

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA



**Universidad
Norbert Wiener**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DEL USO DE PROBIÓTICOS EN EL MANEJO
DEL ESTRÉS Y LA DEPRESIÓN EN ADULTOS.**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN
NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

EDWARD JOSEHP URIARTE SÁNCHEZ

ASESORA

DRA. ANDREA LISBET BOHORQUEZ MEDINA

LIMA, 2022

DEDICATORIA

A mi hijo por ser siempre inspiración para cada paso que doy en la vida y a mis padres, por ser quienes apoyaron a lo largo de mi formación para alcanzar mis metas profesionales.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su amor incondicional que perdura por siempre.

A la docente y asesora, por su paciencia y guía cuando lo necesitaba.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por la oportunidad de pertenecer a su casa de estudios.

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

RESUMEN	8
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO.....	16
1.1 Tipo de investigación.....	16
1.2 Metodología.....	16
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	18
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta.....	18
1.5 Metodología de Búsqueda de Información	19
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	24
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	26
2.1 Artículo para revisión.....	26
2.2 Comentario Crítico	35
2.3 Importancia de los resultados.....	38
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación	38
2.5 Respuesta a la pregunta	39
RECOMENDACIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS.....	44

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos.....	17
Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos ..	17
Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS.....	18
Tabla 4. Elección de las palabras clave	19
Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos	20
Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica	21

RESUMEN

Los probióticos son microorganismos vivos que cumplen la función de brindar beneficios para la salud cuando se consumen o se aplican al cuerpo. Se pueden encontrar en el yogur y otros alimentos fermentados, suplementos dietéticos y productos de belleza. Los probióticos están hechos de buenas bacterias y/o levaduras vivas que viven naturalmente en el organismo de la persona. Las bacterias buenas ayudan a eliminar las bacterias malas adicionales, devolviendo el equilibrio. Los suplementos probióticos son una forma de agregar buenas bacterias al organismo.

La depresión (trastorno depresivo mayor) es una patología muy frecuente en el mundo moderno, que impacta de forma negativa en el pensar, sentir y actuar de las personas. La depresión lleva al individuo a sensaciones de decaimiento e infelicidad que lo vuelven indiferente al desarrollo de actividades que antes disfrutaba. Un trastorno depresivo mayor, si es de carácter crónico y recurrente, podría causar al que lo padece, otros problemas, no sólo de índole emocional sino también físicos, llevando incluso a impactar en la vida cotidiana y laboral de la persona.

Esta revisión crítica tiene como objetivo comprender y analizar los efectos de los probióticos sobre la depresión, el cual es uno de los principales trastornos que conduce a una discapacidad en personas de todo el mundo.

La revisión bibliográfica señala que las farmacoterapias convencionales suelen tener una mala respuesta por parte del paciente o producen efectos secundarios adversos. En este contexto, recientes investigaciones han demostrado una significativa comunicación de tipo bidireccional denominada eje intestino-cerebro. De esta forma, las evidencias encontradas en los estudios demuestran una relación entre la alteración del microbioma entérico y los trastornos psiquiátricos, lo que permitiría profundizar los estudios con el objetivo de proponer terapias alternativas.

La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto del uso de probióticos en el manejo del estrés y la depresión en adultos? Para lo cual se utilizó la metodología CASPE. La

búsqueda de información se realizó en PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, y EMBASE encontrando 150 artículos, siendo seleccionados 21 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como “Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota”, el cual posee un nivel de evidencia I y Grado de Recomendación I, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que el uso de probióticos para aliviar los síntomas depresivos es prometedor, principalmente debido a su potencial efecto antiinflamatorio, pero se necesitan ensayos clínicos aleatorizados doble ciego adicionales y estudios más rigurosos para respaldar tales conclusiones.

Palabras clave: Depresión, Ansiedad, Probióticos, Microbiota.

ABSTRACT

Probiotics are live microorganisms that perform the function of providing health benefits when consumed or applied to the body. They can be found in yogurt and other fermented foods, dietary supplements, and beauty products. Probiotics are made from live good bacteria and/or yeasts that live naturally in a person's body. The good bacteria help eliminate additional bad bacteria, bringing balance back. Probiotic supplements are a way to add good bacteria to the body.

Depression (major depressive disorder) is a very common pathology in the modern world, which has a negative impact on people's thinking, feeling and acting. Depression leads the individual to feelings of decay and unhappiness that make him indifferent to the development of activities that he previously enjoyed. A major depressive disorder, if it is chronic and recurrent, could cause the sufferer other problems, not only emotional but also physical, even leading to an impact on the person's daily and work life.

This critical review aims to understand and analyze the effects of probiotics on depression, which is one of the main disorders leading to disability in people all over the world.

The literature review indicates that conventional pharmacotherapies usually have a poor response by the patient or produce adverse side effects. In this context, recent research has shown a significant bidirectional type of communication called the gut-brain axis. In this way, the evidence found in the studies demonstrates a relationship between the alteration of the enteric microbiome and psychiatric disorders, which would allow further studies with the aim of proposing alternative therapies.

The clinical question was: What is the effect of the use of probiotics in managing stress and depression in adults? For which the CASPE methodology was used. The information search was carried out in PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, finding 150 articles, 21 being selected that have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Randomized Clinical Trial

entitled "Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota", which has a level of evidence I and grade of recommendation I, according to the researcher's expertise. Critical commentary led to the conclusion that the use of probiotics to relieve depressive symptoms is promising, mainly due to their potential anti-inflammatory effect, but additional double-blind randomized clinical trials and more rigorous studies are needed to support such conclusions.

