
Efectivitat dels probiòtics en el tractament del trastorns depressius

Modalitat **REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA**

Treball Final de Màster

Màster Universitari de Nutrició i Salut

Autor/a: Cristina Gómez Caballero
Tutor/a del TFM: Paula Sol Ventura

20 de juny 2022



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

©opyright

Reservats tots els drets. Està prohibit la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la impressió, la reprografia, el microfilm, el tractament informàtic o qualsevol altre sistema, així com la distribució d'exemplars mitjançant lloguer i préstec, sense l'autorització escrita de l'autor o dels límits que autoritzi la Llei de Propietat Intel·lectual.

Índex

Resum	4
Abstract	4
1. Introducció	6
1.1 Eix intestí-cervell	7
1.2 Paper dels probiòtics en l'abordatge de la depressió	8
2. Objectius.....	10
3. Metodologia	10
3.1 Criteris d'inclusió	11
3.2 Criteris d'exclusió	11
4. Resultats.....	12
4.1 Selecció dels individus	12
4.2 Escales	13
4.3 Microorganismes bacterians objecte d'estudi	21
4.4 Anàlisi de la composició de la microbiota post-intervenció	22
4.5 Biomarcadors sanguinis	22
4.6 Resum amb taules de les dades més rellevants dels estudis revisats	25
4.7 Efectes adversos derivats de la intervenció amb probiòtics	36
5. Discussió.....	38
5.1 Existeix evidència sobre l'efectivitat dels probiòtics per al tractament dels trastorns depressius en la població adulta?	38
5.2. Existeix evidència científica que demostrï quines espècies bacterianes podrien millorar els símptomes depressius?	39
5.3 Quin és el mecanisme pel qual la suplementació amb probiòtics podria millorar la simptomatologia dels trastorns depressius?	40
5.4 Limitacions	42
6. Aplicabilitat i noves línies de recerca	42
7. Conclusions	46
8. Bibliografia	47

Resum

El trastorn depressiu és una malaltia psiquiàtrica de gran prevalença, s'estima que a escala mundial quasi 300 milions de persones pateixen depressió, és a dir un 4,4% de la població del nostre planeta. El tractament farmacològic i psicoconductual ha estat desde fa molts anys l'abordatge tradicional. Altra àrea de tractament i objecte d'aquest treball té a veure amb la relació entre la microbiota intestinal i el comportament de l'individu en relació als desordres mentals i concretament amb la depressió. La microbiota intestinal es definida com el conjunt o comunitat de microorganismes vius que estan presents en forma d'ecosistema divers en el tub digestiu. Actualment, existeix suficient evidència per afirmar que les funcions del tub digestiu no es limiten únicament a la pròpia estructura sinó que la microbiota intestinal funciona com un òrgan més, perfectament integrat i potenciador de l'homeostasi de l'individu. L'ús de suplementació amb probiòtics es contempla com una de les eines més importants per modificar la composició de la microbiota i influir en l'anomenat eix intestí-cervell, sistema de comunicació que inclou el sistema nerviós central, el sistema nerviós autònom, el sistema nerviós entèric i l'eix hipotalàmic pituïtari adrenal. Les senyals provinents del sistema digestiu es transmeten a través de les vies entèriques, espinals i vagals cap al cervell i igualment a la inversa. Amb l'objectiu de conèixer el grau d'evidència actual en el camp de l'ús de probiòtics en el tractament de la depressió, es realitza l'actual revisió bibliogràfica amb la cerca d'estudis clínics aleatoritzats que avaluin entre algú dels seus objectius la millora dels símptomes depressius amb una intervenció probiòtica controlada. Tot i que els resultats difereixen d'uns estudis a uns altres trobem que majoritàriament s'observa una millora en les escales de mesura dels símptomes depressius. Calen nous estudis per aprofundir en el coneixement del potencial efecte beneficiós dels probiòtics en la salut de l'individu.

Paraules clau

Microbiota, depressió, probiòtic

Abstract

Depressive disorders are prevalent psychiatric disorders, with an estimated 300 million people worldwide suffering depression, 4.4% of our planet's population. Pharmacological and psychobehavioral treatment has been the traditional approach for many years. Another area of treatment and target of this review is to know the relationship between the gut microbiota and the behavior of the host, mental disorders and specifically in depression. The gut microbiota is defined as a community of living microorganisms that are present as a diverse ecosystem in the digestive tract. At present, there is sufficient evidence to suggest that the functions of the digestive system are not limited to the structure itself, the gut microbiota functions as another organ, perfectly integrated and enhancing the homeostasis of the host. The use of probiotic supplementation is considered one of the most important tools for modifying the composition of the microbiota and influencing in the so called gut-brain axis, a communication system that includes the central nervous system, the autonomic nervous system, the enteric nervous system and adrenal pituitary hypothalamic axis. Signals from the gut system are transmitted through the enteric, spinal, and vagal pathways to the brain and vice versa. To investigate of evidence of the use of probiotics in the treatment of depression, the current bibliographic review is carried out with the search for randomized clinical studies that evaluate the improvement of depressive symptoms with a controlled probiotic intervention. Although the results differ from one study to another, we find that most of them show an improvement in the scales for measuring depressive

symptoms. Further studies are needed to deepen the knowledge of the potential beneficial effect of probiotics on an individual's health.

Key words

Microbiota, depression, probiotic

1. Introducció

La salut mental és part integral de la salut i el benestar, tal com reflecteix a la seva definició que figura a la Constitució de l'Organització Mundial de la Salut (OMS): «La salut és un estat de benestar físic, mental i social complet, i no només l'absència d'afeccions o malalties».

La OMS defineix els trastorns mentals com una combinació d'alteracions del pensament, percepció, emocions, conducta i relacions amb els altres. Existeixen dues categories principals de diagnòstics: els trastorns depressius i els trastorns d'ansietat. Ambdós són anomenats trastorns mentals comuns. Es calcula que més de 1,1 milions de persones en tot el món pateixen algun tipus de trastorn mental (1).

Els trastorns depressius, caracteritzats per la presència de tristesa, pèrdua d'interès o de plaer, sentiments de culpa o autoestima baixa, alteracions del son o de la gana, fatiga i manca de concentració, deterioren substancialment la capacitat de la persona d'exercir la seva feina, rendir als seus estudis o fer front a la vida quotidiana. En la forma més severa, la depressió pot conduir al suïcidi.

A l'Assemblea Mundial de la Salut de maig del 2021 es va contemplar la salut mental com diana d'intervenció per a la millora de la qualitat en l'atenció sanitària donant suport al Pla d'Acció Integral sobre Salut Mental 2013-2020 (2). La depressió és considerada com un dels factors principals que impacta en la discapacitat mundial, estimant que a escala mundial quasi 300 milions de persones pateixen depressió, és a dir un 4,4% de la població del nostre planeta (3).

Respecte a l'impacte econòmic, s'estima que els trastorns mentals comuns (depressió i ansietat) van representar el 2,2% del producte interior brut (PIB), el 50% dels costos de tots els trastorns mentals (4).

L'impacte negatiu sobre l'entorn familiar de les malalties mentals és molt important, tot i amb això, s'ha descrit que les manifestacions inicials indicatives de depressió solen passar desapercibudes, això pot durar mesos o anys. Aquest fet retarda el diagnòstic i es tendeix a pressionar al pacient per tal que es comporti com s'espera d'ell/a dins la societat i la família, aquesta condició pot agreujar el quadre (5).

El primer contacte de les persones amb trastorns depressius sol ser amb l'Atenció Primària, moltes vegades sense participació d'altres nivells assistencials. Hi ha evidència que aquest suport és poc eficaç i esdevé una simple transferència de la responsabilitat assistencial d'un especialista a un altre (6).

Actualment, en el tractament dels trastorns depressius, es contempla la combinació de tractaments farmacològics i teràpies psicològiques, en aquest àmbit la teràpia cognitivo-conductual és la que presenta una forta evidència (7). Existeixen diferents àrees de tractament que pretenen abordar el problema des de diferents vessants: farmacològica, conductual, biopsicosocial, psicoeducació, monitorització... (8). L'abordatge dels trastorns depressius, doncs, consisteix un repte ambiciós per a la salut mundial.

Altra àrea de tractament i objecte d'aquest treball té a veure amb la relació entre la microbiota intestinal i el comportament de l'individu en relació als desordres mentals i concretament amb la depressió.

La microbiota intestinal (MI) és el conjunt o comunitat de microorganismes vius que estan presents en forma d'ecosistema divers, nombrós i dinàmic albergat en el tub

digestiu. El formen principalment bacteries però també hi ha fongs i virus. Actualment existeix suficient evidència per afirmar que les funcions del tub digestiu no es limiten únicament a la pròpia estructura sinó que la MI funciona com un òrgan més, perfectament integrat i potenciador de l'homeostasi de l'individu.

És coneguda l'existència d'una comunicació bidireccional entre el tub digestiu i el sistema nerviós central, és l'anomenat eix intestí-cervell. La modulació de la MI té un gran impacte en aquest eix, interactuant localment amb les cèl·lules intestinals però també en el sistema nerviós central a través de les vies neuroendocrines i metabòliques. L'ús de suplementació amb probiòtics es contempla com una de les eines més importants per modificar la composició de la MI.

1.1 Eix intestí-cervell

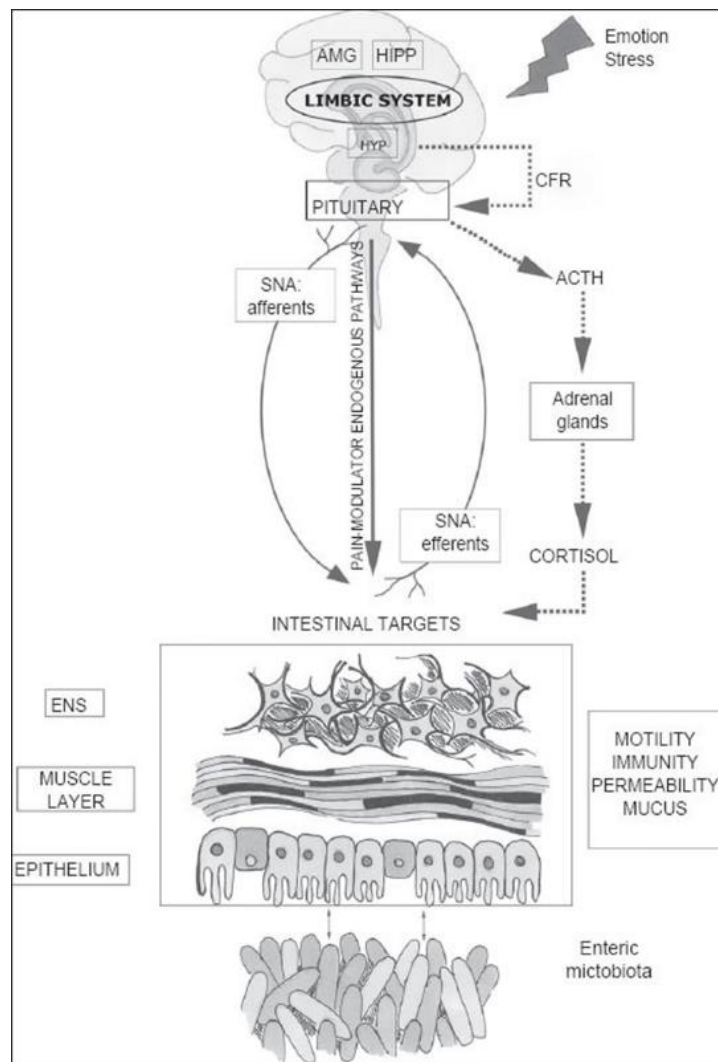
El funcionament consisteix en un sistema de comunicació que inclou els sistema nerviós central (SNC) el sistema nerviós autònom (SNA), el sistema nerviós entèric (SNE) i l'eix hipotalàmic pituitari adrenal (HPA). Tal i com es descriu en l'estudi de Carabotti M. et al i la [Figura 1. Estructura de l'eix del microbiota intestí-cervell.](#), les senyals provinents del sistema digestiu es transmeten a través de les vies entèriques, espinals i vagals cap al SNC, igualment a la inversa. L'eix HPA és considera l'eix eferent de l'estrès central i que coordina la resposta adaptativa de l'organisme als factors estressants de qualsevol tipus. També forma part del sistema límbic, part cerebral important en la resposta emocional. L'estrès ambiental, així com les citoquines proinflamatòries sistèmiques elevades activen altres mecanismes alliberadors de corticotropina de l'hipotàlam, estimulen la secreció d'hormona adrenocorticotròpica de la glandula pituitària conduint a l'alliberació de cortisol per part de les glàndules suprarenals. El cortisol, principal hormona de l'estrès té repercussió a diferents òrgans, inclòs el cervell. Per tant veiem com el SNC, i concretament l'eix HPA s'activa en resposta a factors ambientals, com l'emoció o l'estrès, alliberant cortisol. Paral·lelament, el SNC es comunica a través de les vies del SNA tant eferents com aferents, cap a diferents destins intestinals com el SNE, les capes musculars i la mucosa intestinal de manera que produeix efectes en la motilitat, la immunitat, la permeabilitat i la secreció de moc.

És acceptat per la comunitat científica la multifactorietat dels trastorns depressius però existeix una associació amb una MI alterada.

Alteracions en l'ecosistema microbiòtic, l'anomenada disbiosi, pot potenciar l'alteració de la comunicació entre el cervell i l'intestí, propiciant alteracions a la salut de l'individu i augmentant el risc d'aparició de trastorns mentals (9) (10), trastorns del neurodesenvolupament com trastorns de l'espectre autista (11), trastorn por dèficit d'atenció e hiperactivitat (12), trastorns del comportament alimentari (13), trastorns depressius (14), malalties neurodegeneratives (15), etc. Altres trastorns com la diabetis, la obesitat, el càncer, les malalties autoimmunes o la malaltia inflamatòria intestinal també han estat descrites (16) (17) (18). Els diferents estudis en aquest camp revelen com les variacions a la composició de la MI influeixen en les malalties mentals i en concret en els trastorns depressius que són l'objecte d'aquest treball (19).

És evident que la dieta té un gran impacte en les espècies bacterianes de la MI (20) (21). La pèrdua progressiva de la diversitat microbiana durant generacions a les societats industrialitzades s'ha associat amb l'augment emergent de malalties cròniques no transmissibles (22). Alhora, dietes saludables i intervencions nutricionals específiques, incloent-hi l'augment de la fibra dietètica i el consum de probiòtics i prebiòtics, podrien ser valuoses per a la restauració d'una microbiota amb més diversitat i amb capacitat per prevenir aquestes malalties (23)

Figura 1. Estructura de l'eix del microbiota intestí-cervell



HPA: hypothalamic pituitary adrenal; **AMG**: amygdala; **HIPP**: hippocampus, **HYP**: hypofisis; **CRF**: corticotropin-releasing factor; **ACTH**: adrenocorticotropic hormone; **SNA**: afferent and efferent autonomic pathways; **ENS**: enteric nervous system
 Font: Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology* [Internet]. 2015 Apr 1;28(2):203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830558/>

La modulació de la MI a través de la intervenció dietètica sembla ser que pot esdevenir una estratègia terapèutica i preventiva emergent per a moltes malalties. Els probiòtics i els prebiòtics també serien efectius per restablir la diversitat dels bacteris beneficiosos i contribuir a una microbiota amb capacitat de passar d'estats de malaltia a situacions més saludables.

1.2 Paper dels probiòtics en l'abordatge de la depressió

Els probiòtics són microorganismes vius que en condicions determinades de quantitat i qualitat produeixen un efecte beneficiós en l'organisme.

Existeix recent interès en l'ús dels probiòtics com a eina d'abordatge preventiu o terapèutic per a la salut mental. Al 2013 es defineix el concepte de "psicobiòtics", entenent-los com suggeritius de provocar efectes positius en els tractaments psiquiàtrics a través de la modulació de la microbiota (24).

El mecanisme d'actuació seria a través de la regulació de neurotransmissors i proteïnes, inclòs l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) amb important efecte en el control de l'equilibri neuronal excitador-inhibidor, l'estat d'ànim, les funcions cognitives, l'aprenentatge i els processos de memòria.

Sovint els probiòtics es combinen amb preparats amb prebiòtics. Els prebiòtics són carbohidrats no digeribles que serveixen de substrat alimentari per als microorganismes que conformen la MI. Quan s'administren de manera conjunta són anomenats simbiòtics.

Al llarg dels anys ha quedat força clar, especialment a partir d'estudis amb animals, que la MI està fortament relacionada amb diverses malalties.

Novedosos tractaments biològics es dissenyen en aquest sentit, com els trasplantaments de microbiota fecal (TMF). Aquest procediment, que consisteix en transferir microbiota fecal més saludable d'un donant a un receptor, ha resultat prometedora per a la millora d'algunes malalties neurològiques o psiquiàtriques que conflueixen amb afeccions del tracte intestinal. Un exemple de població diana serien els individus amb malaltia inflamatòria intestinal (MII) que presenten una important comorbilitat psiquiàtrica i que afecta clarament la seva qualitat de vida (25).

Altres estudis, fet en ratolins, que van rebre TMF d'individus amb depressió va concloure que aquests mostraven comportaments més depressius en comparació amb els ratolins que van rebre TMF d'individus sans (26).

Els probiòtics més àmpliament estudiats han estat: *Lactobacillus rhamnosus* GG (27), *Lactobacillus Casei* (28), *Lactobacillus Plantarum* (29) *Bifidobacterium* (30) i *Saccharomyces boulardii* (31).

Els beneficis que podrien aportar l'ús dels probiòtics passen tant per l'efecte neuropsiquiàtric directe (efecte primari): regulació dels metabòlits neuroactius com GABA, la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) i les catecolamines, com per la millora dels símptomes gastrointestinals (efecte secundari), millorant també els efectes secundaris de la medicació psiquiàtrica augmentant així la qualitat de vida de les persones afectades i el seu entorn.

Donat que l'abordatge de la depressió topa amb una sovint resposta insuficient per part del pacient al tractament i amb la suma d'efectes secundaris derivats dels fàrmacs, el coneixement del potencial efecte dels probiòtics en aquest camp és crucial.

La controvèrsia en els resultats i la necessitat d'aprofundir més en la relació existent fa que sorgeixin cada vegada més estudis sobre el tema per avaluar plenament el seu potencial terapèutic. Sovint les diferències en les característiques dels grups d'intervenció, les combinacions d'intervenció probiòtica, la durada dels assajos, les dosis i les escales de valoració, conformen limitacions i fa que encara no es puguin extreure conclusions definitives.

Aprofundir en el coneixement sobre l'efecte de determinats probiòtics sobre els símptomes dels trastorns depressius i valorar-se com una alternativa terapèutica front la depressió són els objectius principals d'aquesta revisió.

2. Objectius

General:

Determinar si existeix evidència sobre l'efectivitat dels probiòtics en el tractament dels trastorns depressius en la població adulta.

