SNC (Alcohol e IMAO)
<ul style="list-style-type: none"> - Venlafaxina: Inhibidor débil 	<p>Inhibidores mixtos: inhibidor no selectivo de la recaptación de NA/5-HT</p>	<p>Como los ISRS.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas de abstinencia frecuentes y molestos.

- Duloxetina: Potente inhibidor		Menos efectos secundarios que la venlafaxina. - Sedación - Somnolencia - Náuseas - Disfunción sexual
- Bupropión: inhibe también la recaptación de dopamina	Inhibidores recaptación de noradrenalina: inhibidor selectivo de la recaptación de NA	- Cefalea - Sequedad de boca - Agitación - Insomnio
- Reboxetina		- Mareos - Insomnio - Efectos anticolinérgicos
Antagonistas de receptores de monoaminas		
Fármacos	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
- Trazodona	Bloquea los receptores 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C} y receptores H. Inhibidor débil de recaptación de 5-HT	- Sedación - Hipotensión - Arritmias cardíacas
- Mianserina	Bloquea los receptores α_1 , α_2 , 5-HT _{2A} y H ₁	- Efectos antimuscarínicos y cardiovasculares más leves que ATC. - Agranulocitosis - Anemia aplásica
- Mirtazapina	Bloquea los receptores α_2 , 5-HT ₂ y 5-HT ₃	- Sequedad de boca - Sedación - Aumento de peso
Inhibidores monoaminoxidasa (IMAO)		
Fármacos	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
- Fenzina - Tranilcipromina *No competitivos irreversibles	Inhibidores monoaminoxidasa (IMAO): inhiben la MAO-A y/o la MAO-B.	- «Reacción al queso» con alimentos que contienen tiramina.

		<ul style="list-style-type: none"> - Efectos anticolinérgicos - Hipotensión - Insomnio - Aumento de peso - Lesión hepática (rara)
- Moclobemida: Reversible y selectivo MAO-A		<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas - Insomnio - Agitación
Agonista de la melatonina		
Fármacos	Mecanismo de acción	Reacciones adversas
Agomelatina	Agonista de receptores MT1 y MT2. Antagonista débil de 5-HT2C	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Mareo - Somnolencia - Fatiga - Alteraciones del sueño - Ansiedad - Náuseas - Trastornos digestivos - Sudoración

Tabla 1. Clasificación de fármacos antidepresivos

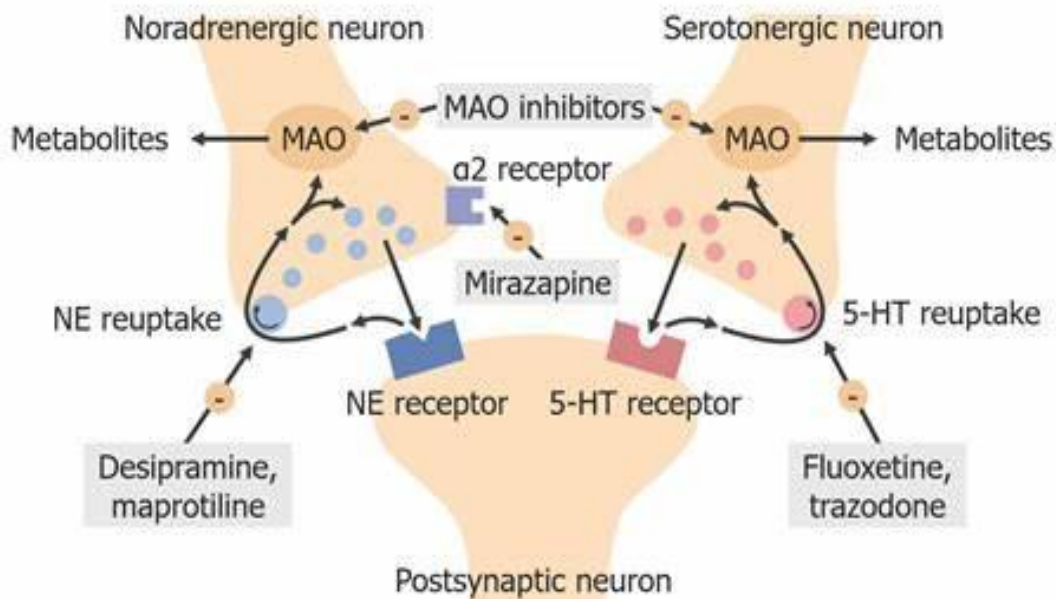


Figura 4. Región donde actúan los fármacos antidepresivos

Hay que tener en cuenta que los efectos neuroquímicos directos de estos fármacos son rápidos, mientras que los efectos antidepresivos tardan en aparecer, pudiendo deberse esta mejoría clínica a adaptaciones del encéfalo en vez de al efecto primario del compuesto.

