



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE PSICOLOGÍA

T E S I S

**INTERVENCIÓN BASADA EN EL USO DE PROBIÓTICOS
PARA LA MODIFICACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA
DEPRESIVA EN EL ADULTO MAYOR.**

Para obtener el título de
Maestra en Psicología de la Salud

PRESENTA

Licenciada en Medicina
Yosmery González Vázquez

Director de Tesis:

Dr. David Jiménez Rodríguez

Codirector de Tesis:

Dr. Andrés Salas Casas

Comité tutorial:

Dr. Rubén García Cruz

Dra. María del Refugio Acuña Gurrola

Dra. Verónica Rodríguez Contreras

Pachuca de Soto, Hidalgo, México, 30 de enero de 2025.



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias de la Salud

School of Medical Sciences

Área Académica de Psicología

Department of Psychology

22 de enero de 2025

ICSa/MPS/011/2025

Asunto: Autorización de impresión de tesis

MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
PRESENTE

El Comité Tutorial de la tesis titulada: *"Intervención basada en el uso de probióticos para la modificación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor"*, realizada por la sustentante: Yosmery González Vázquez, con número de cuenta: 490066, estudiante del programa de posgrado de Maestría en Psicología de la Salud, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Pachuca de Soto, Hidalgo a 22 de enero de 2025

El Comité Tutorial



DIRECTOR	Dr. David Jiménez Rodríguez
CO-DIRECTOR	Dr. Andrés Salas Casas
MIEMBRO DEL COMITÉ	Dr. Rubén García Cruz
MIEMBRO DEL COMITÉ	Dra. Verónica Rodríguez Contreras
MIEMBRO DEL COMITÉ	Dra. María del Refugio Acuña Gurrola

C.c.p. Archivo
AIVO/RMEGS



Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n
Carretera Pachuca Actopan, San Agustín
Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4325, 4313,
4326
psicologia@uaeh.edu.mx

uaeh.edu.mx

Este estudio titulado “Intervención basada en el uso de probióticos para la modificación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor”, se realizó con el apoyo del Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) y el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) encargados de promover el avance de la investigación científica, mediante el número de apoyo 845511 del programa 006221- Maestría en Psicología de la Salud, CVU 1281866 y número de cuenta 490066.

*“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para
penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”
Albert Einstein.*

Agradecimientos Institucionales

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca de manutención otorgada para la realización de la investigación, número de apoyo: 845511 y CVU 1281866.

Hago extensivo mi más sincero agradecimiento a mi comité tutorial por el apoyo, gestión y compromiso, por aceptar formar parte de este proyecto. A mi director el Dr. David Jiménez, codirector Dr. Andrés Salas y al Dr. Rubén García por confiar plenamente en este estudio les agradezco su dirección durante todo el proceso.

Al Dr. Juan Pablo Rugerio adscrito en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM, donde se realizó una estancia nacional de investigación en el período de mayo a junio de 2024.

A la Coordinación de la Maestría de Psicología de la Salud, por contribuir en mi formación profesional e investigativa, por brindarme la oportunidad de aportar a la Ciencia y poder contribuir a la prevención de la salud del adulto mayor con sintomatología depresiva.

Agradecimientos Personales

A mis padres, Emigdio y Silvia, a mi hermano Yerdy, por su amor y apoyo incondicional. A mis suegros Roberto y Elvia por su cariño infinito. A mis compañeras de profesión por siempre apoyarnos en los momentos difíciles. A todos gracias de corazón.

A ti, Uriel Aguilar, mi esposo, mi amor, mi complemento y compañía en todo el proceso gracias de todo corazón por tu comprensión.

INDICE

Introducción.....	13
Capítulo 1. Depresión en el adulto mayor	16
1.1. Antecedentes de la depresión	16
1.2. Conceptualización de la depresión	17
1.3. Epidemiología de la depresión	18
1.4. Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor según el DSM-5ed	19
1.5. Etiología de depresión	20
1.6. Instrumentos para medir los niveles de depresión.....	21
1.7. Factores de riesgos de la depresión	22
1.8. Comorbilidades asociadas a la depresión	22
1.9. Riesgos de los fármacos antidepresivos en el adulto mayor	23
1.10. Modelos y teorías	24
Capítulo 2. La microbiota intestinal y el uso de probióticos en la salud mental.	29
2.1. Eje microbiota intestino cerebro (GMB)	29
2.2. Teoría del eje microbiota intestino cerebro (Cryan & Dinan, 2012).	32
2.3. Alimentación y su relación con la microbiota intestinal.....	36
2.4. Intervención con probióticos	37
Estado del arte	39
Capítulo 3. Método.....	59
3.1. Planteamiento del problema.....	59
3.2. Justificación de la Investigación.	60
3.3. Pregunta de Investigación.....	62
3.4. Hipótesis	62
3.5. Hipótesis estadísticas:	62
3.6. Objetivo general.....	62
3.7. Objetivos específicos	62
3.8. Diseño y tipo de estudio.....	63
3.9. Participante:	63
3.10. Muestra:	63
3.11. Tipo e muestreo:	63
3.12. Criterios de inclusión	63

3.13. Criterios de exclusión	64
3.14. Criterios de eliminación.....	64
3.15. Variables	65
3.16. Instrumento	69
3.17. Procedimiento	69
3.18. Análisis de los datos	72
3.19. Consideraciones éticas	72
3.20. Métodos de recolección y procesamiento de la información.....	73
Capítulo 4. Resultados.....	74
Discusión	90
Conclusiones.....	96
Referencias	97
Apéndices	116

Índice de figuras

Figura 1. Eje microbiota intestino cerebro en estado de eubiosis y disbiosis	32
Figura 2. Integración de modelos y teorías del estudio.....	39
Figura 3. Mapa conceptual de la relación entre variables del estudio.....	59
Figura 4. Registro de la calidad del sueño, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos	80
Figura 5. Registro de los sentimientos negativos, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos	81
Figura 6. Registro de cambios en el apetito, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos	82
Figura 7. Registro del estado de ánimo, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos	83
Figura 8. Registro del interés por las actividades diarias, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos	84
Figura 9. Registro del nivel de estrés, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos	85
Figura 10. PCR utilizándose cebadores específicos para Bacteroides en muestras de coprocultivo de un paciente con depresión, previo y posterior al tratamiento con probióticos	90

Índice de tablas

Tabla 1. Variables.....	66
Tabla 2. Datos sociodemográficos.....	77
Tabla 3: Resultados de la Escala de depresión geriátrica.....	78
Tabla 4. Análisis de los datos de sintomatología depresiva de las fases de línea base e intervención.....	79
Tabla 5. Valores de interpretación de los índices de tamaño de efecto PEM y NAP.....	86
Tabla 6. Estimación del porcentaje de datos que exceden la mediana de los síntomas depresivos luego del tratamiento con probióticos	87
Tabla 7. Estimación del efecto del tratamiento según el análisis de no solapamiento de pares.....	88
Tabla 8. Cultivo de las muestras de heces fecales.....	89

Abreviaturas

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria	BDI: Inventario de Depresión de Beck
ACTH: Hormona adrenocorticotropina	BDNF: el Factor neurotrófico derivado del cerebro
ADAS-Cog: Escala de Evaluación de Enfermedad de Alzheimer -Subescala Cognitiva	B-IBS: Cuestionario de Síntomas del SII de Birmingham
ADL: Escala de Actividades de la Vida Diaria	BPRS: Escala de Calificación Psiquiátrica Breve
ADN: Ácido desoxirribonucleico	CDR: Clasificación Clínica de la Demencia
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria	CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud décima edición.
APA: Asociación Americana de Psiquiatría	CONAPO: Consejo Estatal de Población
APT: Prueba de Atención y Percepción	DASS-21: Escala de Estrés, Ansiedad y Depresión - 21 ítems
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero	DCL: Deterioro cognitivo leve
ARNr 16S: Ácido ribonucleico ribosómico 16S	DERS: Escala de Dificultades de la Regulación Emocional
AVD: Años de vida asociados con discapacidad	dNTP's: desoxirribonucleótidos trifosfato
BAI: Inventario de Ansiedad de Beck	DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
BCAA: Relación quinurenina/triptófano y triptófano/aminoácidos de cadena ramificada	EA: Enfermedad de Alzheimer

EAC: Enfermedad de las arterias

coronarias

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent

assay

ENBIARE: Encuesta Nacional de

Bienestar Autorreportado

ESS: Escala de Somnolencia de Epworth

FFMQ: Five Facet Mindfulness

questionnaire

FSFI: Índice de Función Sexual

Femenina

GABA: ácido γ -aminobutírico

GAD-7: Escala del Trastorno de

Ansiedad General

GDS: Escala de Depresión Geriátrica

GMB: Eje microbiota intestino cerebro

GSRS: Escala de Calificación de

Síntomas Gastrointestinales

HAMA-14: la versión china de la Escala

de Ansiedad de Hamilton

HAMD: Escala de Depresión de

Hamilton

HHA: Eje hipotálamo hipófisis adrenal

IDO: Enzima indolamina 2.3-dioxigenasa

IDS: Inventario de Sintomatología

Depresiva

IFN- γ : Interferón gamma

IL-1 β : Interleucina 1-beta

IL-6: Interleucina-6

IM: Infarto del miocardio

IMC: Índice de masa corporal

INEGI: Instituto Nacional de Estadística

y Geografía

IRSN: Inhibidores de la recaptación de

serotonina y noradrenalina,

ISI: Índice de Gravedad del Insomnio

ISRS: Inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina

KYN: Quinurenina

LEIDS-R: Índice de Leiden de

Sensibilidad a la Depresión Revisado

LGG: *Lactobacillus Rhamnosus G*

MADRS: Escala de Calificación de

Depresión de Montgomery-Asberg

MAIA: Multidimensional Assessment of

Interoceptive Awareness

MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica

Internacional

MMSE: Mini-examen del Estado Mental

MoCA: Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal

NDRI: Inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina

NGS: Secuenciación de nueva generación

NVP-1704: *Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98

OMS: Organización Mundial de la Salud

PANAS: Escala de Afecto Positivo y Negativo

PCR: Reacción en cadena a la polimerasa

PHQ-9: Cuestionario de Salud del Paciente-9

PSQI: Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh

PSS-10: Escala de Estrés Percibido

RBANS: Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico

RYFF: Escala de Bienestar de Riff

SAMe: S -adenosilmetionina

SCL-90: Lista de Control de Síntomas

SN: Sistema nervioso

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

SRI: Inventario de Respuesta al Estrés

STAI: Inventario de Ansiedad Estado-rasgo

STAI: Inventario de Ansiedad Estado-rasgo de Spielberger

SWLS: Escala de Satisfacción con la Vida

TDM: Trastorno de depresión mayor

Tm: Temperatura melting

TNF: Factor de necrosis tumoral

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TSA: Agar triptona de soja

VD: Variable dependiente

VI: Variable independiente

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VSRAD: el Sistema de Análisis Regional Específico para la Enfermedad de Alzheimer

Z-SDS: Escala de Autoevaluación de Depresión de Zung

Resumen

La depresión es una de las enfermedades psiquiátricas que afecta la población adulta mayor y una de las principales causas de suicidio e invalideces en la población en general.

Este estudio evaluó la efectividad de una intervención con probióticos en un paciente de 67 años, con sintomatología depresiva del estado de Hidalgo, basado en la teoría del eje microbiota intestino cerebro propuesta por Cryan & Dinan (2012). Se realizó un diseño de N=1, tipo AB, para evaluar la modificación de los síntomas depresivos y se obtuvieron los datos mediante un autorregistro diario.

El uso de probióticos como tratamiento alternativo para la reducción de la sintomatología depresiva se aplicó, basado en el modelo de preventivo de salud de Leavell & Clark (1979), el cual describe el tratamiento como una acción de prevención secundaria. Inicialmente se evaluó la sintomatología depresiva y la microbiota intestinal. Se aplicaron los probióticos por dos meses, junto a los alimentos, a dosis de 3×10^{12} UFC.

Se realizó previo y posterior a la intervención, el cultivo de la materia fecal, la reacción en cadena a la polimerasa (PCR) y la Escala de depresión geriátrica (GDS), para comprobar su efectividad en la reducción de la sintomatología depresiva y la modificación de la microbiota intestinal.

Los resultados mostraron cambios estadísticamente significativos en la sintomatología depresiva, durante el tratamiento con PROBIOTIX en un paciente adulto mayor, como marcada reducción del nivel de estrés, los sentimientos negativos, así como un aumento del interés por las actividades diarias y el estado de ánimo, no se observó cambios significativos en el apetito. La GDS-15 mostró una disminución de los síntomas depresivos de moderados a leves. Mediante la PCR se obtuvo una disminución del 30%, al cuantificar el DNA amplificado de la bacteria del género *Bacteroides*, sugiriendo un efecto

en la microbiota intestinal luego del tratamiento. Finalmente, este estudio presenta evidencia que respalda los beneficios de los probióticos para mejorar el estado psicológico del paciente adulto mayor con depresión.

Palabras clave: adulto mayor, eje microbiota intestino cerebro, probióticos, sintomatología depresiva, disbiosis.

Abstract

Depression is one of the psychiatric diseases affecting the older adult population and one of the main causes of suicide and disability in the general population.

This study evaluated the effectiveness of an intervention with probiotics in a 67-year-old patient with depressive symptomatology from the state of Hidalgo, based on the Gut-Gut Microbiota-Brain Axis theory proposed by Cryan & Dinan (2012). An N=1 design, type AB, was performed to evaluate the modification of depressive symptoms and data were obtained through a daily self-recording.

The use of probiotics as an alternative treatment for the reduction of depressive symptomatology was applied, based on Leavell & Clark's (1979) Preventive Health model, which describes the treatment as a secondary prevention action. Initially, depressive symptomatology and intestinal microbiota were evaluated. Probiotics were applied for two months, together with food, at a dose of 3×10^{12} CFU.

Before and after the intervention, fecal culture, polymerase chain reaction (PCR) and the geriatric depression scale (GDS) were performed to check their effectiveness in reducing depressive symptomatology and modifying the intestinal microbiota.

The results showed statistically significant changes in depressive symptomatology, during treatment with PROBIOTIX in an older adult patient, such as marked reduction in the level of stress, negative feelings, as well as an increase in interest in daily activities and mood, no significant changes in appetite were observed. GDS-15 showed a decrease in moderate to mild depressive symptoms. A decrease of 30% was obtained by PCR, by quantifying the amplified DNA of the bacterium of the genus *Bacteroides*, suggesting an effect on the intestinal microbiota after treatment. Finally, this study presents evidence

supporting the benefits of probiotics to improve the psychological state of the elderly patient with depression.

Key words: older adult, microbiota-gut-brain axis, probiotics, depressive symptomatology, dysbiosis.

Introducción

Los trastornos depresivos son las patologías mentales más comunes en la salud humana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la prevalencia de depresión en la población mundial llegó al 3.8 % en el 2023. La depresión se caracteriza por bajo estado de ánimo, 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.

El eje microbiota intestino cerebro es una matriz dinámica de tejidos y órganos que incluye la microbiota intestinal (MI), las células inmunitarias, el tejido intestinal, el sistema nervioso autónomo (SNA) y el cerebro; se comunican de forma multidireccional y compleja a través de una serie de sistemas, anatómica y fisiológicamente. Las perturbaciones a largo plazo de este entorno homeostático, pueden contribuir a la progresión de trastornos al alterar procesos fisiológicos, como la activación del eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA), los sistemas de neurotransmisores, la función inmunitaria y la respuesta inflamatoria. Mientras que una respuesta fisiológica adecuada y coordinada, como una respuesta inmunitaria o al estrés, es necesaria para la supervivencia, una respuesta disfuncional puede ser perjudicial para el huésped contribuyendo al desarrollo de trastornos del sistema nervioso central (Alessi et al., 2021, Rea et al., 2020, Tao et al., 2020).

Para entender la comunicación entre el sistema nervioso y la MI es necesario estudiar el estado de equilibrio (eubiosis) de esta última. Cuando ocurre un desbalance en la microbiota intestinal y se pierde la capacidad de controlar a los microorganismos patógenos

se habla de un estado de desequilibrio o disbiosis (Jiménez-Badilla & Acuña-Amador, 2021).

En los últimos años se han destacado investigaciones relacionadas con el eje microbiota intestino cerebro que sugieren que, la inflamación puede ser un mecanismo de respuesta común subyacente a las enfermedades crónicas tanto psicológicas; los trastornos depresivos, como fisiológicas evidenciando la comunicación entre el SNC, el sistema endocrino-metabólico e inmunitario (Alessi & Bennett, 2020). Aunque es reciente, el respaldo empírico de que algunas bacterias del organismo pueden influir de forma positiva en el cerebro, cada vez hay más pruebas, de que los billones de microbios que habitan en el intestino son un factor que contribuye sustancialmente a la salud mental y del mismo modo a la progresión de los trastornos neuropsiquiátricos, convirtiéndose en objeto de un intenso escrutinio científico. Asimismo, hay pruebas específicas que, ante la sensibilidad a la depresión, la inflamación es el resultado directo de la señalización bacteriana intestinal (Agranyoni et al., 2021).

En pacientes con desórdenes relacionados con el estrés, la disbiosis induce a una membrana intestinal permeable, a su vez lleva a una respuesta inflamatoria a causa de la translocación de bacterias de la MI al torrente sanguíneo. No se conoce aún, si la translocación puede ocurrir de manera secundaria a una inflamación sistémica o si es una causa primaria del inicio de depresión en individuos vulnerables. Distintos estudios refuerzan que, las intervenciones prebióticas y probióticas son una estrategia “psicobiótica”, que influyen favorablemente en diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas como tratamiento sin efectos secundarios a diferencia de los ansiolíticos y antidepresivos (Ansari et al., 2020; Hofmeister et al., 2021; Jiménez & Acuña, 2021; Noonan et al., 2020; Smith et al., 2021; Vaghef-Mehrabany et al., 2020;).

En este sentido, se han evidenciado mejores resultados en intervenciones con probióticos en patologías mentales como: el trastorno del espectro autista, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión. Mientras que otros destacan los cambios de hábitos de vida remarcando: la actividad física, el entorno y la conciencia alimentaria como aspectos importantes en el mantenimiento de la salud mental a través de una estrategia integral (Jimenez & Acuña, 2021).

Considerando lo anteriormente expuesto, surge la necesidad de realizar investigaciones que demuestren el uso de probióticos en la modificación la sintomatología depresiva y el desequilibrio de la microbiota intestinal. Para ello se realizó un estudio de N=1 en un adulto mayor con sintomatología depresiva, en la cual se estableció la línea base y se evaluó el efecto terapéutico del uso de probióticos, se aplicó la intervención con el suplemento por dos meses. Se utilizó un autorregistro diario de indicadores de la depresión que reflejaron los cambios en el apetito, la calidad del sueño, sentimientos negativos, interés por las actividades diarias, estado de ánimo y nivel de estrés del participante.

Este trabajo permitió lograr una mejor comprensión de la interacción intestino cerebro, y del efecto de la microbiota intestinal en las enfermedades mentales, para mantener una eubiosis intestinal, favorecer a la homeostasis, logrando un efecto positivo en la salud mental de la población adulta mayor. Para ello, iremos contextualizando en el primer capítulo aspectos relacionados con la depresión en la edad adulta mayor, en el segundo capítulo se expone la unión bidireccional del eje microbiota intestino cerebro y su relación con la depresión, así como el estado del arte muestra la evidencia empírica enmarcada en los últimos cinco años, en el capítulo 3 se expone la metodología empleada para la realización de la investigación, el cuarto capítulo muestra los resultados obtenidos en el presente estudio, la discusión de los resultados y las conclusiones.

Capítulo 1. Depresión en el adulto mayor

En el presente capítulo se muestran los antecedentes de la depresión, conceptualización, y la situación epidemiológica, así como las patologías asociadas. Los trastornos depresivos y la sintomatología que los caracteriza se describen por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5ed (APA, 2013), se describen las causas y posteriormente las consecuencias de estas patologías como problema de salud pública. Se explican los modelos en los cuales basamos la investigación como: los modelos teóricos de la depresión desde la triada cognitiva de Beck hasta los modelos más recientes, asociado al modelo preventivo de salud de Leavell y Clark y las teorías del envejecimiento. Se describen los instrumentos de evaluación más utilizados recientemente, que permiten medir los niveles de depresión. Además, el tratamiento farmacológico y los riesgos asociados a los antidepresivos en este grupo etario.