Secundaris:

1. Determinar si existeix evidència científica que demostrï quines espècies bacterianes podrien millorar els símptomes depressius (SD) en individus adults amb depressió.
2. Conèixer el mecanisme pel qual la suplementació amb probiòtics podria millorar la simptomatologia dels trastorns depressius en individus adults amb depressió.

3. Metodologia

Es realitza una recerca bibliogràfica fent ús de les bases de dades PUBMED i CINAHL per tal de donar resposta a la pregunta PICO següent:

Els adults amb trastorns depressius suplementats amb probiòtics presenten una milloria en la simptomatologia enfront els que no estan suplementats?. [Figura 2. Estructura de la pregunta PICO](#)

Figura 2. Estructura de la pregunta PICO.



L'accés a aquestes bases de dades es fa mitjançant la biblioteca de la UOC per Pubmed i per la biblioteca del Col.legi Oficial d'infermeres i infermers de BCN per la base de dades CINAHL.

També es van incloure a la present revisió estudis trobats en la bibliografia dels articles revisats, si complien els criteris d'inclusió i exclusió citats més endavant i que no es trobaven en la cerca inicial.

La cerca bibliogràfica es va fer amb les següents paraules clau:

- PROBIOTIC*
- DEPRESSION*
- amb l'operador boleanà AND.

La població d'estudi són individus adults d'ambdós sexes amb diagnòstic de depressió tractats o no amb medicació antidepressiva i que han rebut suplementació amb probiòtics per valorar l'efecte sobre els SD.

Es recopilen publicacions provinents de fonts primàries amb articles originals. La metodologia emprada en aquesta revisió segueix les directius de la declaració PRISMA 2020 (32). [Figura 3. Diagrama de fluxe \(PRISMA 2020\).](#)

3.1 Criteris d'inclusió

- Període de publicació comprès entre el 01/01/2015 i el 01/03/2022.
- Idioma en anglès i espanyol.
- Estudis clínics aleatoritzats controlats i cegats, amb placebo on hi hagi una intervenció amb probiòtics i on almenys un dels objectius de l'estudi sigui valorar l'efecte sobre els SD.
- Els estudis han d'aplicar escales validades per a la valoració dels SD.
- Població adulta, homes i dones amb diagnòstic de depressió en qualsevol dels seus graus.
- Estigui disponible el text complet i gratuït.

3.2 Criteris d'exclusió

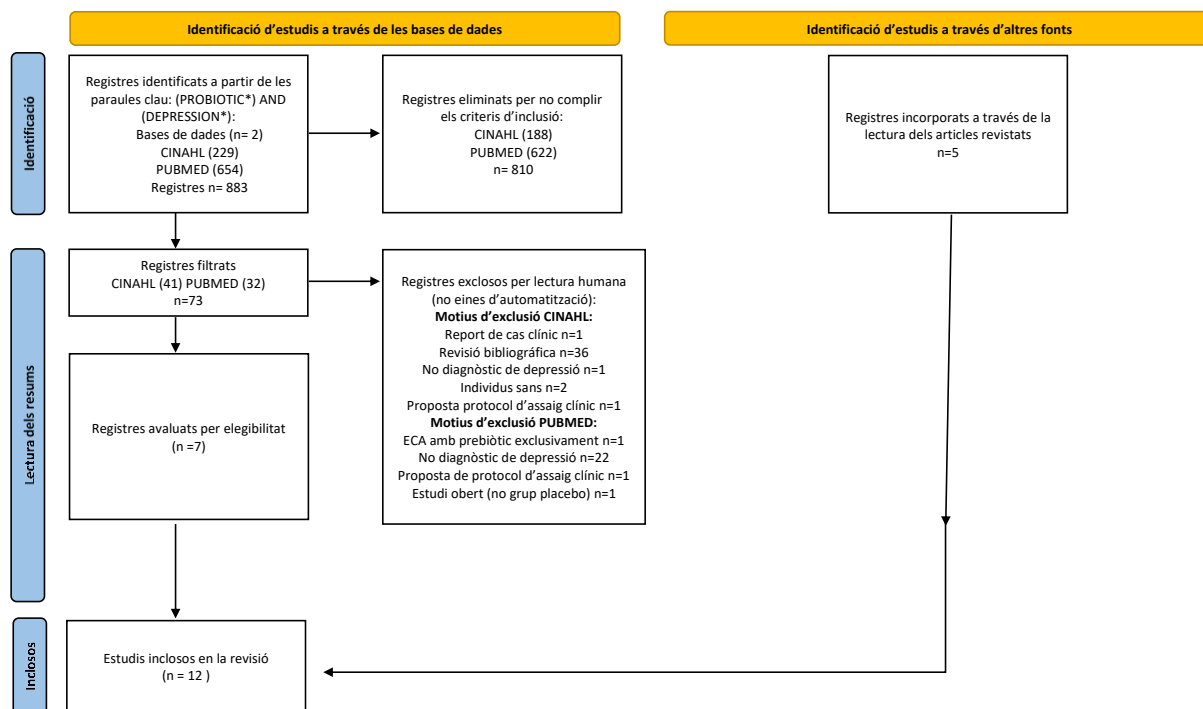
- Estudis en animals.
- Dones embarassades, alletant o en el període post-part.
- Adults amb malalties psiquiàtriques, excepte la depressió.
- Revisions bibliogràfiques, estudis oberts, capítuls de llibres, articles d'opinió.

No seran motiu d'exclusió la suplementació conjunta amb antidepressius, vitamines o prebiòtics.

La cerca bibliogràfica inicial va mostrar un total de 883 articles, amb l'aplicació dels filtres de temps de publicació, idioma, tipus d'estudi, població adulta i disponibilitat de l'article, en resulten un total de 73 estudis.

La lectura dels resums dels articles exclou un total de 66, 7 articles són seleccionats. Derivats de la lectura d'aquests estudis s'inclouen a la revisió 5 publicacions més, no apareguts en les cerques anteriors. Un total de 12 articles compleixen els criteris d'inclusió i exclusió i són seleccionats per a realitzar la revisió bibliogràfica.

Figura 3. Diagrama de fluxe (PRISMA 2020).



4. Resultats

Un total de 12 estudis clínics aleatoritzats doble o triple cec van complir amb els criteris d'inclusió i exclusió. El resultat de la present revisió són mostrats a la [Taula 1. Detall dels articles de la revisió.](#)

4.1 Selecció dels individus

La majoria dels estudis van seleccionar els individus diagnosticats de depressió segons la classificació Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), Clasificació Internacional de Malalties (CIE), Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) o escales de mesura autoinformades com Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QID.SR16), Depression Anxiety Stress Scales (DASS-42) o Becks Depression Inventory (BDI).

En 3 estudis (34) (38) (39) els individus estaven ingressats en un centre hospitalari, en la resta, els individus eren controlats per visites ambulatories. En tots els estudis es va demanar als individus que no prenguessin antibiòtics, preparats amb probiòtics i/o prebiòtics o antiinflamatoris durant la intervenció, el no compliment d'aquesta condició era motiu d'exclusió de l'estudi. Els individus tampoc van rebre cap indicació o pauta dietètica concreta.

En 10 dels estudis (33) (34) (35) (36) (38) (29) (39) (40) (41) (42) la població es va distribuir aleatòriament en dos grups, un amb intervenció amb probiòtic i un altre amb placebo. En els dos restants (37) (43) es van distribuir en tres grups, intervenció amb probiòtic, prebiòtic i placebo. En un dels estudis (36) es va incloure un tercer grup amb 20 individus de característiques similars als grups de comparació però sense depressió

amb l'objectiu de valorar els canvis en la composició de la MI, aquest grup no va ser sotmès a intervenció probiòtica.

Donat que en la selecció dels estudis que formen part d'aquesta revisió, la presa de medicació antidepressiva no era un dels motius d'exclusió, en 7 estudis (34), (37) (38) (29) (39) (42) (43) els individus continuaven prenent medicació antidepressiva, majoritàriament inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS). En els 5 estudis restants la presa de medicació va ser motiu d'exclusió (33) (35) (36) (40) (41).

El tamany de les mostres estudiades va oscil·lar entre 40 individus la mostra més reduïda (33) a 156 la més gran (40). 5 estudis van tenir una mostra compresa entre 40 i 70 individus (33) (34) (38) (41) (42), i la resta van tenir entre 71 i 156.

4.2 Escales

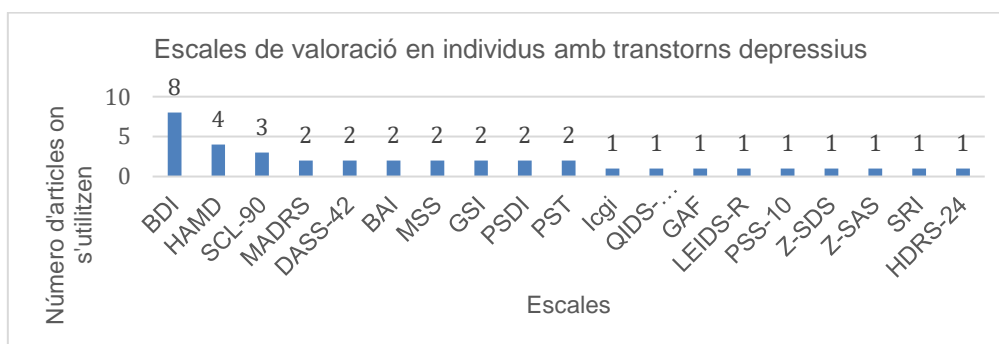
Els estudis van utilitzar un total de 19 escales validades per a la mesura objectiva de les diferents dimensions dels SD, alguns estudis inclouen escales per a valorar l'ansietat o la reactivitat cognitiva, símptomes també fortament associats a la depressió.

Les escales més emprades van ser BDI, en la seva versió I i II, present en 8 estudis, Hamilton Depression Scale (HAMD) present en 4 estudis i Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90) present en 3 estudis.

Altres escales emprades han estat Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), DASS-42, Becks Anxiety Inventory (BAI), Mania Self Rating Scale (MSS), Global Severity Index (GSI), Positive Symptom Distress Index (PSDI), Positive Symptom Total (PST), Improved Clinical Global Impressions scale (iCGI), (QIDS-SR16), Global Assessment of Functioning (GAF), Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R), Perceived Stress Scale (PSS-10), Zung Self-Rating Depression Scale (Z-SDS), Zung Self-Rating Anxiety Scale (Z-SAS), Stress Response Inventory (SRI) i Hamilton Depression Rating scale-24 Items (HDRS-24).

En la [Taula 1. Detall dels articles de la revisió](#), es mostra l'escala utilitzada en cadascun dels estudis i en la [Taula 2. Escales de valoració dels símptomes depressius](#) es detallen les escales de valoració dels SD emprades i el número d'articles on apareixen. En la [Taula 4. Probiòtics i efecte observat a les escales i biomarcadors sanguinis](#) es mostren els resultats obtinguts en les puntuacions de les escales de valoració dels SD. L'efecte desitjat en les escales és la disminució en la seva puntuació, per tant valors més baixos al final de l'estudi són els valors esperats.

Taula 2. Escales de valoració dels símptomes depressius.



BDI: Becks Depression Inventory, **HAMD:** Hamilton Depression Scale, **SCL-90:** Symptom Checklist-90-Revised, **MADRS:** Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, **DASS-42:** Depression Anxiety Stress Scales, **BAI** Becks Anxiety Inventory, **MSS:** Mania Self Rating Scale, **GSI:** Global Severity Index, **PSDI:** Positive Symptom Distress Index, **PST:** Positive Symptom Total, **iCGI:** Improved Clinical Global Impressions scale, **QIDS-SR16:** Quick Inventory of Depressive Symptomatology, **GAF:** Global Assessment of Functioning, **LEIDS-R:** Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised, **PSS-10:** Perceived Stress Scale, **Z-SDS:** Zung Self-Rating Depression Scale **Z-SAS:** Zung Self-Rating Anxiety Scale, **SRI:** Stress Response Inventory, **HDRS-24:** Hamilton Depression Rating scale-24 Items

Taula 1. Detall dels articles de la revisió.

Autor, any, país	Objectius de l'article	Diseny de l'estudi	Població	Escala de valoració SD	Probiòtic, dosi i mètode d'administració	Temps i tipus d'intervenció	Resultats	Limitacions declarades pels autors
(33) Akkasheh G. et al. 2016, Irán	Determinar els efectes de la ingesta de probiòtics sobre els símptomes de depressius, perfils metabòlics en individus amb TDM	ECA doble cec amb placebo	53 individus 20 i 55 anys TDM (DSM-IV i HAMD) sense tractament farmacològic	BDI	Lactobacillus acidophilus (2 x 10 ⁹ UFC/g), Lactobacillus casei (2 x 10 ⁹ UFC/g) i Bifidobacterium bifidum (2 x 10 ⁹ UFC/g) 1 càpsula al dia	8 setmanes Grup d'intervenció (17): Van rebre els probiòtics Grup placebo (18): Van rebre el placebo	↓ significativa de la puntuació BDI total del grup probiòtic en comparació amb el placebo. ↓ significativa d'insulina sèrica, HOMA-IR i concentracions de HS-CRP després de la suplementació amb probiòtics en comparació amb el placebo. ↑significatiu els nivells plasmàtics de GSH en comparació amb el placebo	No anàlisi d'altres biomarcadors d'inflamació i estrès oxidatiu. Durada de la intervenció curta. No es pot determinar quina soca va provocar l'efecte observat.
(34) Reininghau E.Z. et al. 2017, Àustria	Investigar els efectes del probiòtic OMNi-BIOTiC® Stress Repair sobre els símptomes psiquiàtrics, la funció de la barrera intestinal i el microbioma en individus amb depressió.	ECA doble cec amb placebo	61 individus hospitalitzats a unitat psiquiàtrica, amb diagnòstic de depressió (M.I.N.I.). Mantenien el seu tractament habitual que inclou: psicoteràpia i fàrmacs	HAMD BDI-II MSS GSI PST PSDI SCL-90	Multiprobiòtic amb 9 soques amb almenys 7.500 milions d'organismes per 1 porció (3 g). Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24 i Lactobacillus lactis W19. A més, es van afegir 125 mg de biotina (vitamina B7), 30 mg de cua de cavall comuna, 30 mg de col·lagen de peix i 30 mg de queratina El producte rep el nom comercial de OMNi-BIOTiC® Stress Repair 1 càpsula al dia	4 setmanes Grup d'intervenció (28): Van rebre OMNi-BIOTiC® Stress Repair i 125 mg de biotina Grup placebo (33): Van rebre el placebo i 125 mg de biotina	Ambdós grups van millorar significativament els símptomes psiquiàtrics mesurats amb les escales. No van haver diferències significatives en els canvis de les puntuacions de les escales entre els dos grups. Els nivells de zonulina no va canviar significativament al llarg del temps en els dos grups. Després de la intervenció no hi van haver diferències significatives dels índexs de diversitat alfa entre el grup de probiòtics i placebo. Després de la intervenció el grup de probiòtics difereixen significativament pel que fa a la diversitat beta en comparació amb el grup placebo. ↑ significatiu de Ruminococcus i Coprococcus al grup de probiòtics	La millora dels símptomes depressius es pot haver degut a l'eficàcia de la medicació antidepressiva. Període d'intervenció curt per veure canvis significatius entre els dos grups Els pacients es van incloure a l'estudi en el moment de l'ingrés a l'hospital. Canvis en els hàbits nutricionals, a causa dels àpats hospitalaris, podrien haver influït en els resultats. La ingesta de biotina podria haver influït en els resultats Elevat nombre de dones en l'estudi, els resultats podrien reflectir més la situació de les dones que dels homes. Mostres més elevades mostrarien resultats més vàlids

<p>(35) Romin AR, et al. 2017, Australia</p>	<p>Trobar evidència de si els probiòtics milloren l'estat d'ànim, l'estrès i l'ansietat en població amb estat d'ànim baix</p> <p>Examinar si els nivells de biomarcadors sanguinis predirien o afectarien la resposta al tractament</p>	<p>ECA doble cec amb placebo</p>	<p>79 individus, amb puntuacions almenys moderades en les mesures d'estat d'ànim autoinformades QIDS-SR16 i DASS-42</p> <p>No prenen cap medicació antidepressiva en les 4 setmanes anteriors a l'estudi</p>	<p>MADRS, iCGI, QIDS-SR16, GAF DASS-42</p>	<p>Preparat en pols de Lactobacillus helveticus R0052 i Bifidobacterium longum amb almenys $\geq 3 \times 10^9$ CFU per 1.5g en sobres, després dels àpats</p>	<p>8 setmanes</p> <p>Grup d'intervenció (40): Van rebre el preparat probiòtic</p> <p>Grup placebo (39): Van rebre el placebo</p>	<p>No existeix millora significativa en les escales de valoració de la depressió i l'ansietat en cap dels dos grups</p> <p>No existeix variació significativa en els nivells de biomarcadors inflamatoris i altres en cap dels dos grups</p>	<p>Baix tamany de la mostra, període de temps curt. La falta d'efecte sobre els marcadors inflamatoris és inesperat degut a l'evidència de l'efecte antiinflamatori de les soques incloses. És possible que la intervenció hagi tingut poca potència i que hagués calgut una mostra més gran</p>
<p>(36) Chahwam B, et al. 2007, Australia</p>	<p>Determinar l'efecte del consum de suplement probiòtic Ecologic Barrier® sobre els símptomes depressius en una mostra de participants amb depressió lleu a severa</p> <p>Determinar diferències en la diversitat alfa i beta entre la cohort deprimida i el grup no deprimid</p>	<p>ECA doble cec amb placebo</p>	<p>71 individus amb símptomes depressius amb puntuació >12 en el BDI</p> <p>No prenen cap medicació antidepressiva</p> <p>20 individus amb característiques similars a l'anterior però sense símptomes de depressió i amb puntuació ≤ 10 en el BDI per comparar la composició de la microbiota amb els grups d'intervenció</p>	<p>M.I.N.I DASS-21 BDI-II BAI LEI DS-R</p>	<p>Multiprobiòtic Ecologic Barrier® ($2,5 \times 10^9$ UFC/G) constituït per les 9 soques bacterianes: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus Acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19 i Lactococcus lactis W58 (recompte total de cèl·lules 1×10^{10} UFC/dia</p> <p>2 sobres de pols liofilitzada al dia</p>	<p>8 setmanes</p> <p>Grup d'intervenció (34): Van rebre el preparat probiòtic</p> <p>Grup placebo (37): Van rebre el placebo</p> <p>El grup sense depressió no van rebre cap</p>	<p>No millora significativa en les escales de valoració tot i que les puntuacions van ser menors al final de la intervenció però es van observar en els dos grups</p> <p>No canvi significatiu del grup (probiòtics, placebo) en els subgrups lleu/moderat o greu</p> <p>Menor reactivitat cognitiva (efecte desitjat) en el grup probiòtic en comparació amb grup de placebo.</p> <p>Els participants en el grup de probiòtics van passar d'un rang mitjà d'un diagnòstic subclínic a un rang mitjà més proper a cap diagnòstic de depressió</p> <p>Els participants al grup de probiòtics greus van passar d'un rang mitjà d'un diagnòstic clínic a un rang mitjà de diagnòstic subclínic, en el grup de placebo la variació no va ser tant significativa</p> <p>No canvis significatius en les escales en els dos grups</p> <p>No diferències significatives per a la diversitat alfa i beta entre les mostres pre i post intervenció dins dels grups placebo i probiòtic, o entre grups.</p> <p>No es van detectar diferències significatives per al gènere Lactobacillus i el gènere Bifidobacteria en les mostres pre i post intervenció.</p> <p>No hi va haver diferències significatives en l'abundància relativa entre els grups a cap nivell taxonòmic.</p> <p>No es van trobar diferències significatives en la diversitat alfa ni beta entre els grups deprimits amb intervenció amb probiòtics i no deprimits.</p>	<p>↑ tasa d'abandó (34%)</p> <p>Motius: inici farmacològic, monitoratge presencial setmanal, incompliment del tractament més habitual en cohorts deprimides, Investigacions futures han de considerar mètodes de monitorització alternatius com Skype o revisions telefòniques</p>