Es decir, habría que pensar en las monoaminas como reguladores tróficos a largo plazo cuya evolución es paralela a los cambios en el estado de ánimo. Estos cambios pueden no percibirse pero con el tiempo y una administración crónica sus efectos se consolidan y el paciente se vuelve consciente de que presenta cierta mejoría.

También existen otros fármacos no considerados antidepresivos pero que ayudan a este trastorno, un ejemplo son las benzodiazepinas. Estas se tratan de fármacos psicótropos con acción ansiolítica, sedante, hipnótica y antiepiléptica, que reducen algunos de los síntomas relacionados con la depresión. Estos fármacos actúan uniéndose al receptor GABA-A-canal del cloruro facilitando su apertura potenciando la acción inhibitoria del GABA (Rang et al., 2016).

Actualmente existen numerosos tratamientos farmacológicos para los pacientes que presentan depresión. A pesar de esto, desde el desarrollo de los IMAO y TCA no ha aparecido ningún mecanismo de acción realmente novedoso. En cambio, se sigue en una búsqueda continua de mejoras en la seguridad y tolerabilidad de estos tipos de fármacos, así como mejorar la adherencia por parte de los pacientes (Hirschfeld., 2012).

Otra línea de tratamiento a considerar sería la terapia electroconvulsiva (TEC). Esta terapia resulta de gran interés para pacientes con depresión resistente al tratamiento, es decir que no remite o responde al tratamiento con varios antidepresivos durante un periodo de tiempo establecido, y algunos subtipos específicos de depresión. Las cifras parecen mejorar respecto a la respuesta ya que aumenta de un 20% a casi un 60% (Park et al., 2021).

Este tratamiento es más eficaz ante efectos agudos como cuando se trata del trastorno depresivo mayor asociado a tendencias suicidas graves.

Su mecanismo parece asociarse con un aumento de la unión al receptor de la dopamina y de la neurotransmisión, así como una disminución del receptor $\alpha 2$ por la liberación sostenida de noradrenalina, también provoca un aumento de la TRH y péptidos en la corteza e hipocampo (Park et al., 2021). Parece también provocar un aumento del flujo sanguíneo cerebral durante la convulsión, así como un aumento del factor neurotrófico BDNF.

Como ya se comentó anteriormente no han aparecido nuevos fármacos antidepresivos que presenten un mecanismo de acción realmente novedoso, por esa razón los probióticos han ido ganando relevancia en el tratamiento de la depresión, ya que estos mejoran la salud intestinal e indirectamente afectan a la función cerebral y a la regulación del estado de ánimo. Asimismo los probióticos al reducir la inflamación pueden mejorar la eficacia de los medicamentos antidepresivos tradicionales. Por tanto la incorporación de probióticos en los tratamientos existentes tiene el potencial de proporcionar un enfoque personalizado para controlar la depresión, dirigido tanto al intestino como al cerebro.

2. OBJETIVOS

1. Recopilar información sobre la influencia de los probióticos en el estado mental.
2. Profundizar en la relación real y posible utilidad de los probióticos para mejorar la depresión.
3. Mostrar una alternativa terapéutica diferente frente a los tratamientos tradicionales de los estados depresivos.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han consultado numerosos artículos científicos obtenidos de las bases de datos “pubmed”, “google scholar” y “scopus” y libros de texto de farmacología.

Empleando como palabras clave, o combinaciones de éstas, las indicadas a continuación:

- “depression”, “depressive disorder”, “probiotics”, “psicobiotics”, “gut-brain axis”, “microbiota”, “bdnf”, “mental health” “5-HT”

Se partió de una búsqueda inicial de artículos científicos en las base de datos “pubmed” obteniendo 821 artículos usando los conceptos “probiotics” y “depression”, posteriormente para reducir el número de resultados se cambio la palabra “probiotics” por “psicobiotics” dando lugar a 118 artículos de los últimos 10 años. Al añadir filtros “full test”, “randomized controlled trial”, “clinical trial” y “meta-análisis” se obtuvieron 7 artículos. Dentro de estos se han seleccionado aquellos artículos que más se adecuaban a los objetivos de la revisión.

Paralelamente se hizo otra búsqueda para obtener variaciones en factores metabólicos que se encuentran alterados en el trastorno depresivo mayor. Usando los términos “depression” y “probiotics” junto con filtros de “full test”, “randomized controlled trial”, “clinical trial” y “meta-análisis”, dio lugar a 99 artículos, de los cuales al añadir los términos “5-HT” y “BDNF” dieron lugar a 4 y 8 artículos respectivamente.