1.1. Antecedentes de la depresión

La depresión es un trastorno mental común, que implica un estado de ánimo con pérdida del interés por largos periodos de tiempo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023), es uno de los trastornos mentales afectivos más comunes y tratables en el mundo. Históricamente desde el psicoanálisis, Freud (1917) define la depresión como una patología similar al duelo con pérdida de la capacidad de amar, cancelación del interés por el mundo exterior, la rebaja en el sentimiento de sí, hay pérdida de la productividad, el individuo se denigra y reprocha así mismo hasta una delirante expectativa de castigo. Keller et al., (2007) en España, expresó la posibilidad de encontrar perfiles de depresión, donde el suceso desencadenante corresponde a síntomas depresivos específicos evidenciando como el estrés y el fracaso se relacionan con somnolencia diurna y fatigabilidad. Sin embargo, la pérdida de un ser querido provoca un nivel elevado de tristeza, pérdida del apetito y pérdida del interés por todas

las actividades, por lo que la situación causante es particular en cada paciente e individualiza el cuadro clínico independiente de la subjetividad que lo caracteriza.

1.2. Conceptualización de la depresión

Los trastornos depresivos tienen como características comunes marcada irritabilidad o sentimientos de vacío, tristeza, alteraciones cognitivas y somáticas con repercusión en el funcionamiento del individuo. Lo que difiere entre ellos son cuestiones de duración, momento o presunta etiología, DSM 5ed (APA, 2013).

La sintomatología depresiva incluye: alteraciones en el peso, alteraciones del sueño, psicomotoras, falta de concentración, falta de energía, el individuo se siente inútil, culpable y con disminución de la capacidad para concentrarse (APA, 2013).

En la vejez la depresión tiende a la cronicidad y se caracteriza por incapacidad de solución de problemas, preocupación, disminución de la iniciativa, quejas somáticas, deterioro del autocuidado, hay tendencia al incremento de la ingestión de alcohol entre otras sustancias, sentimientos de culpa excesivos, aislamiento, problemas maritales, síntomas obsesivos, compulsivos y paranoia según Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Depresión en el Adulto Mayor (2011).

El TDM es una condición clínica que afecta el estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento de una persona. Los síntomas principales incluyen una tristeza persistente, pérdida de interés en actividades placenteras, alteraciones del apetito y del sueño, baja autoestima, falta de concentración y pensamientos recurrentes sobre la muerte o el suicidio.

La depresión, en su condición de enfermedad, es el resultado de la compleja interrelación entre diversos elementos sociales, psicológicos y biológicos. Aquellos que han experimentado situaciones vitales difíciles tienen un mayor riesgo de padecer depresión. Por otro lado, la

depresión puede provocar un incremento en el estrés y las disfunciones, agravando la condición vital del individuo afectado y, en consecuencia, la propia depresión (Morales, 2017). Pueden ser de etiología primaria o secundaria al encontrarse asociada a enfermedades de base (Ayala-Escudero, 2021).

1.3. Epidemiología de la depresión

Se estima que existen aproximadamente 280 millones de personas en el mundo que sufren este trastorno emocional, y el 5,7 % son adultos mayores (OMS, 2023).

Las prevalencias registradas en Estados Unidos, Europa y Brasil son más altas, dado que más del 15% de la población ha experimentado algún tipo de depresión en algún momento de su vida.

En Estados Unidos se reporta que uno de cada cinco adultos mayores presentó sintomatología asociada al trastorno depresivo según el Instituto Nacional de Salud Mental y Depresión Mayor (2021).

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía mostró en la primera Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado que, el 15.4% de la población ha presentado depresión (INEGI, 2021). Además, se incrementó entre los 50 y 59 años a 110.5 casos por cada 100 mil habitantes; y los del grupo de 60 a 64 años presentan una tasa de 145.2 casos por cada 100 mil habitantes; en cuanto a las personas mayores de 65 años la tasa es de 129.9 casos por cada 100 mil habitantes. Además, entre todas las afecciones mentales, la depresión se encuentra en la primera posición en mujeres y la segunda en hombres, como la causante de años de vida vinculados a discapacidad (Agis et al., 2020).

En la década de los 50, el 8% de la población mundial era mayor de 60 años, cerca del año 2000 se incrementó el 10%, se espera que alcance el 21% para el 2050, alegó que el

envejecimiento poblacional y la natalidad reducida favorecen a un gran número de ancianos vulnerables debido a que viven solos y sin respaldo familiar (Kleinman, 2004).

1.4. Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor según el DSM-5ed

A. De los siguientes síntomas al menos cinco o más han estado presentes durante un período de 2 semanas y representan un cambio respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas: estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer.

- La mayoría del día, prácticamente todos los días, se presenta un estado de ánimo deprimido, evidenciado por un informe personal o por la observación de otras personas.
- Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (según lo indicado por el relato subjetivo o la observación).
- Pérdida significativa de peso o variación de más del 5% del peso corporal en un mes.
- Casi diariamente insomnio o hipersomnia.
- Enlentecimiento o agitación casi diariamente (observable por otros individuos).
- Disminución o pérdida de energía, fatiga casi diariamente.
- Culpabilidad por sentirse enfermo, autorreproches.
- Marcada indecisión, reducción de la capacidad para pensar o concentrarse casi diariamente (ya sea a través de una narración personal o por lo que otros observan).
- Pensamientos frecuentes de muerte, ideación de suicidio sin un plan concreto, o un intento de suicidio o un plan concreto para suicidarse.

B. Los síntomas provocan un malestar clínicamente relevante o una degradación social, laboral o de otras áreas relevantes del funcionamiento.

C. El episodio no se debe a los efectos fisiológicos de un medicamento o a otra condición médica.

D. El surgimiento del episodio depresivo mayor no está vinculado con trastornos delirantes, trastornos del espectro esquizofrénico específicos u otros trastornos psicóticos.

E. Ausencia de episodio maníaco o hipomaníaco (APA, 2013).

1.5. Etiología de depresión

La depresión en el adulto mayor obedece a causas biológicas, genéticas, sociales y psicológicas.

Biológicas: entre ellos la diversidad en el tamaño del hipocampo, parahipocampo, amígdala y corteza prefrontal. Neuronas con cambios en su metabolismo y volumen, influencia de las monoaminas y otros neurotransmisores, susceptibilidad genética, estrés e inflamación. Parece que la etiología vascular está vinculada con la depresión de larga duración. Hace varios años, se ha estudiado el papel de la serotonina y se cree que la alteración de la serotonina en la depresión impacta a individuos vulnerables. Se observa alta prevalencia de depresión en pacientes con trastornos neurológicos, enfermedades endocrinas. La limitación funcional en las personas de edad avanzada está vinculada con la depresión y las sensaciones de inutilidad. Una investigación realizada en Estados Unidos identificó una correlación entre síntomas de depresión y trastornos de la marcha. (Brandler et al., 2012).

Genéticas: Los familiares de primer grado de personas con trastorno depresivo mayor tienen un riesgo de padecerlo entre dos y cuatro veces superior a la población que no presenta familiares con esta patología. La heredabilidad es de aproximadamente el 40%, y la característica de la personalidad neurótica aclara una gran parte de esta responsabilidad genética APA (2014).

Sociales: el aislamiento social es un importante factor tanto causal como agravante de la depresión en el adulto mayor, investigaciones previas reportan un 90% de depresión en adultos

mayores que viven en Hogar de Ancianos, en contextos de riesgo social y con un bajo estatus socioeconómico (Calderón, 2018).

Psicológicas: Kendler & Gardner (2011) afirman que el neuroticismo (afectividad negativa) es un factor de riesgo para la aparición del TDM, provocando que los individuos sean más propensos a desarrollar episodios depresivos en respuesta a acontecimientos vitales estresantes.

1.6. Instrumentos para medir los niveles de depresión

Los instrumentos más empleados en estudios recientes para medir los niveles de depresión han sido el Inventario de Depresión de Beck (BDI) que evalúa la severidad de los síntomas depresivos. Es una de las escalas más utilizadas tanto en muestras clínicas como no clínicas, consta de 21 reactivos y un valor de α de .92, adaptada a población mexicana por Rosas-Santiago (2021).

La Escala de Depresión Geriátrica (GDS), se validó para población adulta mexicana con la finalidad de identificar oportunamente los posibles casos de depresión en los adultos mayores con una adecuada consistencia interna, reportando un alfa de Cronbach de 0.83 (Sánchez-García et al., 2014).

Lista de adjetivos de depresión es una escala que evalúa sentimientos y estados de ánimo que experimenta la persona en el momento presente, en términos de felicidad versus tristeza, seguridad versus inseguridad, optimismo versus pesimismo y satisfacción versus insatisfacción, con 41 adjetivos, es aplicable tanto para adolescentes como para adultos, con un α de .94, validada para población mexicana (Axelrod, 1990).

1.7. Factores de riesgos de la depresión

Entre el 60% y el 90% de los pacientes que se suicidan y superan los 75 años padecen de depresión clínicamente diagnosticada. Dentro de los factores que predisponen la depresión en la población anciana, se destacan los conflictos familiares, enfermedades previas y las farmacoterapias. Los adultos mayores que sufren su primer episodio de depresión en etapas tempranas tienen una mayor probabilidad de contar con una historia familiar de trastornos mentales y depresión que los adultos mayores cuyo primer episodio de depresión ocurre en etapas más avanzadas. Esto indica que la participación genética es menos probable en la depresión en la tercera edad. Además de ser un factor de riesgo para la depresión, el insomnio también se relaciona con la persistencia y la recurrencia de dicha condición (Campuzano Rincón et al., 2022).

En este periodo de la vida existen factores de riesgo a padecer depresión como: la viudez, el aislamiento social, el divorcio, sexo femenino, comorbilidades, sobre todo las incapacitantes, nivel socioeconómico deficiente, la polifarmacia, deterioro cognitivo, duelo económico o familiar, dolor crónico, trastornos del sueño, abatimiento funcional, institucionalización y dependencia alcohólica, a benzodiacepinas u otras drogas (Arango et al., 2020).

1.8. Comorbilidades asociadas a la depresión

La sintomatología depresiva suele coexistir con otros trastornos relacionados con sustancias, trastorno límite de la personalidad, el trastorno de pánico, la bulimia nerviosa, la anorexia nerviosa y el trastorno obsesivo-compulsivo. Además, se asocia a una elevada mortalidad, gran parte se atribuye al suicidio; no obstante, no es la única causa. Por ejemplo, los individuos con depresión internados en casas de la tercera edad tienen mayor riesgo de fallecer

en el primer año de internación que los adultos con un hogar funcional (Rodríguez-Vargas et al., 2022). Los individuos suelen presentar llanto, irritabilidad, melancolía, rumiación obsesiva, ansiedad, fobias, preocupación excesiva por la salud física y quejas de dolor como; cefaleas, dolores articulares y abdominales (APA, 2014).

1.9. Riesgos de los fármacos antidepresivos en el adulto mayor

Existen una serie de factores implicados en la respuesta psicofarmacológica del adulto mayor como la farmacocinética y la farmacodinámica debido a los cambios biológicos relacionados con la edad como la disminución del agua corporal, la masa muscular, el peso y la talla, con el aumento relativo de la grasa en el organismo, es necesario reducir la dosis de los agentes hidrosolubles y liposolubles (Steinman et al., 2007). La disminución de la albúmina plasmática puede aumentar las concentraciones de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). Debido a la alteración del funcionamiento hepático y renal asociado a la edad, hay una disminución de la biotransformación, la eliminación y una mayor acumulación los antidepresivos potenciando los efectos adversos (Álamo, López-Muñoz & Guerra, 2010; Rajji et al., 2010).

Algunos antidepresivos debido al tiempo de vida media prologado que poseen están contraindicados en los ancianos como la fluoxetina y la paroxetina, que presentan un potente efecto anticolinérgico. Los antidepresivos tricíclicos se deben evitar en pacientes con deterioro cognitivo, glaucoma e hipertrofia prostática. El riesgo cardiovascular es debido a los efectos antimuscarínicos, inhibición de la recaptación de norepinefrina, tienden a enlentecer la conducción eléctrica cardíaca, prolongación de los intervalos QT, PR y QRS, por ende, la aparición de bloqueos AV y arritmias, por lo que se contraindican en pacientes con infarto de miocardio, trastornos de la conducción debido a la cardiotoxicidad que produce a dosis elevadas (Lotrich, Lokker & Reynolds, 2008).

Por otra parte, deben ser restringidos los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de monoaminoxidasa en adultos mayores con hipotensión ortostática, pues bloquean los receptores α 1-adrenérgicos y se asocian al riesgo de fracturas por caídas. Los ISRS presentan un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, de hemorragia gastrointestinal debido a su efecto antiagregante plaquetario. Se debe tener en cuenta el riesgo de mortalidad asociado a sobredosis voluntarias de estos fármacos en pacientes con depresión, con ideación suicida sobre todo en las primeras fases del tratamiento (Álamo et al., 2014).

1.10. Modelos y teorías

Modelo cognitivo de la depresión (Beck, 1976).

Este modelo postula tres conceptualizaciones para describir el enfoque psicológico de la Depresión, que abarca la tríada cognitiva, los esquemas y los errores en la interpretación de la información.

Triada cognitiva de Beck (1976): implica tres patrones en la visión del individuo: de sí mismo, su futuro y sus experiencias.

1. Muestra una percepción negativa acerca de sí mismo. Hay subestimación por parte del paciente y sus críticas son con autoatribuciones negativas.

2. Valoración desfavorable de sus vivencias. Observa el mundo con barreras insuperables y exigencias desmedidas. Se siente frustrado y vencido.

3. Percepción de un futuro negativo. Supone que sus problemas y dolores presentes persistirán de manera indefinida. La sintomatología del trastorno depresivo está relacionada con patrones del pensamiento. Por ejemplo, la ideación pesimista se correlaciona con la disminución de la fuerza de voluntad; la baja autoestima y codependencia, así como la idea de que los otros son más competentes (Beck, 1976).

Esquemas: este concepto explica por qué el paciente depresivo mantiene una actitud que favorece a su sufrimiento y son perjudiciales frente a evidencias de factores positivos en su vida. Las circunstancias se componen de un extenso grupo de estímulos. Las personas responden de manera selecta a estímulos particulares, los combinan y conceptualizan las situaciones, siendo este el sesgo individual. En la depresión leve, el individuo es más objetivo al contemplar sus pensamientos negativos. En la depresión severa, el pensamiento se ve progresivamente más controlado por pensamientos negativos y recurrentes, y puede resultar complicado enfocarse en otros estímulos externos como trabajo, deportes, relación familiar entre otros (Beck, 1976).

Errores en el procesamiento de información: El paciente depresivo cree confía en la certeza de que sus conceptos depresivos son válidos y a su vez estos se manifiestan en errores sistemáticos. Inferencia arbitraria. Llega a una conclusión sin pruebas que la respalde.

Abstracción selectiva. Se concentra en un detalle extraído de su contexto, desestimando otros aspectos más significativos de la circunstancia, y estructurando toda la experiencia a partir de los fragmentos. Generalización excesiva. Crea una norma o una conclusión basándose en uno o varios eventos independientes, y aplicar el principio tanto en circunstancias vinculadas como en circunstancias desvinculadas. Maximización y minimización. Distorsiona la magnitud de una situación. Personalización. Tiende a atribuirse a sí mismo fenómenos externos cuando no hay una base sólida para dicho vínculo. Pensamiento absolutista dicotómico. Clasifica las experiencias en categorías opuestas. Razonamiento emocional. Justificar la idea por la emoción. Etiquetamiento “Soy un fracasado, un inútil, un viejo, un enfermo” (Beck, 1976).

La teoría más reciente de la depresión (Ramírez et al., 2018).

Esta teoría manifiesta que existe un equilibrio entre el estado del ánimo, el sistema inmunológico, el sistema nervioso, con la regulación de la serotonina-quinurenina y el eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal, propone que en las personas sanas presentan un equilibrio de los sistemas nervioso e inmunológico a través de la función del eje HHA y por la relación entre la serotonina y la quinurenina, en la cual predomina la serotonina. En individuos propensos a la depresión, esta relación se ve alterada cuando hay un exceso de estrés, hay un aumento de la indolamina 2.3 -dioxigenasa (IDO), lo cual disminuye dicha tasa, favorece a la conversión del triptófano en quinurenina, lleva a la producción de 3-hidroxiquinurenina y ácido quinurénico ambos producen sintomatología depresiva y condiciona la hiperactividad del eje HHA y del sistema inmunológico, y aunado a la disminución de la actividad del Sistema Nervioso (SN), promueve la adaptación corporal al estrés y los cambios conductuales característicos de la enfermedad depresiva (Ramírez et al., 2018).

La producción de cortisol asociada con la activación del eje HHA, suprime la actividad inflamatoria, en tanto que la producción de epinefrina y norepinefrina relacionada con el sistema nervioso simpático promueve la inflamación mediante la interacción con las células inmunitarias para iniciar la activación de los factores de transcripción NF-kB y AP -1. Estas interacciones desvían la vía metabólica del triptófano hacia la activación de la enzima IDO- 2, e inducen la activación de los factores NF-kB y AP-1 que regulan la expresión de genes de la respuesta inmunitaria proinflamatoria, incluidas la IL-1 β , la IL6 y el TNF. El incremento de la inflamación favorece a la aparición de algunos de los síntomas somáticos, vegetativos, cognitivos y afectivos de la depresión, cuyos efectos son mediados por varias vías que no son mutuamente excluyentes (Ramírez et al., 2018).

Modelo Preventivo de salud (Leavell & Clark, 1979).

Presenta un enfoque integral médico preventivo, a través de medidas dirigidas a cada etapa del binomio salud- enfermedad como proceso, el cual consta de tres niveles de prevención:

Prevención primaria: el cual se actúa en el periodo prepatogénico, tiene como objetivo actuar sobre los factores de riesgo y evitar la aparición de la enfermedad.

Prevención Secundaria: se enfoca a la detección temprana de enfermedades y su tratamiento oportuno para evitar las complicaciones, en el presente estudio aplicamos el tratamiento con probióticos a un paciente con sintomatología depresiva como acciones de prevención de esta etapa.

Prevención Terciaria: Busca limitar el daño y mejorar la calidad de vida del individuo que se encuentra enfermo.

Teorías del envejecimiento

El envejecimiento se caracteriza por modificaciones progresivas y mantenidas en el tiempo y que repercuten en diferentes áreas del funcionamiento cognitivo. Los cambios relacionados con el envejecimiento normal son específicos y no afectan de manera general todas las funciones cognitivas, sino que son las funciones visoconstructivas, visoespaciales y visoperceptivas propias del hemisferio derecho, las más vulnerables a los efectos del envejecimiento, mientras que las funciones lingüísticas del hemisferio izquierdo se conservan. Los cambios que se pueden dar en el lenguaje durante este proceso es la dificultad en la denominación o evocación de las palabras y una reducción en la fluidez verbal (Di Giglio, 2002; González, 2010).

En cuanto a la memoria, la que más se afecta en la vejez es la reciente o inmediata, y se evidencia disminución de la memoria a corto y largo plazo (Mishara & Riedel, 2000).

La Teoría del desarrollo psicosocial de Erik Erikson (2000).

En esta teoría hace alusión a una etapa titulada “Crisis entre la integridad del yo v/s desesperanza”, la cual describe la vejez como un período donde se enfrentan preguntas sobre la vida y logros pasados que intervienen en el estado de ánimo del adulto mayor. Este estadio se produce desde los 60 años donde se observa disminución de la productividad del individuo, sumado a la soledad por la muerte de los seres queridos, aparición de duelos, niveles socioeconómicos deficitarios, la inactividad física y aislamiento social con factores desencadenantes de la depresión en la tercera edad.