<p>(37) Kazemi A. et al. 2017. Irán</p> <p>*</p>	<p>Comparar l'efecte dels probiòtics i els prebiòtics versus placebo en la disminució de la puntuació de BDI</p> <p>Establir la relació quinurenina/triptòfan juntament amb la relació triptòfan/BCAA com a resultats secundaris en adults amb TDM lleu a moderat</p>	<p>ECA triple cec amb placebo</p>	<p>110 individus de 18 a 50 anys amb TDM i en tractament amb fàrmacs antidepressius (sertralina, fluoxetina, citalopram o amitriptilina)</p>	<p>BDI</p>	<p>Lactobacillus helveticus R0052 i Bifidobacterium longum R0175 (CNCM I-3470) amb una dosi de $\geq 10 \times 10^9$ UFC</p> <p>El prebiòtic va ser galactooligosacàrid</p> <p>1 sobre de 5 g al dia abans del àpat</p>	<p>8 setmanes</p> <p>Grup d'intervenció amb probiòtic (38): van rebre el probiòtic</p> <p>Grup d'intervenció amb prebiòtic (36): van rebre galactooligosacàrid</p> <p>Grup placebo (36): van rebre el placebo</p>	<p>↓ significativa en la puntuació de BDI en el grup probiòtic comparat amb el grup placebo</p> <p>↓ no significativa en la puntuació de BDI en el grup prebiòtic comparat amb el grup placebo o el grup probiòtic</p> <p>↓ significativa en la relació quinurenina/triptòfan només al grup de probiòtics en comparació amb el grup de placebo després d'ajustar la isoleucina sèrica</p> <p>No canvis significatius en la relació triptòfan/BCAA sèric entre els grups</p> <p>Canvis significatius en la relació triptòfan/isoleucina entre els grups</p> <p>↓ significativa en la relació triptòfan/BCAA només en el grup prebiòtic en comparació del grup placebo</p>	<p>No es va analitzar la microbiota intestinal</p> <p>La fase de contractació va durar molt de temps (quasi 1 any), per tant la intervenció es va dur a terme a diferents èpoques de l'any (estacions). Encara que la condició eren idèntics per als tres grups experimentals, els canvis en l'estil de vida, la dieta, l'estat de la vitamina D, etc. poden alterar l'efecte del probiòtic</p> <p>Els fàrmacs antidepressius dels participants no eren idèntics. Hauria estat millor incloure només els pacients que havien rebut el mateix medicament</p> <p>La força de l'estudi: ús de les soques de probiòtics i els prebiòtics que han mostrat efecte en l'estat d'ànim en estudis anteriors</p>
<p>(38) Rudzki L. et al. 2018. Polònia</p>	<p>Avaluar els efectes psicobiòtics i immunomoduladors del probiòtic Lactobacillus Plantarum 299v mitjançant el mesurament de les funcions afectives, cognitives i els paràmetres bioquímics, en individus amb TDM sotmesos a tractament amb ISRS</p>	<p>ECA doble cec amb placebo</p>	<p>60 individus amb edat mitjana de 39 anys i amb TDM (DSM) i en tractament amb ISRS (escitalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina)</p>	<p>ISRS HAM-D 17 SCL-90 PSS-10</p>	<p>Lactobacillus Plantarum 299v amb una dosi de 10×10^9 CFU</p> <p>1 càpsula al matí i 1 a la nit</p>	<p>8 setmanes</p> <p>Grup probiòtic (30): tractament amb ISRS + bacteris probiòtics Lactobacillus plantarum 299v</p> <p>Grup placebo (30): tractament amb ISRS + placebo (pols de cel.lulosa)</p>	<p>No canvis significatius en les puntuacions de HAMD-17, SCL-90, PSS-10</p> <p>Millora significativa de les funcions cognitives en el grup probiòtic respecte al placebo.</p> <p>↓ significativa dels nivells de quinurenina en el grup d'intervenció amb probiòtic</p> <p>No canvis significatius en les concentracions de TNF-α, IL-6 i IL-1b i de cortisol ni en probiòtics ni en grups placebo</p>	<p>Dificultat metodològica en el registre de les dades</p> <p>No s'ha mesurat la permeabilitat intestinal amb la determinació de la relació lactulosa/manitol</p> <p>No s'han mesurat els nivells d'àcid quinolínic</p> <p>Només es analitzar els nivells de cortisol en un punt de la intervenció</p>

<p>(29) Saccarello A. et al. 2020, Italia</p>	<p>Avaluar els efectes de la combinació de SAME (200 mg) i Lactobacillus plantarum HEAL9 (1 × 10⁹ UFC) per a la simptomatologia general de la depressió lleu a moderada.</p> <p>Avaluar els efectes del tractament sobre els símptomes associats amb la depressió, inclosa l'ansietat, l'alteració del son i el malestar abdominal.</p> <p>Avaluar la tolerabilitat i la seguretat de la combinació de SAME (S-adenosilmetionina) 200 mg i Lactobacillus plantarum</p>	<p>ECA doble cec amb placebo</p>	<p>87 individus de 18 a 60 anys amb depressió lleu a moderada (CIE-10) i puntuació en el qüestionari Z-SDS entre 41 i 55</p>	<p>Z-SDS Z-SAS</p>	<p>Lactobacillus plantarum HEAL9 (1 × 10⁹ UFC) 1 comprimit al dia</p>	<p>6 setmanes Grup SAME + probiòtic (44): tractament amb SAME i Lactobacillus plantarum HEAL9 Grup placebo (43): tractament amb amb SAME i placebo (pols de cel.lulosa)</p>	<p>↓ significativa en la puntuació total de Z-SDS i en subdomini de depressió central a les 2 setmanes i al final de la intervenció.</p> <p>No canvis significatius en les puntuacions dels altres qüestionaris entre els grups.</p> <p>Es va observar una reducció més gran a favor del nou tractament en la puntuació total de B-IBS en comparació amb placebo, però no va aconseguir significació estadística (P = 0,0854). La reducció absoluta en la puntuació total de Z-SAS després de 14 dies de tractament va mostrar una millora estadísticament significativa a favor de SAME més L. plantarum HEAL9 (P = 0,0345); no obstant això, aquest resultat no es va confirmar al final del tractament (P = 0,3418).</p> <p>Baix nombre d'efectes adversos reportats. Es considera una combinació segura.</p>	<p>Nombre baix d'individus inclosos a l'estudi Temps limitats de 6 setmanes Ús de Z-SDS sense valoració psiquiàtrica professional</p>
<p>(39) Reiter A. et al. 2020, Austria</p>	<p>Estudiar els efectes del probiòtic OMNi-BiOTiC® Stress Repair en l'expressió gènica de gens inflamatoris (IL-6, TNF i NFkB1)</p>	<p>ECA doble cec amb placebo</p> <p>Resultats preliminars de l'estudi Provit</p>	<p>82 individus de 20 a 69 anys amb TDM (M.I.N.I.) hospitalitzats i amb tractament farmacològic antidepressiu</p>	<p>HAMD BDI-II</p>	<p>Multiprobiòtic amb 9 soques amb almenys 7.500 milions d'organismes per 1 porció (3 g). B. bifidum W23, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus W22, L. casei W56, L. paracasei W20, L. plantarum W62, L. salivarius W24 i L. lactis W19. A més, es van afegir 125 mg de biotina (vitamina B7), 30 mg de cua de cavall comuna, 30 mg de col-lagen de peix i 30 mg de queratina.</p> <p>El producte rep el nom comercial de OMNi-BiOTiC® Stress Repair.</p> <p>1 càpsula al dia</p>	<p>4 setmanes Grup d'intervenció (28): Van rebre OMNi-BiOTiC® Stress Repair i 125g de biotina</p> <p>Grup placebo (33): Van rebre el placebo i 125g de biotina</p>	<p>Ambdós grups van millorar significativament els símptomes psiquiàtrics mesurats amb les escales HAMD i BDI-II però la diferència entre ells no va ser significativa.</p> <p>↓ nivells de IL-6 en el grup d'intervenció amb probiòtic i biotina, però no significatius</p> <p>↑ nivells de IL-6 en el grup d'intervenció amb placebo i biotina, però no significatius</p> <p>No canvis significatius en els nivells de TNF i NFkB1 durant la intervenció en els dos grups</p>	<p>Els individus van rebre fàrmacs antidepressius durant les setmanes d'intervencions i es van realitzar modificacions dels mateixos a criteri mèdic, dificultat per valorar el seu grau d'impacte en els resultats</p> <p>Període curt de 4 setmanes d'intervenció per mostrar els efectes</p> <p>Us de multiprobiòtic amb 9 soques</p>
<p>(40) Lee HJ. et al. 2021, Seül</p>	<p>Examinar l'eficàcia i la seguretat de l'administració del probiòtic NVP-1704 per al tractament dels símptomes relacionats amb l'estrès, com ara la depressió, l'ansietat i l'insomni, en adults sans</p>	<p>ECA doble cec amb placebo</p>	<p>156 individus de 19 a 65 anys amb estrès psicològic i símptomes subclínic de depressió o ansietat, sense medicació antidepressiva</p>	<p>SRI BDI-II BAI</p>	<p>Probiòtic NVP-1704, compost per Lactobacillus reuteri NK33 amb 2,0 × 10⁹ UFC i Bifidobacterium adolescentis NK98 amb 2,5 × 10⁹ UFC</p> <p>1 càpsula al dia.</p>	<p>8 setmanes Grup d'intervenció (78): Van rebre probiòtic NVP-1704</p> <p>Grup placebo (78): Van rebre el placebo.</p>	<p>↓ significativa dels símptomes depressius a les 4 i 8 setmanes de la intervenció en els dos grups. La disminució en els valors de BDI-II va ser major en el grup d'intervenció</p> <p>↓ significativa dels símptomes d'ansietat en el grup d'intervenció a les 4 setmanes en comparació amb el grup placebo.</p> <p>Una millora de la qualitat del son en els dos grups</p> <p>↓ significativa dels nivells de IL-6 sèrics</p>	<p>No anàlisi de la composició de la microbiota abans de la intervenció.</p> <p>No aplicació de les correccions estadístiques adients.</p> <p>Taxa d'abandó de més del 20%.</p>

							No canvis significatius en els valors de TNF, ACTH, cortisol i BDNF en cap dels dos grups ↑ de Bifidobacteriaceae i Lactobacillaceae, i ↓ d'Enterobacteriaceae en la composició de la microbiota intestinal. -Dèbil ↑ de la diversitat alfa i beta en el grup d'intervenció	
(41) Zhang X. et al. 2021. China	Investigar l'efecte del probiòtic Lactocaseibacillus paracasei Shirota sobre el restrenyiment en individus amb depressió Investigar els efectes de Lactocaseibacillus paracasei Shirota sobre els símptomes depressius	ECA doble cec amb placebo	69 individus de 18 a 60 anys, amb depressió (DSM-V); i un diagnòstic de restrenyiment segons els Criteris de Roma IV Sense medicació antidepressiva	BDI HAMD	Lactocaseibacillus paracasei Shirota amb almenys $1,0 \times 10^{10}$ UFC 1 ampolla de 100ml de llet fermentada.	9 setmanes Grup d'intervenció: Van rebre llet fermentada amb probiòtic Lactocaseibacillus paracasei Shirota Grup placebo (31): Van rebre beguda similar però sense probiòtic	↓ significativa de les puntuacions de BDI i HAMD en els dos grups, per no entre ells No diferències significatives en les puntuacions totals de PAC-SYM entre ambdós grups Els símptomes/puntuacions a l'ítem 7 (esquinç o sagnat rectal després d'una evacuació intestinal) i els ítems 8-12 (subescala de símptomes de femta) es van alleujar més al grup de LcS que al grup de placebo ↓ significativa dels nivells α IL-1 β , IL-6 i TNF- α a ambdós grups al final de la intervenció ↓ més significativa dels nivells de IL-6 al grup d'intervenció	Els efectes beneficiosos de probiòtic estudiat sobre la depressió no es va demostrar clarament, tot i que es van observar reduccions en les puntuacions de BDI i HAMD en el grup probiòtic en comparació amb el grup placebo. Falta d'una anàlisi de metabòlits de la microbiota intestinal.
**								
(42) Tian P. et al. 2021. China	Investigar l'efectivitat del Bifidobacterium breve CCFM1025 en el maneig del TDM, l'impacte microbià i metabòlic intestinal	ECA doble cec amb placebo	45 individus majors de 18 anys amb TDM amb medicació antidepressiva	HDRS-24 MADRS BPRS	Bifidobacterium breve CCFM1025 amb un total de bacteries viables de 10^{10} UFC Sobres amb producte liofilitzat	4 setmanes Grup d'intervenció (20): Van rebre probiòtic Bifidobacterium breve CCFM1025 Grup placebo (25): Van rebre placebo	↓ significativa de HDRS-24 en els dos grups però aquesta disminució va ser major en el grup del probiòtic en comparació amb el placebo ↓ significativa de MADRS en els dos grups però més en el grup del probiòtic ↓ significativa de BPRS des de l'inici al grup del probiòtic No es van observar diferències estadístiques en els canvis de concentració de cortisol sèric ↓ de 5-HT en sang en el grup probiòtic. Les millores detectades poden estar correlacionades amb el canvi del microbioma intestinal i el metabolisme del triptòfan	Mostra petita. La dieta i la medicació dels pacients no estaven estrictament controlades, tret de l'ús d'antibiòtics. Difícil supervisar l'adherència real dels subjectes als probiòtics.
(43) Heidarzadeh-Rad N., et al. 2020. Irán	Avaluar els canvis en els nivells sèrics de BDNF en una cohort de pacients amb TDM que van rebre probiòtics, prebiòtics o placebo durant 8 setmanes	ECA doble cec amb placebo	78 individus de entre 20 i 50 anys amb diagnòstic de depressió lleu a moderada i en tractament amb algun d'aquests fàrmacs:	BDI	Lactobacillus helveticus R0052 i Bifidobacterium longum R0175 El producte rep el nom comercial de CEREBIOME®	8 setmanes Grup d'intervenció amb probiòtic (28): Van rebre CEREBIOME®	↓ significatiu dels nivells de BDNF posteriors a la intervenció en el grup de probiòtic en comparació amb els altres dos grups ↓ en les puntuacions de BDI en tots els grups ↓ significativa en la puntuació de BDI al grup de probiòtics en comparació amb el grup de placebo	No abordar la composició de la microbiota intestinal o les hormones sexuals en els pacients que possiblement causen interaccions.

			fluoxetina, citalopram, amitriptilina o sertralina.			Grup d'intervenció amb prebiòtic (25): Van rebre galactalogosacàrids Grup placebo (25): Van rebre placebo	Els nivells de BDNF i el canvi en les puntuacions de BDI durant el període de suplementació es van correlacionar inversament en tots els grups però va ser més forta en el grup de probiòtics en comparació amb el grup prebiòtic o placebo	Els individus prenen diferents antidepressius, tot i que els medicaments pertanyen al mateix grup (ISRS), el reclutament d'individus que estan prenent el mateix medicament podria ser preferible.
--	--	--	---	--	--	--	---	--

ECA: estudi controlat aleatoritzat, **TDM:** trastorn depressiu major, **DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, **HAMD:** Hamilton Depression Rating scale-24, **BDI** = Becks Depression Inventory II, **UFC:** unitat formadora de colònies, **HOMA-IR:** model d'homeòstasi d'avaluació de resistència a la insulina, **HS-CRP:** proteïna C reactiva d'alta sensibilitat sérica **GSH:** glutatió, **M.I.N.I.:** Mini International Neuropsychiatric Interview, **MSS** = Mania Self Rating Scale, **GSI** = Global Symptom Index, **PST:** Positive Symptom Total, **PSDI** = Positive Symptom Distress Index, **SCL-90:** Symptom Checklist-90, **QIDS-SRI6:** Quick Inventory of Depressive Symptomatology, **DASS-42:** Escala de Estrés por Ansiedad por Depresión, **MADRS:** Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, **ICGI:** Improved Clinical Global Impressions scale, **GAF:** Global Assessment of Functioning, **BCAA:** aminoàcids de cadena ramificada, **ISRS:** inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, **PSS10:** Perceived Stress Scale, **TNF-α:** tumor necrosis factor-alpha **IL-6:** interleukin 6, **SAMe:** S-adenosilmetionina, **Z-SDS:** Zung Self-Rating Depression Scale, **Z-SAS:** Zung Self-Rating Anxiety Scale, **NFKB1:** nuclear factor kappa B subunit 1, **SRI:** : Stress Response Inventory, **HDRS-24:** Hamilton Depression Rating scale-24 Items, **BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale, **BDNF:** brain-derived neurotrophic factor

4.3 Microorganismes bacterians objecte d'estudi

Un total de 24 bacteris han estat estudiats, 7 del gènere de Bifidobacterium, 15 del gènere de Lactobacillus i 2 Lactococcus. Veure detall a la [Taula 4. Probiòtics i efecte observat](#).

La intervenció sobre els individus va tenir una durada de 9 setmanes en 1 estudi, 8 setmanes en 8 estudis i, 4 setmanes en 3 estudis.

L'administració dels probiòtics ha estat majoritàriament amb un sol probiòtic en 4 estudis (38) (29) (41) i (42) o la combinació de dos, present en 4 estudis (35) (37) (40) (43). Només 1 estudi combina 3 probiòtics (33). En 3 assajos s'investiga l'efecte d'un multiprobiòtic que conté 9 soques diferents (34) (36) (39). Un d'aquest multiprobiòtics es va avaluar en 2 estudis diferents, al 2017 (34) i al 2020 (39).