Finalmente una tercera búsqueda empleando los términos “depressive disorder” y “probiotics”, dio lugar a 28 resultados de los cuales se seleccionaron los que más se centraban en nuestros objetivos.

En total se seleccionaron 34 artículos completos de los cuales tras su lectura fueron 11 los incluidos para el trabajo.

Toda esta metodología de búsqueda se ve reflejada en la Figura 5.

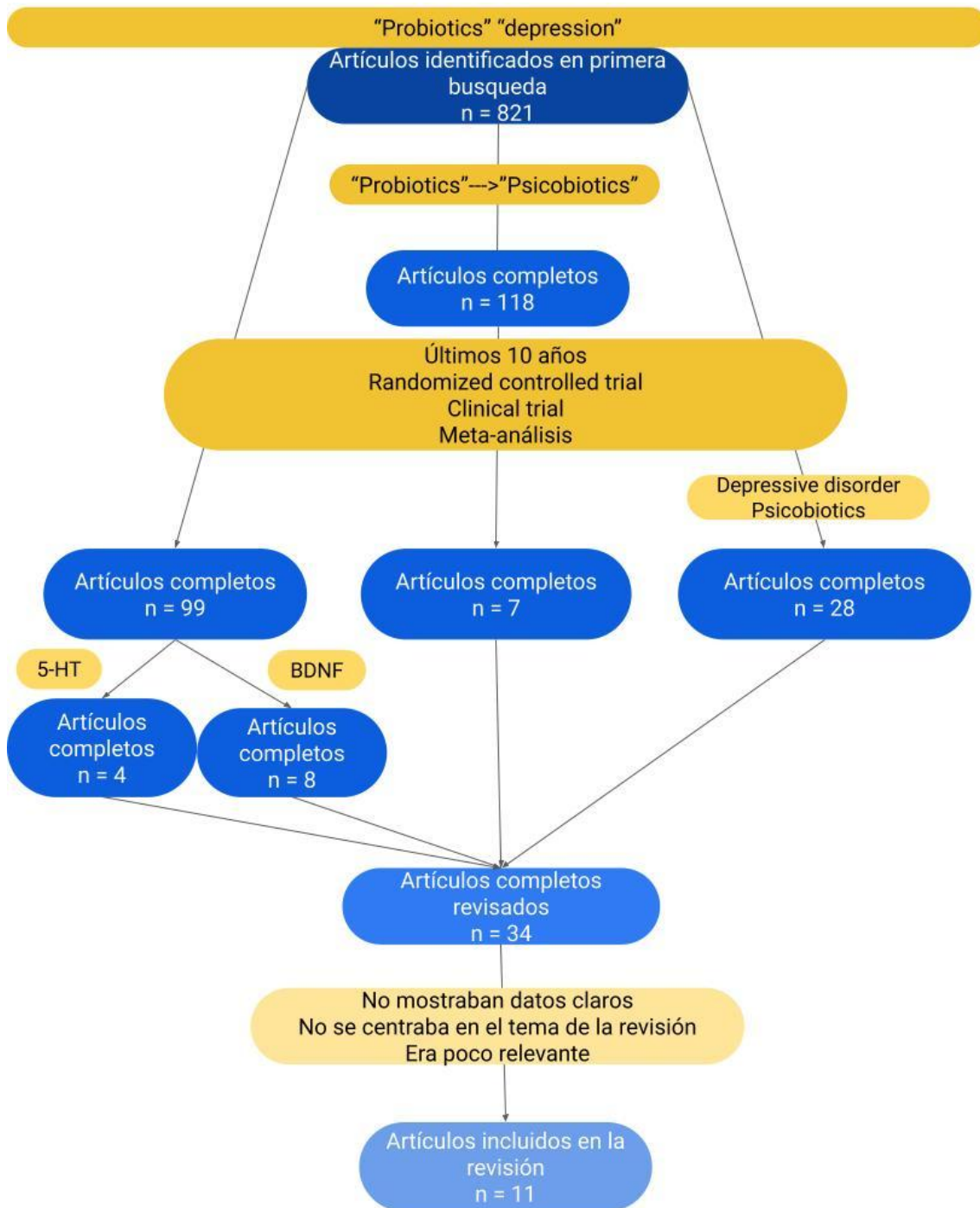


Figura 5. Metodología de selección de artículos

4. RESULTADOS

4.1 Ensayos en animales

Los ensayos en animales incluidos se ven reflejados en la Tabla 2, donde se resume lo fundamental de cada uno de estos, así como las conclusiones que se vislumbran por sus resultados.