Keywords: Depression, Anxiety, Probiotics, Microbiota.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de depresión y ansiedad son los males mentales más comunes en la salud humana. La depresión es la principal característica clínica del bajo estado de ánimo, la pérdida de interés, con cierta frecuencia viene acompañada de sentimientos de culpa, desesperanza, pérdida de apetito e incluso insomnio, y es uno de los principales tipos de trastornos del estado de ánimo. La ansiedad es un estado emocional donde las principales características son la tensión, la preocupación, el miedo y cambios físicos como palpitaciones, temblores, trastornos del tracto gastrointestinal, respiratorios y circulatorios sin causas objetivas obvias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la prevalencia de depresión en la población mundial llegó a un 4.4% en 2015, y la prevalencia de trastornos de ansiedad se estimó en 3.6% (WHO, 2017).

Un estudio reciente señala que en base a datos de 1 millón de participantes de 30 regiones desde 1994 hasta 2014, la prevalencia de depresión en un año fue de aproximadamente 7.2% (Lim et al., 2018). Una de cada nueve personas en todo el mundo sufrió de ansiedad en el 2012, debido a su alta prevalencia y características debilitantes, los trastornos de ansiedad ocuparon el sexto lugar entre todas las enfermedades en la población mundial (Baxter et al., 2013). La ansiedad excesiva se asocia con muchas consecuencias negativas para la salud, como un mayor riesgo de enfermedad coronaria y trastornos del sueño (Reis, 2018).

En los últimos años, los probióticos han recibido una atención cada vez mayor por sus amplias aplicaciones clínicas y sus efectos beneficiosos para la salud en

diversos trastornos clínicos, incluidas las enfermedades gastrointestinales agudas y crónicas, así como las enfermedades no gastrointestinales (Zuccotti, 2008). Diversas investigaciones mostraron que la flora intestinal juega un papel más importante del que se conoce en la regulación del estado de ánimo y que los probióticos tienen una gama más amplia de aplicaciones terapéuticas de lo que se consideró anteriormente (Desbonnet et al., 2010). Diversos estudios han demostrado que, en comparación con individuos sanos, la composición de la microbiota intestinal en pacientes con trastornos depresivos mayores muestra niveles aumentados de phyla Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria, y cantidades reducidas de Firmicutes. Los probióticos fueron superiores al placebo para aliviar la ansiedad (Jiang et al., 2015).

Los probióticos pueden afectar el estado de ánimo y la salud del huésped al regular el eje microbiano-intestino-cerebro (Kato-Kataoka, 2016). La depresión, la ansiedad y el estrés son un proceso de debilitamiento gradual de las emociones. La ansiedad es una reacción al estrés, pero la ansiedad persistente y no tratada puede conducir a enfermedades mentales más profundas como la depresión (Lew et al., 2018). El estrés generalmente no solo surge de experiencias desafiantes fisiológica o emocionalmente, también de reacciones transitorias en situaciones rápidas. Muchos estudios han encontrado una relación complicada entre la depresión humana y la ansiedad. Los datos de Australia mostraron que aproximadamente el 57% de las personas con depresión mostraron ansiedad comórbida y el 28% de los pacientes con ansiedad clínicamente significativa tenían depresión (Almeida et al., 2012). Una encuesta holandesa mostró que el 47,5% de los pacientes con

depresión mayor también cumplían los criterios de ansiedad y el 26,1% de los pacientes con ansiedad también cumplían los criterios de depresión mayor (Beekman et al., 2000).

Con una evidencia cada vez mayor del uso de probióticos que beneficia los trastornos psiquiátricos, ha proliferado el número de ensayos clínicos que están examinando su aplicación en trastornos de salud mental como la depresión, la ansiedad y el estrés. Debido a que algunos metanálisis han sostenido previamente que los probióticos no tienen un efecto significativo en adultos sanos, pocos estudios han incluido pacientes con depresión o ansiedad o personas sanas pero en condiciones de estrés (McKean, 2018).

Motivados por el aumento en el número de ensayos clínicos que examinan este tema, analizamos la eficacia de las bacterias beneficiosas sobre la depresión y la ansiedad en pacientes con diagnóstico de depresión o trastorno de ansiedad, y participantes sanos bajo estrés.

Esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición sobre la importancia de los tratamientos con probióticos en la salud de las personas, como en este caso, su uso para la mejora de la salud mental de las personas que sufren de depresión.

El objetivo fue determinar si los probióticos pueden ser utilizados como tratamiento para mejorar la salud mental de las personas que sufren de depresión. Esta investigación orienta a los profesionales de salud a conocer las intervenciones nutricionales disponibles como los tratamientos con probióticos.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes con depresión, y que buscan un tratamiento alternativo al que encuentran en la medicina convencional.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es descriptiva y básica, debido a que se realiza un proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos en fuentes secundarias, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realiza según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Dimensions, BASE, ERIC, JURN, iSEEK

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Scopus, Science Direct, Pubmed, y Embase

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
A II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B III	Estudios experimental prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios Experimentales prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Adultos con estrés y/o depresión
SITUACIÓN CLÍNICA	Uso de probióticos
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es el efecto del uso de probióticos en el manejo del estrés y la depresión en adultos? 	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de un tratamiento alternativo contra la depresión, a través de la ingesta de probióticos. La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema de conocer con mayor detalle si la ingestión de la cepa probiótica, *Lactobacillus (L.) plantarum* P-8, durante 12 semanas tiene un impacto positivo para reducir el nivel de estrés y la ansiedad de los adultos estresados