L'administració única de Lactobacillus Plantarum HEAL9 (29), Lactobacillus Paracasei Shirota (41) i Bifidobacterium Breve CCFM1025 (42) va mostrar una millora significativa en les escales de valoració dels SD.

L'administració única de Lactobacillus Plantarum 299v no va mostrar cap efecte en les escales (38), en canvi la mateixa espècie per la soca W62, inclosa en un producte multiprobiòtic sí va mostrar millora significativa en la puntuació de les escales però no hi va haver diferència entre el grup d'intervenció i el grup placebo (34) (39).

La combinació conjunta dels probiòtics Lactobacillus Acidophilus, Lactobacillus Casei i Bifidobacterium Bifidum en una mostra de 20 individus suplementats durant 8 setmanes, va resultar amb una disminució significativa en la puntuació de l'escala BDI total en comparació amb el grup placebo. Aquest resultat també es va correlacionar amb una disminució sérica d'insulina i de la concentració de proteïna C reactiva d'alta sensibilitat sérica (HS-CRP) (33).

Respecte als estudis que combinen 2 probiòtics (35) (37) (40) (43) destaquen una millora significativa en les escales de SD la combinació conjunta de Lactobacillus Helveticus R0052 i Bifidobacterium Longum R0175 (35) (37) (43), s'evidencia el mateix efecte amb la combinació de Lactobacillus Reuteri NK33 i Bifidobacterium Adolescentis NK98 (40).

Les combinacions multiprobiòtiques dels 3 estudis (34) (36) (39) mostren millora en les puntuacions de les escales tot i que només és significativa en els estudis (34) i (39), essent el mateix multiprobiòtic. En l'altre estudi, (36) tot i que existeix milloria, aquesta no és significativa.

4.4 Anàlisi de la composició de la microbiota post-intervenció

L'anàlisi de la composició de la microbiota intestinal és avaluada en 5 estudis (34) (36) (40) (42) (43). Veure [Taula 3. Anàlisi de la microbiota post intervenció.](#)

Taula 3. Anàlisi de la microbiota post intervenció

Estudi	Probiòtics estudiats	Setmanes d'intervenció	Resultat de l'anàlisi de la composició de la microbiota
Reininghaus EZ. et al (34)	Bifidobacterium bifidum W23 Bifidobacterium lactis W51 Bifidobacterium lactis W52 Lactobacillus acidophilus W22 Lactobacillus casei W56 Lactobacillus paracasei W20 Lactobacillus plantarum W62 Lactobacillus salivarius W24 Lactobacillus lactis W19	4 setmanes	No diferències significatives per a la diversitat alfa entre el grup de probiòtics i placebo. Després de la intervenció el grup de probiòtics difereixen significativament pel que fa a la diversitat beta en comparació amb el grup placebo. ↑ significatiu de Ruminococcus i Coprococcus al grup de probiòtics
Chahwam B et al (36)	Bifidobacterium bifidum W23 Bifidobacterium lactis W51 Bifidobacterium lactis W52 Lactobacillus acidophilus W37 Lactobacillus brevis W63 Lactobacillus casei W56 Lactobacillus salivarius W24 Lactococcus lactis W19 Lactococcus lactis W58	8 setmanes	No diferències significatives per a la diversitat alfa i diversitat beta entre les mostres pre i post intervenció dins dels grups placebo i probiòtic, o entre grups. No diferències significatives per al gènere Lactobacillus i el gènere Bifidobacteria en les mostres pre i post intervenció. El gènere Lactococcus no es va detectar en les dades del gen 16S rRNA i, per tant, no es va poder provar la importància. No diferències significatives en l'abundància relativa entre els grups a cap nivell taxonòmic. No es van trobar diferències significatives en la diversitat alfa ni diversitat beta entre els grups deprimits i no deprimits.
Lee HJ. et al (40)	Lactobacillus reuteri NK33 Bifidobacterium adolescentis NK98	8 setmanes	↑ de Bifidobacteriaceae i Lactobacillaceae, i ↓ d'Enterobacteriaceae en la composició de la microbiota intestinal en el grup amb probiòtic Dèbil ↑ de la diversitat alfa i beta en el grup d'intervenció
Tian P. et al (42)	Bifidobacterium breve CCFM1025	4 setmanes	Blautia, Bacteroides i Faecalibacterium són els tres principals tàxons centrals en aquesta cohort, i el probiòtic no va mostrar canvis significatius en la seva composició.
Nazanin Heidarzadeh-Rad N, et al (43)	Lactobacillus helveticus R0052 Bifidobacterium longum R0175	8 setmanes	↑ significatiu del recompte de bifidobacteries en el grup d'intervenció en comparació amb el grup placebo

4.5 Biomarcadors sanguinis

En 5 dels estudis inclosos en aquesta revisió, (35) (39) (40) (41) (43), inclouen dins els seus objectius l'avaluació de biomarcadors d'inflamació, interleucina 6 (IL-6), interleucina 1b (IL-1b), factor de necrosi tumoral alpha (TNF-α), de l'activitat de l'eix HPA (hormona adrenocorticotropina i cortisol) o el factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) com a índex de neuroplasticitat.

En un dels estudis (38) també s'analitzen els nivells de quinurenina (KYN), evidenciant una disminució significativa dels nivells d'aquest paràmetre en el grup d'intervenció amb el probiòtic Lactobacillus Plantarum 299v. En aquest mateix estudi, els valors de TNF-α, IL-6 i IL-1b i de cortisol no van mostrar cap canvi significatiu.

Lactobacillus Reuteri NK33 i Bifidobacterium Adolescentis NK98 (40) mostren una disminució significativa de IL-6 en el grup probiòtic però no existeix diferència significativa en comparació amb el grup placebo.

Lactobacillus Paracasei Shirota sí mostra una disminució significativa dels nivells de IL-6, IL-1b i TNF-α. Tot i que la disminució va ser també en el grup placebo, en el grup probiòtic va ser més forta (41).

En un dels estudis (34) es mesuren els nivells de zonulina, proteïna lligada a la modulació de les unions cel·lulars de la mucosa de l'intestí i utilitzada com a marcador de la permeabilitat intestinal. La intervenció durant 4 setmanes amb un multiprobiòtic amb 9 soques en una mostra de 28 individus amb depressió, no va evidenciar canvis en els nivells d'aquesta proteïna.

L'administració conjunta de Lactobacillus Helveticus R0052 i Bifidobacterium Longum R0175 (43) durant 8 setmanes en una mostra de 28 pacients amb depressió lleu a moderada, mostra un augment significativament més alt de BDNF en el grup probiòtic i una millora també significativa en la puntuació de l'escala BDI. En canvi aquesta mateixa combinació en l'estudi de Romjin AR. et al (35), els marcadors inflamatoris (IL-1b, IL-6, TNF- α) no mostren canvis significatius.

Per al multiprobiòtic de l'estudi de Reiter A. et al (39) sí existeix millora dels nivells de IL-6 però no de manera significativa, en canvi no van haver variacions en els nivells de TNF- α .

A la [Taula 4. Probiòtics i efecte observat a les escales i biomarcadors sanguinis](#), es mostren els probiòtics avaluats, es detallen l'efecte en les puntuacions de les escales i en els biomarcadors sanguinis en el cas que s'hagin analitzat. Es fa esment també sobre quin és l'efecte en relació amb el grup de comparació, és a dir, el grup placebo. Ressaltats en **negreta** els resultats desitjats.

Taula 4. Probiòtics i efecte observat a les escales i biomarcadors sanguinis.

Gènere	Espècie	Soca	Estudi on s'avalua	Efecte en les escales dels SD en el grup PROBIÒTIC	Efecte en les escales dels SD entre el grup PROBIÒTIC i grup PLACEBO	Efecte en biomarcadors d'inflamació en el grup PROBIÒTIC	Efecte en biomarcadors d'inflamació entre el grup PROBIÒTIC i grup PLACEBO
Bifidobacterium	Adolescentis	NK98	(40)	↓ significativa	↓ significativa a favor del probiòtic	↓ significativa IL-6	↓ significativa a favor del probiòtic
Bifidobacterium	Bifidum	NE	(33)	↓ significativa	↓ significativa a favor del probiòtic	NA	NA
Bifidobacterium	Bifidum	W23	(34) (36) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34) (39) Milloria no significativa (36)	Milloria no significativa entre grups (34) (36) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF- α i NFkB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Bifidobacterium	Breve	CCFM1025	(42)	↓ significativa	No significativa però més gran en el grup probiòtic	NA	NA
Bifidobacterium	Lactis	W51	(34) (36) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34), (39) Milloria no significativa (36)	Milloria no significativa entre grups (34) (36) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF- α i NFkB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Bifidobacterium	Lactis	W52	(34) (36) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34) (39) Milloria no significativa (36)	Milloria no significativa entre grups (34) (36) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF- α i NFkB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Bifidobacterium	Longum	R0175	(35) (37) (43)	No canvi significatiu (35) ↓ significativa (37) (43)	No canvis significatius entre grups (35) ↓ significativa a favor del probiòtic (37) (43)	No canvi significatiu (35) ↓ significativa quinurenina, TRP/BCAA i TRP/isooleucina (37) ↑ significatiu BDNF (43)	No canvi significatiu entre grups (35) ↓ significativa a favor del probiòtic (37) (43)
Lactobacillus	Paracasei	Shirota	(41)	↓ significativa	Milloria no significativa entre grups	↓ significativa IL-6, IL-1b i TNF-α	↓ significativa a favor del probiòtic
Lactobacillus	Acidophilus	NE	(33)	↓ significativa	↓ significativa a favor del probiòtic	NA	NA

Lactobacillus	Acidophilus	W22	(34) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34), (39)	Millora no significativa entre grups (34) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF-α i NFKB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Lactobacillus	Acidophilus	W37	(36) Presentació: multiprobiòtic	Milloria no significativa (36)	Millora no significativa entre grups (36)	NA	NA
Lactobacillus	Brevis	W63	(36) Presentació: multiprobiòtic	Milloria no significativa (36)	Millora no significativa entre grups (36)	NA	NA
Lactobacillus	Casei	NE	(33)	↓ significativa	↓ significativa a favor del probiòtic	NA	NA
Lactobacillus	Casei	W56	(34) (36) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34), (39) Milloria no significativa (36)	Millora no significativa entre grups (34) (36) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF-α i NFKB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Lactobacillus	Helveticus	R0052	(35) (37) (43)	No canvi significatiu (35) ↓ significativa (37) (43)	No canvis significatius entre grups (35) ↓ significativa a favor del probiòtic (37) (43)	No canvi significatiu (35) ↓ significativa quinurenina, TRP/BCAA i TRP/isooleucina (37), ↑ significatiu BDNF (43)	No canvi significatiu entre grups (35) ↓ significativa a favor del probiòtic (37) ↑ significatiu BDNF a favor del probiòtic(43)
Lactobacillus	Lactis	W19	(34) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34), (39)	Millora no significativa entre grups (34) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF-α i NFKB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Lactobacillus	Paracasei	W20	(34), (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34), (39)	Millora no significativa entre grups (34) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF-α i NFKB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Lactobacillus	Plantarum	299v	(38)	No canvi significatiu en les escales però sí en les funcions cognitives	↑ significativa en les funcions cognitives a favor del probiòtic	↓ significativa KYN No canvis significatius en les concentracions de TNF-α, IL-6 i IL-1b i de cortisol	↓ significativa a favor del probiòtic
Lactobacillus	Plantarum	HEAL9	(29)	↓ significativa	↓ significativa a favor del probiòtic	NA	NA
Lactobacillus	Plantarum	W62	(34) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34) (39)	Millora no significativa entre grups (34) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF-α i NFKB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Lactobacillus	Reuteri	NK33	(40)	↓ significativa	↓ significativa a favor del probiòtic	↓ significativa IL-6	↓ significativa a favor del probiòtic (37)
Lactobacillus	salivarius	W24	(34) (36) (39) Presentació: multiprobiòtic	↓ significativa (34) (39) Milloria no significativa (36)	Millora no significativa entre grups (34) (36) (39)	↓ no significativa IL-6 (39) No canvis significatius en els nivells de TNF-α i NFKB1 (39)	No canvi significatiu entre grups (39)
Lactococcus	Lactis	W19	1 (36) Presentació: multiprobiòtic	Milloria no significativa (36)	Millora no significativa entre grups (36)	NA	NA
Lactococcus	Lactis	W58	1 (36) Presentació: multiprobiòtic	Milloria no significativa (36)	Millora no significativa entre grups (36)	NA	NA

↓: disminució, ↑: augment, **SD**: símptomes depressius, **IL-6**: interleukin 6, **NA**: no analitzat **TNF-α**: tumor necrosis factor-alpha, **NFKB1**: nuclear factor kappa B subunit 1, **TRP/BCAA**: relació triptòfan/aminoàcids de cadena ramificada, **TRP/isooleucina**: relació triptòfan/isooleucina, **BDNF**: brain-derived neurotrophic factor **KYN**: kynurenine **IL-1b**: interleukin 1-beta.

4.6 Resum amb taules de les dades més rellevants dels estudis revisats

A l'estudi de Akkasheh et al. (33), després de l'administració de Lactobacillus Acidophilus, Lactobacillus Casei i Bifidobacterium Bifidum, en una mostra de 35 individus amb trastorn depressiu major (TDM) durant 8 setmanes, es mostra una millora significativa a les escales en comparació amb el placebo. També és significativa la millora en els valors d'insulina, resistència a la insulina (HOMA-IR), concentracions de HS-CRP i concentracions de glutatí entre els dos grups. Taula 5. Akkasheh, G. 2016

Taula 5. Akkasheh, G. 2016

Títol: Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (33)	
Autor, any, lloc i temps: Akkasheh, G. 2016, Irán, juliol a setembre 2014	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Determinar els efectes de la ingesta de probiòtics sobre els SD Determinat els efectes de la ingesta de probiòtics en els perfils metabòlics, HS-CRP i biomarcadors d'estrès oxidatiu en individus amb TDM.
Població	35 individus entre 20 i 55 anys, amb diagnòstic de TDM basats en els criteris DSM-IV i amb una puntuació ≥ 15 a l'escala de qualificació de Hamilton de depressió. La presa d'antidepressius SI va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	BDI
Aspectes ètics	Tots els procediments van ser seguits d'acord amb les normes ètiques del Comitè responsable de l'experimentació humana (institucional i nacional) i de la declaració d'Hèlsinki. A més, el Comitè d'Ètica de Kums va aprovar l'estudi. Tots els individus van donar el seu consentiment informat per escrit. Aquest estudi es va registrar al lloc web iranià (www.irct.ir) per al registre d'assajos clínics (IRCT: IRCT2014060717993 N1).
Probiòtics	Càpsula probiòtica amb Lactobacillus acidophilus (2×10^9 UFC/G), Lactobacillus casei (2×10^9 UFC/G) i Bifidobacterium bifidum (2×10^9 UFC/UFC/ g).
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup probiòtic (n = 17), grup placebo (n = 18). 1 càpsula al dia
Resultats	↓ significativa de la puntuació BDI total en en el grup amb probiòtic en comparació amb el placebo. ↓ significativa d'insulina sèrica, HOMA-IR i concentracions de HS-CRP després de la suplementació amb probiòtics en comparació amb el placebo. ↑significatiu els nivells plasmàtics de GSH en comparació amb el placebo
Conclusions	L'administració de probiòtics en pacients amb TDM durant 8 setmanes va tenir efectes beneficiosos sobre BDI, insulina, HOMA-IR i concentracions de HS-CRP i concentracions de glutatí, però no van influir en la glucosa plasmàtica en dejú, perfils lipídics ni la capacitat antioxidant total.
Limitacions declarades pels autors	No anàlisi d'altres biomarcadors d'inflamació i estrès oxidatiu. Durada de la intervenció curta. No es pot determinar quina soca va provocar l'efecte observat.

ECA: estudi aleatoritzat controlat, **TDM**: trastorn depressiu major, **DSM-IV**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, **SD**: símptomes depressius, **BDI**: Beck Depression Inventory, **HS-CRP**: proteïna C reactiva d'alta sensibilitat sèrica, **HOMA-IR**: model d'homeòstasi d'avaluació de resistència a la insulina, **GSH**: glutatí.

[Torna a la Taula 1. Detall dels articles de la revisió.](#)

Reininghaus EZ et al. (34) conclueixen que després de l'administració d'un multiprobiòtic amb 9 soques més vitamina B7 durant 4 setmanes, en pacients amb TDM hospitalitzats, provoca una millora en el tractament clínic tot i que la intervenció probiòtica en comparació amb el placebo només va variar en el perfil de diversitat microbiana, no en la clínica. Taula 6. Reininghaus EZ. et al. 2017.

Taula 6. Reininghaus EZ. et al, 2017

Títol: PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. (34)	
Autor, any, lloc i temps: Reininghaus EZ. et al, 2017, Departament de Psiquiatria i Medicina Psicoterapèutica de la Universitat Mèdica de Graz Austria, temps no detallat	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Investigar els efectes del probiòtic OMNi-BiOTiC® Stress Repair sobre els símptomes psiquiàtrics, la funció de la barrera intestinal i el microbioma en individus amb depressió.
Població	61 individus hospitalitzats amb diagnòstic de depressió, entre 18 i 75 anys El diagnòstic va ser avaluat per un psiquiatre mitjançant la MINI. La presa d'antidepressius NO va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	HAMD, BDI-II, MSS, GSI, PSDI, PSDI, SCL-90
Aspectes ètics	Aprovat per la Junta d'Ètica Local (EK 29-235 EX 16/17) i registrada a ClinicalTrials.com (NCT03300440). Tots els subjectes reclutats van proporcionar el seu consentiment informat per escrit després d'informació escrita i verbal anterior.
Probiòtics	Multiprobiòtic amb 9 soques amb almenys 7.500 milions d'organismes per 1 càpcula (3 g). Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24 i Lactobacillus lactis W19. A més, es van afegir 125 mg de biotina (vitamina B7), 30 mg de cua de cavall comuna, 30 mg de col-lagen de peix i 30 mg de queratina El producte rep el nom comercial de OMNi-BiOTiC® Stress Repair
Temps i tipus d'intervenció	28 dies Grup probiòtic (28, 20 dones i 8 homes): Van rebre OMNi-BiOTiC® Stress Repair i 125 mg de biotina. Grup placebo (33, 27 dones i 6 homes): Van rebre el placebo i 125 mg de biotina
Resultats	Ambdós grups van millorar significativament els símptomes psiquiàtrics mesurats amb les escales. No van haver diferències significatives en els canvis de les puntuacions de les escales entre els dos grups. Els nivells de zonulina no van canviar significativament al llarg del temps en els dos grups. Després de la intervenció no hi van haver diferències significatives dels índexs de diversitat alfa entre el grup de probiòtics i placebo. Després de la intervenció el grup de probiòtics difereixen significativament pel que fa a la diversitat beta en comparació amb el grup placebo. ↑ significatiu de Ruminococcus i Coprococcus al grup de probiòtics
Conclusions	La suplementació de probiòtic més biotina durant 4 setmanes, en pacients hospitalitzats amb diagnòstic de trastorn depressiu, va mostrar un efecte beneficiós global del tractament clínic. La intervenció probiòtica en comparació amb el placebo només va variar en el perfil de diversitat microbiana, no en la clínica.
Limitacions declarades pels autors	La millora dels símptomes depressius es pot haver degut a l'eficàcia de la medicació antidepressiva. Període d'intervenció curt per veure canvis significatius entre els dos grups Els pacients es van incloure a l'estudi en el moment de l'ingrés a l'hospital. Canvis en els hàbits nutricionals, a causa dels àpats hospitalaris, podrien haver influït en els resultats. La ingesta de biotina podria haver influït en els resultats Elevat nombre de dones en l'estudi, els resultats podrien reflectir més la situació de les dones que dels homes. Mostres més elevades mostrarien resultats més vàlids

ECA: Estudi aleatoritzat controlat **SD:** símptomes depressius, **MINI:** Mini-International Neuropsychiatric Interview, **HAMD:** Hamilton depression scale, **BDI:** Beck Depression Inventory, **MSS:** Mania Self Rating Scale, **GSI:** Global Severity Index, **PSDI:** Positive Symptom Distress Index, **PST:** Positive Symptom Total, **SCL-90:** Symptom Checklist-90-Revised

[Torna a la Taula 1. Detall dels articles de la revisió.](#)

En aquest estudi de Romijn AR. et al. (35) no van trobar cap evidència que la formulació probiòtica amb *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium Longum* fos efectiva per tractar el baix estat d'ànim o per moderar els nivells de biomarcadors inflamatoris. Taula 7. Romijn AR. et al 2017.