Capítulo 2. La microbiota intestinal y el uso de probióticos en la salud mental.

Se abordará la salud mental y su relación con la microbiota intestinal mediante el eje microbiota intestino cerebro, su repercusión en el SNC y los mecanismos neuroendocrinos e inmunológicos que lo interesan y las teorías que los sustentan. La alimentación enriquecida con prebióticos y su relación con la eubiosis intestinal y la evidencia empírica de los últimos cinco años basada en el uso de probióticos como tratamiento para la depresión en adultos mayores.

La salud mental según la OMS (2021) es un estado de completo bienestar físico, mental y social, no solamente ausencia de afecciones o enfermedades. Por otra parte, la MI está constituida por una serie de microorganismos y especies bacterianas, su diversidad y capacidad para subsistir ante el estrés fisiológico, está relacionado con los parámetros de salud del individuo. El 95% de los cien billones de bacterias de un ser humano adulto se encuentran en el intestino grueso y contienen acerca de cuatro millones de genes bacterianos distintos (Galland, 2021). Los géneros de bacterias intestinales más comúnmente reconocidos son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Escherichia* y *Ruminococcus* (Cani, 2018).

2.1. Eje microbiota intestino cerebro (GMB)

La asociación entre la microbiota intestinal, el Eje microbiota intestino cerebro y la salud mental se representa biológicamente por una red de comunicación bidireccional que incluye el eje HHA, el SNA, sistema inmunológico y el SNC preservando no solo la homeostasis gastrointestinal, sino también el equilibrio del estado emocional y comportamental emitiendo señales eferentes desde el cerebro a partir de las ramas

simpáticas y parasimpáticas y la vía aferente mediante proyecciones neuronales, mecanismos neuroendocrinos y activación inmune (Fernández, 2022).

El sistema inmune se relaciona del mismo modo y la comunicación con el cerebro está mediada por la liberación de células inmunitarias de la mucosa intestinal, las cuales liberan mediadores químicos como histamina, prostaglandinas y citoquinas. Este último coordina respuestas adaptativas al estrés. Un ejemplo de su funcionamiento es el modo en que una situación estresante puede alterar la motilidad y el flujo sanguíneo gastrointestinal y, a su vez, dicha alteración puede ser percibida como náuseas, saciedad y dolor. Estas respuestas mantenidas pueden provocar alteraciones intestinales como consecuencia de estados inflamatorios (Alessi & Bennett, 2020).

En la Figura #1, podemos observar que a partir de una composición inadecuada de la microbiota intestinal se muestra un déficit de células T reguladoras descrito en un estudio experimental en pacientes con esclerosis múltiple (Kirby & Ochoa-Reparaz, 2018). Estudios en animales y humanos han demostrado que las células proinflamatorias T helper 17 (Th17) son actores clave en la patogénesis de algunas enfermedades neurológicas degenerativas, demostrando que las células efectoras que desencadenan la autoinmunidad cerebral se originan en el intestino (Cosorich et al., 2017; Odoardi et al., 2012).

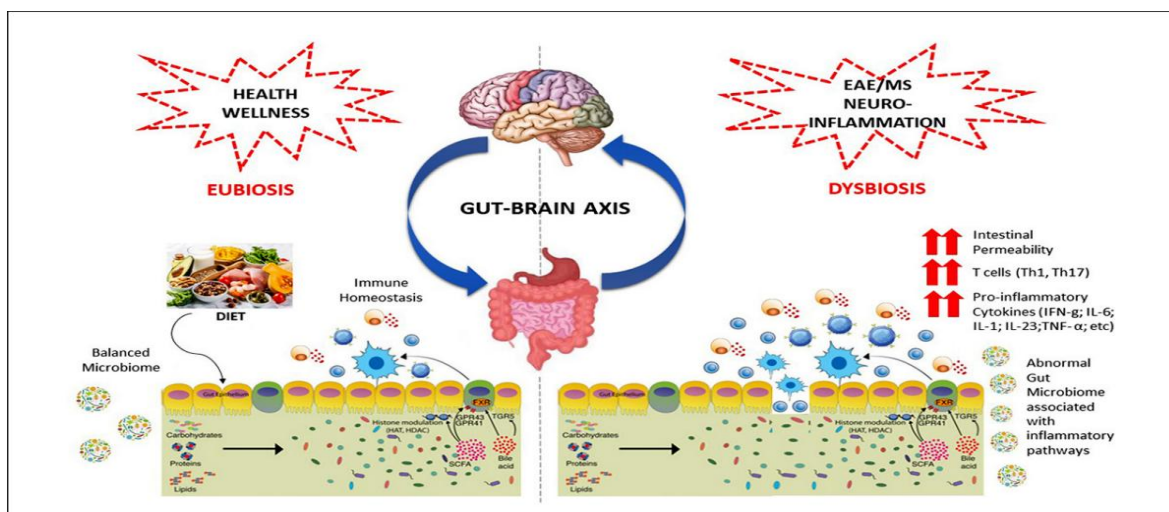
La microbiota intestinal en equilibrio desempeña un rol fundamental en el mantenimiento de la salud, mediante la estabilidad de la barrera intestinal, modula el sistema inmunológico produciendo citocinas antiinflamatorias como IL-10, factor de crecimiento transformante (TGF- β), ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y disminuye la activación de células colaboradoras como Th17 y Th1.

Estudios detallados del microbioma fecal (Chen et al., 2016; Mirza et al., 2020) revelaron que los pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan diferencias sutiles en los

perfiles de la comunidad microbiana, específicamente a nivel taxonómico, lo que indica el importante papel de la microbiota intestinal en la exacerbación de la enfermedad. El tratamiento inmunomodulador de la EM se asoció con una microbiota alterada en los pacientes tratados frente a los no tratados, lo que sugiere que el tratamiento con agentes inmunológicos puede normalizar algunos de los cambios en la microbiota relacionados con la EM. Por lo que las alteraciones taxonómicas específicas se relacionan con la regulación de la microbiota y la repercusión de las citocinas inflamatorias en la neuroinflamación. (Martinelli et al., 2022).

Figura 1.

Eje microbiota intestino cerebro en estado de eubiosis y disbiosis.



Nota: Tomada de “La naturaleza bidireccional del eje intestino-cerebro” [imagen] Martinelli et al., (2022), https://doi.org/10.26355/eurev_202202_28003.

Los neurotransmisores como la serotonina, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y las catecolaminas desempeñan un papel fundamental pues regulan el flujo sanguíneo, la motilidad intestinal, la absorción de nutrientes, el sistema inmune innato y la microbiota intestinal (Fernández, 2022).

Es importante resaltar que, la serotonina se sintetiza a partir de un aminoácido esencial el triptófano, y se obtiene mediante la alimentación. El 95% de la serotonina se encuentra en el intestino y se encarga de regular la secreción gástrica, controlar la temperatura corporal e interviene en la sensación de náuseas, y el 5% restante es producida por las neuronas cerebrales del “Rafe” e interviene en la regulación del estado del ánimo, el sueño, el nivel de activación y procesamiento del dolor de forma tal que los neuropéptidos se relacionan con el estrés, la ansiedad y la depresión (Fernández, 2022; Gao et al., 2019; Lach et al., 2018).

Por otro lado, existe suficiente evidencia que indica la relación entre el equilibrio o estado de eubiosis de la microbiota intestinal y trastornos del estado de ánimo. En un estudio sobre la calidad de vida de personas deprimidas se observó que dos géneros de bacterias (*Coproccoccus* y *Fecalibacterium*) sintetizan butirato, mejorando la calidad de vida. Además, se observó en pacientes con depresión y en estado de agotamiento la ausencia de bacterias *Dialister* y *Coproccoccus spp.* Por otra parte, se evidenció la relación entre el *Coproccoccus* y la dopamina influyendo en la salud mental (Pinhasov & Kirby, 2022).

2.2. Teoría del eje microbiota intestino cerebro (Cryan & Dinan, 2012).

Esta teoría propone que la composición de la microbiota intestinal influye en la función cerebral y el comportamiento. Diversos cambios en la microbiota pueden afectar la permeabilidad de la barrera intestinal y la producción de neurotransmisores, lo que a su vez puede influir en la salud mental (Cryan & Dinan, 2012).

Alteración de la composición microbiana.

Los probióticos o agentes infecciosos administrados de forma exógena pueden interferir con la composición de la microbiota intestinal, emplean los componentes de la dieta como estimulantes de crecimiento, actúan en la biotransformación de azúcares en productos de fermentación con propiedades inhibidoras, producen sustratos de crecimiento como polisacáridos exocelulares o vitaminas para otras bacterias, bacteriocinas, compiten por sitios de unión en la pared entérica, mejoran la función de barrera intestinal, reducen la inflamación (alterando así las propiedades intestinales para la colonización y la persistencia) y estimulan las respuestas inmunitarias innatas. Todo ello puede tener efectos notables en la señalización intestino-cerebro (O'Toole & Cooney, 2008).

Activación inmunitaria. Los probióticos interfieren sobre el sistema inmunitario, tanto el innato como el adaptativo, para mantener la homeostasis de la microbiota y su interacción en la superficie luminal del intestino, lo cual es de suma importancia para la salud del individuo. La repercusión de las bacterias intestinales en el sistema nervioso central se produce mediante alteraciones en los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes que atraviesan la membrana hematoencefálica, mediante una comunicación bidireccional del sistema inmunitario con el SNC que afecta directamente a la función cerebral (Cryan & Dinan, 2012).

Nervio vago. Es el nervio principal del sistema nervioso autónomo o parasimpático, presenta funciones eferentes, aferentes y participa en la regulación de varias funciones, como la motilidad intestinal, la frecuencia cardíaca y la constricción bronquial. Además, tiene una capacidad antiinflamatoria, brindando protección al organismo contra la sepsis inducida por microbios de una manera dependiente de la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina. El 80 % de sus fibras nerviosas son sensoriales y transmiten

información sobre el estado de los órganos del cuerpo al SNC por lo que muchos de los efectos de la microbiota intestinal o de los probióticos potenciales sobre la función cerebral dependen de la activación vagal (Cryan & Dinan, 2012).

Metabolismo del triptófano. El triptófano es un aminoácido esencial y un precursor de muchos agentes biológicamente activos, incluido el neurotransmisor serotonina. Cada vez hay más pruebas que apuntan a una desregulación de la rama de la vía metabólica del triptófano, la quinurenina, que a menudo se pasa por alto y que representa más del 95% del triptófano periférico disponible en los mamíferos, en responsable de muchos trastornos tanto del cerebro como del tracto gastrointestinal. Este paso inicial que restringe la velocidad en la cascada metabólica de la quinurenina está catalizado por la indoleamina-2,3-dioxigenasa o por la 2,3-dioxigenasa de triptófano, de origen principalmente hepático. Se puede provocar la actividad de ambas enzimas por mediadores inflamatorios y por corticosteroides. Existen pruebas que sugieren que una bacteria probiótica, *Bifidobacterium infantis* puede alterar las concentraciones de quinurenina. Sin embargo, no se trata de una propiedad universal de todas las cepas de *Bifidobacterium*, ya que la administración de *Bifidobacterium longum* no tuvo ningún efecto sobre los niveles de quinurenina (Cryan & Dinan, 2012).

Metabolitos microbianos. Las bacterias intestinales modulan diversas reacciones metabólicas del huésped, dando lugar a la producción de metabolitos como los ácidos biliares, la colina y los ácidos grasos de cadena corta, que son esenciales para la salud del huésped. De hecho, los microorganismos intestinales pueden digerir hidratos de carbono complejos, como la fibra alimentaria, y fermentarlos posteriormente en el colon para convertirlos en ácidos grasos de cadena corta, como el n-butirato, el acetato y el propionato, de los que se sabe que tienen propiedades neuroactivas (Cryan & Dinan, 2012).

Neurometabolitos microbianos. Las bacterias poseen la habilidad de producir una gran cantidad de neurotransmisores y neuromoduladores. Se ha determinado que *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.* producen GABA; *Escherichia spp.*, *Bacillus spp.* y *Saccharomyces spp.* secretan noradrenalina; *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.* y *Escherichia spp.* producen serotonina; *Bacillus spp.* producen dopamina; y *Lactobacillus spp.* producen acetilcolina. Los probióticos modulan las concentraciones de receptores opioides y cannabinoides en el epitelio intestinal. Sin embargo, actualmente no está claro cómo se produce este efecto local o cómo se traduce en los efectos antinociceptivos observados en modelos animales de dolor visceral. (Forsythe & Kunze, 2013).

Azúcares de la pared celular bacteriana. La cubierta externa de polisacáridos exocelulares de las bacterias probióticas es en gran parte responsable de muchos de sus efectos beneficiosos para la salud. De hecho, el polisacárido exocelular de la bacteria probiótica *Bifidobacterium breve* UCC2003 protege a la bacteria de los ácidos y la bilis en el intestino y la protege de la respuesta inmunitaria del huésped. De hecho, al igual que ocurre con los metabolitos neuroactivos, los elementos de la pared celular de los microorganismos intestinales son células epiteliales que liberan moléculas que, a su vez, modulan la señalización neural y actúan directamente sobre los axones aferentes primarios (Forsythe & Kunze, 2012).

De forma general esta teoría propone que una microbiota intestinal estable es esencial para una fisiología intestinal normal y contribuye a una señalización adecuada a lo largo del eje microbiota intestino cerebro y, por tanto al estado saludable del individuo. La disbiosis intestinal puede influir negativamente en la fisiología intestinal, provocando una señalización inadecuada del eje intestino -cerebro y las consecuencias asociadas para las

funciones del SNC y dando lugar a estados de enfermedad. A la inversa, el estrés a nivel del SNC puede afectar a la función intestinal y provocar alteraciones de la microbiota.

2.3. Alimentación y su relación con la microbiota intestinal

La variabilidad interindividual de la MI se debe a factores genéticos y ambientales; entre los ambientales, los hábitos alimenticios juegan un papel clave en la modulación y la composición del microbioma. Se han demostrado cambios específicos en la composición de la microbiota intestinal entre los sujetos de acuerdo con una ingesta dietética diferente. Una dieta particular puede promover el crecimiento de cepas bacterianas específicas, conduciendo a los huéspedes a una consiguiente alteración del metabolismo fermentativo, con un efecto directo sobre el pH intestinal, que puede ser responsable del desarrollo de una flora patógena. Además, una dieta alta en grasas puede promover el desarrollo de una microbiota intestinal proinflamatoria, una barrera intestinal permeable y elevados niveles circulantes de lipopolisacáridos (Galland, 2021).

Diferentes patrones dietéticos pueden modificar la función y composición de la microbiota, y es específica entre individuos y culturas siendo objeto de estudio en la actualidad. Los psicobióticos y alimentos fermentados como el kefir influyen en el estado del microbioma intestinal en el SNC, mostrando efectos significativos sobre la función cerebral en estudios clínicos. Estos componentes funcionales de los alimentos pueden alterar el microbioma, mejorar la función cognitiva y tratar los trastornos neurológicos (Galland, 2021).

2.4. Intervención con probióticos

Probióticos

Los probióticos fueron definidos inicialmente por Lilly & Stillwell (1956) como sustancia producida por un microorganismo que promueve el desarrollo de otro. Esta definición de probiótico fue ampliada posteriormente a una preparación de un producto que contiene microorganismos viables que producen un cambio en la MI del huésped y por eso ejercen efectos beneficiosos para su salud.

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación define un probiótico como microorganismos vivos que cuando se suministran en cantidades correctas proporcionan un beneficio para la salud del huésped.

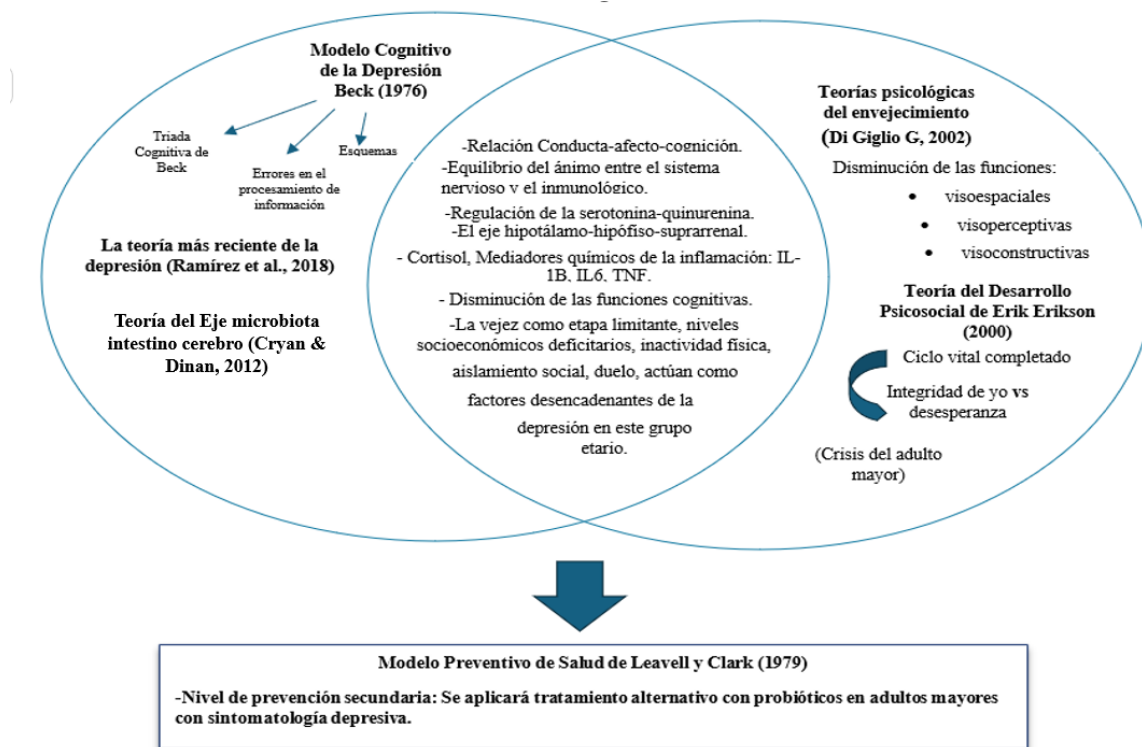
Se ha demostrado que los probióticos y sus fuentes de nutrientes los prebióticos tienen efectos positivos en diferentes órganos del huésped. También, ha aportado beneficios potenciales en el SNC y en patologías como la ansiedad, esquizofrenia, Alzheimer, depresión, autismo y otros trastornos mentales han propuesto una nueva categoría de medicamentos llamada psicobióticos como tratamiento sin efectos secundarios a diferencia de los antiinflamatorio, antidepresivo y ansiolítico. Los psicobióticos pueden mejorar la salud mental y la función psicológica y se pueden ofrecer como nuevos medicamentos para los trastornos mentales comunes, se necesitan más estudios clínicos para comprobar su efecto y superioridad frente a tratamientos actuales (Ansari et al., 2020).

Un estudio realizado por Guida et al., (2017) reveló que la disbiosis inducida por antibióticos en ratones condujo a un estado inflamatorio general y un comportamiento de tipo depresivo, pero se revirtió con el probiótico *Lactobacillus casei*. También se ha

demostrado que el trasplante microbiano fecal de humanos con TDM a roedores deficientes en microbiota induce un fenotipo similar a la depresión (Kelly et al., 2016).

Figura 2.

Integración de modelos y teorías del estudio.



Nota: IL-1B= Interleucina-1B, IL6= Interleucina 6, TNF= Factor de necrosis tumoral.

Estado del arte

Dada esta evidencia emergente que implica el Eje microbiota intestino cerebro en la depresión, ha habido interés en desarrollar tratamientos probióticos, prebióticos, simbióticos y terapias de restauración de la MI que se dirijan al eje microbiota intestino cerebro. Los probióticos son compuestos de microorganismos que, al ser suministrados, logran un balance microbiano intestinal, mientras que los prebióticos son sustancias no digeribles que son metabolizadas por microorganismos intestinales, alterando la composición de la MI para beneficiar en última instancia al huésped, Gibson & Roberfroid (1995).