4.2 Ensayos en humanos

Los ensayos en seres humanos incluidos en esta revisión se encuentran resumidos en la Tabla 3. En esta se resume la información más importante de cada uno de ellos así como los resultados a los que dio lugar.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EN ANIMALES						
Autor, año	Diseño del estudio	Muestra del estudio	Dosis y duración	Medidas	Conclusión	
Barros Santos et al., 2020	Placebo-control Experimento 1	n = 96 Ratones macho de 2 meses y medio	<i>Lactobacillus plantarum 286 y 81</i> 30 días	Open field test (OFT) Forced swim test (FST)	- OFT: no hay diferencias entre ambos grupos. No altera actividad locomotora (↓ locomoción por falta novedad) - FST: reducción en el tiempo de inmovilidad y aumento en la latencia (p < 0,001).	
Liang et al., 2015	Placebo-control	n = 32 Ratas adultas sin patología asociada Sprague-Dawley	<i>Lactobacillus helveticus NS8</i> 25 días	Sucrose preference test (SPT) Elevated-plus maze test Open-field test (OFT) Object recognition test (ORT) Object placement test (OPT)) Corticosterona ACTH	- Test de comportamiento: mejoría en comportamientos depresivos y ansiosos (OFT: p = 0.001; ORT: p = 0.008; OPT: p = 0.002) . - Disminución en los valores de corticosterona y ACTH - Aumento de los valores de interleucina-10 - Recuperación de los valores 5-HT y NE y mejoras en BDNF Relación resultados conductuales y	

				IL-10 5-HT NE BDNF	analíticos: - SPT relacionada con contenido 5-HT - Tiempo en los brazos abiertos del EPM correlacionado negativamente con corticosterona plasmática y ACTH - Distancia recorrida en OFT correlacionado con los niveles de NE
Ranuh et al., 2019	Placebo-control	n = 20 Ratas macho 8-12 sem y 100-120 g	<i>Lactobacillus plantarum IS-10506</i> 7 días	5-HT BDNF NT	- Aumenta los niveles intestinales y cerebrales de 5-HT (p < 0,0001), BDNF (p < 0,0001) y NT (p < 0,000007)
Sun et al., 2021	Placebo-control	n = 30 Ratones macho C57BL/6	<i>Lactobacillus plantarum WLPL04</i> 4 semanas	Open-field test (OFT) Elevated Plus Maze Test Forced swimming test (FST) The Barnes maze The novel object recognition test Microbiota intestinal 5-HT BDNF y su receptor	- OFT y FST: alivia comportamientos depresivos y ansiosos inducidos por el estrés crónico (p = 0,0020) - Elevated Plus Maze Test: ratones pasaban más tiempo en brazos abiertos (p = 0.0195). - The Barnes maze/Novel object recognition test: mejora los déficits cognitivos por el estrés crónico (Barnes maze: p = 0,0195; Recognition test : p = 0.0127).

				TrkB	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad intacta de aprendizaje espacial, y evita deterioro de la memoria (p = 0.0149). - Recuperación de la microbiota natural - 5-HT: efecto protector al mantener los niveles (p = 0.0786) - BDNF y su receptor TrkB: evita la disminución de estos factores (p = 0.0193 y p = 0.0042).
Tian et al., 2019	Placebo-control	n = 6-8 en cada grupo Ratones adultos C57BL/6J	Numerosas cepas de <i>Bifidobacterium</i> 5 semanas	Forced swimming test SPT EPM test OFT Light and dark chambers test Score plots of OPLS-DA 5- HT BDNF Corticosterona Butirato	<ul style="list-style-type: none"> - E41, M2CF22M7, C9, F45BB, GM59 y S60 aumentaron el tiempo de natación (FST: p = 0,05) - E41, HN160497, M2CF22M7, C9, H28L1 y MSPC591 revertieron la anhedonia en SPT (p = 0,01) - E41, M2CF22M7 y C9 buenos resultados en ambos tests - E41, S60 and H28L1: aumentaron 5-HT y niveles 5-HTP en hipocampo - E41, M2CF22M7 y F45BB: mejoraron la concentración de BDNF (p < 0,05) - M2CF22M7, S60 y H28L1:

					<p>disminuyo la liberación de corticosterona inducida por el estrés crónico ($p < 0,05$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - E41, F45BB y S60: aumentaron los niveles de butirato significativamente - E41 y M2CF22M7 aumentaron significativamente la ARNm de Tph1 en células RIN14B, y la secreción de 5-HTP fue correspondientemente elevada ($p < 0,0001$). <p>*Asociación positiva entre concentraciones butirato y OFT, 5-HT y BDNF</p>
--	--	--	--	--	--