Taula 7. Romijn AR. et al, 2017

Títol: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of <i>Lactobacillus helveticus</i> and <i>Bifidobacterium longum</i> for the symptoms of depression (35)	
Autor, any, lloc i temps: Amy R. Romijn et al, 2017, Departament de Psiquiatria i Medicina Psicoterapèutica de la Universitat Mèdica de Graz Àustria, temps no detallat	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Trobar evidència de si els probiòtics milloren l'estat d'ànim, l'estrès i l'ansietat en població amb estat d'ànim baix Examinar si els nivells de biomarcadors sanguinis predirien o afectarien la resposta al tractament.
Població	79 individus, amb puntuacions almenys moderades en les mesures d'estat d'ànim autoinformades La presa d'antidepressius SI va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	MADRS, iCGI, QIDS-SR16, GAF, DASS-42
Aspectes ètics	L'estudi va rebre l'aprovació ètica del Comitè Nacional d'Ètica de Salut i Discapacitat del Sud de Nova Zelanda (URA/12/05/013) i del Comitè d'Ètica Humana de la Universitat de Canterbury (HEC 2012/67).
Probiòtics	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 i <i>Bifidobacterium longum</i> amb almenys $\geq 3 \times 10^8$ CFU per 1.5g en sobres, preparat en pols, 1 sobre després dels àpats
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup probiòtic (40): Van rebre el preparat probiòtic. Grup placebo (39): Van rebre el placebo
Resultats	No existeix millora significativa en les escales de valoració de la depressió i l'ansietat en cap del dos grups. No existeix variació significativa en els nivells de biomarcadors inflamatoris i altres en cap dels dos grups
Conclusions	Aquest estudi no va trobar cap evidència que la formulació probiòtica sigui efectiva per tractar el baix estat d'ànim o per moderar els nivells de biomarcadors inflamatoris
Limitacions declarades pels autors	Baix tamany de la mostra, període de temps curt. La falta d'efecte sobre els marcadors inflamatoris és inesperat degut a l'evidència de l'efecte antiinflamatori de les soques incloses És possible que la intervenció hagi tingut poca potència i que hagués calgut una mostra més gran

ECA: Estudi aleatoritzat controlat SD: símptomes depressius, MADRS: Montgomery-Àsberg Depression Rating Scale, iCGI: Improved Clinical Global Impressions scale. QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology, GAF: Global Assessment of Functioning, DASS-42: Escala de Estrés por Ansiedad por Depresión,

[Torna a la Taula 1. Detall dels articles de la revisió.](#)

Chahwam B. et al.(36) publiquen en el seu estudi la intervenció amb un multiprobiòtic de 9 soques. La intervenció sobre una mostra de 34 individus amb depressió amb el multiprobiòtic no va mostrar cap millora significativa en les escales en comparació amb el grup placebo durant 8 setmanes. Ambdós grups van mostrar milloria però no significativa entre ells. Els autors ho atribueixen a que els individus es sentien més implicats en la millora de la seva conducta derivat de les visites successives, la preparació i la pressa del probiòtic o placebo. Taula 8. Chahwam B. et al, 2017.

Taula 8. Chahwam B. et al, 2017

Títol: Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms (36)	
Autor, any, tipus d'estudi: Chahwam B. et al, 2017, Australia, Nova Gaes del Sur, Australia, temps no especificat	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Determinar l'efecte del consum de suplementes probiòtics (barrera ecològica® de Winlove) sobre els símptomes depressius en una mostra de participants amb depressió lleu a severa. Determinar diferències en la diversitat alfa i beta entre la cohort deprimida i el grup no deprimid.
Població	71 individus amb símptomes depressius amb puntuació >12 en el BDI La presa d'antidepressius Sí va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	M.I.N.I, DASS-21, BDI-II, BAI, LEIDS-R
Aspectes ètics	Aquest estudi va ser aprovat pel Comitè de Recerca Humana de la Universitat de Tecnologia de Sydney, UTS HEC Número de referència: 2015000438. L'assaig es va registrar a l'ANZCTR, ID de prova: ACTN12615001081505.
Probiòtics	Multiprobiòtic Ecologic Barrier® (2,5 × 10 ⁹ UFC/G) constituït per les 9 soques bacterianes: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus Acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19 i Lactococcus lactis W58 (recompte total de cèl·lules 1 × 10 ¹⁰ UFC/dia 2 sobres de pols liofilitzada al dia
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup probiòtic (34): Van rebre el preparat probiòtic. Grup placebo (37): Van rebre el placebo
Resultats	No existeix millora significativa en les escales de valoració de la depressió i l'ansietat tot i que les puntuacions van ser menors al final de la intervenció però es van observar en els dos grups. La mostra es va dividir en dos grups basats en la gravetat inicial de la depressió al BDI-II; lleu/moderada i greu. No va haver cap efecte significatiu del grup (probiòtics, placebo) en els subgrups lleu/moderat o greu. Els participants al grup de probiòtics van informar una menor reactivitat cognitiva (efecte desitjat) després de la intervenció en comparació amb el grup de placebo. Els participants en el grup de probiòtics van passar d'un rang mitjà d'un diagnòstic subclínic a un rang mitjà més proper a cap diagnòstic de depressió a l'entrevista de M.I.N.I. Els participants al grup de probiòtics greus van passar d'un rang mitjà d'un diagnòstic clínic a un rang mitjà de diagnòstic subclínic, en el grup de probiòtic la variació no va ser tant significativa No hi ha variació significativa en les escales DASS-21, BDI-II, BAI, LEIDS-R. en els dos grups No diferències significatives per a la diversitat alfa o diversitat beta entre les mostres pre i post intervenció dins dels grups placebo i probiòtic, o entre grups. No es van detectar diferències significatives per al gènere Lactobacillus i el gènere Bifidobacteria en les mostres pre i post intervenció. El gènere Lactococcus no es va detectar en les dades del gen 16S rRNA i, per tant, no es va poder provar la importància. No hi va haver diferències significatives en l'abundància relativa entre els grups a cap nivell taxonòmic. No es van trobar diferències significatives en la diversitat alfa ni diversitat beta entre els grups deprimits i no deprimits.
Conclusions	En general, tots els participants amb probiòtics i placebo van mostrar una reducció dels símptomes depressius durant el període de temps de la intervenció, però el grup probiòtic no va mostrar nivells més grans de reducció dels SD en comparació amb el grup placebo. La millora entre grups no va ser significativa.
Limitacions declarades pels autors	↑ tasa d'abandó (34%) Motius: inici farmacològic, monitoratge presencial setmanal, incompliment del tractament més habitual en cohorts deprimides, Investigacions futures han de considerar mètodes de monitorització alternatius com Skype o revisions telefòniques

ECA: Estudi aleatoritzat controlat SD: símptomes depressius, MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview, DASS-21: Escala d'estrès por Ansiedad por Depresión - 21 Ítems, BDI-II: Inventario de Depresión de Beck, BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, LEIDS-R: Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised.

[Torna a la Taula 1. Detall dels articles de la revisió.](#)

En l'estudi de 8 setmanes d'intervenció de Kazemi A. et al. (37), la suplementació amb les soques *Lactobacillus Helveticus* R0052 i *Bifidobacterium Longum* R0175 va mostrar una millora significativa la puntuació BDI en comparació amb el placebo. En aquest estudi també es va incloure un grup d'intervenció amb prebiòtic, cap efecte significatiu de millora es va observar en aquest grup. Taula 9. Kazemi A. et al, 2017.

Taula 9. Kazemi A. et al, 2017.

Títol: Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. (37)	
Autor, any, tipus d'estudi: Kazemi A. et al, 2017, Iràn, juliol del 2016 a l'abril 2017	
Tipus d'estudi: ECA triple cec amb placebo	
Objectius	Comparar l'efecte dels probiòtics i els prebiòtics versus placebo en la disminució de la puntuació de BDI Establir la relació quinurenina/triptòfan juntament amb la relació triptòfan/BCAA com a resultats secundaris en adults amb TDM lleu a moderat.
Població	81 individus entre 18 a 50 anys amb TDM lleu a moderat i en tractament amb fàrmacs antidepressius: sertralina, fluoxetina, citalopram o amitriptilina durant 3 mesos o més abans de començar l'assaig.
Escala SD	BDI
Aspectes ètics	La aprobació ètica se obtuvo del Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, IR. TUMS. REC.1394.1190 y el estudio se registró en IRCT.ir bajo IRCT2015092924271N1
Probiòtics	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 i <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (CNCM I-3470) amb una dosi de $\geq 10 \times 10^8$ UFC. 1 sobre de 5 g al dia abans del àpat.
Prebiòtic	Galactooligosacàrid.
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup amb probiòtic (28): van rebre el probiòtic. Grup amb prebiòtic (27): van rebre galactooligosacàrid. Grup placebo (26): van rebre el placebo.
Resultats	↓ significativa en la puntuació de BDI en el grup probiòtic comparat amb el grup placebo. ↓ no significativa en la puntuació de BDI en el grup prebiòtic comparat amb el grup placebo o el grup probiòtic ↓ significativa en la relació quinurenina/triptòfan només al grup de probiòtics en comparació amb el grup de placebo No canvis significatius en la relació triptòfan/BCAA sèric entre els grups Canvis significatius en la relació triptòfan/isoleucina entre els grups ↓ significativa en la relació triptòfan/BCAA només en el grup prebiòtic en comparació del grup placebo
Conclusions	8 setmanes de suplementos probiòtics a individus amb TDM van millorar de manera significativa la puntuació BDI en comparació amb el placebo, mentre que no es va observar cap efecte significatiu de la suplementació prebiòtica.
Limitacions declarades pels autors	No es va analitzar la microbiota intestinal. La fase de contractació va durar molt de temps. (quasi 1 any), per tant la intervenció es va dur a terme a diferents èpoques de l'any (estacions). Encara que la condició eren idèntics per als tres grups experimentals, els canvis en l'estil de vida, la dieta, l'estat de la vitamina D, etc. poden alterar l'efecte del probiòtic. Els fàrmacs antidepressius que dels participants no eren idèntics. Hauria estat millor incloure només els pacients que havien rebut el mateix medicament. La força de l'estudi: ús de les soques de probiòtics i els prebiòtics que han mostrat efecte en l'estat d'ànim en estudis anteriors.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, SD: símptomes depressius, TDM: trastorn depressiu major, BDI: Inventari de Depressió de Beck, BCAA: aminoàcids de cadena ramificada

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió *](#)

Rudzki L. et al. (38) evidencien que el co-tractament farmacològic amb ISRS i Lactobacillus Plantarum 299v millora el rendiment cognitiu i disminueix la concentració de quinurenina en pacients amb TDM. La disminució de la concentració de quinurenina podria contribuir a la millora de les funcions cognitives en el grup probiòtic en comparació amb el grup placebo. Les escales de mesura dels SD no van mostrar cap millora significativa. Taula 10. Rudzki L. et al, 2018.

Taula 10. Rudzki L. et al, 2018.

Títol: Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study (38).	
Autor, any, lloc, temps: Rudzki L. et al, 2018, juny 2014 a març 2016. Clínica Ambulatoria de Stanislaw Deresz. Hospital Psiquiàtric (Bialystok, Polònia).	
Tipus d'estudi: ECA triple cec amb placebo	
Objectius	Avaluar els efectes psicobiòtics i immunomoduladors del bacteri probiòtic Lactobacillus Plantarum 299v mitjançant el mesurament de les funcions afectives, cognitives i els paràmetres bioquímics, en individus amb TDM sotmesos a tractament amb ISRS
Població	60 individus ingressats amb TDM i en tractament amb ISRS (escitalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina). El diagnòstic de TDM es va fer d'acord amb els criteris diagnòstics DSM-IV-R de la depressió major
Escala SD	HAM-D 17, SCL-90, PSS-10
Aspectes ètics	L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica local de la Universitat Mèdica de Bialystok i va ser registrat amb el número de registre de ClinicalTrials.gov: NCT02469545
Probiòtic	Lactobacillus Plantarum 299v amb una dosi de 10×10^9 CFU. 1 càpsula al matí i 1 a la nit.
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup probiòtic (30): tractament amb ISRS + bacteris probiòtics Lactobacillus plantarum 299v. Grup placebo (30): tractament amb ISRS + placebo (pols de cel.lulosa)
Resultats	No canvis significatius en les puntuacions de HAMD-17, SCL-90, PSS-10 Millora significativa de les funcions cognitives en el grup probiòtic respecte al placebo ↓ significativa dels nivells de quinurenina en el grup d'intervenció amb probiòtic No canvis significatius en les concentracions de TNF- α , IL-6 i IL-1b i de cortisol ni en probiòtics ni en grups placebo
Conclusions	El co-tractament farmacològic amb ISRS i els bacteris probiòtics Lactobacillus Plantarum 299v millora el rendiment cognitiu i disminueix la concentració de quinurenina en pacients amb TDM. La disminució de la concentració de quinurenina podria contribuir a la millora de les funcions cognitives en el grup probiòtic en comparació amb el grup placebo.
Limitacions declarades pels autors	Dificultat metodològica en el registre de les dades. No s'ha mesurat la permeabilitat intestinal amb la determinació de la relació lactulosa/mannitol. No s'ha mesurat els nivells d'àcid quinolínic. Només es analitzar els nivells de cortisol en un punt de la intervenció.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, **SD:** símptomes depressius, **TDM:** trastorn depressiu major, **ISRS:** inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, **DSM-IV-R:** Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals, **HAMD:** Hamilton Depression Scale, **SCL-90:** Symptom Checklist-90-Revised, **PSS-10:** Perceived Stress Scale, **TNF- α :** tumor necrosis factor-alpha, **IL-6:** interleukin 6, **IL-1b:** interleukin 1-beta.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió *](#)

A l'estudi de la Taula 11. Saccarello A. et al, 2020, es va comparar la combinació de de S-Adenosylmethionine (SAME) i Lactobacillus Plantarum HEAL9 front S-Adenosylmethionine (SAME) i placebo durant 6 setmanes. El grup amb probiòtic va mostrar una millora significativa en l'escala de depressió vers l'altre grup (29).

Taula 11. Saccarello A. et al, 2020.

Títol: Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled (29).	
Autor, any, lloc, temps Saccarello A. et al, 2020, Itàlia, 17 de setembre del 2018 al 5 d'octubre del 2018.	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Avaluar els efectes de la combinació de SAME (200 mg) i Lactobacillus plantarum HEAL9 (1×10^9 UFC) per a la simptomatologia general de la depressió lleu a moderada. Avaluar els efectes del tractament sobre els símptomes associats amb la depressió, inclosa l'ansietat, l'alteració del son i el malestar abdominal. Avaluar la tolerància i la seguretat de la combinació de SAME 200 mg i Lactobacillus plantarum HEAL9
Població	87 individus de 18 a 60 anys amb depressió lleu a moderada (CIE-10) i puntuació en el qüestionari Z-SDS entre 41 i 55. La presa d'antidepressius SI va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	Z-SDS, Z-SAS
Aspectes ètics	El protocol de l'estudi, el document de consentiment informat i tota mena d'informació de reclutament de subjectes van ser revisats i aprovats pel Comitè d'Ètica Independent per a Investigacions Clíniques No Farmacològiques a Gènova, Itàlia (nombre d'aprovació 2018/08). Els investigadors van obtenir el consentiment per escrit de cada subjecte abans de fer qualsevol activitat relacionada amb el protocol. L'estudi es va registrar a ClinicalTrials.gov (identificador: NCT03932474).
Probiòtic	Lactobacillus plantarum HEAL9 1 comprimit al dia
Temps i tipus d'intervenció	6 setmanes Grup SAME + probiòtic (44): tractament amb SAME i Lactobacillus plantarum HEAL9. Grup placebo (43): tractament amb amb SAME i placebo (pols de cel.lulosa)
Resultats	↓ significativa en la puntuació total de Z-SDS i en subdomini de depressió central a les 2 setmanes i al final de la intervenció. Millora significativa a l'escala Z-SAS després de 14 dies de tractament a favor de SAME + probiòtic; no obstant això, aquest resultat no es va confirmar al final del tractament ($P = 0,3418$). Baix nombre d'efectes adversos reportats. Es considera una combinació segura.
Conclusions	La suplementació de SAME i Lactobacillus plantarum HEAL9 en adults amb símptomes subllindars o lleus a moderats de depressió va millorar la clínica de la malaltia. La combinació va ser segura i va millorar significativament els símptomes de depressió, ansietat i components cognitius i somàtics.
Limitacions declarades pels autors	Nombre baix d'individus inclosos a l'estudi. Temps limitats de 6 setmanes. Ús de Z-SDS sense valoració psiquiàtrica professional.

SAME: S-Adenosylmethionine, **ECA:** Estudi aleatoritzat controlat, **SD:** símptomes depressius, **CIE-10:** International Statistical Classification, **Z-SDS:** Zung Self-Rating Depression Scale **Z-SAS:** Zung Self-Rating Anxiety Scale.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió *](#)

Un altre multiprobiòtic combinat amb biotina i també en el grup placebo es avaluat per Reite A. et al. (39) Tot i que el grup probiòtic millora significativament la puntuació a les escales no es detecta millora significativa entre grups. En aquest estudi els marcadors inflamatoris també són avaluats. Els nivells de IL-6 disminueixen en el grup d'intervenció amb probiòtic i biotina, però no de manera significativa. Taula 12. Reiter A. et al, 2020.