Los estudios revisados se realizaron en Austria, Suiza, Australia, China, Polonia, Edimburgo, Escocia, Corea, Taipei, Taiwan, Irán, Italia y Brasil en el periodo 2019 y 2024. El tiempo de intervención varió de 28 días a 12 meses y las edades de los participantes fueron de 18 a 70 años. Un estudio consideró la participación de pacientes con depresión moderada, mientras que 6 representando la mayoría, trabajó con sujetos con sintomatología depresiva, 5 con trastorno depresivo mayor (TDM) y dos con depresión leve y moderada.

Un estudio más reciente realizado por Li et al., (2018) mostró en un modelo de ratón de estrés leve crónico de depresión y ansiedad, hubo una reducción en las especies de *Lactobacillus* y un aumento en los marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e indolamina 2,3-dioxigenasa-1 en el hipocampo. La suplementación con probióticos atenuó la ansiedad y los comportamientos depresivos, aumentó significativamente la abundancia de *Lactobacillus* y revirtió los cambios inmunológicos. Estos estudios proporcionan evidencia de que la actividad similar a los antidepresivos de los probióticos puede operar a través de un eje microbiota intestino cerebro.

En una revisión sistemática reciente y un metaanálisis, Hofmeister et al., (2021) sintetizaron evidencia de 50 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron intervenciones de trasplante de microbiota fecal en una población adulta. Los autores informaron beneficios estadísticamente significativos de las intervenciones probióticas y prebióticas sobre los síntomas depresivos, según lo medido por el BDI y la subescala de depresión de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

Distintos estudios refuerzan (Anexo 6) que las intervenciones prebióticas y probióticas son una estrategia “psicobiótica” que influyen favorablemente en diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas como tratamiento sin efectos secundarios a diferencia de los ansiolíticos y antidepresivos (Ansari et al., 2020; Hofmeister et al., 2021; Jimenez & Acuña, 2021; Noonan et al., 2020; Smith et al., 2021; Vaghef-Mehrabany et al., 2020).

Tian et al., (2022) realizaron una intervención para evaluar el potencial psicotrópico del *Bifidobacterium breve* CCFM1025 en el manejo del TDM y desentrañar los mecanismos subyacentes, se utilizó una muestra de 45 participantes, aleatorizados a un grupo probiótico (n=20) y un grupo placebo (n= 25). Se utilizaron la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD), Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), Escala de Calificación Psiquiátrica Breve, (BPRS), Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales (GSRS), cortisol, TNF- α e IL- β .

Se aplicó el *Bifidobacterium breve* CCFM1025 por cuatro semanas a dosis de 10×10^9 UFC una vez al día, mostró un mejor efecto antidepresivo en el grupo probiótico con disminución de HAMD, interviniendo en el metabolismo del triptófano y el recambio de serotonina, respecto al uso de maltodextrina como placebo.

En un estudio realizado por Karakula-Juchnowicz et al., (2019) que evalúa el efecto de la suplementación con probióticos sobre el estado mental, la inflamación y la barrera intestinal en pacientes con TDM. Participó una muestra de 120 participantes entre 18 y 60 años, aleatorizada a cuatro subgrupos de 30 sujetos respectivamente, en los cuales se aplicó probióticos o placebos con una dieta con o sin gluten. Se utilizaron los instrumentos: MADRS, BDI, GSRS y biomarcadores de inflamación.

El grupo que recibió la intervención con *Lactobacillus helveticus* Rosell®-52 y *Bifidobacterium longum* Rosell®-175 a dosis de 3×10^9 UCF diarias, antes del desayuno por 12 semanas asociado a una dieta sin gluten mostró una disminución de los biomarcadores de inflamación como: la proteína C reactiva, TNF- α y la Interleucina 1-beta (IL- β), así como el curso del TDM y mejora los rasgos psiquiátricos y asociados a la barrera intestinal. La combinación de una dieta libre de gluten y suplementos probióticos puede inhibir la cascada inmunoinflamatoria en el curso del TDM y mejorar los rasgos psiquiátricos y asociados a la barrera intestinal.

Kazemi et al., (2019) en un estudio para comparar el efecto de la suplementación con el probiótico y el prebiótico en la puntuación del BDI como resultado primario, así como la relación quinurenina/triptófano y triptófano/aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) como resultados secundarios en pacientes con TDM, participaron 81 sujetos con media de edad de 36,5 años, con un 68,8 % de masculinos, se compararon tres grupos: el grupo probiótico (n=28), prebiótico (n=27) y placebo (n=26), para medir la respuesta al tratamiento aplicaron el BDI, el triptófano y los BCAA y la quinurenina mediante el kit Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Se aplicaron *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus helveticus* a 10×10^9 UFC, galactooligosacárido y placebo antes de los alimentos durante ocho semanas consecutivas.

Se evidenció en el grupo probióticos que la proporción triptófano/isoleucina aumentó significativamente en el grupo de probióticos en comparación con el grupo de placebo con una disminución en la puntuación BDI en pacientes con TDM en comparación con los que recibieron placebo. No hubo un efecto significativo en la suplementación con prebióticos. Sugiere de forma general que el probiótico NVP-1704 podría ser beneficioso para la salud mental y el sueño.

En Seúl, (Lee et al., 2021) examinaron la eficacia y seguridad de la administración de NVP-1704 para el tratamiento de los síntomas relacionados con el estrés, como la depresión, la ansiedad y el insomnio, en adultos sanos, para ello participaron 156 adultos entre 19 y 65 años de la Clínica del Sueño del Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl, con media de edad de 38.26 años, con un 31.97 % y 68.03 % correspondiente al sexo masculino y femenino respectivamente y los cuales fueron aleatorizados a un subgrupo probiótico (n=78) y placebo (n=78). Se utilizaron las escalas BDI, Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), Inventario de Respuesta al Estrés (SRI).

Se utilizó como intervención el NVP-1704 (*Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98), la ingesta con agua de un sobre diario con $7,5 \times 10^{12}$ UFC o la Maltodextrina como placebo por ocho semanas, disminuyendo los síntomas subclínicos de depresión y ansiedad con los respectivos puntajes del BDI, BAI, SRI. Además, se reportó mejoras en la calidad del sueño específicamente en la inducción del sueño. El tratamiento con NVP-1704 provocó una disminución de los niveles séricos de IL-6, aumentó las *Bifidobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*, mientras que disminuyó las *Enterobacteriaceae* en la composición de la microbiota intestinal por lo que sugieren que el probiótico NVP-1704 podría ser beneficioso para la salud mental, mejoró la calidad del sueño, específicamente la inducción del sueño.

En un estudio realizado por Rudzki et al., (2019) para realizar una evaluación de los efectos psicobióticos e inmunomoduladores de la bacteria probiótica *Lactobacillus Plantarum* 299v (LP299v) mediante la medición de funciones afectivas, cognitivas y parámetros bioquímicos en pacientes con TDM sometidos a tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con 69 participantes en la clínica ambulatoria de un Hospital psiquiátrico en Polonia, con una media de edad de 38.9 años, con un 71.6 % de participantes del sexo femeninos y el 28.3 % masculinos, se compararon los subgrupos probióticos (n=30) y placebo (n=39).

Se observaron las respuestas de las escalas HAM-D, la Lista de Control de Síntomas (SCL-90), Escala de Estrés Percibido (PSS-10), Prueba de Atención y Percepción (APT), biomarcadores como: triptofano, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina beta (IL- β). Se aplicó una cápsula dos veces al día de *Lactobacillus plantarum* LP99v con 10×10^9 UFC o placebo por 8 semanas. Se observó con el tratamiento con ISRS con bacterias probióticas *Lactobacillus Plantarum* 299v mejoras en el rendimiento cognitivo, disminución de la concentración de quinurenina, y de la sintomatología depresiva en comparación con el grupo placebo. Siendo la primera evidencia de mejoras de las funciones cognitivas y de disminución de la concentración de quinurenina (KYN) con TDM debido a probióticos.

En un estudio realizado por Sacarello et al., (2020) con el objetivo de evaluar los efectos de la combinación de SAME (S -adenosilmetionina) y *Lactobacillus plantarum* HEAL9 para la sintomatología general de la depresión leve a moderada en una muestra de 90 participantes de 18 a 60 años, con una media de edad de 48.1 años, con un 82 % de femeninos y un 18 % de participantes del sexo masculino, se trabajó con dos grupos probiótico (n=46) y grupo placebo (n=44).

Se utilizaron la Escala de Autoevaluación de Depresión de Zung (Z-SDS), Índice de Gravedad del Insomnio (ISI), Cuestionario de Síntomas del SII de Birmingham (B-IBS). Se administró suplementación de SAME y *L. plantarum* HEAL9 por 6 semanas, con una disminución de las puntuaciones de Z-SDS en el grupo probióticos respecto al grupo placebo con mejoras significativas de la sintomatología depresiva, ansiosa, aspectos cognitivos y somáticos del grupo probióticos. El efecto de este nuevo producto es independiente de la gravedad de los síntomas, en comparación con los fármacos antidepresivos que tienen beneficios para los síntomas leves y moderados.

Moludi et al., (2019) realizó un estudio en Irán para evaluar los efectos de la suplementación con probióticos sobre la Depresión y la calidad de vida (CV) en pacientes con infarto de miocardio (IM). Se utilizó una muestra de 44 participantes de una clínica de cardiología de la Universidad de Ciencias Médicas de Irán, con una media de edad de 56.9 años, con el 93,1 % del sexo masculino dos grupos, probióticos (n=22) y placebo (n=22). Se utilizaron escalas de medición BDI y PCR.

La intervención se realizó con una cápsula diaria junto a los alimentos de 1.9×10^9 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* vs Matodextrina por 12 semanas. La puntuación total del BDI disminuyó significativamente en los pacientes que recibieron suplementos probióticos en comparación con el grupo placebo. Estos datos aportan pruebas preliminares de que la suplementación con probióticos en pacientes con intervención coronaria percutánea tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas depresivos y los marcadores de estrés oxidativo e inflamación.

Moludi et al., (2021) realizó un estudio para explorar los efectos antiinflamatorios y antidepresivos de *Lactobacillus Rhamnosus G* (LGG), una cepa probiótica, sola o en combinación con un prebiótico en 96 participantes con EAC, con una media de edad de

51.09 años, con un 60.4 % de hombres y el 39.5 % de mujeres. La muestra se dividió en 4 grupos de forma aleatoria, probiótico (n=24), prebiótico (n=24), co-suplementación (n=24) y placebo (n=24). Se utilizaron escalas de medición BDI, STAI-Y, IL-10, TNF- α , PCR.

Se aplicó una cápsula una vez al día de 1.9×10^9 UFC con *Lactobacillus rhamnosus* o Inulina o *Lactobacillus rhamnosus* e Inulina o Maltodextrina por 8 semanas. La cosuplementación (probióticos e inulina) disminuyó significativamente el BDI en comparación con placebo. Se observaron efectos beneficiosos sobre la depresión, la ansiedad y los biomarcadores inflamatorios. La adición de inulina a probióticos mejoró los resultados psicológicos y los biomarcadores inflamatorios más eficazmente que los dos suplementos por separado.

Ullah et al., (2022) realizaron un estudio para demostrar la eficacia de un complemento alimenticio a base de una combinación de S-adenosil metionina (SAmE) y probióticos (*Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*) en la reducción de los síntomas de depresión en una muestra de 65 pacientes con síntomas leves a moderados con edades de 18 a 65 años, la media de edad fue de 42.1 años, con 27 hombres correspondientes al 42 % y 38 mujeres (58 %), ensayo clínico cruzado aleatorizados a dos grupos, grupo A (n=32) y grupo B (n=33). Se utilizaron las escalas de medición de HAMD y el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9).

Se administró un complemento alimenticio diario con *Lactobacillus helveticus* (Rosell-52) y *Bifidobacterium longum* (Rosell-175) a 3×10^9 UFC o S-adenosil metionina a 200mg/día por 12 meses. Se aplicó al grupo A inicialmente placebo y luego Probiotic, al grupo B se le aplicó inicialmente Probiotic y luego placebo. Las puntuaciones de la HAMD y PHQ-9 disminuyeron significativamente entre las mediciones t0 y t1, se demostró que los sujetos reclutados en promedio cambiaron de depresión leve a ausencia de síntomas

depresivos posterior a 12 meses del uso de probióticos. La eficacia de este complemento alimenticio a base de SAME y cepas probióticas en sujetos con Depresión subumbral y Depresión leve a moderada quedó demostrada. Será necesario estudios a mayor escala para ofrecer información adecuada al personal médico enfocados en este tratamiento.

Baião et al., (2023) realizaron una investigación para probar si una ingesta diaria de cuatro semanas de un probiótico multiespecie mejoraba el procesamiento emocional y el aprendizaje de recompensa en sujetos con depresión moderada no tratada, participaron 71 pacientes con edades entre 18 y 55 años, 26 (36.6%) hombres y 45 (63.4%) mujeres fueron asignado de forma aleatoria en dos grupos de estudio, probiótico (n=35) y placebo (n=36), se utilizaron los PHQ-9, Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), Inventario de Ansiedad Estado-rasgo de Spielberger (STAI).

Se demostró que la ingesta de probióticos *Bifidobacteriums* y *Lactobacillus* a dosis de 2×10^9 UFC diario, acompañado de alimentos por cuatro semanas redujo significativamente las puntuaciones de depresión moderada en el PHQ-9, en el grupo probiótico respecto al placebo no hubo mejoras significativas, pero no se correlacionaron con los cambios en el procesamiento emocional, no se reportó alteraciones en los niveles de cortisol salival ni las concentraciones circulantes de Proteína C Reactiva (PCR). Se concluyó que se necesitan más estudios relacionados con la mejoría del estado de ánimo y el procesamiento emocional.

En una intervención realizada en Australia por Chahwan et al., (2019) para determinar el efecto del consumo de suplementos probióticos (Winclove's Ecologic® Barrier) sobre los síntomas depresivos en una muestra de participantes con depresión leve a grave, 71 pacientes de la Universidad de Tecnología de Sydney fueron asignados de forma aleatoria en dos grupos, probiótico (n=34) con una edad media de 36.65 años y placebo

(n=37) con una edad media de 35.49 años, con el 29.6 % de masculinos y el 73.4 % de participantes femeninos, se utilizaron las escalas de BDI-II, la Escala de Estrés, Ansiedad y Depresión - 21 ítems (DASS-21), BAI, el Índice de Leiden de Sensibilidad a la Depresión Revisado (LEIDS-R), la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) y el ARNr 16S.

Se implementó el uso de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* dos veces al día a 1×10^{10} UFC ó Almidón de maíz liofilizado por ocho semanas, se observó una disminución de los síntomas depresivos de ambos grupos de probióticos y placebo durante el período del ensayo, en cuanto a las puntuaciones del BDI-II previas y posteriores a la intervención. Los resultados obtenidos reflejan que el consumo de probióticos diarios, las citas programadas, sumado a la conducta propia del individuo en post de mejorar la sintomatología depresiva, favorecen a rutinas que tuvieron impactos positivos en el estado de ánimo de los participantes. Los probióticos no alteraron significativamente la microbiota de las personas deprimidas, pero si hubo una correlación significativa entre *Ruminococcus gnavus* y la depresión. La composición de la microbiota fue similar en ambos grupos, no se revelaron diferencias significativas en ambos grupos, sin embargo los probióticos sí afectaron una variable psicológica, la reactividad cognitiva disminuyó en el grupo grave al mes de recibir los probióticos.

Reininghaus et al., (2020) realizaron una investigación en Austria para evaluar el efecto del tratamiento con probióticos en personas deprimidas, participaron 61 pacientes adultos hospitalizados en el Departamento de Psiquiatría y Medicina Psicoterapéutica de la Universidad Médica de Graz con edades entre 18 y 75 años, con un promedio de edad de 41.5 años, aleatorizado con dos grupos, un grupo probiótico y biotina (n=28) de ellos el 71.4 % corresponde al sexo femenino y un grupo biotina y placebo (n= 33) con el 81.8% de

mujeres, se utilizó para la medición las escalas de HAMD, BDI, SCL-90, inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el ARNr 16S.

Se aplicaron multicepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* a 7×10^9 UFC ó Biotina una vez al día antes del desayuno por 28 días, se observó mayor biodiversidad bacteriana de la microbiota intestinal, sin embargo no presentó diferencias significativa en la puntuación BDI y HAMD. Podemos decir que la suplementación con probióticos y biotina durante cuatro semanas, en pacientes hospitalizados con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, mostró un efecto beneficioso general del tratamiento clínico. Sin embargo, la intervención con probióticos en comparación con el placebo solo difirió en el perfil de diversidad microbiana, no en las medidas de resultados clínicos.

En Taiwan, Ho et al., (2021) realizaron una intervención para determinar si PS128 reduce la gravedad de la Ansiedad y los síntomas depresivos, regula la función del sistema nervioso autónomo y mejora la calidad del sueño en pacientes con depresión y ansiedad, a una muestra de 40 individuos entre 20 y 40 años, con una media de edad de 26 años, el 67, 5 % corresponde al sexo femenino y el 32.5% al masculino, se realizó un muestreo probabilístico en dos grupos, probióticos PS128 (n=21) y placebo (n=19), se utilizaron el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), ISI, la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), BDI y BAI.

Se aplicaron dos cápsulas de Probióticos *Lactobacillus plantarum* PS128 a 3×10^{10} UFC ó Placebo, dos veces al día por 30 días consecutivos y administrados después de la cena. Ambos grupos disminuyeron sus puntuaciones en el BAI y BDI valor inicial vs día 30, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ellos. Se concluyó que se deben

realizar más estudios para identificar si la calidad objetiva del sueño se modifica según el horario de administración del probiótico.

En un estudio realizado en Suiza por Schaub et al., (2022) para determinar si la suplementación con probióticos en dosis altas a corto plazo reduce los síntomas depresivos junto con los cambios microbianos y neuronales intestinales en pacientes con TDM reclutados de las Clínicas Psiquiátricas Universitarias de Basilea, con edades mayores de 18 años, con una media de edad de 39.1 años, la muestra se dividió en dos grupos, probiótico (n= 21), con 14 mujeres para un 67% y placebo (n= 26), con 13 mujeres (50%). Las escalas de mediciones utilizadas fueron siguientes: HAMD, BDI-II, la Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales (GSRS) y el Inventario de Ansiedad Estado-rasgo (STAI1).

Se utilizaron los probióticos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* a 9×10^{12} UFC ó Maltosa una vez al día acompañado de alimentos líquidos por 31 días consecutivos y no presentó disminución de los síntomas depresivos en los grupos estudiados. Los probióticos mantuvieron la diversidad microbiana y aumentaron la abundancia del género *Lactobacillus*, lo que indica la eficacia de los probióticos para aumentar taxones específicos.

En las intervenciones con probióticos de 30 días o menos, no se evidenció diferencias significativas entre los grupos probiótico y placebo en cuanto a las puntuaciones del BAI y BDI valor inicial vs día 30, debido al tiempo de administración (Ho et al., 2021; Reininghaus et al., 2020 & Schaub et al., 2022).

En un estudio realizado por Zhu et al., (2023) para evaluar los efectos potenciales de *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 en una población de 60 estudiantes universitarios con ansiedad y depresión por los exámenes, con una media de edad de 22.3 años, con el 50% de los participantes fueron del sexo femenino, se realizó una asignación aleatorizada

de 30 participantes a cada grupo probióticos, placebo y grupo control sano formado por estudiantes no ansiosos.

Se utilizaron escalas de medición la versión china de la Escala de Insomnio de Atenas (AIS-8), la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS-17), la versión china de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAMA-14), la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) y secuenciación del ARNr 16S de la muestra de heces de los estudiantes y se realizó una caracterización de la microbiota según filo, clase, orden, familia y género. Además, se calculó el índice de biodiversidad alfa y se mapeó el índice de diversidad beta.

Se aplicó una intervención con *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 a 1.5×10^{10} UFC o placebo, un sobre cada 12 horas durante tres semanas consecutivas, con un alivio significativo de los síntomas de ansiedad, depresión e insomnio en el grupo probióticos respecto al grupo placebo. Se observó una relación entre los síntomas anteriormente descritos, los géneros modificados de la microbiota intestinal y los metabolitos fecales. En concreto, el tratamiento con JYLP-326 protegió contra la disbiosis de la microbiota intestinal inducida por el estrés y las alteraciones de la metabolómica fecal.