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensions.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Scopus, Science Direct, Pubmed y Embase.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SIMILARES
Estrés	"Stress, Psychological"[Mesh] Early life stress	Estresse precoce	"Estrés inicial" "Psychological Stresses" "Life Stress" "Life Stresses" "Psychologic Stress" "Psychological Stressor" "Psychological Stressors" "Psychological Stress"
Ansiedad	"Anxiety Disorder"[Mesh]	Ansiedade	"Anxiety Disorder" "Anxiety Neuroses" "Neurotic Anxiety State" "Neurotic Anxiety States" "States, Neurotic Anxiety"
Probióticos	"Probiotics"[Mesh] "Synbiotics"[Mesh]	Probioticos	"Probiotics" "Synbiotics"

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	19/10/2021	('psychological stresses':ab,ti OR 'life stress':ab,ti OR	63	6
Science direct	20/10/2021	'life stresses':ab,ti OR 'psychologic stress':ab,ti OR 'psychological stressor':ab,ti OR 'psychological stressors':ab,ti OR	12	2
Scopus	10/11/2021	'mental stress':ab,ti OR 'anxiety disorder':ab,ti OR anxiety:ab,ti) AND ('probiotic agent':ti OR probiotics:ti OR probiotic:ti OR lactobacillus:ti) AND ([systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2017-2022]/py	87	5
Embase	10/11/2021		94	3
TOTAL			256	16

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Sun et al. (2021)	“Alleviation of Anxiety/Depressive-Like Behaviors and Improvement of Cognitive Functions by Lactobacillus plantarum WLPL04 in Chronically Stressed Mice”	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. Volume 2021, Article ID 6613903, 11 pages.	https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2021/6613903/	Inglés	Búsqueda electrónica
Wu et al. (2021)	“Effect of adzuki bean sprout fermented milk enriched in γ -aminobutyric acid on mild depression in a mouse model”	American Dairy Science Association. 2021. 104:78–91	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162095/	Inglés	Búsqueda electrónica
Ma et al. (2021)	“Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota”	ELSEVIER. Neurobiology of Stress 14 (2021) 100294	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352289521000023	Inglés	Búsqueda electrónica
Tian et al. (2021)	“An in vitro screening method for probiotics with antidepressant-like effect using the enterochromaffin cell model”	The Royal Society of Chemistry. Food Funct., 2021, 12, 646.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404580/	Inglés	Búsqueda electrónica
Suneson et al. (2021)	“Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions”	International Journal of Molecular Sciences. 2021, 22, 1640.	https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1640	Inglés	Búsqueda electrónica

Patrick et al. (2021)	“Ingestion of probiotic (Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum) alters intestinal microbial structure and behavioral expression following social defeat stress”	Scientific Reports. (2021) 11:3763	https://www.nature.com/articles/s41598-021-83284-z	Inglés	Búsqueda electrónica
Browne et al. (2021)	“Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial”	Scientific Reports (2021) 11:3051	https://www.nature.com/articles/s41598-021-81204-9	Inglés	Búsqueda electrónica
Nikolova et al. (2021)	“Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment”	Journal of Clinical Medicine 2021, 10, 647.	https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/647	Inglés	Búsqueda electrónica
Tian et al. (2021)	“Unraveling the Microbial Mechanisms Underlying the Psychobiotic Potential of a Bifidobacterium breve Strain”	Molecular Nutrition Food Research 2021, 65, 2000704	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.202000704	Inglés	Búsqueda electrónica
Tremblay et al. (2021)	“The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders”	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry .8 de marzo de 2021; 105: 110142	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584620304589?via%3Dihub	Inglés	Búsqueda electrónica
Ligezka et al. (2020)	“A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders”.	Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. May, 2020.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584620305030?via%3Dihub	Inglés	Búsqueda electrónica

Lee et al. (2021)	“Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial”	Nutrients 2021, 13, 2660	https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2660	Inglés	Búsqueda electrónica
Izuno et al. (2021)	“Role of Gut Microbiota in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders: Evidence from Neuroimaging Studies”	Annals of Nutrition and Metabolism 2021;77(suppl 2):4–10	https://www.karger.com/Article/Abstract/517420	Inglés	Búsqueda electrónica
Karen et al. (2021)	“Lactobacillus paracasei Supplementation Prevents Early Life Stress-Induced Anxiety and Depressive-Like Behavior in Maternal Separation Model- Possible Involvement of Microbiota-Gut-Brain Axis in Differential Regulation of MicroRNA124a/132 and Glutamate Receptors”	Frontiers in Neuroscience Frontiers in Neuroscience. August 2021. Volume 15. Article 719933	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.719933/full	Inglés	Búsqueda electrónica
Ghannoum et al. (2021)	“A Microbiome-Driven Approach to Combating Depression During the COVID-19 Pandemic”	Frontiers in Nutrition August 2021. Volume 8. Article 672390	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.672390/full	Inglés	Búsqueda electrónica
Snigdha et al. (2021)	“Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan”	Pharmacology & Therapeutics. 2021	doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107978	Inglés	Búsqueda electrónica

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Alleviation of Anxiety/Depressive-Like Behaviors and Improvement of Cognitive Functions by Lactobacillus plantarum WLPL04 in Chronically Stressed Mice”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	C III	FUERTE
“Effect of adzuki bean sprout fermented milk enriched in γ -aminobutyric acid on mild depression in a mouse model”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	C III	FUERTE
“Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota” *	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	CASPE	A I	FUERTE
“An in vitro screening method for probiotics with antidepressant-like effect using the enterochromaffin cell model”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	C III	FUERTE
“Inflammatory Depression— Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions”	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPE	B II	FUERTE

“Ingestion of probiotic (Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum) alters intestinal microbial structure and behavioral expression following social defeat stress”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	B III	FUERTE
“Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial”	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	CASPE	A I	FUERTE
“Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment”	METAANÁLISIS	CASPE	A I	FUERTE
“Unraveling the Microbial Mechanisms Underlying the Psychobiotic Potential of a Bifidobacterium breve Strain”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	C III	FUERTE
“The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	C III	FUERTE
“A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders”.	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPE	B II	FUERTE
“Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial”	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO	CASPE	A I	FUERTE
“Role of Gut Microbiota in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders: Evidence from Neuroimaging Studies”	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPE	B II	FUERTE