La durada de la intervenció, la dosi o el tipus de depressió són raons que esgrimeixen els autors per explicar la falta de l'efecte esperat.

Taula 12. Reiter A. et al, 2020.

Títol: Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study (39).	
Autor, any, lloc i temps: Reite A. et al, 2020, Austria., Departament de psiquiatria i medicina psicoterapèutica de la Universitat Mèdica de Graz. Temps no especificat.	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Estudiar els efectes del probiòtic OMNI-BIOTIC® Stress Repair en l'expressió gènica de gens inflamatoris (IL-6, TNF i NFKB1)
Població	82 individus de 20 a 69 anys amb TDM (M.I.N.I.) hospitalitzats i amb tractament farmacològic antidepressiu. La presa d'antidepressius NO va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	HAMD, BDI-II
Aspectes ètics	L'estudi va ser acceptat pel consell d'ètica local (EK 29-235 ex 16/17) i està registrat a clinicaltrials.com(NCT03300440).
Probiòtic	Multiprobiòtic amb 9 soques amb almenys 7.500 milions d'organismes per 1 porció (3 g). B. bifidum W23, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus W22, L. casei W56, L. paracasei W20, L. plantarum W62, L. salivarius W24 i L. lactis W19. A més, es van afegir 125 mg de biotina (vitamina B7) , 30 mg de cua de cavall comuna, 30 mg de col-lagen de peix i 30 mg de queratina. El producte rep el nom comercial de OMNI-BIOTIC® Stress Repair. 1 càpsula al dia
Temps i tipus d'intervenció	4 setmanes Grup probiòtic (28): Van rebre OMNI-BIOTIC® Stress Repair i 125g de biotina. Grup placebo (33): Van rebre el placebo i 125g de biotina.
Resultats	Ambdós grups van millorar significativament els símptomes psiquiàtrics mesurats amb les escales HAMD i BDI-II ↓ nivells de IL-6 en el grup d'intervenció amb probiòtic i biotina, però no significatius. ↑ nivells de IL-6 en el grup d'intervenció amb placebo i biotina, però no significatius No canvis significatius en els nivells de TNF i NFKB1 durant la intervenció en els dos grups
Conclusions	Tot i la millora dels SD no s'ha pogut demostrar que l'efecte provingui del probiòtic ja que no millora es va mostrar en els dos grups. Els probiòtics semblen tenir efectes positius sobre els processos d'inflamació crònica presents en els trastorns depressius.
Limitacions declarades pels autors	Els individus van rebre fàrmacs antidepressius durant les setmanes d'intervencions i es van realitzar modificacions dels mateixos a criteri mèdic, dificultat per valorar el seu grau d'impacte en els resultats. Període curt de 4 setmanes d'intervenció per mostrar els efectes. Us de multiprobiòtic amb 9 soques i dificultat per atribuir efecte aïllat per soca.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, **SD:** símptomes depressius, **TDM:** trastorn depressiu major, **M.I.N.I.:** Mini-International Neuropsychiatric Interview, **HAMD:** Hamilton Depression Scale, **BDI-II:** Beck Depression Inventory-II, **IL-6:** interleukin 6, **TNF-α:** tumor necrosis factor-alpha, **NFKB1:** nuclear factor kappa B subunit 1.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió *](#)

Lee HJ. et al. (40) troben disminució significativa dels nivells de IL-6 sèrics correlacionat també amb una disminució dels SD a les 4 i 8 setmanes de la intervenció tot i que aquesta disminució es troba en els dos grups. No canvis significatius en els valors de TNF- α , ACTH, cortisol i BDNF van ser trobats en cap dels dos grups. La població en aquest estudi presentava símptomes subclínic de depressió. Taula 13. Lee HJ. et al, 2021.

Taula 13. Lee HJ. et al, 2021.

Títol: Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (40).	
Autor, any, lloc i temps: Lee HJ. et al, 2021, Seúl, octubre 2018 a agost 2019	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Examinar l'eficàcia i la seguretat de l'administració del probiòtic NVP-1704 per al tractament dels símptomes relacionats amb l'estrès, com ara la depressió, l'ansietat i l'insomni, en adults sans.
Població	156 individus de 19 a 65 anys amb estrès psicològic i símptomes subclínic de depressió o ansietat. La presa d'antidepressius Sí va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	SRI, BDI-II, BAI
Aspectes ètics	Tots els participants van acceptar participar a l'estudi i van signar el consentiment informat abans de l'inici de l'estudi. Aquest estudi va ser aprovat l'agost de 2018 per la Junta de Revisió Institucional de l'Hospital Bundang de la Universitat Nacional de Seúl (B-1807/483-005) i es va registrar retrospectivament al Servei d'Informació de Recerca Clínica, Corea (número de registre KCT0004801).
Probiòtic	Probiòtic NVP-1704, compost per Lactobacillus reuteri NK33 amb $2,5 \times 10^9$ UFC i Bifidobacterium adolescentis NK98 amb $0,5 \times 10^9$ UFC 1 càpsula al dia
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup probiòtic (78): Van rebre probiòtic Lactobacillus reuteri NK33 i Bifidobacterium adolescentis NK98. Grup placebo (78): Van rebre el placebo
Resultats	↓ significativa dels símptomes depressius a les 4 i 8 setmanes de la intervenció en els dos grups. La disminució en els valors de BDI-II va ser major en el grup d'intervenció ↓ significativa dels símptomes d'ansietat en el grup d'intervenció a les 4 setmanes en comparació amb el grup placebo. Una millora de la qualitat del son en els dos grups ↓ significativa dels nivells de IL-6 sèrics dels nivells de IL-6 sèrics en els dos grups No canvis significatius en els valors de TNF, ACTH, cortisol i BDNF en cap dels dos grups ↑ de Bifidobacteriaceae i Lactobacillaceae, i ↓ d'Enterobacteriaceae en la composició de la microbiota intestinal. Dèbil ↑ de la diversitat alfa i beta en el grup d'intervenció
Conclusions	El probiòtic NVP-1704 pot ser útil per alleujar els símptomes subclínic de la depressió i ansietat en adults amb símptomes subclínic, també va millorar la qualitat del son, especialment inducció del son. La restauració d'una microbiota intestinal més saludable pot derivar a efectes antiinflamatoris. El tractament amb NVP-1704 va ser ben tolerat i segur, amb pocs esdeveniments adversos menors.
Limitacions declarades pels autors	Anàlisi per protocol que pot donar lloc a una sobreestimació de l'eficàcia del tractament i una subestimació de les reaccions adverses. No anàlisi de la composició de la microbiota abans de la intervenció. No aplicació de les correccions estadístiques adients. Taxa d'abandó de més del 20%.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, SD: símptomes depressius, SRI: Stress Response Inventory, BDI-II: Beck Depression Inventory-II, BAI: Beck Anxiety Inventory, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, ACTH: adrenocorticotrop hormone, BDNF: brain-derived neurotrophic factor.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió *](#)

Existeix també una millora significativa en les puntuacions de les escales en els dos grups en l'estudi de Zhang X. et al. (41) després de 8 setmanes d'intervenció amb llet fermentada amb *Lactocaseibacillus Paracasei* Shirota. Tanmateix, la diferència entre els dos grups no va ser significativa. Els nivells de biomarcadors inflamatoris van disminuir significativament en els dos grups però per a la IL-6 la disminució va ser més significativa en el grup probiòtic. Taula 14. Zhang X. et al, 2021.

Taula 14. Zhang X. et al, 2021.

Títol: Effects of Fermented Milk Containing <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (41)	
Autor, any, lloc i temps: Zhang X. et al, 2021, China. Lloc i temps no especificat	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Investigar l'efecte del probiòtic <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Shirota sobre el restrenyiment en individus amb depressió. Investigar els efectes de <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Shirota sobre els símptomes depressius
Població	69 individus de 18 a 60 anys, amb depressió (DSM-5); i un diagnòstic de restrenyiment segons els Criteris de Roma IV. La presa d'antidepressius Sí va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	BDI, HAMD
Aspectes ètics	El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de la Universitat Agrícola de la Xina (identificació del projecte de recerca No. CAUHR-2019014, de 3 de setembre del 2019). Aquest assaig es va registrar a http://www.chictr.org com a ChiCTR1900025972.
Probiòtic	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Shirota en beguda amb almenys 1,0 x 10 ¹⁰ UFC 1 ampolla de 100ml llet fermentada al dia
Temps i tipus d'intervenció	9 setmanes Grup probiòtic (38): Van rebre llet fermentada amb probiòtic <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Shirota. Grup placebo (31): Van rebre beguda similar però sense probiòtic
Resultats	Els símptomes/puntuacions a l'ítem 7 (esquinç o sagnat rectal després d'una evacuació intestinal) i els ítems 8-12 (subescala de símptomes de femta) es van alleujar més al grup de probiòtic que al grup de placebo. ↓ significativa dels nivells α IL-1β, IL-6 i TNF-α a ambdós grups al final de la intervenció. ↓ més significativa dels nivells de IL-6 al grup d'intervenció.
Conclusions	El consum de <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Shirota diàriament durant 9 setmanes va alleujar el restrenyiment i va millorar els símptomes potencialment depressius
Limitacions declarades pels autors	Els efectes beneficiosos de probiòtic estudiat sobre la depressió no es va demostrar clarament, tot i que es van observar reduccions en les puntuacions de BDI i HAMD en el grup probiòtic en comparació amb el grup placebo. Falta d'una anàlisi de metabòlits de la microbiota intestinal.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, **SD:** símptomes depressius, **DSM-5:** American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders **BDI:** Beck Depression Inventory, **HAMD:** Hamilton depression rating scale, **IL-1β:** interleukin 1β, **IL-6:** interleukin 6 **TNF-α:** tumor necrosis factor alpha.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió **](#)

Tian P. et al. (42) estudien l'efecte de l'administració única de Bifidobacterium Breve CCFM1025, mostrant una millora significativa en els dos grups d'intervenció però major en el grup probiòtic. Els valors de cortisol, objectiu secundari d'aquest estudi, no van mostrar canvis significatius en cap dels grups, sí es va detectar disminució significativa dels nivells de 5-HT en el grup probiòtic. Taula 15. Tian P T. et al, 2021.

Taula 15. Tian P. et al, 2021.

Títol: Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial (42).	
Autor, any, lloc i temps: Tian P. et al, 2021, China. El reclutament, la intervenció i la recol·lecció de mostres van començar l'1 d'octubre del 2020 i van finalitzar el 31 de desembre del 2021. La prova de laboratori posterior i l'anàlisi de dades es van completar el juliol del 2021.	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Investigar l'efectivitat del Bifidobacterium breve CCFM1025 en el maneig del TDM, l'impacte microbià i metabòlic intestinal
Població	45 individus amb una puntuació major de 14 a l'escala HDRS-24. Segons els suggeriments dels metges, diversos pacients que no complien amb aquest estàndard però tenien un trastorn greu del son o una tendència al TDM també es van incloure a la cohort. La presa d'antidepressius NO va ser motiu d'exclusió.
Escala SD	HDRS-24, MADRS, BPRS
Aspectes ètics	L'assaig va ser aprovat pel Comitè d'Ètica en Investigació de l'Hospital Popular de Tinghu (Yancheng, Xina; Codi d'aprovació: ET2020076) i registrat retrospectivament al Registre Xinès d'Assaigs Clínics (NO. ChiCTR2100046321). Tots els individus van donar el seu consentiment informat per escrit abans de la inscripció.
Probiòtic	Bifidobacterium breve CCFM1025 amb un total de bacteries viables de 10x10 UFC. Sobres amb producte liofilitzat 1 vegada al dia
Temps i tipus d'intervenció	4 setmanes. Grup probiòtic (20): Van rebre Bifidobacterium breve CCFM1025. Grup placebo (25): Van rebre placebo.
Resultats	↓ significativa de HDRS-24 en els dos grups però aquesta disminució va ser major en el grup del probiòtic en comparació amb el placebo. ↓ significativa de MADRS en els dos grups però més en el grup del probiòtic. ↓ significativa de BPRS des de l'inici al grup del probiòtic. No es van observar diferències estadístiques en els canvis de concentració de cortisol sèric ni citoquines inflamatores. ↓ de 5-HT en sang en el grup probiòtic. Les millores detectades poden estar correlacionades amb el canvi del microbioma intestinal i el metabolisme del triptòfan.
Conclusions	Bifidobacterium breve CCFM1025 és una soca psicobiòtica prometedora per a la millora de la simptomatologia depressiva i els trastorns gastrointestinals associats. Els mecanismes poden ser deguts als canvis en el microbioma intestinal i el metabolisme del triptòfan. Aquestes troballes donen suport a les aplicacions clíniques futures dels psicobiòtics en el tractament de trastorns psiquiàtrics.
Limitacions declarades pels autors	Mostra petita. La dieta i la medicació dels pacients no estaven estrictament controlades, tret de l'ús d'antibiòtics. Difícil supervisar l'adherència real dels subjectes als probiòtics.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, **HDRS-24**: Hamilton Depression Rating scale-24 Items, **SD**: símptomes depressius, **MADRS**: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, **BPRS**: Brief Psychiatric Rating Scale, **TDM**: trastorn depressiu major, **5-HT**: 5-hidroxitriptòfan.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió **](#)

Heidarzadeh-Rad N., et al. (43) realitzen l'estudi amb la combinació de Lactobacillus Helveticus R0052 i Bifidobacterium Longum R0175 durant 8 setmanes en una mostra de 28 en pacients amb depressió lleu a moderada. Els resultats aboquen un augment significativament més alt de BDNF en el grup probiòtic i una millora també significativa en la puntuació de l'escala BDI. Els individus prenen també antidepressius. Taula 16. Heidarzadeh-Rad N., et al, 2020.

Taula 16. Heidarzadeh-Rad N., et al, 2020.

Títol: Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. (43).	
Autor, any, lloc i temps: Heidarzadeh-Rad N., et al, 2020, Irán. Universitat de Ciències Mèdiques de Teheran. Juliol de 2016 i abril de 2018	
Tipus d'estudi: ECA doble cec amb placebo	
Objectius	Avaluar els canvis en els nivells sèrics de BDNF en individus amb depressió lleu a moderada que van rebre probiòtics, prebiòtics o placebo durant 8 setmanes.
Població	78 individus de entre 20 i 50 anys amb diagnòstic de depressió lleu a moderada i en tractament amb algun d'aquests fàrmacs: fluoxetina, citalopram, amitriptilina o sertralina.
Escala SD	BDI
Aspectes ètics	L'aprovació ètica va ser proporcionada pel comitè d'ètica d'investigació de la Universitat de Ciències Mèdiques de Teheran (No. IR.TUMS.VCR.REC.1396.4243) i l'estudi es va registrar com a IRCT.ir under IRCT2015092924271N1 . El formulari de consentiment informat aprovat va ser signat per tots els participants abans de la seva inclusió en l'estudi.
Probiòtic	Lactobacillus helveticus R0052 i Bifidobacterium longum R0175. El producte rep el nom comercial de CEREBIOME®, 1 sobre al dia.
Temps i tipus d'intervenció	8 setmanes Grup probiòtic (28): Van rebre CEREBIOME®. Grup d'intervenció amb prebiòtic (25): Van rebre galactalogsacàrids. Grup placebo (25): Van rebre placebo
Resultats	↓ significatiu dels nivells de BDNF posteriors a la intervenció en el grup de probiòtic en comparació amb els altres dos grups. ↓ en els puntuacions de BDI en tots els grups. ↓ significativa en la puntuació de BDI al grup de probiòtics en comparació amb el grup de placebo. Els nivells de BDNF i el canvi en les puntuacions de BDI durant el període de suplementació es van correlacionar inversament a la nostra població. En comparar la correlació entre aquests paràmetres entre els 3 grups, observem una correlació més forta entre els nivells de BDNF i els canvis en la puntuació de BDI al grup de probiòtics en comparació amb el grup prebiòtic o placebo.
Conclusions	La formulació probiòtica durant 8 setmanes en pacients amb depressió lleu a moderada va donar lloc a nivells sèrics de BDNF significativament més alts en el grup probiòtic. El grup amb prebiòtic no es va observar aquest efecte.
Limitacions declarades pels autors	No abordar la composició de la microbiota intestinal o les hormones sexuals en els pacients que possiblement causen interaccions. Els individus prenen diferents antidepressius, tot i que els medicaments pertanyen al mateix grup (ISRS), el reclutament d'individus que estan prenent el mateix medicament podria ser preferible.

ECA: Estudi aleatoritzat controlat, SD: símptomes depressius, BDI: Beck Depression Inventory, BDNF: brain-derived neurotrophic factor.

[Torna a la taula 1. Detall dels articles de la revisió **](#)

4.7 Efectes adversos derivats de la intervenció amb probiòtics

No tots els articles reflecteixen els efectes adversos derivats de la intervenció amb probiòtics. Només en 7 dels 12 estudis es detallen (29) (35) (36) (37) (38) (40) (43).

Els autors detecten majoritàriament pocs efectes adversos durant la intervenció amb probiòtics, aquests van ser tolerats, lleus i autolimitats.

Romijn AR et al (35) comptabilitzen els efectes adversos si són presents almenys en un 5% del individu, no existeixen diferències significatives en els efectes adversos trobats entre grups, excepte en la boca seca i la interrupció del son, essent més freqüent en el grup placebo. Els símptomes més freqüents trobats en el grup amb probiòtic han estat les molèsties gastrointestinals no especificades (7/40), canvi en la gana (7/40) i estrenyiment (7/40).

Chahwan B. et al. (36) registren que les nàusees van ser l'efecte de major freqüència (11/34) en el grup de probiòtic, també van notificar significativament més somnolència (20,6 %) en comparació amb el grup placebo.

La cefalea (4/30) i les molèsties gastrointestinals no especificades (3/30) van ser les més freqüents en el grup probiòtic i placebo en l'estudi de Rudzki L. et al (38), sense trovar-ne diferència significativa entre els grups. Els autors atribueixen aquests efectes a l'inici del tractament amb ISRS, simultàniament amb probiòtic o placebo i no els van considerar relacionats amb la intervenció.

Tampoc es va considerar relacionat amb la intervenció, un episodi d'erupció cutània, eritema i prurit ocorregut en un individu del grup placebo a l'estudi de Saccarello A. et al (29). En aquest mateix estudi es registra disminució de la gana en 2 individus del grup probiòtic (2/44).

A l'estudi de Kazemi A. et al (37) es registren efectes adversos en 15 individus, tant en el grup probiòtic com prebiòtic. Es comptabilitzen molèsties gastrointestinals (4/28 en probiòtic i 2/27 prebiòtic), nàusees (1/28 en probiòtic i 1/27 prebiòtic), febre i dolor corporal (1/28 en el grup probiòtic) i augment de la gana (5/28 en probiòtic i 1/27 prebiòtic). 2 participants van referir menor reactivitat mental (un en el grup probiòtic i un altre en el grup placebo) però els autors no ho van relacionar amb la intervenció.