Nikolova et al., (2023) realizaron una intervención con el objetivo de proporcionar datos de aceptabilidad, tolerabilidad y estimaciones del tamaño del efecto de intervención para los probióticos como tratamiento adyuvante para 49 pacientes ambulatorios con TDM, aleatorizados a probióticos (n=24) y placebo (n=25), con una media de edad de 31.7 años, de ellos 80% fueron mujeres. Se aplicaron la Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7), HAMD-17, HAMA y el Inventario de Sintomatología Depresiva (IDS).

Se administró el probiótico que contenía 14 cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a cuatro cápsulas diarias de 2×10^9 UFC o placebo, por ocho semanas consecutivas. El grupo probióticos mostró una mayor mejoría en los síntomas depresivos con tamaños de

efecto moderados, experimentando una reducción de un grado de gravedad en ambas escalas de clasificación de la depresión respecto al grupo placebo. El tratamiento complementario con un probiótico multicepa es aceptable y tolerable para los adultos con TDM y los tamaños del efecto estimados sobre los resultados clínicos son prometedores y alientan una mayor investigación en un ensayo de eficacia definitivo.

Morales-Torres et al.,(2023) en un estudio para evaluar el efecto de una formulación psicobiótica específicamente sobre el bienestar, en 135 adultos sanos entre 20 y 66 años, con una media de edad de 32.6 años con un 20 % de hombres y 80% de mujeres, se asignaron aleatoriamente a dos grupos, tratamiento con probióticos (n=67) y grupo placebo (n=68), se realizaron mediciones mediante ocho escalas validadas relacionadas con el bienestar y los hábitos de vida, la Escala de bienestar de Riff (RYFF), la Escala de Satisfacción con la Vida (SWLS), Encuesta de Salud SF-36, Inventario de Ansiedad Estado-rasgo (STAI), la Escala de Dificultades de la Regulación Emocional (DERS), la interocepción se evaluó mediante el Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA) y el mindfulness se midió mediante el Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ).

La ingesta de probióticos *Lactobacillus herveticus* R00052 y *Bifidobacterium longum* R0175 (Cerebiome) se realizó a 3×10^9 UFC, diario por cuatro semanas mediante una barra disuelta en 300 ml de agua. Se revelaron correlaciones entre los comportamientos saludables y el bienestar en todas las escalas. Presentó una alta correlación con puntuaciones altas entre los comportamientos saludables y la ingesta de probióticos, fue el único predictor relevante de los impactos beneficiosos en la ansiedad, la regulación emocional y la atención plena en los resultados posteriores al tratamiento. No siendo así con el grupo placebo. Afirmando la necesidad de ejercer un control sobre las variables del

estilo de vida como práctica estándar en la investigación del microbioma humano y en la investigación de la salud mental en general.

Lan et al., (2023) realizaron un ensayo clínico aleatorizado para investigar el impacto de la intervención CCFM1025 en la calidad del sueño en personas que padecen insomnio, con 60 participantes con rango de edad entre 18 y 65 años, edad media de 37.8 años, con el 65% de femeninas y el 35 % de los participantes del sexo masculino, diagnosticados con insomnio inducido por el estrés, divididos en tres grupos, probióticos (n=20), placebo (n=20) y grupo control (n=20). Se utilizó la puntuación PSQI y la Escala de Insomnio de Atenas, para medir los trastornos del sueño, las muestras de cortisol salival, plasmático y la hormona adrenocorticotropina (ACTH) plasmática.

Se administraron probióticos *Bifidobacterium breve* CCFM1025 a una dosis de 1×10^9 UFC diarias en un sobre y maltodextrina durante cuatro semanas. En el grupo CCFM1025 tratado, la puntuación PSQI de los participantes presentó una disminución notable y mejoró la calidad subjetiva del sueño, en comparación con el grupo placebo el cual no mostró mejoría, en conclusión, el *B. breve* CCFM1025 se muestra prometedora como cepa psicobiótica para mejorar la calidad del sueño.

Fei et al., (2023) realizaron una intervención para explorar los efectos y los mecanismos subyacentes de la suplementación con probióticos, en adultos mayores con deterioro cognitivo leve, en 42 pacientes, con media de edad 75.8 años, con el 50 % de hombres y mujeres mayores de 60 años con enfermedad de Alzheimer (EA) y deterioro cognitivo leve (DCL), dividido aleatoriamente un grupo probiótico (n=21) o grupo placebo (n=21). Para la evaluación de los resultados se utilizaron el Mini-Mental State Examination (MMSE), la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), la Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales

(GSRS) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y análisis de la Microbiota Intestinal.

Se utilizaron cultivos activos de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* a 2×10^{10} UFC/g, fueron administrados en cápsulas de 2g o placebo diariamente durante 12 semanas.

Posterior a la intervención, la función cognitiva y la calidad del sueño mejoraron en el grupo probióticos en comparación con el placebo. Este estudio demostró que el tratamiento probiótico mejoró la función cognitiva y la calidad del sueño en pacientes mayores, lo que aporta importantes conocimientos para la prevención clínica y el tratamiento del DCL.

Hsu et al., (2023) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia de estos probióticos a nivel de BDNF, biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación y función cognitiva en 32 pacientes con EA clínicamente diagnosticados, con edades comprendidas entre 50 y 90 años, media de edad de 75.6 años, con el 62, 5 % de mujeres, la muestra fue asignada aleatoriamente a dos grupos, grupo control activo y grupo de tratamiento con 16 participantes respectivamente.

Se utilizaron cuestionarios como Mini Examen del Estado Mental (MMSE), Escala de Evaluación de Enfermedad de Alzheimer-Subescala Cognitiva (ADAS-Cog), Clasificación Clínica de la Demencia (CDR) y Escala de Actividades de la Vida Diaria (ADL) como parte de la evaluación cognitiva. También la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) y citocinas, cortisol, enzimas antioxidantes y peróxidos en sangre.

Se realizó la aplicación de una cápsula diaria de cinco cepas de probióticos:

Bifidobacterium longum subsp. infantis BLI-02, *Bifidobacterium breve* Bv-889 y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CP-9, *Bifidobacterium bifidum* VDD088, *Lactobacillus plantarum* PL-02. Las cápsulas del grupo tratamiento contenían dosis de 1×10^{10} UFC y las del grupo control activo contenían 5×10^7 UFC. Mostrando que con dosis

suficientes y una formulación adecuada de la suplementación con probióticos, el BDNF sérico puede mejorarse junto con una reducción del estrés oxidativo y un aumento de los antioxidantes en pacientes con demencia, que ya han sido diagnosticados con EA. Este estudio refiere de forma general, que los probióticos podrían tener beneficios potenciales, para ralentizar el deterioro de la función cognitiva entre los pacientes sintomáticos con EA. Se necesitan más estudios con tamaños muestrales más grandes y con una duración de intervención más prolongada, para confirmar el beneficio clínico de los probióticos.

Komorniak et al., (2023) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia de una terapia probiótica de cinco semanas, con preparación probiótica multicepa (Sanprobi Barrier) y la implementación de una alimentación balanceada, para el mejoramiento del rendimiento mental de pacientes con seis meses o más después de la cirugía bariátrica que, padecían trastornos del estado del ánimo. La muestra fue aleatorizada a dos grupos, probióticos $n=21$ y placebo $n=17$, la media de edades en el grupo probiótico y placebo fue de 44.9 años y 44.4 años respectivamente. Se utilizaron el BDI, Escala de Insomnio de Atenas y la HAMD.

Se realizó la aplicación de los Probióticos: Sanprobi Barrier, compuesto por multicepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* ó el placebo almidón de maíz, maltodextrinas, proteína vegetal; a dosis de dos cápsulas a 2×10^9 UFC cada dos veces al día, por cinco semanas. Observamos una reducción en la gravedad de los síntomas depresivos, una mejoría en el funcionamiento mental de los pacientes (reducción de la BDI y de la DSRS), aunque no se relacionó con la terapia probiótica utilizada. Los grupos de estudio reducidos, el corto tiempo de intervención, la alta heterogeneidad y las dificultades en el cumplimiento fueron las mayores limitaciones.

En una investigación realizada por Hashemi-Mohammadabad et al., (2024) con el objetivo de proporcionar evidencia científica, para evaluar el efecto de los probióticos orales, sobre la función sexual en mujeres con trastorno depresivo, tratadas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en una población iraní. Se integró la muestra por 116 mujeres con edades comprendidas entre 18 y 45 años, con una media de edad de 35.07 años, aleatorizada a dos grupos Lactofem más ISRS (n=58) o ISRS solo (n=58), se utilizó el cuestionario del Índice de Función Sexual Femenina (FSFI), el Cuestionario de Satisfacción Sexual de Larson, la HAMD.

Se aplicaron Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, paroxetina) más Lactofem (*Lactobacillus acidophilus* a 2×10^9 UFC/g, *Bifidobacterium bifidus* a 2×10^9 UFC/g, *Lactobacillus ruti* a 2×10^9 UFC/g, *Lactobacillus fermentum* a 2×10^9 UFC/g) administrada vía oral diariamente por dos meses. Observándose una diferencia estadísticamente significativa en la satisfacción sexual y la severidad del trastorno depresivo entre los grupos del estudio antes y después de la intervención, sugiere que a las ocho semanas de consumo de probióticos puede mejorar la gravedad del trastorno depresivo, la función y satisfacción sexual en mujeres tratadas con ISRS. Concluyendo que existe una mejoría de la función y satisfacción sexual en mujeres deprimidas luego de la administración de probióticos y ISRS con respecto a las tratadas con ISRS solamente.

Según Shi et al., (2022) los probióticos podrían mejorar las funciones cognitivas, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero sobre la función cognitiva en adultos mayores cognitivamente sanos necesita aún más estudios, por lo que se evaluó el efecto del *Bifidobacterium longum* BB68S (BB68S) sobre las funciones cognitivas en adultos mayores sanos sin deterioro cognitivo, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado

con placebo, participaron 60 adultos mayores sin deterioro cognitivo, de 60 a 75 años, con una edad media de 64.3 años, el 41.6 % de masculinos y el 58.3 % de femeninos. Se utilizaron los instrumentos: Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS).

Se aplicó al grupo de probiótico un sobre con BB68S a 5×10^{10} UFC o placebo una vez al día durante ocho semanas. BB68S mejoró significativamente las funciones cognitivas de los sujetos aumentando la puntuación total de RBANS en los dominios de atención, memoria inmediata, visoespacial/construccional y memoria retrasada.

Incrementó la abundancia relativa de bacterias beneficiosas, favoreció a la reducción de las bacterias asociadas al deterioro cognitivo, como *Collinsella*, *Tyzzarella*, *Parabacteroides*, *unclassified_c_Negativicutes*, *Bilophila*, *Epulopiscium*, *Granulicatella* y *Porphyromonas* mostrando efectos reguladores en la microbiota intestinal y potenciando las funciones cognitivas. BB68S podría mejorar las funciones cognitivas en adultos mayores cognitivamente sanos, con efectos reguladores en su microbiota intestinal promoviendo un envejecimiento saludable.

Asaoka et al., (2022) investigaron el efecto de la cepa probiótica *Bifidobacterium breve* MCC1274, en la mejora de la cognición y la prevención de la atrofia cerebral de pacientes mayores con deterioro cognitivo leve (DCL), que visitaron los Departamentos de Gastroenterología, Psiquiatría y Medicina General al igual que el Centro Geriátrico, participaron 115 pacientes de 65 a 89 años, con una media de edad de 77 años, con un 55.6% de mujeres y un 44.3 % de hombres, que fueron aleatorizados a dos grupos, probióticos (n=55) y placebo (n=60).

Las funciones cognitivas se evaluaron mediante la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer versión japonesa (ADAS-Jcog) y el Mini-Examen del Estado

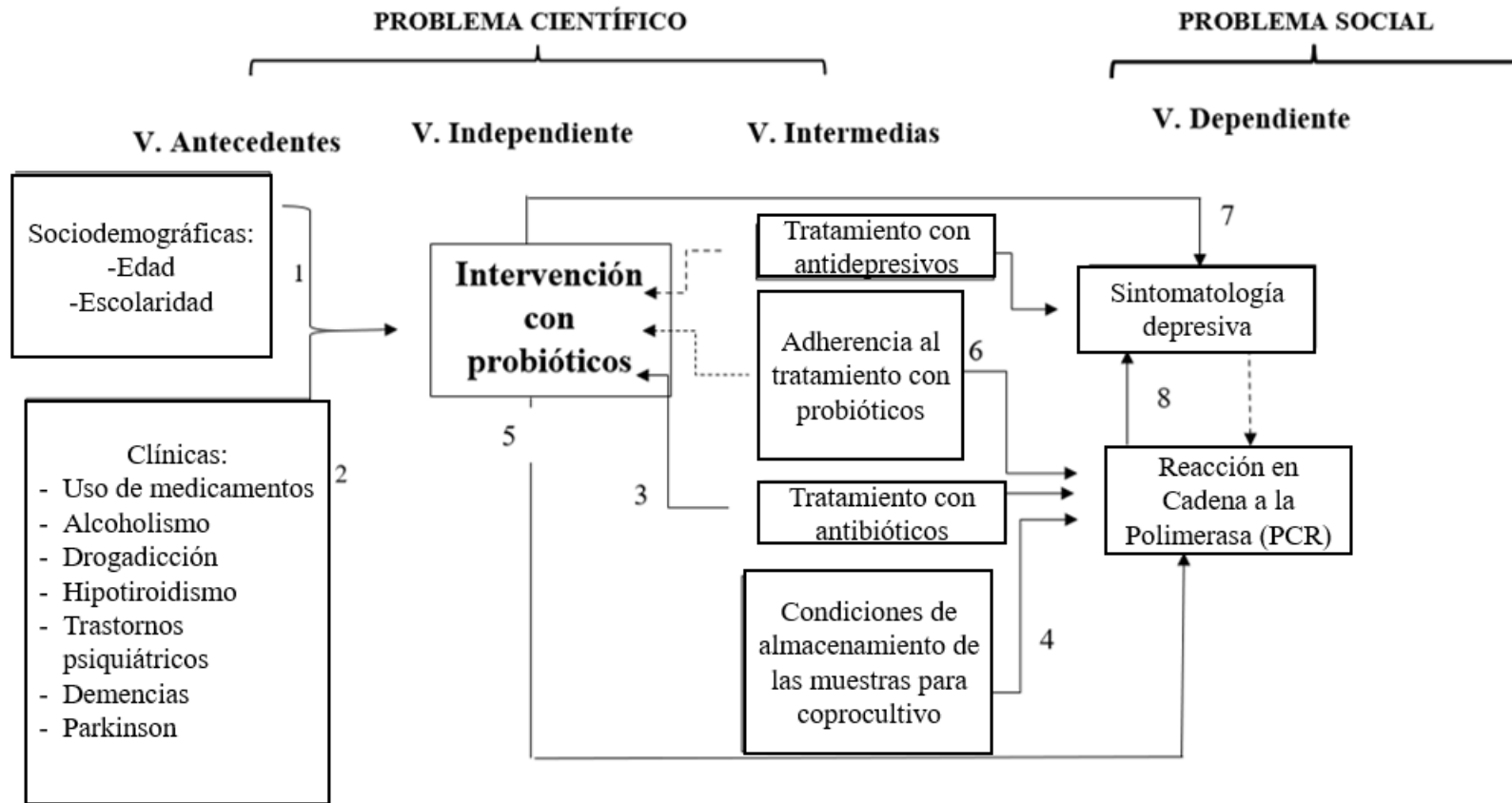
Mental (MMSE), se utilizó la Resonancia Magnética para determinar los cambios en la atrofia cerebral utilizando el Sistema de Análisis Regional Específico para la Enfermedad de Alzheimer (VSRAD) y se tomaron muestras fecales para el análisis de la microbiota. Recibieron una vez al día el probiótico *B. breve* MCC1274 a 2×10^{10} UFC o placebo durante 24 semanas.

La orientación de la subescala ADAS-Jcog mejoró significativamente en comparación con el placebo, también la orientación en el tiempo y la escritura. Las puntuaciones de VSRAD luego de la suplementación con probióticos tendió a suprimir la progresión, en particular entre aquellos sujetos con atrofia cerebral progresiva. Se observó de forma general mejoría en la función cognitiva en algunas subescalas y se suprimió la progresión de la atrofia cerebral, por lo que favorece a la prevención del deterioro cognitivo de los sujetos con DCL.

Sobre la base de los estudios revisados podemos decir que la intervención con probióticos reduce la sintomatología depresiva. Se evidencia una mejoría significativa cuando utilizamos multicepas de probióticos incluyendo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con dosis superiores a 2×10^9 UFC, con una duración de cuatro semanas o más de la intervención diaria, luego de la ingesta de alimentos o con estos, observándose una disminución de las escalas BDI y HAMD, así como de la PCR (Apéndice 1).

Figura 3.

Mapa conceptual de la relación entre variables del estudio



Capítulo 3. Método

3.1. Planteamiento del problema

La depresión es un trastorno mental que representa un problema de salud en la población adulta mayor, aunado al envejecimiento poblacional y baja natalidad, existe mayor vulnerabilidad en esta población, debido al aislamiento social y el riesgo relacionado con la conducta suicida.

Existen múltiples estudios en los últimos años, que se han dirigido al uso de probióticos en enfermedades neurológicas y trastornos mentales, sobre la base de la teoría del Eje microbiota intestino cerebro, estableciendo la relación entre la disbiosis intestinal y la aparición de trastornos depresivos, ansiedad, estrés entre otras. Además, la presencia de una microbiota equilibrada, favorece a la eubiosis intestinal y la homeostasis del organismo.

La proporción de personas mayores de 60 años ha experimentado un aumento a nivel mundial. Según se calcula entre 2015 y 2050 dicha proporción se elevará de 12% a 22%. Asimismo, datos epidemiológicos contundentes en América Latina, indican que por cada 10 adultos mayores tres tienen depresión (OMS, 2017).

En México, 15 de cada 100 habitantes sufren depresión, la cifra podría ser superior ya que existen individuos que nunca han sido diagnosticados y pueden vivir sin tener conocimiento de esta afección, sin embargo, presentan síntomas depresivos según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2020).

Además, con el envejecimiento se incrementa la prevalencia de discapacidades alcanzando un 2.4% entre los individuos menores de 60 años, y un 20% entre los mayores de esa edad, aumentando también las comorbilidades como las enfermedades mentales.

En el Estado de Hidalgo, según el Consejo Estatal de Población (CONAPO) en el año 2022, el 12.2 % de la población eran personas mayores de 60 años, se estima que para el 2025, 22 de cada 100 personas serán adultos mayores representando un incremento del envejecimiento poblacional. A pesar de ello, 6 de cada 10 adultos mayores del sexo masculino eran económicamente activos.

Para la realización de este estudio, nos basamos en la evidencia empírica de los últimos años, donde se observa el uso de psicobióticos en el continente euroasiático, con excelentes resultados en pacientes adultos con trastornos mentales, demostrando una mejoría en las puntuaciones de la GDS y BDI. Siendo el trastorno depresivo, una problemática de salud pública en el país, se realizó una intervención con probióticos para modificar la sintomatología depresiva de un adulto mayor, como tratamiento libre de reacciones adversas, logrando una modificación de la microbiota intestinal y encaminado a mejorar la calidad de vida de los adultos mayores mexicanos.

3.2. Justificación de la Investigación.

Debido a la creciente prevalencia de depresión en la población adulta mayor, se requieren acciones dirigidas a la prevención, diagnóstico, control y tratamiento de la enfermedad mediante la atención integral, que considere los aspectos biopsicosociales de este grupo etario.