“Lactobacillus paracasei Supplementation Prevents Early Life Stress-Induced Anxiety and Depressive-Like Behavior in Maternal Separation Model-Possible Involvement of Microbiota-Gut-Brain Axis in Differential Regulation of MicroRNA124a/132 and Glutamate Receptors”	ESTUDIO EXPERIMENTAL PROSPECTIVO DE COHORTE	CASPE	C III	FUERTE
“A Microbiome-Driven Approach to Combating Depression During the COVID-19 Pandemic”	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPE	B II	FUERTE
“Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan”	REVISIÓN SISTEMÁTICA	CASPE	B II	FUERTE

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota.
- b) **Revisor:** Edward Josehp Uriarte Sánchez
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** edward_0809l@hotmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

“Ma et al. (2021). Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota ELSEVIER. Neurobiology of Stress 14 (2021) 100294.

Recuperado el 15/12/2021 de:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352289521000023>

f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

El estrés es una parte siempre presente de la vida diaria humana en la actualidad, y puede causar ansiedad en muchas personas e incluso puede derivar en depresión en muchos casos, y agravar la situación mental del individuo. En este sentido citando a Eker (2018) se señala que la depresión afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, lo que representa casi 800 mil muertes por suicidio al año, lo que significa un gran problema de alcance global.

En este sentido, se señala que diversos estudios recientes vienen asociando el riesgo de estrés y depresión con el nivel de microbiota intestinal, ya que representa un reservorio de genomas colectivos que alberga al menos 100 veces más genes que el genoma humano. Por lo que se sostiene que la evolución conjunta del genoma humano y el microbioma intestinal dio como resultado interacciones bidireccionales complejas entre el intestino, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central, dando lugar a una compleja dinámica e interacción. Ahora se entiende que la microbiota intestinal participa de manera muy activa no solo en la síntesis sino también en la liberación de diversas hormonas y neurotransmisores relacionados con el eje intestino-cerebro, que luego permitan la modulación de la función cerebral. Se conoce además que las alteraciones

gastrointestinales influyen en las condiciones mentales de la persona, como el estrés, la ansiedad, la depresión, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Por lo que se debe analizar con mayor profundidad esta relación.

Los psicobióticos se definen como microorganismos vivos (probióticos) que benefician la salud mental de la persona mediante las interacciones con bacterias intestinales comensales cuando se administran en cantidades adecuadas. Hay que resaltar que este concepto se ha ampliado aún más para abarcar los prebióticos que estimulan el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas para el organismo de la persona. Por ello, debido a que los probióticos tienen la función de modular las comunidades microbianas del intestino del huésped y su síntesis y liberación de ciertos compuestos neuroactivos, por lo que estos antecedentes permiten señalar que una terapia basada en probióticos podría constituir una alternativa de tratamiento para estos males mentales.

Objetivos

El objetivo del estudio es determinar si la ingestión de la cepa probiótica, *Lactobacillus (L.) plantarum* P-8, durante 12 semanas tiene un impacto positivo para reducir el nivel de estrés y la ansiedad de los adultos estresados.

Metodología

Este estudio utilizó una metodología experimental de ensayo en humanos, que consistió en que cada participante recibió 12 semanas de tratamiento

oral diario de *L. plantarum* P-8 (2 g; 2×10^{10} UFC / sobre / día; maltodextrina como excipiente) o placebo (solo maltodextrina; polvo amarillo claro con sabor y apariencia idénticos al material probiótico; fabricado por Jinhua Yinhe Biological Technology Co. Ltd., China bajo los estándares ISO9001 y HALAL). Se aplicó de la siguiente manera, 52 receptores de probióticos y 51 receptores de placebo que siguieron el tratamiento hasta la finalización del ensayo, de los cuales 43 receptores de probióticos y 36 receptores de placebo donaron muestras fecales en las semanas 0 y 12 para el análisis actual.

Resultados

Los resultados son los siguientes.

Con respecto a la composición de la microbiota intestinal modulada por administración de probióticos, se tiene que en la semana 12, los receptores de probióticos tenían significativamente más ($P < 0,05$ en todos los casos) S33A.M036 (*B. adolescentis*), S4A.M008 (*B. longum*), H1_08.M012 (*F. prausnitzii*) y S34B.M002 (*Subdoligranulum* sp. 60_17), mientras que significativamente menos ($P < 0.05$ en ambos casos) H2_09.M016 (*Roseburia faecis*) y S22A.M013 (*Fusicatenibacter saccharivorans*), contribuyendo al 11.15% de variación de la comunidad microbiana. Además, diez SGB (por ejemplo, *B. longum*, *Megamonas funiformis*, *Subdoligranulum* sp. 60_17, *Bacteroides* sp. y tres especies no cultivadas) no mostraron diferencias significativas entre los grupos de placebo y probióticos en la semana 0, pero se volvieron significativamente diferenciales abundantes en la semana 12, lo

que representa el 5,41% de la variación de la comunidad microbiana. Los resultados del análisis SIMPER sugirieron que las variaciones de la comunidad microbiana entre los tratamientos con probióticos / placebo o diferentes puntos de tiempo se debieron principalmente al cambio general de las comunidades microbianas, pero no a los cambios en las especies dominantes individuales.