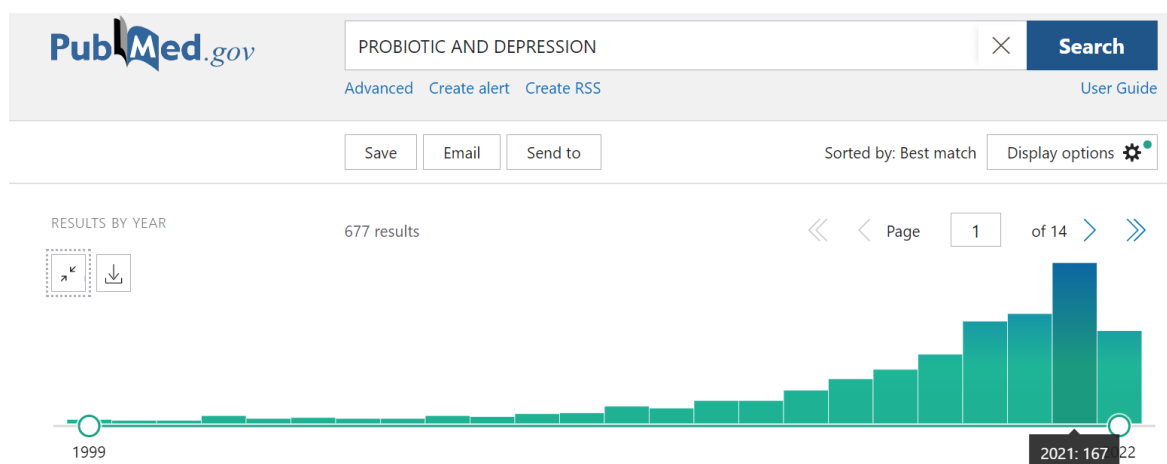
Tampoc es varen detectar esdeveniments greus en l'estudi de Lee HJ. et al (40) on només 3 individus refereixen efectes adversos (2/78 en probiòtic i 1/78 placebo). Els efectes del grup probiòtic van ser nasofaringitis i mareig i en el grup placebo gastroenteritis. Totes les reaccions adverses van ser tolerables i autolimitades en diversos dies, i ningú va interrompre el tractament per aquests motius.

Finalment, l'augment de la gana (5/28 en el grup probiòtic i 1/25 en el grup prebiòtic) va ser l'efecte secundari més freqüent en l'estudi de Heidarzadeh-Rad N. et al (43). Tambè un individu del grup probiòtic va referir febre i dolors musculars. En el grup placebo un individu va referir pitjor estat mental, també ho va referir un del grup probiòtic. Els autors no ho van relacionar amb la intervenció.

5. Discussió

L'interès que han despertat en els investigadors els probiòtics en els trastorns depressius ha anat en augment en els darrers anys. Si fem una cerca a Pubmed amb les paraules claus PROBIOTIC AND DEPRESSION trobem 5 publicacions al 2002 i 167 al 2021. [Figura 4. Evolució de les publicacions 1999-2022. Pubmed](#)

Figura 4. Evolució de les publicacions 1999-2022. Pubmed.



La present revisió bibliogràfica recull un total de 12 estudis clínics aleatoritzats cegats per tal de donar resposta a la pregunta sobre l'estat actual de l'evidència de l'ús dels probiòtics com a eina d'intervenció en pacients amb trastorns depressius. Els estudis mesuren, entre d'altres, el resultat de les puntuacions a les escales validades per a la valoració objectiva dels SD en pacients amb diferents graus de depressió. Altres paràmetres mesurats han estat els valors de citoquines proinflamàtores, el TNF- α , BDNF, derivats del TRP com la quinurenina o paràmetres relacionats amb la permeabilitat intestinal com la zolunina.

5.1 Existeix evidència sobre l'efectivitat dels probiòtics per al tractament dels trastorns depressius en la població adulta?

Troblem resultats diferents en els estudis seleccionats però la intervenció amb probiòtics ha mostrat majoritàriament una millora en les puntuacions de les escales emprades per a la valoració quantitativa dels SD. La millora resulta significativa respecte al grup de comparació placebo en 6 estudis (33) (37) (29) (40) (42) (43). En 3 estudis no vàrem haver canvis significatius de millora (35) (36) (38) i en els 3 restants (34) (39) (41) varen haver millora en les puntuacions però no van ser significatives en comparació amb el grup placebo, és a dir ambdós grups van millorar la simptomatologia. Més enllà de les diferències metodològiques, el temps d'intervenció i la diversitat de les soques analitzades la present revisió destaca el potencial efecte beneficiós dels probiòtics en la salut mental i concretament en els SD tot i que la disparitat en les troballes sovint por resultar decepcionant.

Aquest resultat és consistent amb altres revisions sistemàtiques realitzades (44) (45), per tant podem suggerir que els probiòtics poden ser una alternativa o tractament coadjuvant per a la millora dels SD. Podem suggerir també que la intervenció amb probiòtics ha resultat segura ja que aquells estudis on s'han avaluat també la seva seguretat conclouen que els efectes adversos són lleus i transitoris.

Les limitacions trobades pels autors obliguen a aprofundir en el l'estudi i trobar una causalitat més potent. El tamany de les mostres, la taxa d'abandó, els temps d'intervenció, la falta de control de la dieta dels individus o la presa d'antidepressius són arguments dels autors que conformen la limitacions dels estudis avaluats. Per altra part trobem el fet que han existit també millores en les puntuacions dels grups placebo i això pot estar degut a que els seguiments, les visites regulars, el contacte amb les sanitaris té un efecte positiu en les malalties mentals i en millora la puntuació a les escales de valoració dels SD.

5.2. Existeix evidència científica que demostrï quines espècies bacterianes podrien millorar els símptomes depressius?

Els probiòtics que han mostrat millora significativa en els SD han estat del gènere de *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, això ha estat ampliament estudiat desde fa anys (46). Els *Lactococcus Lactis*, inclosos en un dels multiprobiòtic (36) no van mostrar cap millora en la puntuació de les escales.

Els individus amb depressió presenten una composició alterada de la MI si la comparem amb individus sense depressió, encara que la naturalesa específica de les alteracions pot diferir d'un estudi a un altre (47) (48). La diversitat alfa dels pacients amb TDM tendeix a ser menor en general, amb una major abundància de bacteries generalment associades amb la inflamació, com *Bacteroidetes*, i una reducció dels associats amb una disminució de la inflamació, com *Firmicutes*. Els gèneres *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* són reportats com els que tenen una influència positiva en l'estat d'ànim.

Ara bé, els efectes desitjats sobre l'hosta són específics de l'espècie i de la soca, és aquí verdaderament on cal enfocar una de les branques objecte d'estudi. En la present revisió s'ha analitzat l'efecte d'un total de 22 tipus de soques (entre *Bifidobacteries* i *Lactobacillus*), amb combinació entre ells i això dificulta conèixer el pes de cadascuna d'elles en les troballes detectades. La dosi i el temps per aconseguir l'efecte desitjat també és desconegut i per tant una soca pot ser potencialment efectiva però ens deconeixem la dosi o el temps per fer l'efecte.

Per donar resposta a quines soques són les que han mostrat major efecte sobre la millora dels SD i en funció de l'evidència trobada en aquesta revisió podem suggerir que són aquelles que han mostrat millores significatives en el grup d'intervenció i al mateix temps diferències significatives respecte al grup placebo a favor del probiòtic. Potser d'altres ho serien si s'hagués fet servir una altra dosi o més temps d'intervenció o inclús segons el grau de depressió.

Les soques que han mostrat major efecte han estat les següents:

La combinació de les soques ***Lactobacillus Helveticus R0052*** i ***Bifidobacterium longum*** tot i que en altres estudis han demostrat el seu efecte antiinflamatori (49) en l'estudi de Romijn AR. et al (35) no va poder demostrar els seu efecte en les puntuacions de les escales ni en els marcadors inflamatoris, però en canvi, la mateixa combinació sí va tenir l'efecte desitjat en dos estudis (37) (43). La presa de medicació antidepressiva en aquests dos estudis pot entendre's com un factor afavoridor o potenciador. En cap dels estudis es realitza un monitoratge de la dieta dels individus essent aquest un possible factor de confusió en tractar-se d'un element important en la modulació de la microbiota.

La combinació de ***Bifidobacterium Adolescentis NK98*** i ***Lactobacillus Reuteri NK33*** (40) durant 8 setmanes també sembla ser que pot ser beneficiosa per la millora del SD. El

fet que aquest grup no prengué medicació antidepressiva dóna més força als resultats. Aquestes dues soques ja van mostrar l'efecte esperat en ratolins (50) i en humans amb MI (51).

Una altra combinació de 3 probiòtics amb **Bifidobacterium Bifidum**, **Lactobacillus Acidophilus** i **Lactobacillus Casei** (33) també mostra milloria, tot i que els autors, com altres que també combinen varies soques, declaren que no es pot determinar la força en l'efecte de cadascuna d'elles. Aquest estudi és interessant ja que inclou el glutatí com a diana ja que parteixen que disminucions d'aquest paràmetre està associat a una major severitat de l'anhedònia tant típica en el TDM. Aquest grup, com la combinació esmentada anteriorment, tampoc prenia cap antidepressiu per tant aquest resultat molt valuós per estudis posteriors amb l'objectiu de reproduir-ne a escala major l'efecte.

Per últim, l'altra soca que ha mostrat l'efecte desitjat ha estat **Lactobacillus Plantarum HEAL9** combinat amb S-Adenosylmethionine (29). Hi ha evidència que aquesta soca millora la gravetat dels refredats dels nens en edat pre-escolar (52) però no existeix cap estudi anterior sobre l'efecte en els SD, per tant resulta una soca prometedora i clau per a posteriors assajos per tal de reproduir-ne l'efecte en poblacions més grans.

En aquest sentit les intervencions que fan servir únicament un probiòtic sí poden servir per conèixer l'efecte únic d'aquella soca i per tant poden ser més vàlids per mesurar l'impacte dels resultats trobats.

Una soca molt similar a l'anterior, el **Lactobacillus Plantarum 299v** (38) no va mostrar cap canvi en les puntuacions de les escales però sí una disminució dels nivells de KYN, millora en la reactivitat percebuda i una millora significativa de les funcions cognitives. Es disposa d'evidència que **Lactobacillus Plantarum 299v** és un probiòtic amb efecte positiu sobre la barrera intestinal, disminuint la seva permeabilitat i reduint la inflamació intestinal (53) (54). Segons els autors és la primera vegada que es mostra una disminució en els nivells de KYN establint així una possible resposta al mecanisme causal que explica aquesta millora. Sembla ser que l'augment de la permeabilitat intestinal, provocada per l'efecte de bacteris entèrics a causa de l'estrès, pot contribuir a la inflamació crònica de baix grau amb una concentració augmentada de citoquines proinflamatòries i un augment dels nivells de KYN.

D'altra banda, les intervencions amb multiprobiòtics, com la dels estudis (34) i (39) va mostrar millora significativa dels SD però, tal i com citen els autors no es possible atribuir l'efecte a una de les soques concretes. Per altra part, en aquest estudi els individus continuaven prenent medicació antidepressiva, amb canvis en la pauta si escau i per tant encara és més difícil atribuir al probiòtic l'impacte de l'efecte, més encara quan l'efecte també es va observar en el grup placebo.

Altres dues soques administrades de manera aïllada, **Lactobacillus Paracasei Shirota** (41) **Bifidobacterium Breve CCFM1025** (42) van mostrar l'efecte desitjat en les escales de manera significativa, per tant podem suggerir que aquestes dues soques també són prometedores. En el cas de **Lactobacillus Paracasei Shirota** la millora en els SD es va correlacionar amb una millora significativa dels nivells de IL-6 al grup d'intervenció.

5.3 Quin és el mecanisme pel qual la suplementació amb probiòtics podria millorar la simptomatologia dels trastorns depressius?

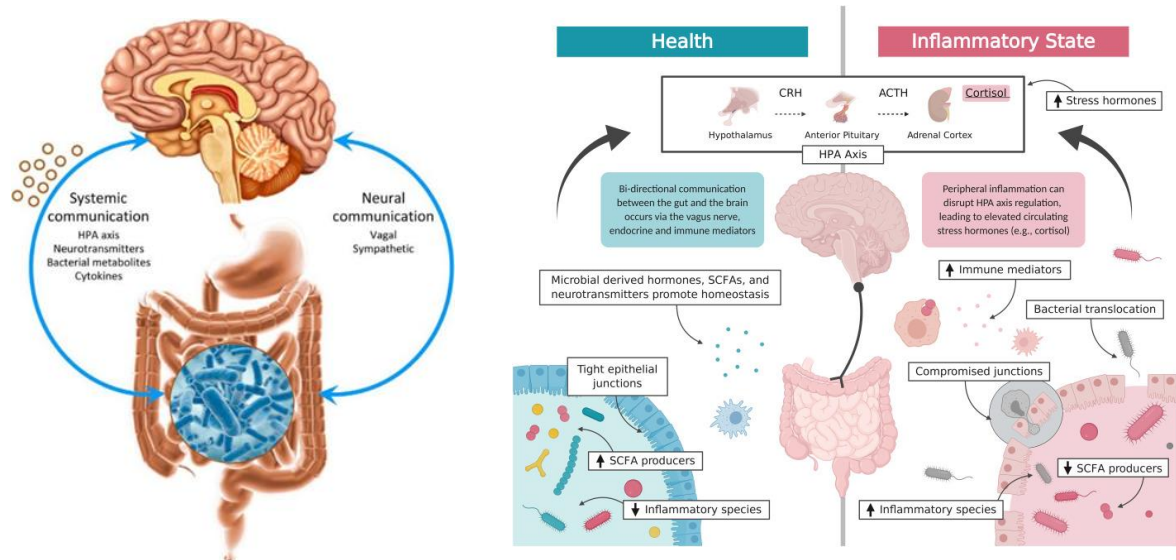
Grans esforços treballen en la línia de conèixer els mecanismes pels quals la MI està íntimament relacionada amb el cervell i el comportament humà.

Amb la millora de la tecnologia, en especial en la seqüenciació i en el maneig de gran quantitat de dades, cada vegada la ciència està més a prop d'explicar com funciona

exactament, tot i amb això, encara queden molts interrogants sobre la taula. Iniciatives com el Human Microbiome Project (55) o MetaHIT (56) pretenen buscar respostes obrint noves línies d'investigació i recerca.

Existeix evidència suficient per afirmar que les rutes de comunicació involucrades inclouen al sistema immunològic (57) (58), el metaboloma, els neurotransmissors (59) i l'activitat del nervi vago (60). [Figura 5. Rutes de comunicació i estat inflamatori.](#)

Figura 5 Rutes de comunicació i estat inflamatori



HPA: eix hipotalàmic-pituitari-suprarrenal, CRH: hormona alliberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotròpica, SCFA: àcids grassos de cadena curta.

Font: Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2021 Feb;83:101943.

En condicions fisiològiques, l'intestí és capaç de transmetre senyals a nivell sistèmic mitjançant l'activació de cèl·lules enteroendocrines, responsables de la secreció de diverses hormones circulants com la serotonina, hormona sintetitzada en quasi la seva totalitat a l'intestí. La modificació de la microbiota intestinal, la disminució de les soques *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* i l'augment de les espècies de *Bacteroides* i *Prevotella*, pot conduir a una reducció en la formació per part d'aquestes bacteries d'àcids grassos de cadena curta (SCFA), com l'acetat, el propionat o el butirat. Per altra part la presència de lipopolisacàrids (LPS), elements de la membrana de bacteries patògenes que activen als monòcits i macròfags circulants estimulen la secreció de citocines proinflamatòries com TNF- α , IL-1 i IL-6 (61). La permeabilitat intestinal perd la seva funcionalitat, es torna més porosa i elements que no haurien de travessar la barrera intestinal, com els LPS, ho fan, passant al torrent circulatori i propiciant un estat d'inflamació mantinguda amb l'elevació de les citocines proinflamatòries esmentades i les hormones de l'estrès com el cortisol (14).

Els estudis en humans actuals han estat precedits d'estudis en ratolins principalment, on es possible controlar l'alimentació, l'exposició a l'estrès i altres variables com la genètica. El fet que la seva vida útil sigui curta permet als investigadors monitoritzar que els passa al llarg de la seva vida.

L'augment de les citocines proinflamatòries, TNF- α , IL6 i IL 1b, es observat en la depressió (62). en la nostra revisió trobem que aquestes disminueixen amb la presa de *Lactobacillus Adolescentis* NK98 (40), *Lactobacillus Paracasei* Shirota (41) i *Lactobacillus Reuteri* NK33 (40).

Sense deixar a les citoquines proinflamàtores i en relació amb el triptòfan (TRP) trobem que aquest no només és el precursor de la serotonina sinó que també es degrada en diferents compostos neuroactius, inclòs l'àcid quinurènic i altres (69). La síntesis d'aquests metabòlits està estimulada per la presència de citoquines proinflamàtores, l'anomèndia via de la quinurenina i molt estretament relacionada amb el sistema immunològic. La presència alta de citoquines proinflamàtores i cortisol activa aquesta via, deixant menys quantitat de TRP disponible per a la síntesis de serotonina. En l'estudi de Rudzki L. et al (38) aprofunditzen en aquesta via en avaluar l'efecte de *Lactobacillus Plantarum* 299v sobre els nivells d'aquests marcadors, trobant una disminució de la concentració de KYN i correlacionat amb una millora de les funcions cognitives.

Un altre marcador que sembla ser estaria relacionat amb l'efecte dels probiòtics en la millora dels SD és el BDNF, neurotrofina implicada en la remodelació estructural, la plasticitat neuronal i la reestructuració sinàptica. En individus deprimits existeix dèficit funcional hipocampal que es manifesta amb incapacitat de regular l'eix hipotalàmic-hipòfisi-adrenal i que està relacionat amb nivells baixos de l'expressió de BDNF (63). En la present revisió aquest paràmetre es mesura en un estudi (43), observant una augment del seu nivell amb una correlació de milloria en les puntuacions de les escales, la intervenció es va fer amb *Bifidobacterium Longum* R0175 i *Lactobacillus Helveticus* R0052 administrat durant 8 setmanes. Aquesta combinació ja havia mostrat efectes positius en individus sans amb ansietat i depressió subclínica (49).

5.4 Limitacions

Tot i que tots els estudis compleixen els criteris d'inclusió i exclusió citats destaco que una de les limitacions d'aquesta revisió és que inclou un número baix de bases de dades consultades. Hauria estat correcte consultar altres com Embase, PsychINFO o Medline (Ovid) ja que revisions similars han emprat també aquestes bases de dades.