El presente trabajo es interesante, pues tiene como fundamento los resultados de recientes investigaciones que, valoran de forma significativa la relación microbiota intestino cerebro, como factor que beneficia el mantenimiento de la salud mental (Asaoka et al., 2022; Baião et al., 2023; Chahwan et al., 2019; Fei et al., 2023; Hashemi-Mohammadabad et al., 2024; Hsu et al., 2023; Karakula et al., 2019; Kazemi et al., 2019;

Komorniak et al., 2023; Lan et al., 2023; Lee et al., 2021; Moludi et al., 2019; Moludi et al., 2022; Morales-Torres et al., 2023; Nikolova., 2023; Rudzki et al., 2019; Saccarello et al.; 2020; Shi et al., 2022; Tian et al., 2022; Ullah et al., 2022; Zhu et al., 2023). Sin duda, emplear el uso de estrategias de intervención clínica sin riesgos, para tratar la depresión, podría resultar un recurso pertinente para transformar la biología, fisiología y los trastornos afectivos.

Consolidar la homeostasis y los mecanismos alostáticos que favorecen la prevención de la sintomatología depresiva (Almendros, 2021) denota gran relevancia social, pues en México, entre el 2001 y el 2022, el 20% de la población adulta mayor mostró sintomatología depresiva, lo cual constituye un problema de salud pública en el país (Guzmán, 2020).

Lo novedoso del tema es su aporte teórico, que está enfocado a ampliar los conocimientos sobre el tema en cuestión, desde la integración de la teoría del eje microbiota intestino cerebro (Cryan & Dinan, 2012), las teorías más recientes de la depresión (Ramírez et al., 2018), el modelo cognitivo de la depresión (Beck, 1976) y las teorías del envejecimiento (Di Giglio, 2002, González, 2010; Erikson, 2000).

Dicha integración explica la relación conducta-afecto-cognición, la vejez como etapa limitante con disminución de funciones cognitivas, la repercusión en los ritmos biológicos, la influencia de los neurotransmisores en la respuesta al estrés mediante el eje Hipotálamo hipófisis adrenal. El equilibrio entre el sistema nervioso y el inmunológico. La regulación de la serotonina-quinurenina y su repercusión en el estado de ánimo.

Este tipo de estudio es importante, pues implicó el diseño de una intervención cuya estructura metodológica se sustentó en el uso de probióticos como alternativa de tratamiento para la sintomatología depresiva del adulto mayor. Lo cual, a su vez resulta

viable, considerando la elevada prevalencia del trastorno depresivo en la población mexicana y la necesidad de emplear los probióticos en individuos con hábitos alimentarios relacionados con enfermedades del colon, con tendencia al genotipo ahorrador como factor predisponente a enfermedades metabólicas (Garduño et al., 2019) que difiere de los participantes de estudios anteriores ubicados en Europa y Asia. Además de ser un estudio piloto que favorecerá a la realización de investigaciones futuras dirigidas a una mayor población y a otros grupos etarios.

3.3. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la efectividad del uso de probióticos en la sintomatología depresiva del adulto mayor?

3.4. Hipótesis

La intervención con probióticos modificará los síntomas depresivos y los resultados de la GDS-15 en un adulto mayor, basado en la teoría del eje microbiota intestino cerebro.

3.5. Hipótesis estadísticas:

H1: La intervención con probióticos modificará los síntomas depresivos y los resultados de la GDS-15.

Ho: La intervención con probióticos no modificará los síntomas depresivos y los resultados de la GDS-15.

3.6. Objetivo general

Evaluar el efecto de una intervención basada en el uso de probióticos para la modificación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor.

3.7. Objetivos específicos

- Presentar el perfil clínico y psicológico de un paciente adulto mayor con sintomatología depresiva.
- Describir el efecto del uso de probióticos en la pendiente y en el nivel de la fase de línea base e intervención según el estado de ánimo, la calidad del sueño, los sentimientos negativos, los cambios en el apetito, el interés por las actividades diarias y el nivel de estrés como indicadores de la depresión.
- Describir el efecto de los probióticos en las puntuaciones de la GDS, previo y posterior a la intervención.
- Conocer el efecto de los probióticos mediante técnicas biológicas y moleculares.

3.8. Diseño y tipo de estudio

La presente investigación muestra un diseño de N=1, prospectivo en el que la intervención manipulada de manera experimentalmente controlada a través de una serie de fases discretas, y con la medición de la sintomatología depresiva a la que se dirige la intervención, se realiza repetidamente (frecuencia) a lo largo de las dos fases.

Estudio cuantitativo, explicativo con un diseño pre-experimental, de N = 1 (Kazdim, 1988 en D. H. Barlow & M. Hersen, 1988).

Diagrama del diseño de investigación:

A - B

3.9. Participante: adulto mayor del Estado de Hidalgo, que desee participar en la investigación.

3.10. Muestra: un participante adulto mayor con sintomatología depresiva

3.11. Tipo e muestreo: no probabilística, intensional.

3.12. Criterios de inclusión

- Adultos mayores entre 60 y 70 años con sintomatología depresiva, Pachuca, Hidalgo.
- Escolaridad mínima secundaria terminada.
- Expresen su deseo de participar y firmen el consentimiento informado.
- Haya recibido la plática informativa por parte de la investigadora al exponer las características de estudio.

3.13. Criterios de exclusión

- Antecedentes de trastornos psicóticos, alteraciones neurológicas, psiquiátricas, alcoholismo o drogadicción referido por el participante.
- Depresión inducida por fármacos, secundaria a enfermedades como hipotiroidismo, Parkinson y demencias.
- Tratamiento con antibiótico 15 días previos a la entrevista o con enfermedad infecciosa que requiera tratamiento con antibióticos.
- Participante que se encuentre bajo tratamiento con antidepresivos.

3.14. Criterios de eliminación

- Paciente que decida no participar en el estudio por voluntad propia.
- Si inició tratamiento con antibiótico durante el estudio o alguna enfermedad infecciosa que requiera tratamiento antibiótico.
- Paciente que desarrolle algún trastorno psicótico durante el estudio.
- Participante que ingiera otro tratamiento con probióticos o antidepresivo durante el estudio.

3.15. Variables		Definición conceptual	Definición operacional
Variables Dependientes (VD)	Sintomatología depresiva	Se define como una condición que va más allá de la tristeza, según la Asociación Estadounidense de Psicología (APA, 2013). Las personas con depresión pueden experimentar falta de interés y placer en sus actividades diarias, somnolencia o insomnio, pérdida o aumento significativo del peso.	-Escala de Depresión Geriátrica (GDS) Validada para población mexicana por Acosta Quiroz (2020), cuenta con 15 ítems de ellos, 10 indican la presencia de síntomas depresivos si se responden afirmativamente, y los 5 ítems restantes indican síntomas depresivos cuando se les da una respuesta negativa. -Autorregistro en línea de la sintomatología depresiva el adulto mayor específicamente: el estado de ánimo, la calidad del sueño, cambios en el apetito, sentimientos negativos, interés en las actividades y nivel de estrés, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-5), de la Asociación Americana de Psiquiatría (2013) y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y

		Problemas de Salud Relacionados (CIE-10), de la Organización Mundial de la Salud (2016). Consta de 15 preguntas, las respuestas fueron de escala lineal del 1 al 10, dirigidas a la calidad del sueño, la dificultad para conciliar el sueño y el mantenimiento de este durante las noches, los sentimientos negativos interrogados fueron tristeza, enojo, ira e irritabilidad, también el estado de ánimo, el interés por las actividades diarias y el nivel de estrés.
Microbiota intestinal	La disbiosis o disbacteriosis es el desbalance de la microbiota intestinal, debido a cambios tanto cuantitativos o cualitativos de su composición, cambios en su funcionamiento o actividades metabólicas, o bien, a cambios en su distribución (Jiménez, 2021).	-Coprocultivo (Del Campo et al., 2017). Se realizó mediante la toma de muestra de heces fecales previo y posterior a la intervención, el medio de cultivo fue Agar Triptona de Soya. -La reacción en cadena a la polimerasa (PCR) se realizó previo y posterior a la intervención mediante el diseño de <i>primers</i> de la familia <i>Bacteroidaceae</i>, siendo los <i>Bacteroides</i> una de las principales bacterias

			encontradas en la población con depresión (Del Valle et al., 2023), se aplicaron los procesos de desnaturalización, hibridación y extensión (Tamay de Dios., 2013).
Variable Independiente (VI)	Intervención con probióticos	Probiótico: Son aquellos microorganismos vivos que, al ser agregados como suplemento alimentario, promueven el crecimiento de la microbiota en el intestino (Lilly, 1956). Los probióticos protegen el sistema digestivo como una de sus principales funciones. Se les denomina bioprofilácticos, bioterapéuticos y bioprotectores pues se utilizan para prevenir las infecciones entéricas gastrointestinales. Para que un microorganismo pueda realizar esta función de protección tiene	PROBIOTIX (<i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>: <i>B. lactis</i>, <i>B. breve</i>, <i>B. infantis</i>, <i>B. adolescentis</i>, <i>B. longum</i>, <i>B. bifidum</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. paracasei</i> y <i>L. plantarum</i>). una cápsula de 30 billones de UFC vía oral junto a los alimentos una vez al día por ocho semanas. Se realizó previo a la intervención una revisión bibliográfica para definir el probiótico, la dosis, la frecuencia y el período de tratamiento con resultados satisfactorios en pacientes con trastornos mentales.

que cumplir los postulados de Huchetson: ser habitante normal del intestino, tener un tiempo corto de reproducción, ser capaces de generar sustancias antimicrobianas y mantenerse estable durante el proceso de producción, comercialización y distribución para que pueda llegar vivo al intestino. Resulta esencial que estos microorganismos tengan la habilidad de atravesar la barrera gástrica para poder multiplicarse y colonizar el intestino (Lydia & Jorge, 2022).

3.16. Instrumento

Escala de Depresión Geriátrica (GDS-15): Validada para población mexicana con un coeficiente de Kuder-Richardson de 0.80, cuenta con 15 ítems de los cuales 10 indican síntomas depresivos si la respuesta es afirmativa, cinco ítems indican síntomas depresivos si la respuesta es negativa (Apéndice 2). La escala de depresión geriátrica ha sido evaluada en personas mayores de 60 años enfermas, sanas y con deterioro cognitivo de leve a moderado; en diferentes contextos como el comunitario, hospitalario y de cuidados prolongados.

Tiene como objetivo evaluar el estado afectivo de la persona mayor. Según el puntaje de las respuestas se puede considerar lo siguiente: de 0 a 4, sin síntomas depresivos, de 5 a 8, indica la presencia de síntomas depresivos leves, de 9 a 10, síntomas depresivos moderados, de 12 a 15, síntomas depresivos graves (Acosta-Quiroz, García-Flores & Echeverría-Castro, 2021)

Autorregistro de observación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor relacionado con el estado de ánimo, cambios en el sueño, cambios en el apetito, sentimientos negativos, interés en las actividades diarias y nivel de estrés (Apéndice 3).

3.17. Procedimiento

Una vez aprobada la investigación por el Comité de Ética del del Área Académica de Psicología, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (Apéndice 4), se firmó el asentimiento del adulto mayor, participante del estudio (Apéndice 5).

La evaluación e intervención fue realizada por la misma investigadora responsable Licenciada en Medicina. Se aplicó una entrevista semiestructurada (Apéndice 6) para indagar sobre datos como: enfermedades asociadas, peso en kg, talla en metros, índice de

masa corporal (IMC), fármacos que consume, hábitos tóxicos y antecedentes de enfermedades psiquiátricas que nos mostró una valoración clínica del sujeto.

Se tomaron las muestras para coprocultivo antes y después de la intervención, se almacenó a una temperatura de 4°C según Del Campo-Moreno (2017) y se procesaron en laboratorio de Microbiología del Instituto de Ciencias de la Salud para la realización del coprocultivo, las cepas cultivadas se utilizaron para la realización de la PCR.

Se utilizó una colonia de bacterias de la familia *Bacteroidaceae* (*Bacteroides*) aproximadamente 200 ng de ADN, los oligonucleótidos iniciadores fueron específicos para cada género de bacterias en los extremos 5' y 3', el primer par de nucleótidos se evidencia en el carril 1, sin nucleótido, (6714 sentido, 5'- GCAGCAGGGAGTGCAATAGGT-3'; 6914 reverso, 5'- GCAGAATCAGCAACAGAGGGA -3') de la bacteria *Tannerellaceae* el cual no amplificó; en el carril 2, se observó el segundo par de nucleótidos, (7985 sentido, 5'- TGGCTTAGAAATCTGGTCTGCAA -3'; 8185 reverso, 5'- AGCTCTTGTGGTGTTCATTTTC-3') de la bacteria *Fusobacterium* la cual no amplificó, en el carril 3, se observó un par de nucleótido antisentido, (8592 sentido, 5'- GAGGGCAGCCGTGCAA-3'; 8792 reverso, 5'- CACATTTTTCACCAA- 3') el cual amplificó para la familia *Bacteroides* como se muestra el carril 3, carril 4 antes y después del tratamiento respectivamente.

Los ensayos se realizaron en una reacción de volumen de 50 µl que contenía 1 µM de cada cebador, dNTPs 1,5 mM, MgCl₂ 2 mM y 1 U de la enzima de alta fidelidad KAPA HiFi DNA polimersa (KAPABIOSYSTEMS). Los ciclos de amplificación comprendieron: (i) 1 min de paso de desnaturalización a 94 °C; (ii) 35 ciclos de 1 min de paso de desnaturalización a 94 °C, 1 min de paso de hibridación a 55 °C; y 3 min de paso de

elongación a 72 °C; y (iii) 10 min de paso de elongación a 72 °C. Los productos amplificados se analizaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1%.

Se estableció la observación de la sintomatología depresiva, según describe el estudio de caso de N=1, se dividió la observación en dos fases A y B, la primera establece una Línea Base mediante el autorregistro de observación, el cual fue mantenido por cuatro semanas, en la fase de intervención, el autorregistro se llevó a cabo por ocho semanas con una frecuencia diaria de medición de los principales síntomas presentes en la depresión como; la calidad del sueño, estado del ánimo, interés por las actividades diarias, sentimientos negativos, nivel de estrés y cambios en el apetito. Además, se aplicó la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) antes y después de la intervención.

Se le brindó información sobre el tema, al adulto mayor involucrado en el estudio a través de un taller de tres sesiones, de dos horas con el propósito de lograr la sensibilización y adherencia al tratamiento con probióticos. Posteriormente se realizó la entrega de PROBIOTIX al participante correspondiente a 60 cápsulas con multicepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* los cuales han mostrado una disminución de la sintomatología depresiva en varios estudios (Baião et al., 2023; Chahwan et al., 2019; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Kazemi et al., 2019; Lee et al., 2021; Reininghaus, 2020; Schaub, 2022; Ullah et al., 2022;).

Se aplicó una cápsula diaria de 30×10^{12} UFC las cuales contienen: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, excipiente fécula de mandioca y estearato de magnesio. Duración de la intervención: ocho semanas, vía de administración oral con alimentos, basado en una revisión bibliográfica con el objetivo de enmarcar el uso de probióticos, la dosis, frecuencia, el horario y su consumo con o sin

alimentos (Baião et al., 2023; Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Kazemi et al., 2019; Moludi et al., 2019;).

Se realizó el registro y control de la administración de estos mediante grabaciones del procedimiento. Al final de la fase se recogieron los blísteres vacíos como evidencia del cumplimiento del tratamiento.

3.18. Análisis de los datos

Se llevó a cabo una base de datos con las variables en estudio. Para simplificar el procesamiento estadístico de la información, elaborar tablas y gráficos se empleó Microsoft Excel. Se utilizó estadística descriptiva para sintetizar y describir los datos. Las variables cuantitativas serán evaluadas a través de la mediana y las variables cualitativas a través de la distribución de frecuencias y porcentajes (Sampieri, 2018), se aplicó el análisis estadístico para diseño de N=1 mediante la técnica de división de mitades o split-middle-technique (Kazdim, 1988 en D. H. Barlow & M. Hersen, 1988) para describir las tendencias o pendientes dentro de las fases de línea base e intervención, con el fin de caracterizar el progreso de la sintomatología depresiva de sujeto en estudio.

Se determinó la eficacia del tratamiento mediante el no solapamiento de todos los pares (NAP) creado por Parker & Vannest (2009), el porcentaje de datos que exceden la mediana (PEM) para la estimación del tamaño de magnitud del cambio y el efecto del tratamiento creado por Ma (2006).

3.19. Consideraciones éticas

El estudio se realizó con apego al Código Ético del Psicólogo emitido por la Sociedad Mexicana de Psicología en el año 2010 y la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) de la Universidad

Autónoma del Estado de Hidalgo (Apéndice 4). Teniendo en cuenta que la investigación se clasifica como “investigación con riesgo mínimo” basados en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, según título 2do, capítulo I, artículo 16 y 17 en el año 2014 y por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, principios éticos para las investigaciones médica en seres humanos (2008). Se solicitó la aprobación del consentimiento informado por parte del participante (Apéndice 4). Además, se respetó la privacidad de los datos de identificación personal los cuales fueron para uso exclusivo de la presente investigación y al concluir el estudio el participante fue informado de los resultados obtenidos.

3.20. Métodos de recolección y procesamiento de la información

La obtención de los datos se realizó a través de la entrevista semiestructurada (Apéndice 6). Mantuvo una adecuada comprensión de las instrucciones para responder la Escala de Depresión Geriátrica (Apéndice 2) así como el autorregistro de sintomatología depresiva (Apéndice 3).

Para la elaboración de este estudio se utilizará una computadora Core i3, con el sistema operativo de Windows 11 Home y el paquete computacional MS Word XP como procesador de texto. Las tablas y gráficos se realizaron en una hoja de cálculo de MS Excel, programa de aplicación MS Office profesional. Se estableció un registro de las variables en estudio, empleando la estadística descriptiva para sintetizar y describir los datos, las variables serán medidas por frecuencias y porcentajes.

Capítulo 4. Resultados

Perfil clínico de un adulto mayor con sintomatología depresiva.

Inicio y evolución del padecimiento

El paciente comenzó con sintomatología depresiva desde su jubilación en el año 2022, comenzó a desempeñar actividades de electricidad y plomería como fuente de ingreso para su familia, sin embargo, los ingresos no eran suficientes, comenzó con frustración, estrés mantenido, marcada irritabilidad, sensación de tristeza, pensamientos negativos y autorreproches.

Refiere periodos de mejoría de los síntomas y exacerbaciones de estos ante situaciones o problemas de la vida.

Actualmente refiere tristeza, cansancio, problemas de memoria, alteraciones del sueño, del estado del ánimo y todo lo anterior expuesto lo relaciona con problemas familiares, por lo que ha sido un periodo de tristeza mantenido.

Entorno afectivo, cognitivo y sociocultural

El Señor A.M.R vive en casa propia, con su esposa, cuenta con los servicios básicos necesarios, niega ingestión de bebidas alcohólicas, hábito de fumar, drogas y fármacos. A penas terminó la primaria recibió cursos de corte y confección, asistió a reuniones de la religión cristiana, llegó a ser pastor de la iglesia y también comenzó a trabajar en una escuela realizando labores de mantenimiento.

Se pensiona a los 65 años y desempeña tareas como albañilería, le gustaba reunirse los sábados con sus compañeros de la religión que practica. Actualmente se encuentra pensionado.

La familia lo percibe como una persona que se enoja con frecuencia ante situaciones cotidianas, deprimido y frustrado ante problemas de mayor magnitud, sin embargo, recibe

apoyo de sus familiares y se siente querido por su esposa e hijos. No se siente limitado a la realización de actividades diarias, higiene de su hogar y personal conservadas.

Rutina previa a presentar la sintomatología depresiva: se despertaba a las 5:00 am y desayunaba tortillas o pan dulce con café e iba al trabajo a las 6:00 am, luego de ocho horas laborando regresaba, realizaba actividades de albañilería pues su hogar se encontraba en construcción, cenaba a las 8:30 pm y no presentaba problemas para conciliar o mantener el sueño.

Rutina actual: Se despierta a las 6:30 am, hace el aseo de la casa, toma el desayuno a las 9:30am. Se mantiene trabajando en algún trabajo de albañilería y en ocasiones trabajos de electricidad a domicilio. Come a las 3:30 pm con buen apetito y una alimentación balanceada. Mantiene una higiene personal adecuada, refiere problemas para conciliar el sueño, estrés, tristeza y refiere dormir pocas horas durante la noche.