Tabla 2. Ensayos en animales

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EN HUMANOS

Autor, año	Diseño del estudio	Muestra del estudio	Dosis y duración	Medidas	Conclusión
Kim et al., 2021	Doble ciego, placebo-control aleatorizado	n = 63 Adultos mayores de 65 años	<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 y <i>Bifidobacterium longum</i> BORI 12 semanas	General health questionnaire CERAD-K Development of the stress questionnaire for KNHANES Satisfaction With Life Scale (SWLS) Korean version of Geriatric Depression Scale (GDS-K) The Positive Affect and Negative Affect Schedule (PANAS) BNDF	- No diferencias significativas generales, sí en la expulsión de gases y la distensión abdominal. - Cambios en las abundancias relativas de <i>Eubacterium</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Clostridiales</i> y <i>Prevotellaceae</i> (p <0,05) - Mejora funciones cerebrales y aumento del factor BDNF periférico (p < 0,05). - Mejoría significativa en la flexibilidad mental. - Disminución puntuación del estrés (p < 0,05)
Mohammadi et al., 2015	Doble ciego, placebo-control	n = 70 Trabajadores petroquímicos 20-60 años	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 y <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 6 semanas - Grupo con yogures con	GHQ DASS Quinurenina Triptófano	- Mejora en las escalas GHQ (p = 0,007) y DASS (p = 0.02) - Factores bioquímicos no

			probióticos - Grupo con cápsulas probióticos	Radio mureína/triptófano Neuropéptido Y Cortisol y ACTH	alterados
Rode et al., 2022	Ensayo doble ciego controlado con placebo	n = 22 Adultos jóvenes (24.2 ± 3.4 años) sin tratamiento antidepresivo	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 4 semanas	Estructura anatómica cerebral Proteína C reactiva Proteína transportadora de ácidos grasos intestinales (I-FABP) BDNF y 5-HT Cortisol Cuestionarios: HADS, PSS, STAI, Q-5D-5L Quality of life index score, DOW Perceived health, DOW Perception of workload, KSD Calidad de sueño	- ↓ de la materia gris - Cambios de la conectividad cerebral - Actividad simpática y vagal no alterada - No alteraciones en inflamación gastrointestinal (hsCRP: p = 0,740 y I-FABP: p = 0,633) - No variaciones significativas en valores de cortisol - No variaciones significativas en los cuestionarios - Mejora en la calidad del sueño no significativa. Mejoría sutil en los patrones del sueño.
Romijn et al., 2017	Doble ciego	n = 79	<i>Lactobacillus helveticus</i> y	The Montgomery-Åsberg	- No diferencias

	aleatorizado, placebo-control	Adultos sin medicación psicotrópica	<i>Bifidobacterium longum</i> 8 semanas	Depression Rating Scale (MADRS) Improved Clinical Global Impressions scale Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (QIDS-SR16) The Global Assessment of Functioning (GAF) DASS Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Scale (IBS-SSS) hsCRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , vitamina D y BDNF.	significativas en los cuestionarios ni marcadores sanguíneos - Diferencias en dos reacciones adversas, boca seca ($p < 0.05$) e interrupción del sueño ($p < 0.05$), más frecuentes en grupo placebo.
Rudzki et al., 2019	Doble ciego, aleatorizado, placebo-control	n = 79 Adultos con trastorno depresivo mayor	<i>Lactobacillus Plantarum 299v</i> 8 semanas	Hamilton Depression Rating (HAM-D 17) Symptom Checklist (SCL-90) Perceived Stress Scale (PSS-10). Attention and Perceptivity Test (APT)	- Mejoría de APT ($p = 0,006$) y CVLT ($p = 0,023$) - Tendencia ($p = 0.063$) hacia el aumento de las estrategias rotacionales totales en RFFT. - Disminución de los valores de KYN ($p = 0,005$) y aumento en la relación