La administración de probióticos moduló las vías relacionadas con la neuroactividad codificadas por la microbiota intestinal. Para ello, se realizó una reconstrucción metabólica centrada en el genoma para identificar cambios en las vías relacionadas con la neuroactividad de los 589 SGB identificados utilizando las bases de datos MetaCyc y KEGG, centrándose principalmente en las vías metabólicas microbianas intestinales humanas relacionadas con la fermentación del azúcar, la utilización de aminoácidos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la conversión de enzimas intestinales y el metabolismo de compuestos neuroactivos humanos.

Las vías identificadas pertenecían a 12 filos, distribuidos principalmente en Firmicutes (53,47%), Bacteroidetes (18,79%) y Actinobacteria (12,20%) (Fig. 2d). Las tres vías más ubicuas (prevalencia > 80% entre los SGB) fueron enzimas dependientes de corrinoides (96,69%), acetil-CoA a acetato (95,93%) y degradación de glutamina II (89,98%). Se detectaron algunas vías de compuestos neuroactivos en <5% de todas las SGB, por ejemplo, degradación de propionato I, degradación de óxido nítrico II (no reductasa) y

síntesis de quinurenina; estas escasas vías se encontraron principalmente en Proteobacteria y Actinobacteria.

La administración de probióticos moduló los compuestos neuroactivos relacionados con la microbiota intestinal. En este sentido, se realizó un marco de análisis basado en módulos desarrollado por Valles-Colomer et al. (2019) que se utilizó para caracterizar los compuestos neuroactivos de las muestras. Treinta y dos y diecisiete módulos abundantes diferenciales se relacionaron con la síntesis y degradación de la neuroactividad, respectivamente. Los GBM relacionados con la síntesis / degradación podrían clasificarse cada uno en seis subgrupos funcionales de acuerdo con su potencial de vía metabólica. Se encontraron diferencias significativas en la abundancia total de SGB que codifican GBM relacionados con la síntesis (SGBM) entre los dos grupos ($P < 0,001$) solo en la semana 12 pero no en la semana 0.

Además, la abundancia de SGB que codifica SGBM I (aminoácidos y síntesis de derivados) y SGBMs IV (síntesis de SCFA) variaron mucho entre los grupos P-8 y placebo en la semana 12 ($P < 0.01$). Además, la abundancia de SGB implicados en SGBM II (síntesis de neurotransmisor I; contenía tres vías sintéticas de ácido gamma-aminobutírico, GABA) fue mayor en el grupo probiótico en la semana 12. Por otro lado, se encontró una diferencia significativa en la abundancia total de BGM relacionados con la degradación (DGBM) -que poseen SGB entre los dos grupos en la semana 12. Las abundancias de SGB que codificaban DGBMs II (degradación del neurotransmisor I) y DGBMs III (degradación del neurotransmisor II) fueron

significativamente diferentes entre las semanas 0 y 12 en el grupo probiótico. Los otros subgrupos de DGBM, por ejemplo, DGBM I (degradación de aminoácidos), DGBM IV (degradación de SCFA) y DGBM VI (degradación de vitaminas), solo fluctuaron levemente después del ensayo. Para perfilar los compuestos neuroactivos potenciales clave, se analizaron los GBM codificados por SGB diferenciales que mostraban diferencias significativas entre los grupos de probióticos y placebo. En la semana 12, las muestras de los receptores de probióticos tenían SGB más diversos que participaban en la síntesis de menaquinona (vitamina K2) I, síntesis de GABA y SCFA, mientras que el grupo placebo tenía SGB más diversos que participaban en la degradación del inositol. Además, los receptores de probióticos tenían más SGB que degradan el cortisol en la semana 12 que los receptores de placebo. Curiosamente, más receptores de probióticos tenían SGB sintetizadores de histamina en la semana 12 (8 en la semana 0 versus 19 en la semana 12, respectivamente).

La administración de probióticos moduló el neurometaboloma intestinal previsto. Para lo cual, se aplicó MelonnPan para encontrar la correlación entre los SGB y los neurometabolitos potenciales. Se predijeron ochenta metabolitos; El ácido desoxicólico, el glutamato y el colato fueron los tres metabolitos más abundantes. Los cambios en los metabolomas fecales previstos de los sujetos se evaluaron mediante análisis NMDS. Aunque se produjo cierta superposición en el gráfico de puntuación de NMDS, las muestras recolectadas en diferentes puntos de tiempo formaron un patrón de

agrupamiento claro (estrés = 0.0862). El análisis de Procrustes es una técnica estadística que muestra conjuntos de datos multi-ómicos en el espacio de baja dimensión después de la reducción de la dimensionalidad de los datos, y se ha utilizado cada vez más en la investigación de microbiomas para evaluar las similitudes y diferencias entre conjuntos de datos. En este estudio se realizó un análisis de procrustes, que encontró una cooperatividad positiva entre los perfiles del microbioma y del metaboloma (correlación = 0.386; $P = 0.001$), lo que sugiere que la producción de metabolitos de las muestras fue consistente con las SGB que la produjeron. Se produjeron cambios significativos en los perfiles de metabolitos intestinales después del ensayo de 12 semanas para los grupos de P-8 y placebo ($P < 0,001$; comparando los conjuntos de datos de las semanas 0 y 12 de cada grupo), mientras que ANOSIM no encontró diferencias significativas entre los Perfiles de metabolitos de los dos grupos en la semana 0.