Antecedentes heredofamiliares

- Padre: Hipertensión Arterial Sistémica.
- Madre: no refiere antecedentes heredofamiliares.
- Hermano: con cardiopatía isquémica.

Antecedentes patológicos personales

2003- Hipertensión arterial sistémica con tratamiento inicial con Losartán (50mg) diarios, en el 2023 cambió de tratamiento antihipertensivo para Enalapril (10mg) cada 12 horas.

2005-Cirugía de la mano derecha secundaria a un evento traumático con amputación del tercer dedo.

2021-Ingreso por COVID, no refiere ingresos por causas psiquiátricas.

Recolección de datos

La obtención de los datos se realizó a través de la anamnesis de manera presencial y con el apoyo del participante y sus familiares directos, además de la entrevista semiestructurada correspondiente al Anexo 3. Mantuvo una adecuada comprensión de las instrucciones para responder el cuestionario instrumental aplicado (GDS) así como el autoinforme en línea (Anexo 5) el cual respondió con facilidad a pesar de recibirlo diariamente por vía digital a su teléfono celular del 25 de mayo al 16 de agosto de 2024.

Se muestra en la tabla 2, una descripción de los datos sociodemográficos de un participante de 67 años, masculino, casado, con nivel escolar de secundaria terminada, con sobrepeso para su estatura, presenta antecedentes patológicos personales de Hipertensión arterial sistémica (HAS) de 6 años de evolución con tratamiento diario con Enalapril tableta de 10mg cada 12 horas vía oral e ingiere dos tazas de café diariamente.

Tabla 2.

<i>Datos sociodemográficos</i>	
<i>Edad (años)</i>	67
<i>Sexo</i>	M
<i>Estado civil</i>	casado
<i>Nivel Escolar</i>	Secundaria
<i>Peso (kg)</i>	71
<i>Talla (m)</i>	1.59
<i>IMC (kg/m²)</i>	28.1 (Sobre peso)
<i>Enfermedades Asociadas</i>	Hipertensión arterial
<i>Hábitos tóxicos</i>	Café

Fuente: Entrevista semiestructurada.

Puntajes de sintomatología depresiva

Se aplicó la Escala de depresión geriátrica previo y posterior a la intervención, evidenciándose un puntaje directo de 9, que corresponde a la presencia de sintomatología

depresiva moderada pre-test, siendo los resultados obtenidos al finalizar la fase de tratamiento igual a 7, que corresponde a la sintomatología depresiva leve. Representando una disminución de los síntomas de depresión de moderado a leve luego del tratamiento con probióticos mostrando una significancia clínica objetiva (Tabla 3).

Tabla 3.

Resultados de la Escala de Depresión Geriátrica

Pre-test	Pos-test
PD:9 SD-M	PD:7 SD-L

Nota: PD: puntaje directo; SD-L: sintomatología depresiva leve, SD-M:

sintomatología depresiva moderada, SD-S: sintomatología depresiva severa.

Registro de la sintomatología depresiva en el adulto mayor

Se representan los resultados obtenidos mediante los autorregistros de sintomatología depresiva basado en un cuestionario en línea, con la intención de identificar si la intervención modificó los niveles de la calidad del sueño, el apetito, el estado del ánimo, los sentimientos negativos, el interés por las actividades diarias y el estrés.

El autorregistro incluyó 15 preguntas extraídas de los principales síntomas descritos en el DSM-5 y el CIE-10, aplicadas diariamente y relacionadas con la sintomatología depresiva, las respuestas fueron de escala lineal del 1 al 10. En la línea base encontramos un total de 22 registros diarios y en la fase de tratamiento 40 registros correspondientes a

Uno de los análisis estadístico implicados fue la “Técnica de División en Mitades”, Split-middle-technique (Kazdim, 1982 en Valencia et al., 2006) que permite examinar la tendencia o pendiente dentro de la Línea Base (LB) e intervención y compararlas para determinar si hay cambios significativos. El análisis permitió identificar cambios

significativos en cinco de los síntomas observados mientras que no hubo cambios en el apetito (Tabla 5).

Tabla 4.

Análisis de los datos de sintomatología depresiva de la fase de línea base e intervención.

Sintomatología depresiva	Nivel		Cambio de Nivel	Pendiente		Cambio de Pendiente	Sig.
	LB	Interv.		LB	Interv.		
Calidad del sueño	7.0	8.0	1.14	1.0	1.10	0.0	0.0007
Sentimientos negativos	6.0	3.0	2.0	1.0	0.40	1.4	0.0009
Cambios en el apetito	8.0	9.0	1.12	1.0	1.13	1.13	0.0004
Estado de ánimo	5.5	8.0	1.45	1.13	1.07	1.55	0.0008
Interés por las actividades	4.0	9.0	2.25	1.17	1.21	1.71	0.0008
Nivel de estrés	7.5	2.5	3.0	1.0	2.5	1.4	0.0009

Nota: Se utilizó la técnica de división de mitades.

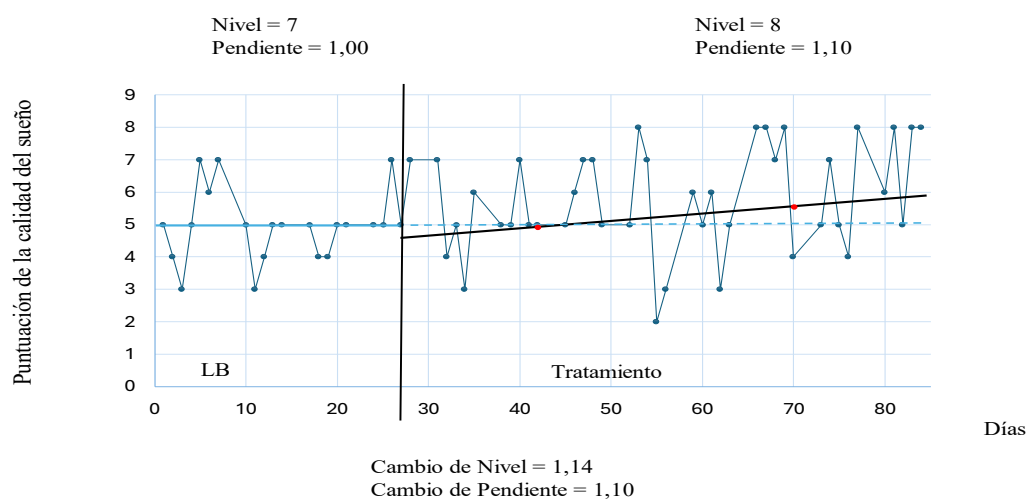
Calidad de sueño

Los datos registrados fueron basados en la calidad del sueño, en la dificultad para conciliar el sueño y el mantenimiento de este durante la noche. El paciente presentó inicialmente una baja calidad del sueño y con el tratamiento experimentó un leve aumento con un promedio de datos en la fase de línea base de 63.6 %, durante la fase de intervención fue de 75 %, con una ganancia de 11.4 %.

Se aprecia un cambio de nivel de 1.14 y un cambio de pendiente de la LB a la fase de intervención, obteniendo una $p = 0.0007$, lo que indica que se generó un cambio estadísticamente significativo y una mejoría en la calidad de sueño durante la intervención con probióticos (Ver figura 4).

Figura 4.

Registro de la calidad del sueño, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos.



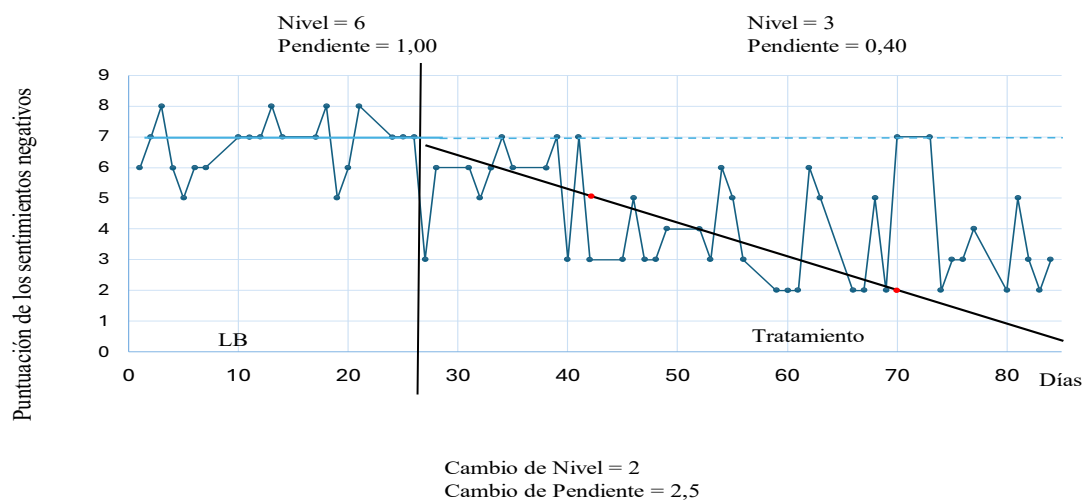
Sentimientos negativos

En la figura se muestran los datos relacionados con los sentimientos negativos como tristeza, enojo, ira e irritabilidad, extraídos del autorregistro reportado por el paciente con un nivel de elevado de sentimientos negativos en la LB y una disminución de estos conforme el tratamiento, el promedio de datos en la fase de LB fue de 59 %, mientras que en la fase de intervención fue de 87.5 %, evidenciándose una ganancia de 28.5 %.

Se observa un cambio nivel de 2.0 y un cambio de pendiente de la línea base a la fase de intervención, obteniendo una $p = 0.0009$, lo que indica que se generó un cambio estadísticamente significativo y una disminución de los sentimientos negativos durante la intervención con probióticos (Ver figura 5).

Figura 5.

Registro de los sentimientos negativos, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos.

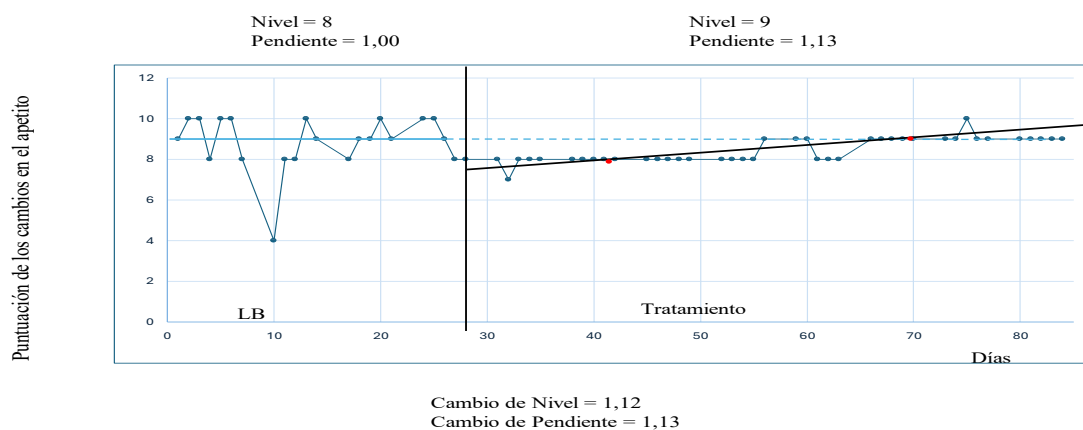


Cambios en el apetito

Se registró el nivel de apetito referido por el participante diariamente, en la figura 6 se muestra el promedio de datos registrados en la línea base de 63.6 % y en la intervención de 40 %, se observó cambios en el nivel de 1.12 y en la pendiente de la Línea Base a la intervención de 1.13, un nivel de significancia de $p = 0.0004$, lo que indica que hubo cambios en el apetito a pesar de no ser significativos.

Figura 6.

Registro de cambios en el apetito, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos.



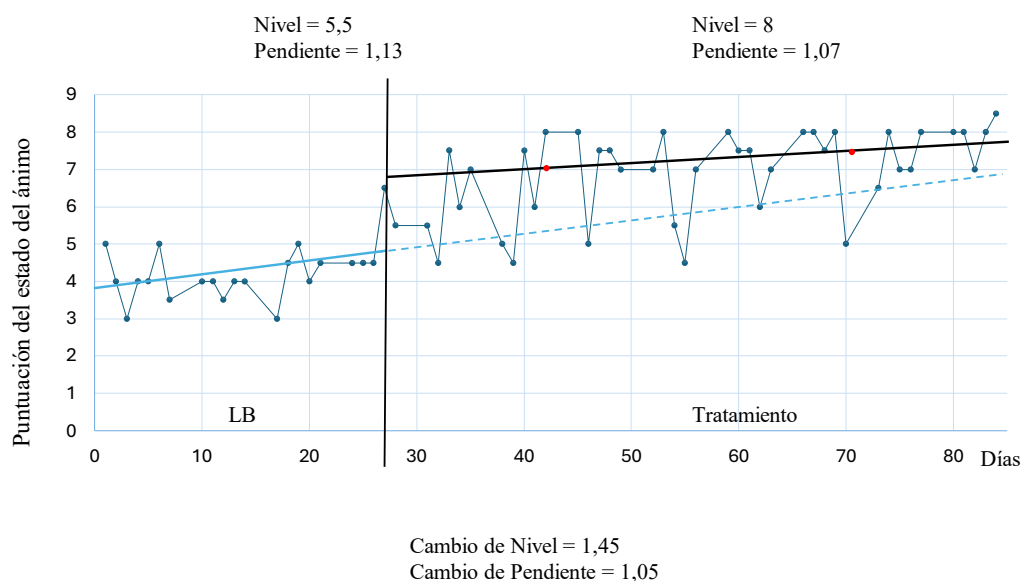
Estado de ánimo

Se registró el estado de ánimo percibido por el paciente, así como el nivel de energía con que desempeñó las actividades diarias, los cuales mostraron niveles bajos en la LB y durante el tratamiento esos fueron ascendiendo con un estado de ánimo promedio de 45.4 % en la fase LB y un 77.5 % durante la fase de intervención, con un incremento de 32.1 %.

Se observa un cambio nivel de 1.45 y un cambio de pendiente de la línea base a la fase de intervención, obteniendo una $p = 0.0008$, lo que indica que el tratamiento generó un cambio estadísticamente significativo en el estado de ánimo del paciente (Ver figura 7).

Figura 7.

Registro del estado de ánimo, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos.



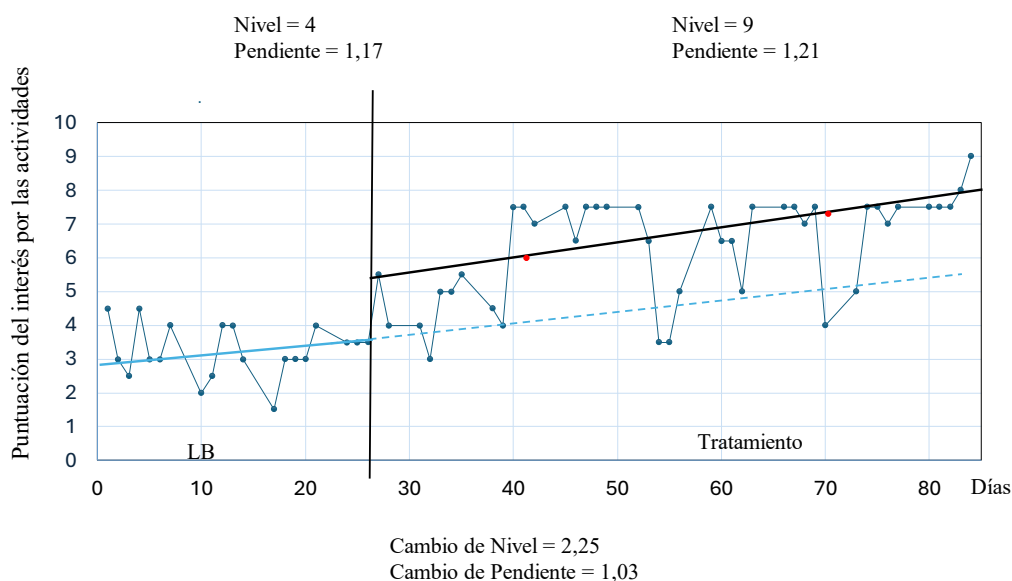
Interés por las actividades diarias

Se buscó identificar que tanto disfruta el paciente de las actividades cotidianas en su hogar y de algún pasatiempo favorito. En a la línea base el paciente inicialmente presentó niveles bajos de interés y con el tratamiento este fue en ascenso, con un promedio de 50% de interés por las actividades diarias en la LB y el 82.5 % de interés obtenido en la intervención. Se observó una ganancia de 32.5%.

Presentó un cambio en la pendiente y en el nivel de la línea base a la fase de intervención con una $p= 0.0008$, lo que indica que el tratamiento con probióticos generó un incremento del interés por las actividades diarias (Figura 8).

Figura 8.

Registro del interés por las actividades diarias, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos.



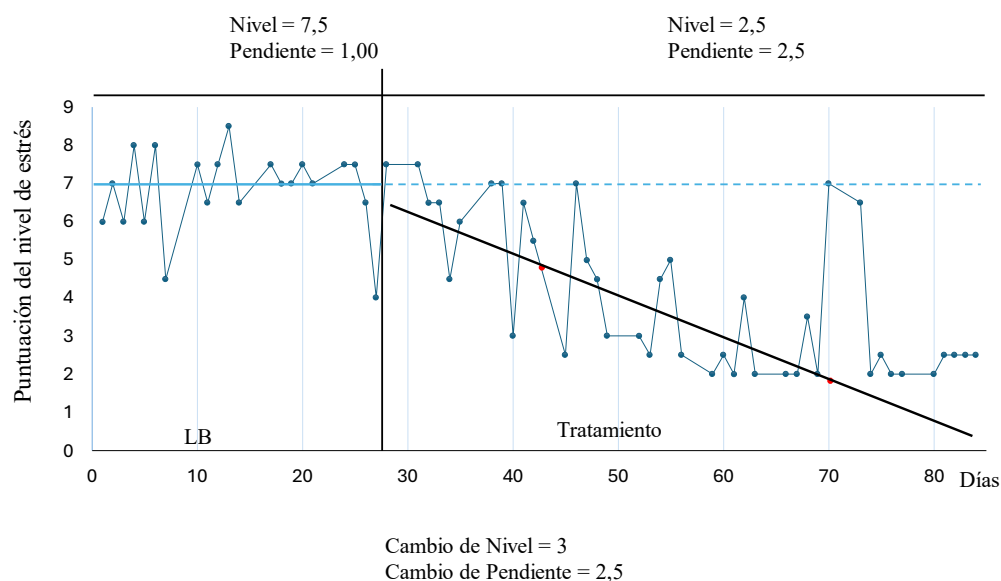
Nivel de estrés

En cuanto al nivel de estrés el objetivo fue registrar que tan estresado se sentía el paciente durante el día, realizando una puntuación diaria durante la etapa de LB y tratamiento. Se observa desde la fase de LB un nivel elevado de estrés y a medidas que fue administrándose el tratamiento los niveles disminuyeron con un promedio de estrés durante la LB e intervención de 63.6 % y 97.5% respectivamente, con incremento de 33.9%.

Se observaron cambios tanto en el nivel como en la pendiente a lo largo de ambas fases, obteniendo una significancia de 0.0009, lo que mostrando que la intervención fue positiva (Figura 9).

Figura 9.

Registro del nivel de estrés, líneas de aceleración trazadas para la fase de LB y tratamiento con probióticos.