				<p>Stroop Test parts A and B</p> <p>Ruff Figural Fluency Test (RFFT)</p> <p>Trail Making Test (TMT)</p> <p>California Verbal Learning Test (CVLT)</p> <p>Triptófano, quinurenina, ácido quinurénico, 3-hidroxiilmureina, ácido antranílico, ácido 3-hidroxi-antranílico, necrosis tumoral, TNF-α, IL-6, IL-1b y cortisol</p>	<p>3HKYN:KYN (p = 0,034)</p> <p>- No cambios significativos en los valores de TNF-α, IL-6, IL-1b y cortisol</p>
Steenbergen et al., 2015	Triple ciego controlado con placebo aleatorizado	n = 40 Adultos jóvenes no fumadores (20 años) sin comorbilidades asociadas ni episodios de depresión previos	<p><i>Bifidobacterium bifidum</i> W23,</p> <p><i>Bifidobacterium lactis</i> W52,</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus</i> W37,</p> <p><i>Lactobacillus brevis</i> W63,</p> <p><i>Lactobacillus casei</i> W56,</p> <p><i>Lactobacillus salivarius</i> W24 y</p> <p><i>Lactococcus lactis</i> W19 y W58</p> <p>4 semanas</p>	<p>Índice de Leiden revisado de la escala de sensibilidad a la depresión (LEIDS-r)</p> <p>The Beck Depression Inventory II (BDI-II)</p> <p>The Beck Anxiety Inventory (BAI)</p>	<p>- Reactividad cognitiva general reducida al estado de ánimo triste.</p> <p>- LEIDS-r: agresividad y rumiación más bajas tras la intervención (p = 0,032 y p = 0,001)</p> <p>- BDI-II y BAI: p < 0,001</p>

Tabla 3. Ensayos en humanos

5. DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en este estudio sugieren que el efecto general de los probióticos es beneficioso tanto en el caso de sujetos sanos como en sujetos que presentan un trastorno depresivo mayor ya diagnosticado.

Observando de manera general todos los estudios incluidos en la revisión, cabe comentar que los probióticos son bien tolerados, ya que no se han informado efectos adversos en ninguno de ellos.

Si la relación entre el uso de psicobióticos y una mejoría de los síntomas depresivos aún se encuentra en investigación, en cambio el vínculo entre la microbiota y la función cerebral ya es un tema bastante investigado (Carabotti et al., 2015). Se ha demostrado que la función cerebral se encuentra influida por la microflora intestinal al alterar neurotransmisores como la serotonina y GABA, así mismo, también existe cierta mediación endocrina a través del eje HPA por la secreción de cortisol.

Debido a la complejidad existente de estas interacciones, varios estudios han intentado demostrar el papel beneficioso de los probióticos en el campo de la salud mental, y este es el tema que tratamos de vislumbrar al analizar los estudios seleccionados.

Este análisis incluyó 5 estudios en animales y 6 estudios en seres humanos.

Los estudios en modelos animales han demostrado que la administración de probióticos aumentan los niveles tanto intestinales como cerebrales de serotonina, factor BDNF, TrkB y NT (Liang et al., 2015)(Tian et al., 2019)(Ranuh et al., 2019)(Sun et al.,2021)(los cuales se encuentran disminuidos en la depresión), una disminución de corticosterona y aumento de butirato (Tian et al., 2019). Demostró además una asociación positiva entre las concentraciones de butirato y 5-HT y BDNF.

Los probióticos promueven también una reducción en el tiempo de inmovilidad y en el tiempo de latencia en el test de natación forzada (Barros-santos et al., 2020) y también en otros test como son the barnes maze y novel object recognition test, en los cuales se observaron resultados esclarecedores indicativos de una mejoría sobre los déficits cognitivos causados por el estrés crónico (Liang et al., 2015)(Tian et al., 2019)(Sun et al., 2021).

Si ahora nos centraremos en los resultados en humanos cabe comentar que el tamaño de la muestra, así como las edades y otros factores relacionados son bastante diferentes, pero estos parecen demostrar cierta disminución a un estado anímico triste (Stebergen et al., 2015), así como disminuciones en los valores del Beck depression inventory, también se evaluaron otros tests siendo registrados mejoras en el caso de APT y CVLT (Rudzki et al., 2019), así como una

disminución de mureína y un aumento de la relación 3HKYN:KYN (Rudzki et al., 2019).

La vía de la mureína es responsable del metabolismo del aminoácido esencial triptófano. En condiciones normales, el triptófano se metaboliza principalmente en serotonina, sin embargo, en condiciones de inflamación o estrés, el metabolismo del triptófano cambia hacia la producción de quinurenina y sus metabolitos, y un aumento de estos se asocia con una neuroinflamación y excitotoxicidad pudiendo contribuir a los síntomas depresivos. Esto fue demostrado por la presencia de metabolitos neurotóxicos de la mureína en sangre y líquido cefalorraquídeo (Raison et al., 2010), además se han observado niveles disminuidos de quinurenina y ácido quinurénico en la depresión mayor, pero sin cambios en el ácido quinolínico sugiriendo un desequilibrio de esta ruta (Brown et al., 2021).

Otras escalas fueron consideradas como GHQ o DASS, en ambos casos los datos parecen demostrar cierta mejoría (Mohammadi et al., 2015).