Se identificaron cuarenta y uno y doce metabolitos diferenciales abundantes en los grupos P-8 y placebo, respectivamente. Estos metabolitos abundantes diferenciales mostraron diferencias significativas en los niveles pronosticados de abundancia entre las semanas 0 y 12. Algunos metabolitos compartieron la misma tendencia de cambio después del ensayo clínico, por ejemplo, en la semana 12, ambos grupos tenían abundancias pronosticadas significativamente más bajas de pantotenato, nicotinato, y litocolato, mientras que aumentó significativamente el nivel de citosina previsto ($P < 0,05$ en todos los casos). Estos cambios probablemente no fueron específicos del

tratamiento con probióticos. En contraste, las abundancias promedio pronosticadas de colato, ácido araquidónico, creatina, trefingosina, ácido eritrónico y esfingomielina C18: 0 fueron significativamente más altas para los receptores de probióticos ($P < 0.05$), lo que representa cambios específicos de probióticos de algunos metabolitos relacionados con neuronas.

Conclusiones

- 1) La administración de probióticos permitió la modulación de las vías relacionadas con la neuroactividad codificadas por la microbiota intestinal. Para llegar a este resultado el estudio realizó una reconstrucción metabólica centrada en el genoma para poder identificar cambios en las vías relacionadas con la neuroactividad de los 589 SGB identificados, centrándose principalmente en las vías metabólicas microbianas intestinales humanas que se relacionan con la utilización de aminoácidos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la conversión de enzimas intestinales y el metabolismo de compuestos neuroactivos humanos.
- 2) La administración de probióticos permitió la modulación de los compuestos neuroactivos que se relacionan con la microbiota intestinal. Lo cual se pudo comprobar mediante un análisis que permite caracterizar los compuestos neuroactivos de las muestras. Se encontraron diferencias significativas en la abundancia total de SGB que codifican GBM relacionados con la síntesis (SGBM) entre los dos grupos ($P < 0,001$) lo que se observó solo cuando se llegó a la semana 12.

3) La administración de probióticos permitió la modulación del neurometaboloma intestinal. Ello en base a la aplicación del MelonnPan para encontrar la correlación entre los SGB y los neurometabolitos potenciales. Se predijeron ochenta metabolitos y se encontró que el ácido desoxicólico, el glutamato y el colato fueron los tres metabolitos más abundantes.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título, “El consumo de probióticos y el alivio del estrés humano y los síntomas de ansiedad mediante la modulación del potencial neuroactivo de la microbiota intestinal”, lo cual se relaciona con el objetivo del presente trabajo, de buscar determinar la relación entre los probióticos y la depresión.

El artículo sugiere que los suplementos probióticos podrían ayudar a aliviar los síntomas de depresión en algunas personas, ello en concordancia con diversos estudios que señalan, en base a ensayos clínicos realizados, que varios probióticos parecen mejorar los síntomas en pacientes con depresión clínica, al menos a corto plazo. El artículo se sustenta en un creciente interés de investigación en el papel de la salud intestinal, específicamente, el equilibrio de las bacterias que viven allí, y la salud del cerebro.

Sin embargo, considero que los ensayos de probióticos no pueden considerarse como concluyentes, principalmente porque la depresión es una dolencia que requiere tratamientos de largo plazo, de muchos años, en los cuales la persona

puede sentir periodos de mejora o recaída, y tiene que someterse a una medicación que puede durar toda la vida, y los pacientes además pueden verse afectados por diversas coyunturas en las que sientan mejorías y no por eso abandonan su medicina.

Por un lado, no se puede descartar un "efecto placebo", en el que el afectado puede considerar que si le dicen que los probióticos son buenos en el tratamiento de la depresión, pueden sentir de manera subjetiva una mejoría. Es decir, no se pueden hacer declaraciones concluyentes sobre si las personas con depresión pueden considerar el tratamiento con probióticos como única alternativa o definitivo, y dejar sus medicinas.

Los probióticos son bacterias vivas y levaduras que habitan naturalmente en el cuerpo. Los suplementos probióticos se comercializan como una forma de restaurar un equilibrio más saludable de bacterias buenas. El sistema digestivo, en particular, alberga una gran variedad de bacterias y otros microbios, que se conocen como microbioma intestinal, los que constituyen organismos que aparentemente no solo tienen como función ayudar en la digestión. Los microbios están involucrados en todo, desde las defensas inmunológicas hasta la producción de vitaminas, compuestos antiinflamatorios e incluso sustancias químicas que influyen en el cerebro. Por lo que la composición del microbioma intestinal se asocia con los riesgos de diversas afecciones de salud. Estos incluyen afecciones cerebrales como el Alzheimer y enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide.

El artículo señala que las personas con depresión que participaron en el estudio, mostraban diferencias en bacterias intestinales específicas, en comparación con aquellas sin depresión, y que la presencia de ciertas bacterias reducen su tamaño en el organismo de la persona de manera constante en aquellas personas que sufren de depresión. Sin embargo, no podemos afirmar de manera concluyente lo contrario, que la falta de esas bacterias, o cualquier otra, en realidad ayude a causar depresión. Y por ahora, no se puede sostener con certeza si los probióticos pueden constituir un tratamiento definitivo. Lo que indicaría que esta y otros estudios todavía se encuentran en una fase temprana de investigación.

Los síntomas de depresión de los pacientes tienen que evaluarse en estudios que tomen un largo periodo de estudio. El efecto placebo puede en el caso de enfermedades mentales, constituir un elemento que no contribuya en llegar a conclusiones certeras, ya que los pacientes de depresión, pueden señalar que se sienten mejor por el simple hecho que están recibiendo un tratamiento y creen que funcionará.

Un punto importante es la especificación de qué cepas bacterianas podrían ser las más útiles, y que no se puede agrupar a todas las cepas disponibles comercialmente en la misma categoría, independientemente del nivel de evidencia que exista. Y por ello es importante la especificación de las propiedades que tienen cada una de estas cepas de manera particular, y sus efectos beneficiosos. Los probióticos a menudo contienen diferentes cepas de bacterias y no sabemos si los suplementos, las bolsitas y las leches fermentadas que se encuentran en los estantes de los supermercados funcionarán.