Una altra limitació és que tampoc s'ha fet servir cap eina per a la valoració de la qualitat dels estudis i per tant no s'han tingut en compte els possibles biaixos en especial en la valoració de la metodologia, el tamany de les mostres o l'anàlisi de les dades.

6. Aplicabilitat i noves línies de recerca

Existeix suficient evidència sobre la comunicació bidireccional entre el tub digestiu i el sistema nerviós i que la microbiota de l'hosta té gran impacte en la seva modulació, tot regulant la permeabilitat intestinal, la disponibilitat de triptòfan, la generació de neurotransmissors o mediadors inflamatoris entre d'altres. Alhora, dietes saludables i intervencions nutricionals específiques, incloent-hi l'augment de la fibra dietètica i el consum de probiòtics i prebiòtics, podrien ser valuoses per a la restauració d'una microbiota amb més diversitat i amb capacitat per prevenir les malalties mentals (23) (61).

Tanmateix, la Dieta Mediterrània ha demostrat sobradament els efectes beneficiosos sobre la salut de l'individu. En un recent estudi, dins del marc de l'estudi PREDIMED-Plus (57) evidència que també contribueix a una millora en la composició de la MI amb una reducció dels gèneres microbians nocius com *Haemophilus*, *Ruminiclostridium* 5 o *Butyrivibrio* així com un augment dels gèneres beneficiosos com *Ruminococcaceae* o *Coprobacter*. Les millores en altres marcadors com el pes o el perfil lipídic podrien associar-se a les bacteries productores de SCFA.

La mateixa línia s'observa a les conclusions del projecte europeu My New Gut, una iniciativa centrada en promoure la salut mitjançant la comprensió de la MI i on una de les recomanacions dietètiques és l'augment del consum de fibra (prebiòtics) i el consum de peix (àcid gras omega 3 i vitamines del grup B) (64).

Ara bé, aquest grau de coneixement no s'ha aplicat a la pràctica en el maneig de certes malalties i en concret en el de la depressió que és el tema que ens ocupa. Sembla com si els avenços en el coneixement de la microbiota no s'hagin aplicat a la pràctica clínica, a les consultes clíniques amb els pacients. Sembla com si el món de la medicina, o la psiquiatria més concretament, no acabés de donar el pas per tal de fer arribar aquests coneixements a la població i en especial a la població diana. Se'ns dubte, les limitacions dels estudis que limiten la potència dels resultats poden ser un motiu principal, la multitud de soques, el desconeixement sobre la dosi o el temps en poden ser altres.

Si fem una cerca de les guies de pràctica clínica per al maneig dels trastorns depressius publicades al nostre país, trobem que en cap d'elles la intervenció sobre la microbiota és contemplada com una eina més d'intervenció (65) (66), tot i estar dissenyades per equips multidisciplinaris (metges de família, infermeres, psicòlegs i psiquiatres). En aquests, tampoc es fa esment de la necessitat de dur una dieta equilibrada o concretament d'una Dieta Mediterrània, és a dir obvien el potencial de la intervenció dietètica.

Únicament un document de treball, dins de l'estudi PsiCoDep (67), ha publicat un programa de sessions grupals psicoeducatives, liderades per infermeres, on sí apareix la Dieta Mediterrània. Aquesta s'inclou per a l'abordatge d'un dels objectius del programa i fa referència a la consecució d'un estil de vida saludable i l'adquisició de conductes que afavoreixin la salut (alimentació, activitat física, descans, etc.). En cap punt del document es parla específicament de la microbiota o del potencial efecte dels prebiòtics o probiòtics inclosos en els aliments, tampoc dels psicobiòtics.

Al 2018 es publica la primera llista d'aliments rics en un total de 12 nutrients que sí compleixen el criteri d'haver presentat evidència científica sobre l'efecte beneficiós en la depressió i per tant es consideren nutrients antidepressius. Aquests són: folats, ferro, àcid gras omega 3 (EPA, DHA), magnesi, potassi, seleni, tiamina, vitamina A, vitamina B6 i B12, vitamina C i zinc (68).

Atès l'exposat, proposo com a **intervenció** incloure dins les guies de maneig de la depressió, dirigides als professionals de la salut publicades al nostre país, un capítol dedicat a la importància de la dieta en la composició i funcionalitat de la microbiota. Els ítems del capítol serien:

- Microbiota, conducta i salut mental.
- Estil de vida i depressió.
- Inflamació i dieta. Nutrients antidepressius.
- Probiòtics i el seu paper en la depressió.

En l'annex d'aquesta guia inclouria una infografia que serviria de suport en consulta per explicar i entregar al pacient. [Figura 6. Infografia microbiota i depressió.](#)

Figura 6. Infografia microbiota i depressió.



Respecte a **noves línies de recerca** i per tal d'aprofundir en el potencial efecte beneficiós dels probiòtics, és d'obligat suggerir més assajos clínics amb aquelles soques que han mostrat, en aquesta revisió, major efecte.

Objectiu:

Ampliar els resultats obtinguts amb les soques que han suggerit millora en els SD.

Aprofundir en el coneixement de biomarcadors vàlids per al monitoratge de la depressió.

Metodologia

Assaig clínic aleatoritzat a doble cec en adults amb TDM, homes i dones, diagnosticats amb el criteri de DSM-IV i M.I.N.I. i sense la presa de medicació antidepressiva.

Durant l'estudi els individus seran assignats aleatòriament en dos grups, el grup amb probiòtic i el grup amb placebo. Ambdós grups tindran característiques similars.

El tamany de la mostra serà aquell que ens permeti obtenir resultats potents i que alhora tingui en compte la pèrdua d'individus per abandonó o no resposta.

El probiòtic administrat serà un o combinació de 2 o 3 que en la present revisió ha mostrat efectes positius:

- La combinació de les soques *Lactobacillus Helveticus R0052* i *Bifidobacterium Longum*
- La combinació de *Bifidobacterium Adolescentis NK98* i *Lactobacillus Reuteri NK33*.
- La combinació de 3 probiòtics amb *Bifidobacterium Bifidum*, *Lactobacillus Acidophilus* i *Lactobacillus Casei*.
- *Lactobacillus Plantarum HEAL9*.
- *Lactobacillus Plantarum 299v*.
- *Lactobacillus Paracasei Shirota*.
- *Bifidobacterium Breve CCFM1025*.

Els paràmetres a mesurar durant el temps d'estudi podrien ser aquests:

- Escales BDI i HAMD
- Biomarcadors: IL-6, IL-1b, TNF- α , cortisol, CRP, BDNF, en sang.
- Composició bacteriana, diversitat alfa i beta, en femta.
- Dades de neuroimatge per ressonància magnètica cerebral per tal de valorar canvis neurofisiològics funcionals i estructurals (només a l'inici i al final de la intervenció).

El temps d'estudi serà de 16 setmanes i es faran controls dels paràmetres citats a les 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 i 16 setmanes.

Els individus seguiran la mateixa dieta 3 setmanes abans de la presa del probiòtic o placebo i durant tota la intervenció. La dieta a seguir serà una Dieta Mediterrània, amb menús prèviament establerts, sense alcohol.

Serà motiu d'exclusió de l'assaig la pressa d'antibiòtics, antiinflamatoris, preparats amb prebiòtics o probiòtics, hipèric o fàrmac antidepressiu.

Resultats esperats

S'espera poder replicar les troballes en els estudis predecessors, demostrar que els probiòtics avaluats poden ser efectius per millorar els SD i determinar quins biomarcadors poden ser objecte d'estudi per al correcte monitoratge.

Conclusions

Les troballes han de permetre sumar coneixements al cos d'investigació sobre les eines de tractament de les malalties mentals

7. Conclusions

Arribats en aquest punt, ja sabem de la connexió existent entre l'intestí i el cervell i en que la microbiota humana està implicada en la modulació de diferents vies de comunicació immunitàries, endocrines i metabòliques.

L'alteració en l'equilibri d'aquesta connexió, encara en part desconegut, però amb cada vegada més llum, condueix a comportaments i respostes que indueixen a un estat proinflamatori i proposat com a causalitat en malalties mentals i en concret amb la depressió que és el tema que ens ocupa. La disminució en les puntuacions de les escales que mesuren els SD, la disminució en els nivells de marcadors inflamatoris, la millora en el BDNF, la millora del perfil glucèmic o la major disponibilitat de TRP són troballes que han estat observades en els estudis de la present revisió i que han d'encoratjar als investigadors a aprofundir en el potencial efecte beneficiós dels probiòtics, tant en la malaltia mental com en d'altres afeccions com les MII.

La microbiota saludable i per tant la recuperació d'aquest equilibri malmès, pot veure's beneficiat per intervencions nutricionals amb aliments que contenen nutrients antidepressius de manera intrínseca, la Dieta Mediterrània n'és un clar exemple amb la ingesta de cereals, fruites, verdures i proteïnes de qualitat. Ara bé, les formulacions amb probiòtics, preparacions en pols, en comprimits o amb preparacions làcties poden ser una altra eina d'abordatge de la depressió.

Calen més estudis, a gran escala, amb més individus i superant les limitacions que detallen alguns dels estudis de la nostra revisió, per tal d'augmentar el grau de coneixement i aplicabilitat de cadascun dels probiòtics prometedors. Cal conèixer la soca, la dosi, el temps d'intervenció, la població diana i sobretot el mecanisme causal pel qual aquell probiòtic o combinació de varis provoquen el seu efecte. De ben segur els probiòtics formaran part del tractament de la depressió en un futur, esperem proper, però cal encara conèixer com actuen exactament i reproduir-ne els efectes trobats amb poblacions més grans.

8. Bibliografía

- (1) Global Health Data Exchange. GBD Results Tool | GHDx [Internet]. Healthdata.org. 2019. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- (2) Organización Mundial de la Salud (OMS). Plan de acción sobre salud mental 2013-2020. ISBN 978 92 4 350602 9. [Internet]. Ginebra: OMS; 2013 [consultat 9 Nov. de 2021]. Disponible a: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029_spa.pdf
- (3) Depresión y otros trastornos mentales comunes Estimaciones sanitarias mundiales [Internet]. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34006/PAHONMH17005-spa.pdf>
- (4) Ruiz-Rodríguez P, Cano-Vindel A, Muñoz Navarro R, Medrano L, Moriana JA, Buiza Aguado C, et al. Impacto económico y carga de los trastornos mentales comunes en España: una revisión sistemática y crítica. *Ansiedad y Estrés*. 2017 Jul;23(2-3):118–23.
- (5) Pezo Silva MC, Costa Stefanelli M, Komura Hoga LA. La familia conviviendo con la depresión: de la incomprensión inicial a la búsqueda de ayuda. *Index de Enfermería*. 2004 Mar;13(47).
- (6) Cape J, Whittington C, Bower P. What is the role of consultation–liaison psychiatry in the management of depression in primary care? A systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 2010 May;32(3):246–54.
- (7) Bourne R. Antisocial Personality Disorder: The NICE Guideline on Treatment, Management and Prevention. By National Collaborating Centre for Mental Health. British Psychological Society & Royal College of Psychiatrists. 2010. £35.00 (pb). 360pp. ISBN: 9781854334787. *British Journal of Psychiatry*. 2010 Oct;197(4):337–7.
- (8) semFYC - Medicina familiar y comunitaria. Medicina resolutiva. [Internet]. semFYC. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2018/07/Monografia-Multidisciplinar-Depresi%C3%B3n-Julio-2018.pdf>
- (9) Knudsen, JK y col. Variaciones de la microbiota intestinal en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática. *Cerebro y comportamiento* 2021, vol. 11,7
- (10) Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Jul 1];20(9):509–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491414000811>
- (11) Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiers MP, Boekhorst J, Timmerman HM, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PloS One* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 22];12(9):e0183509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863139/>
- (12) Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, et al. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota. *Rev neurol (Ed impr)* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 26];S109–14. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-171900?lang=en>
- (13) Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, et al. New Insights in Anorexia Nervosa. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2016 Jun 29 [cited 2020 Jan 19];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4925664/>

- (14) Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2021 Feb;83:101943
- (16) Feng Q, Chen W-D, Wang Y-D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2018 Feb 21 [cited 2019 Mar 16];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00151/full>
- (17) Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 Feb 10;8(3):238–52.
- (18) Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Jun 20;18(6):1310.
- (19) Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann A-C, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2019 Feb 11;10.
- (20) Conlon M, Bird A. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*. 2014 Dec 24;7(1):17–44.
- (21) Moles L, Otaegui D. The Impact of Diet on Microbiota Evolution and Human Health. Is Diet an Adequate Tool for Microbiota Modulation? *Nutrients*. 2020 Jun 2;12(6):1654.
- (22) Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2021 May;
- (23) Álvarez Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A, Álvarez Calatayud G, Guarner F, et al. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 22];35(SPE6):11–5. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004#:~:text=La%20dieta%20puede%20alterar%20el
- (24) Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*. 2013 Nov;74(10):720–6.
- (25) García-Alanís M, Quiroz-Casian L, Castañeda-González H, Arguelles-Castro P, Toapanta-Yanchapaxi L, Chiquete-Anaya E, et al. Prevalence of mental disorder and impact on quality of life in inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021 Mar;44(3):206–13.
- (26) Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2016 Jun 1;21(6):786–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp201644>
- (27) Dawe JP, McCowan LME, Wilson J, Okesene-Gafa KAM, Serlachius AS. Probiotics and Maternal Mental Health: A Randomised Controlled Trial among Pregnant Women with Obesity. *Scientific Reports* [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2021 Dec 29];10:1291. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987087/>
- (28) Otaka M, Kikuchi-Hayakawa H, Ogura J, Ishikawa H, Yomogida Y, Ota M, et al. Effect of *Lacticaseibacillus paracasei* Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. *Microorganisms*. 2021 May 10;9(5):1026.

- (29) Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, Picciotto R, Pedemonte A, Castagnaro R, et al. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression. The Primary Care Companion For CNS Disorders. 2020 Jun 25;22(4).
- (30) Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, et al. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. Scientific Reports [Internet]. 2020 Aug 24 [cited 2021 Jan 24];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445748/>
- (31) Wilmes L, Collins JM, O’Riordan KJ, O’Mahony SM, Cryan JF, Clarke G. Of bowels, brain and behavior: A role for the gut microbiota in psychiatric comorbidities in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology & Motility. 2021 Feb 13;33(3).
- (32) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2021;74(9):790–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- (33) Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2016 Mar;32(3):315–20.
- (34) Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. Nutrients [Internet]. 2020 Nov 8 [cited 2021 Feb 3];12(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7695208/>
- (35) Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2017 Jan 10;51(8):810–21.
- (36) Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. Journal of Affective Disorders. 2019 Jun;253:317–26.
- (37) 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 Apr;38(2):522–8.
- (38) 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;100:213–22.
- (39) Reiter A, Bengesser SA, Hauschild A-C, Birkl-Töglhofer A-M, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. Nutrients [Internet]. 2020 Sep 1;12(9):2575. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2575/htm>
- (40) Lee HJ, Hong JK, Kim J-K, Kim D-H, Jang SW, Han S-W, et al. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 2021 Jul 30;13(8):2660.

- (41) Zhang X, Chen S, Zhang M, Ren F, Ren Y, Li Y, et al. Effects of Fermented Milk Containing *Lactobacillus paracasei* Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Jun 29;13(7):2238.
- (42) Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2022 Feb 1;100:233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34875345/>
- (43) Heidarzadeh-Rad N, Gökmen-Özel H, Kazemi A, Almasi N, Djafarian K. Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. 2020 Sep 30;26(4):486–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547201/>
- (44) Pirbaglou M, Katz J, de Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. La suplementación con probióticos puede afectar positivamente la ansiedad y los síntomas depresivos: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. *Nutr Res*. 2016 Sep;36(9):889-898. doi: 10.1016/j.nutres.2016.06.009. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27632908
- (45) Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review [published correction appears in *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Mar 7;16:18]. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:14. Published 2017 Feb 20. doi:10.1186/s12991-017-0138-2)
- (46) Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014; 34(46):15490–15496. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.
- (47) Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1155–62.
- (48) Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, et al. Possible association of *bifidobacterium* and *lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;202:254–7.
- (49) Messaoudi M, Violle N, Bisson J-F, et al. (2011) Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2: 256–261.
- (50) Jang H-M, Lee K-E, Kim D-H. The Preventive and Curative Effects of *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 on Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression and Colitis in Mice. *Nutrients* [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2020 Nov 6];11(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521032/>
- (51) Lin YP, Thibodeaux CH, Peña JA, Ferry GD, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008 Aug;14(8):1068–83).
- (52) Lazou Ahrén, I., Berggren, A., Teixeira, C. et al. Evaluación de la eficacia de *Lactobacillus plantarum* HEAL9 y *Lactobacillus paracasei* 8700:2 en aspectos de las infecciones por resfriado común en niños que asisten a guarderías: un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Eur J Nutr* 59, 409–417 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02137-8>).

- (53) Pavlović A, Agić A, Đorđević V, Dugalić P. The efficiency of use of probiotic monoculture *Lactobacillus plantarum* 299v/LV299v in maintaining the health of digestive system. *Zdravstvena zaštita*. 2017;46(4):54–61.
- (54) Ducrotté P. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2012;18(30):4012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419998/>.
- (55) Methé BA, Nelson KE, Pop M, et al. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215–21.3.
- (56) Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65
- (57) Muralidharan J, Moreno-Indias I, Bulló M, Lopez JV, Corella D, Castañer O, et al. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 May 21.
- (58) Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009 May;9(5):313–23.
- (59) Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013 May;36(5):305–12.
- (60) Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*. 2019 Mar;101(6):998–1002.
- (61) Godos, J.; Currenti, W.; Angelino, D.; Mena, P.; Castellano, S.; Caraci, F.; Galvano, F.; Del Río, D.; Ferri, R.; Grosso, G. Dieta y salud mental: Revisión de las actualizaciones recientes sobre mecanismos moleculares. *Antioxidantes* 2020, 9, 346. <https://doi.org/10.3390/antiox9040346>.
- (62) Miller AH, Maletic V, Raison CL. La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor. *Psiquiatría Biológica*. 2010 Apr;17(2):71–80.
- (63) Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):598–607.
- (64) Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C, et al. Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clin Nutr* 2019;38:1995–2001.
- (65) Adaptació al model sanitari català de la guia de pràctica clínica sobre el maneig de la depressió major en l'adult. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Pla director de salut mental i addiccions. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
- (66) Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2006/06.
- (67) Grup de treball del Programa de sessions grupals psicoeducatives per a l'estudi sobre l'efectivitat d'una intervenció grupal psicoeducativa realitzada per infermeres d'atenció

primària en pacients amb depressió i comorbiditat física (Estudi PsiCoDep). PI16/01272 i PERIS SLT002/17/00096.

(68) LaChance LR, Ramsey D. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 20;8(3):97–104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147775/>

(69) Stone TW, Darlington LG. The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2013 Jun 21;169(6):1211–27.

(70) Wallace Caroline JK, Foster Jane A, Soares Claudio N, Milev Roumen V. The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*. 2019 Feb 13;3(3):1–9.