En el caso de un estudio de 2021 (Kim et al., 2021) los resultados demuestran una mejoría en los hábitos intestinales observables por medio de un cuestionario, también se demostró mejoras en las funciones cerebrales y un aumento del factor BDNF el cual se encuentra disminuido en la depresión.

En cambio hay otros estudios (Romijn et al., 2017)(Rode et al., 2022) que mostraron la falta de diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en los cuestionarios como en marcadores sanguíneos inflamatorios (IL-1-beta, TNF-alfa, IL-6) o el factor BDNF.

A pesar de todos estos datos bastante esclarecedores hay una serie de dudas que nos hacen difícil cuantificar su aplicación y eficacia reales.

Todos estos estudios se han hecho con cepas diferentes, así como duraciones de ensayo variadas y dosificaciones diferentes, esto hace complicado comparar los diferentes estudios. Cabe comentar que parece haber cepas más efectivas que otras, observable por la variedad de resultados, así como otras que parecen no tener una utilidad para el trastorno depresivo mayor al presentar una ausencia de respuesta por parte de los participantes (Rode et al., 2022).

Hay que destacar que varios de los ensayos incluidos se hacen en individuos sanos, por tanto es difícil trasladar los resultados a personas con trastorno depresivo. Pero si se observan las escalas depresivas a las que se sometieron se observan puntuaciones altas (Steenbergen et al., 2015) siendo un indicativo de que aunque no se le diagnosticó formalmente depresión si la tenían.

Mirando de manera general esta revisión es bastante sencillo vislumbrar que la mayoría de los estudios se han centrado en valorar los efectos clínicos por medio de tests de comportamiento y cuestionarios para evaluar el alivio de los síntomas. En cambio también hay otros que han

intentado demostrar los cambios metabólicos provocados por la microbiota intestinal (Liang et al., 2015)(Tian et al.,2019)(Ranuh et al., 2019)(Rudzi et al., 2019)(Sun et al., 2021)(Kim et al., 2021)(Rode et al., 2022).

El hecho de que algunos ensayos hayan dado lugar a mejores resultados se debe probablemente a lo comentado anteriormente, es decir, la cepa empleada, la dosis y la duración del ensayo. Por tanto habría que evaluar cual sería la dosis ideal, así como la duración del tratamiento y cuáles serían las cepas o conjunto de cepas que tendrían un mayor impacto sobre el estado de ánimo. También habría que considerar que cada individuo presenta un microbioma único y por tanto es difícil de estandarizar.

Es cierto que estos ensayos sin duda demuestran que la microbiota intestinal tiene un papel influyente en muchas de las condiciones relacionadas con la depresión, sin embargo desconocemos el grado de contribución en la mejoría de estos trastornos.

También habría que valorar cual sería la mejor manera de administración, ya que hemos visto que en algunos ensayos se administraban como yogures y en otros como polvos. Esto tendría que tenerse en cuenta sobre todo por la estabilidad de la preparación, ya que los probióticos deben sobrevivir al tránsito intestinal para poder ejercer su efecto (Slavin et al, 2013).

Es importante tener en cuenta además que los psicobióticos son un elemento adyuvante y que no son una cura milagrosa para los trastornos mentales y emocionales. Se necesitan más investigaciones para determinar cuál es la mejor manera de utilizarlos, en qué dosis y cuál será su combinación con otros tratamientos, así como prolongar el seguimiento de los pacientes para registrar la aparición de cualquier reacción adversa.

Es cierto que habría que llevar a cabo más estudios con muestras más grandes y comprobando el uso de estas cepas durante períodos más prolongados para poder confirmar su utilidad real.

6. CONCLUSIONES

1. Según los artículos revisados existen datos que evidencian que el uso de suplementos con probióticos produce efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo.
2. En los estudios recopilados se demuestra que existe una relación entre el uso de los probióticos y cambios en marcadores bioquímicos como son el factor BDNF, 5-HT o la mureína.
3. Según los estudios investigados no deben recomendarse los probióticos como un reemplazo completo de los medicamentos antidepresivos en pacientes deprimidos pero sí que tienen un efecto adyuvante en estos pacientes y podrían administrarse de manera conjunta.
4. Según la información obtenida en esta recopilación los probióticos pueden considerarse como una medida preventiva ante el desarrollo de los trastornos depresivos. Muchos estados menos graves de depresión pueden no necesitar el uso de medicamentos antidepresivos pero podría plantearse el uso de probióticos como un paso previo.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Barros-Santos T, Santos Oliveira Silva K, Libarino-Santos M, Gouveia Cata-Preta E, Sousa Reis H, Koji Tamura E, et al. Effects of chronic treatment with new strains of *Lactobacillus plantarum* on cognitive, anxiety- and depressive-like behaviors in male mice. *PLoS One*. 2020 Jun 19;15(6):e0234037.
- Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002 Mar;4(1):7-20.
- Brown S. J, Huang XF, Newell K.A. The kynurenine pathway in major depression: What we know and where to next. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Aug;127:917-927.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli M.A, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun; 28(2):203-209.
- De Zwart PL, Jeronimus BF, De Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: A systematic review. *Epidemiol. Psychiatr (Sci)*. 2019; 28:544–562.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota:

- introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6):1401-12.
- Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* . 2022 Sep 24;23(19):11245.
 - Hirschfeld R.M.A. Depression epidemiology and its treatment evolution. *J Clin Psychiatry.* 2012 Oct; 73(10):e29.
 - Holschery H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017 Mar 4; 8(2):172-184.
 - Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory C.J, Matthews J.C, Anton-Rodriguez J.M, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. *Biol. Psychiatry.* 2018; 83:61–69.
 - Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 2015; 48:186–194.
 - Kim C.S, Cha L, Sim M, Jung S, Chun W.Y, Baik H.W, 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Jan 1;76(1):32-40.
 - Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience.* 2015 Dec 3;310:561-77.
 - Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2018 May 29; 19(6):1592.
 - Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res.* 2020 Jul;126:134-140.
 - Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017 Sep 15; 9(9):1021.
 - Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Jan; 33(1):73-83.

- Mohammadi A.A, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci*. 2016 Nov;19(9):387-395
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Aug; 26(8):1155-62.
- Park M.J, Kim H, Kim E.J, Yook V, Chung I.W, Lee S.M, et al. Recent Updates on Electro-Convulsive Therapy in Patients with Depression. *Psychiatry Investig*. 2021 Jan; 18(1):1-10.
- Patra S. Psychobiotics: A paradigm shift in psychopharmacology. *Indian J Pharmacol*. 2016 Jul-Aug; 48(4):469-470.
- Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, O'Donovan C, Filteau MJ, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. I. Classification, Burden and Principles of Management. *J Affect Disord*. 2009; 117 Suppl 1:S5-14.
- Raison C.L, Dantzer R, Kelley K.W, Lawson M.A, Woolwine B.J, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and Kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*. 2010 Apr;15(4):393-403.
- Rang HP, Ritter J.M, Flower R.J, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p.570-597.
- Ranuh R, Fardah Athiyyah A, Darma A, Prasetyo Risky V, Riawan W, Surono I.S, et al. Effect of the probiotic *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on BDNF and 5HT stimulation: role of intestinal microbiota on the gut-brain axis. *Iran J Microbiol*. 2019 Apr;11(2):145-150.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 May; 6(5):306-14.
- Roberfroid M, Gobson G.R, Hoyles L, McCartney A.L, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr*. 2011, 104, S1–S63.
- Rode J, Edebol Carlman HMT, König J, Hutchinson A.N, Thunberg P, Persson J, et al.

- Multi-Strain Probiotic Mixture Affects Brain Morphology and Resting State Brain Function in Healthy Subjects: An RCT. *Cells*. 2022 Sep 19;11(18):2922.
- Romijn A.R, Rucklidge J.J, Kuijer R.G, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Aug;51(8):810-821.
 - Rook GAW, Lowry CA. The Hygiene Hypothesis and Psychiatric Disorders. *Trends Immunol*. 2008; 29:150–158.
 - 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 Feb; 100:213-222
 - Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol*. 2020 Dec 10;11:604179.
 - Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan T.G, Cryan J.F, Burnet P.W.J. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016 Nov; 39(11):763-781.
 - Sharma R, Gupta D, Mehrotra R, Mago P. Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. *Curr Microbiol*. 2021 Feb;78(2):449-463.
 - Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry*. 2003; 54:70–75.
 - Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013 Apr 22; 5(4):1417-35
 - Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch J.A, Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug; 48:258-64.
 - Sun X, Zhang H.F, Ma C.L, Wei H, Li B.M, Luo J. Alleviation of Anxiety/Depressive-Like Behaviors and Improvement of Cognitive Functions by *Lactobacillus plantarum* WLPL04 in Chronically Stressed Mice. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jan 30;2021:6613903.
 - Tian P, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Bifidobacterium* with the role of

5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem*. 2019 Apr;66:43-51.

- Trzeciak P, Herbet M. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. *Nutrients*. 2021 Mar 12; 13(3):927.
- Yu M, Jia H, Zhou C, Yang Y, Zhao Y, Yang M, et al. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *J. Pharm Biomed Anal*. 2017;138:231–239.