Se puede sostener entonces que según los resultados del artículo analizado, que los probióticos se consideren solo como complementarios a los tratamientos que establece la medicina, en este caso el psiquiatra y el psicólogo.

2.3 Importancia de los resultados

Los resultados son importantes porque se señala que es fundamental poder especificar qué cepas bacterianas podrían ser las más útiles para determinado cuadro clínico del paciente, ya que el estudio muestra que no es conveniente agrupar a todas las cepas en una misma categoría. Por lo que se requiere investigar con mayor profundidad respecto de las propiedades particulares que tienen cada una de estas cepas y sus beneficios en la salud de las personas.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas acerca del tipo de cepa y sus particulares propiedades sobre determinado cuadro clínico del paciente, por lo que no resulta recomendable tomar a los probióticos como parte de una especificación general, por lo que el estudio analizado se puede categorizar con un grado de recomendación Fuerte.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar

adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta a la pregunta clínica inicialmente planteada.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La ingestión de la cepa probiótica, *Lactobacillus (L.) plantarum* P-8, durante 12 semanas tiene un impacto positivo para reducir el nivel de estrés y la ansiedad de los adultos estresados?, el ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar que los probióticos con frecuencia contienen diferentes cepas de bacterias y por tanto el consumidor de estos productos no puede saber si de manera general todos resultan beneficiosos para su salud.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

- 1) Los probióticos constituyen un complemento que se ha vuelto cada vez más popular en los últimos años. Muchos alimentos probióticos, como el yogurt ya forman parte de nuestra dieta. Sin embargo se debe considerar que el sistema digestivo de las personas ya contiene probióticos de manera natural, que son bacterias beneficiosas. Hay un equilibrio en su cuerpo entre bacterias útiles o probióticos y bacterias potencialmente dañinas. Por lo que, las interrupciones de este equilibrio pueden contribuir a una variedad de condiciones de salud.

- 2) En los últimos años, algunos expertos han centrado su atención en un grupo especial de probióticos, a veces llamados psicobióticos. Estas bacterias podrían potencialmente ayudar a tratar, de manera complementaria a la medicina convencional, una variedad de afecciones de salud mental, incluida la depresión, y mejorar el estado de ánimo en general.
- 3) Hay que tener en cuenta que los estudios realizados no arrojan resultados contundentes sobre si estas bacterias conocidas por promover la salud digestiva pueden tener un impacto en los síntomas de salud mental, y que exista una fuerte conexión entre el intestino, o tracto gastrointestinal y el cerebro de la persona.
- 4) Si bien los probióticos podrían tener beneficios para la salud mental, los probióticos no son idénticos, por lo que es importante averiguar qué cepas funcionan mejor para ciertos cuadros clínicos.
- 5) Hay que considerar que las personas generalmente no experimentan los síntomas de salud mental de manera idéntica, por lo que el consumo de probióticos puede no tener los mismos efectos para cada persona.
- 6) Se recomienda tener en cuenta que una serie de factores, incluida la genética, la exposición bacteriana y las experiencias de vida, pueden afectar la composición única de las bacterias intestinales. Esto, a su vez, puede afectar tanto los síntomas de depresión que experimenta una persona.

- 7) La decisión de tomar un suplemento de probióticos debe seguir con las recomendaciones de dosificación del productor. No hay evidencia de que tomar más de la cantidad recomendada ofrezca beneficios adicionales.

- 8) Se recomienda considerar que los probióticos pueden ser útiles, pero no reemplazan la terapia, los medicamentos u otros tratamientos contra la depresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Almeida OP, Draper B, Pirkis J, Snowdon J, Lautenschlager NT, Byrne G, et al. Anxiety, depression, and comorbid anxiety and depression: risk factors and outcome over two years. *Int Psychogeriatr.* (2012) 24:1622–32. doi: 10.1017/S104161021200107X.
- 2) Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* (2013) 43:897–910. doi: 10.1017/S003329171200147X
- 3) Beekman ATF, de Beurs E, van Balkom AJLM, Deeg DJH, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and depression in later life: co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry.* (2000) 157:89–95. doi: 10.1176/ajp.157.1.89.
- 4) *Brain Behav Immun.* (2015) 48:186–94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
- 5) Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder.
- 6) Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol.* (2016) 82:3649–58. doi: 10.1128/AEM.04134-15.
- 7) Lew L, Hor YY, Asmaa N, Yusoff A, Choi SB, Muhamad SB, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* (2018) 38:2053–64. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.010.

- 8) Lim GY, Tam WW, Lu YX, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* (2018) 8:2681. doi: 10.1038/s41598-018-21243-x
- 9) McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *J Alternat Compl Med.* (2018)23:249–58. doi: 10.1089/acm.2016.0023.
- 10)Reis DJ, Ilardi SS, Punt SEW. The anxiolytic effect of probiotics: a systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PLoS ONE.* (2018) 13:e0199041. doi: 10.1371/journal.pone.0199041.
- 11)WHO (2017). World HealthOrganization. Depression and Other CommonMental Disorders: Global Health Estimates (2017).
- 12)Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, Dilillo D, Agostoni C, Riva E, et al. Probiotics in clinical practice: an overview. *J Int Med Res.* (2008) 36(Suppl. 1):1–53A. doi: 10.1177/14732300080360S101.

ANEXOS

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “ALLEVIATION OF ANXIETY/DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIORS AND IMPROVEMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS BY LACTOBACILLUS PLANTARUM WLPL04 IN CHRONICALLY STRESSED MICE”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA CIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “EFFECT OF ADZUKI BEAN SPROUT FERMENTED MILK ENRICHED IN γ -AMINOBUTYRIC ACID ON MILD DEPRESSION IN A MOUSE MODEL”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA CIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: "PROBIOTIC CONSUMPTION RELIEVED HUMAN STRESS AND ANXIETY SYMPTOMS POSSIBLY VIA MODULATING THE NEUROACTIVE POTENTIAL OF THE GUT MICROBIOTA"

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Ensayo Clínico Aleatorizado

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ENSAYO CLÍNICO	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?		
1	¿Se orienta a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento?	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados igual modo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	SI
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	✓
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTICULO CON NIVEL DE EVIDENCIA AI Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “AN IN VITRO SCREENING METHOD FOR PROBIOTICS WITH ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFECT USING THE ENTEROCHROMAFFIN CELL MODEL”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA CIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “INFLAMMATORY DEPRESSION: MECHANISMS AND NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Revisión Sistemática

Nº	VALORACION DE NIVEL DE EVIDENCIA DE UN METAANÁLISIS	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?		
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿Era razonable hacer eso?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuál es el resultado global de revisión?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?		
8	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA BII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	--

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “INGESTION OF PROBIOTIC (LACTOBACILLUSHELVETICUS AND BIFIDOBACTERIUMLONGUM) ALTERS INTESTINAL MICROBIAL STRUCTURE AND BEHAVIORAL EXPRESSION FOLLOWING SOCIAL DEFEAT STRESS”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	SI
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	NO
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	NO
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA BIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “PROBIOTICS AS A TREATMENT FOR PRENATAL MATERNAL ANXIETY AND DEPRESSION: A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PILOT TRIAL”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Ensayo Clínico Aleatorizado

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ENSAYO CLÍNICO	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?		
1	¿Se orienta a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento?	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados igual modo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	SI
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	✓
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA AI Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “UPDATED REVIEW AND META-ANALYSIS OF PROBIOTICS FOR THE TREATMENT OF CLINICAL DEPRESSION: ADJUNCTIVE VS. STAND-ALONE TREATMENT”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Metaanálisis

Nº	VALORACION DE NIVEL DE EVIDENCIA DE UN METAANÁLISIS	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?		
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿Era razonable hacer eso?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuál es el resultado global de revisión?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	SI
C/ ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?		
8	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	✓
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA AII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	--

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “UNRAVELING THE MICROBIAL MECHANISMS UNDERLYING THE PSYCHOBIOLOGIC POTENTIAL OF A BIFIDOBACTERIUM BREVE STRAIN”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA CIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “THE EFFECTS OF PSYCHOBOTICS ON THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS IN EARLY-LIFE STRESS AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA CIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “A SYSTEMATIC REVIEW OF MICROBIOME CHANGES AND IMPACT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Revisión Sistemática

Nº	VALORACION DE NIVEL DE EVIDENCIA DE UN METAANÁLISIS	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?		
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿Era razonable hacer eso?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuál es el resultado global de revisión?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?		
8	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	✓
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA BII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	--

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “EFFECTS OF PROBIOTIC NVP-1704 ON MENTAL HEALTH AND SLEEP IN HEALTHY ADULTS: AN 8-WEEK RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Ensayo Clínico Aleatorizado

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ENSAYO CLÍNICO	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?		
1	¿Se orienta a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento?	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados igual modo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	SI
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	✓
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA AI Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “ROLE OF GUT MICROBIOTA IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF STRESS-RELATED DISORDERS: EVIDENCE FROM NEUROIMAGING STUDIES”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Revisión Sistemática

Nº	VALORACION DE NIVEL DE EVIDENCIA DE UN METAANÁLISIS	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?		
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿Era razonable hacer eso?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuál es el resultado global de revisión?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?		
8	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	✓
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA BII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	--

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “LACTOBACILLUS PARACASEI SUPPLEMENTATION PREVENTS EARLY LIFE STRESS-INDUCED ANXIETY AND DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR IN MATERNAL SEPARATION MODEL-POSSIBLE INVOLVEMENT OF MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS IN DIFFERENTIAL REGULATION OF MICRORNA124A/132 AND GLUTAMATE RECEPTORS”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio Experimental Prospectivo de Cohorte

Nº	VALORACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE UN ESTUDIO DE COHORTE	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS?		
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión y/o análisis del estudio?	SI
5	¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿PUEDEN AYUDARNOS ESTOS RESULTADOS?		
8	¿Te parece creíble los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	NO

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	✓
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA CIII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	---

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “A MICROBIOME-DRIVEN APPROACH TO COMBATING DEPRESSION DURING THE COVID-19 PANDEMIC”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Revisión Sistemática

Nº	VALORACION DE NIVEL DE EVIDENCIA DE UN METAANÁLISIS	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?		
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿Era razonable hacer eso?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuál es el resultado global de revisión?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?		
8	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	✓
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA BII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	--

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: “PROBIOTICS: POTENTIAL NOVEL THERAPEUTICS FOR MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS DYSFUNCTION ACROSS GENDER AND LIFESPAN”

CATEGORIA Y/O TIPO DE INVESTIGACIÓN: Revisión Sistemática

Nº	VALORACION DE NIVEL DE EVIDENCIA DE UN METAANÁLISIS	VALORACIÓN
A/ ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN?		
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿Era razonable hacer eso?	SI
B/ ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?		
6	¿Cuál es el resultado global de revisión?	SI
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	NO
C/ ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES A TU MEDIO?		
8	¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Grado de Recomendación	Estudios evaluados	Valoración
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente a las preguntas 4 y 6.	✓
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.	
DÉBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.	
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.	
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.	

CONCLUSIÓN	ARTÍCULO CON NIVEL DE EVIDENCIA BII Y GRADO DE RECOMENDACIÓN FUERTE
-------------------	--