Evaluación de la magnitud del cambio terapéutico

El porcentaje de datos que exceden la mediana (PEM) es el porcentaje de los datos de la fase de tratamiento que supera (por encima en las medidas funcionales o por debajo en las medidas disfuncionales) a la mediana de datos de la LB (Ma, 2002). Se realizó el cálculo de la mediana para la fase de la línea base y el correspondiente al PEM según la siguiente ecuación:

$$\text{PEM} = \frac{\text{Nº. De datos del tratamiento que exceden la mediana de la LB}}{\text{Total de Nº de datos del tratamiento}} \times 100$$

El no solapamiento de los pares (NAP) fue desarrollado por Parker & Vannest (2009) teniendo en cuenta los solapamientos posibles entre la LB y el tratamiento,

comparando por pares cada uno de los datos de la línea base con los datos del tratamiento siendo el porcentaje de datos no solapados el que muestra una mejoría respecto a la LB. Se realizó la comparación entre cada dato de la LB con cada dato del tratamiento, se consideró un par de datos no solapados (N) si el dato del tratamiento superó según la dirección de la funcionalidad al dato de la LB, el solapamiento del par de datos (S) si el dato del tratamiento no superó según la dirección de la funcionalidad al dato de la LB y empate (E) si ambos datos son iguales. Se realizó el cálculo del NAP donde la mitad de los empates se consideran pares no solapados:

$$\text{NAP} = \frac{(\text{No de pares sin solapamiento}) + (0.5 \times \text{No de pares de empates})}{\text{Total de No de pares de datos comparando la LB y el tratamiento}} \times 100$$

Tabla 5:

Valores de interpretación de los índices de tamaño de efecto PEM y NAP.

Índice	Valores	Interpretación
PEM	>90%	Tratamiento muy efectivo
	<70%	Tratamiento cuestionable o no efectivo
	70%-89%	Tratamiento moderadamente efectivo
NAP	90%-100%	Tratamiento muy efectivo
	0%-65%	Efecto débil
	66%-92%	Efecto medio
	93%-100%	Efecto grande

Nota: PEM= Porcentaje de datos que exceden la mediana; NAP= No solapamiento de los pares, modificada de Sanz & García-Vera, (2015).

Se realizó la evaluación estadística para establecer la magnitud del cambio terapéutico o el tamaño del efecto del tratamiento (Scruggs & Mastropieri, 1998; Ma, 2016; Parker & Vannest, 2009) utilizando los valores convencionales de los índices de la tabla 5. En cuanto a los porcentajes de datos que exceden a la mediana podemos observar en la

tabla 6 que el tratamiento fue moderadamente efectivo con un valor superior a 70.0 % e inferior a 89.0 % en la calidad del sueño y los sentimientos negativos. En cuanto al estado del ánimo, el interés por las actividades diarias y el nivel de estrés se observó que más del 90.0 % de los valores de la fase de tratamiento excedían la mediana de los datos de la LB siendo muy efectivo. No se observó cambios en el apetito posterior al tratamiento siendo no efectivo con un PEM de 45.0 %.

Tabla 6.

Estimación del porcentaje de datos que exceden la mediana de los síntomas depresivos luego del tratamiento con probióticos (Ma, 2002).

Sintomatología depresiva	ME de LB	No datos exceden la ME	PEM %	Interpretación del tamaño del efecto
Calidad del sueño	5.0	30.0	75.0	Moderadamente efectivo
Sentimientos negativos	7.0	35.0	87.5	Moderadamente efectivo
Cambios en el apetito	9.0	18.0	45.0	No efectivo
Estado de ánimo	4.0	40.0	100.0	Muy efectivo
Interés por las actividades	3.3	39.0	92.5	Muy efectivo
Nivel de estrés	7.0	38.0	95.0	Muy efectivo

Nota: ME de LB= Mediana de la línea base, PEM= porcentaje de datos que exceden la mediana, Total de datos del tratamiento (40).

Se evidenció gran efectividad del tratamiento con valores superiores a 93.0 % en cuanto a la modificación del estado de ánimo y el interés por las actividades diarias, muy efectivo al presentar un 90.4 % de cambios en los sentimientos negativos, en cuanto al nivel de estrés se observó un efecto medio y con un efecto débil en la calidad del sueño y en el apetito según el análisis de no solapamiento de los pares (tabla 7).

Tabla 7.

Estimación del efecto del tratamiento según el análisis de no solapamiento de pares.

Sintomatología depresiva	Total de N° de Pares (880)			NAP	Interpretación
	N	S	E	%	
Calidad del sueño	471.0	215.0	194.0	64.5	Efecto débil
Sentimientos negativos	707.0	69.0	104.0	90.4	Muy efectivo
Cambios en el apetito	297.0	325.0	258.0	48.4	Efecto débil
Estado de ánimo	827.0	26.0	27.0	95.5	Efecto grande
Interés por las actividades	800.0	44.0	36.0	93.0	Efecto grande
Nivel de estrés	769.0	69.0	42.0	89.8	Efecto medio

Nota: NAP= No Solapamiento de los Pares, N = pares no solapados, S = pares solapados, E = pares con empate.

Estudio de la microbiota intestinal

En la Tabla 6 se muestra el crecimiento de cuatro colonias de bacterias: Bacilos gran negativos y gran positivos pre-test, posterior a la intervención se muestran cocos gran positivos relacionados con la administración de probióticos, siendo estas las características bacterianas similares a las de bacterias encontradas en la MI de pacientes posterior a la intervención con probióticos y sugieren con cambios positivos microbiológicos de la MI del paciente en estudio (Kazemi et al., 2019; Tian et al., 2022).

Tabla 8:*Cultivo de las muestras de heces fecales.*

	Muestras	Pre-intervención	Pos-intervención
4a	Características	Colonias irregulares, pequeñas, elevadas, blancas, aterciopeladas	Placa incolora, plana con película
	Tinción de Gram	Positivo	Negativo
	Forma	Bacilos muy largos	Bacilos cortos
4b	Características	Colonias regulares grandes elevadas, incoloras, mucosas	Colonias regulares pequeñas, elevadas, mucosas
	Tinción de Gram	Negativo	Negativo
	Forma	Bacilos	Bacilos cortos, agrupados

Nota: Cultivos obtenidas en un medio de Agar Triptona de Soya.

Reacción en cadena a la polimerasa (PCR)

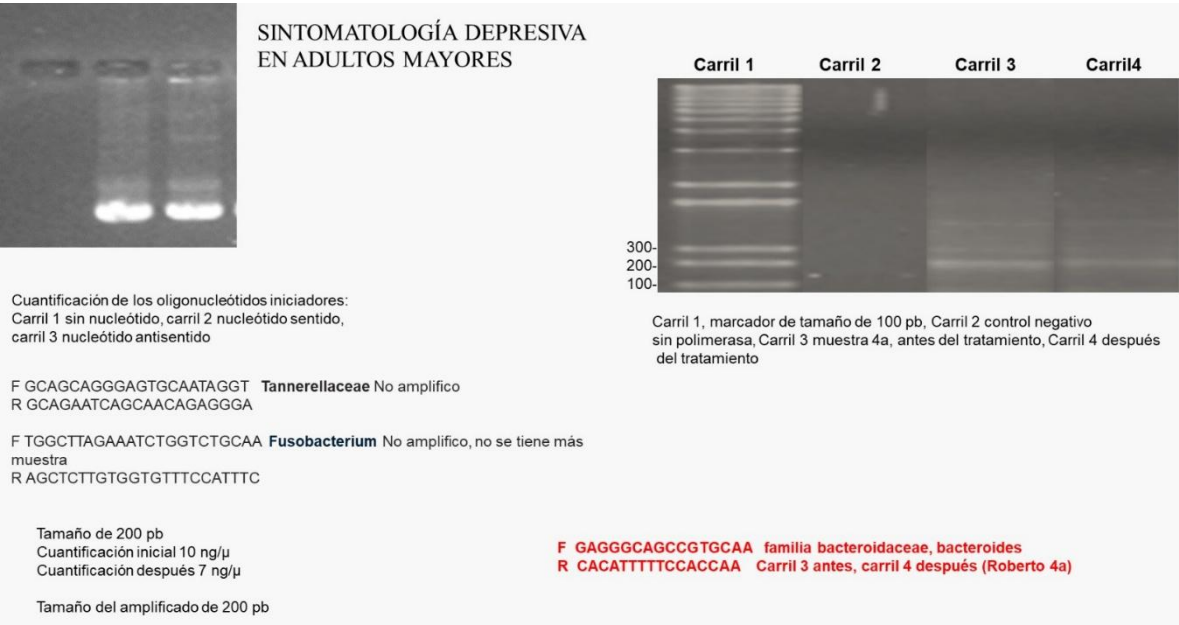
Con este estudio se desea observar el curso y la especificidad de la reacción generalmente se utiliza para conocer el número exacto de copias amplificadas del blanco o la concentración precisa de ácidos nucleicos. La PCR se realizó previo y posterior a la intervención con el objetivo de identificar la presencia de familias bacterianas relacionadas con la depresión y su cuantificación previo y posterior a la intervención con probióticos.

Se observa la cuantificación de 10ng/μ de oligonucleótidos iniciadores correspondientes al carril 3, muestra obtenida previo al tratamiento y posterior a este se aprecia una disminución de la cuantificación del 30% con 7ng/μ de oligonucleótidos.

Podemos identificar una reducción de *Bacteroides* posterior a la intervención con PROBIOTIX.

Figura 10.

PCR utilizándose cebadores específicos para *Bacteroides* en muestras de coprocultivo de un paciente con depresión, previo y posterior al tratamiento con probióticos.



Discusión

El desequilibrio de la microbiota intestinal ha estado implicado en la fisiopatología de la depresión. Vastos estudios han demostrado que los probióticos tiene el potencial de modular de forma satisfactoria el microbioma. Este estudio piloto examinó si el uso de PROBITIX podría modificar la sintomatología depresiva en un adulto mayor luego de la administración diaria del suplemento probiótico por 4 semanas consecutivas. Los resultados mostraron que hubo cambio clínico objetivo con una modificación de la sintomatología depresiva de moderada a leve exhibiendo una disminución de la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) (pre: 7 puntos, post: 9 puntos) similar a estudios realizados por (Kazemi et al., 2019; Tian et al., 2022; Lee et al., 2021), que presentaron disminución de las puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD) y del Inventario de Depresión de Beck (BDI) tras la intervención con cepas probióticas como *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus reuteri* NK33, *Bifidobacterium breve* CCFM1025, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium adolescentis* NK98, estos últimos utilizados en el presente estudio. La disbiosis como disminución de cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* favorece el aumento de microbios intestinales patógenos y a la secreción de citocinas proinflamatorias que, debido al aumento de la permeabilidad de la mucosa del intestino, y provocando un estado inflamatorio.

Se utilizó un diseño de caso único para evaluar los posibles cambios en el apetito, la calidad del sueño, el estado de ánimo, el interés por las actividades diarias, los sentimientos negativos y el nivel de estrés en un continuo temporal que abarca la línea base y el tratamiento.

Con este diseño buscamos identificar el efecto del tratamiento (VI) en la sintomatología depresiva (VD). Un procedimiento que se utiliza para reconocer las

variaciones con este tipo de diseño mediante la inferencia visual (Baer, Wolf & Risley, 1968). Si los efectos del tratamiento son relevantes, las variaciones entre antes, durante y después del tratamiento deben ser claramente perceptibles mediante inferencia visual. Existen tres lineamientos para realizar este análisis (Barlow & Hersen 1988, citado en Valencia, 2007): observar si el nivel de la conducta durante la LB se traslapa con el nivel de la intervención, o con el nivel del seguimiento, analizar si la línea de la tendencia se modifica de la línea base al tratamiento o al seguimiento y la media de la línea base debe ser visualmente diferente de la media del tratamiento o del seguimiento.

En el presente estudio, se contrastaron los resultados obtenidos para ambas fases de la investigación mediante el análisis estadístico de los datos de la sintomatología depresiva. De los seis aspectos observados, cinco presentaron cambios estadísticamente significativos entre la LB y la intervención. No se evidenciaron cambios significativos en el apetito, sin embargo, presentó cambios en la pendiente y en el nivel de la LB a la intervención.

Se ha demostrado que el sueño representa un papel fundamental en la salud del ser humano, favorece al neurodesarrollo, la memoria, mejora el aprendizaje y actúa como regulador emocional. Existen factores como turnos laborales nocturnos, falta de sueño y trastornos circadianos que pueden afectar la higiene del sueño. Estudios recientes muestran la relación entre el eje microbiota intestino cerebro las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Así como la presencia de bacterias intestinales que median el comportamiento del huésped, las vías inmunitarias como las citocinas, las vías endocrinas como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y vías neuronales como neurotransmisores, SNA, nervio vago y nervio espinal (Ho et al., 2021).

En nuestro estudio se midió el efecto del uso de probióticos en la calidad del sueño, observándose una mejoría estadísticamente significativa con un aumento del nivel de la calidad del sueño durante la fase de intervención.

Estudios previos que usaron las mismas cepas probióticas que la presente investigación afirman una mejoría de la calidad del sueño luego del uso de *Bifidobacterium breve* CCFM1025 y *Lactobacillus gasseri* CP2305 (Nishida et al., 2019; Lan et al., 2023). Los resultados mostraron una disminución de las puntuaciones del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) el cual indica que las puntuaciones más altas corresponden a una peor calidad del sueño, aplicado en población china. Se observó un acortamiento de la latencia del sueño, el tiempo de vigilia después del inicio del sueño y una mejoría significativa posterior a la intervención.

Por otra parte, Ho et al. (2021) demostraron que el uso de probióticos *Lactobacillus plantarum* PS128 por cuatro semanas interfiere con la arquitectura del sueño mejorando y la calidad del sueño profundo.

En un estudio realizado por Tian et al. (2023) se aplicó *Bifidobacterium breve* a ratones se demostró que el uso de probióticos influye en la producción de metabolitos que tienen una gran relevancia en la regulación de la función del sueño a través de la modulación de la MI.

En cuanto al interés por las actividades diarias, y el estado del ánimo el sujeto presentó un aumento del nivel y de la pendiente durante la intervención con probióticos resultando estadísticamente significativo al igual que un estudio realizado por Ho et al. (2021) demostrando que el uso de PS128 como psicobiótico puede tener un efecto positivo en los trastornos del estado del ánimo sobre todo en pacientes con depresión e insomnio.

Baiao et al. (2022) en una investigación dirigida a reducir la relevancia emocional y mejorar el estado de ánimo en sujetos con depresión moderada demostró que luego de la administración de probióticos Bio-Kult Advanced, ADM Protexin Ltd de 14 especies de bacterias, el autor alega que el *Lactobacillus rhamnosus* pudo haber alterado el procesamiento emocional y el estado de ánimo mediante la modulación del sistema GABA al influir en la actividad del nervio vago, además de sugerir que el *Bifidobacterium longum* restauró el déficit de los niveles centrales de 5-HT (precursor del 5-hidroxitriptófano intestinal) mejorando el estado de ánimo de los participantes ambas cepas contenidas en nuestro tratamiento.

Podemos afirmar que el paciente presentó una disminución del nivel de estrés y de los sentimientos negativos en la fase de tratamiento con resultados estadísticamente significativos ante la administración de multicepas probióticas.

Investigaciones previas han indicado que el estrés psicológico está relacionado con diversas enfermedades mentales como la depresión y la ansiedad (Tafet & Nemeroff, 2020). Así como el uso de probióticos como por ejemplo el *Lactobacillus gasseri* CP2305 que puede aliviar el estrés reduciendo el cortisol salival y otros indicadores de estrés (Nishida et al., 2019; Lan et al., 2023).

Específicamente, se ha investigado recientemente el uso de la daidzeína clasificada como isoflavonoide fitoestrógeno perteneciente a la categoría de los estrógenos no esteroideos, y su influencia en el eje HPA, se ha usado en ratas modelo estresadas y deprimidas, se ha demostrado que el uso de esta sustancia alivia los niveles séricos de hormonas relacionadas con el estrés, cortisol y ACTH (Chen et al., 2021).

En una intervención con CCFM1015, hubo un incremento significativo de la daidzeína en el suero y una reducción en los niveles de cortisol tanto salival como plasmático de los participantes con una repercusión en el nivel de estrés (Lan et al., 2023).

En el estudio no se evidenció cambio significativo en el apetito. Según investigaciones recientes el uso de probióticos puede producir modificaciones en el apetito disminuyendo el mismo, influyendo en nuestra sensación de saciedad y en la preferencia por un tipo de alimento u otro. Además de los efectos sobre la regulación metabólica de los AGCC mencionados anteriormente, otros factores sobre los que estos metabolitos influyen es el factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), la regulación de la secreción de leptina y la modulación de la respuesta a la saciedad mediante la regulación del péptido YY y del péptido similar al glucagón-1 y 2, GLP-1 y GLP-2 (Tokarek et al., 2021).

El estudio mostró cambios estadísticamente significativos en todos los síntomas depresivos de la LB a la fase de tratamiento con probióticos, observándose un cambio clínico evidente en el participante, apreciado por sus familiares de primer orden con una satisfacción referida por el adulto mayor posterior a la administración del tratamiento.

El análisis de la microbiota intestinal mediante la realización de la reacción en cadena a la polimerasa para *Bacteroides*, bacilo gran negativo identificado en el coprocultivo del participante, mostró una disminución al cuantificar por espectrofotometría el tamaño del amplificado de 300 pb (pares de bases) luego del tratamiento con PROBIOTIX, esta disminución contribuye a una microbiota intestinal modificada, pudiendo interferir en la mejoría de los síntomas depresivos observados, un estudio realizado por Gutiérrez (2024) explica que en presencia de disbiosis hay proliferación intestinal del género *Enterobacteriaceae* disminuyendo la diversidad bacteriana, por ende,

una disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta y una aumento de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-17 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α que activan a las células Th17 y Th1 encargadas de la respuesta inflamatoria. Trayendo consigo una disminución de las uniones estrechas y mayor permeabilidad intestinal.

Existen algunas limitaciones y recomendaciones en el presente estudio que también podrían verse como direcciones para futuras investigaciones. En primer lugar, el estudio fue realizado en un paciente por a la tasa de deserción, debido a que los participantes no cumplieron con el requisito del llenado del autoinforme y uno comenzó con tratamiento con antibióticos, por lo que sería de gran importancia en estudios posteriores, ampliar la muestra para generar más resultados y poder realizar comparaciones entre un grupo probiótico, un grupo control y con el fin de incrementar la validez interna. En segundo lugar, extender el análisis más allá del tratamiento para identificar si se mantienen los cambios en el tiempo. En tercer lugar, no se llevó a cabo un riguroso control de la alimentación del paciente ya que en otros estudios se evidencia que la dieta puede favorecer a la aparición de bacterias específicas. En cuarto lugar, a pesar de observarse efectividad en el tratamiento existe limitación debido a que solo se aplicó a un paciente y no pueden ser generalizados. Por último, podría ser valioso realizar el análisis del microbioma para identificar la biodiversidad bacteriana siendo este un análisis más detallado de la MI e identificar mecanismos más específicos secundarios a la administración de probióticos.

Conclusiones

De forma general, este estudio demuestra que el consumo de PROBIOTIX produce un cambio en la sintomatología depresiva mejorando la calidad de sueño, el estado de ánimo y el interés por las actividades diarias, por otra parte, se evidencia una marcada disminución de los sentimientos negativos y el nivel de estrés en el participante durante la intervención.

Podemos concluir, que la intervención con una multicepa probiótica de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* mostró efectividad, mejoró la sintomatología depresiva en el adulto mayor, mediante efectos reguladores de la microbiota intestinal y como tratamiento alternativo libre de reacciones adversas. Sin embargo, se debe continuar trabajando para lograr que los adultos mayores mexicanos reciban apoyo psicosocial, desarrollando intervenciones dirigidas a este grupo vulnerable y contribuir a una mejor calidad de vida.

Referencias

- Acosta-Quiroz, C., García-Flores, R. & Echeverría-Castro, S. (2021). The Geriatric Depression Scale (GDS-15): Validation in Mexico and disorder in the state of knowledge. *International Journal of Aging & Human Development*, 93(3), 854–863.
<https://doi.org/10.1177/0091415020957387>.
- Agranyoni, O., Meninger-Mordechay, S., Uzan, A., Ziv, O., Salmon-Divon, M., Rodin, D., Raz, O., Koman, I., Koren, O., Pinhasov, A., & Navon-Venezia, S. (2021). Gut microbiota determines the social behavior of mice and induces metabolic and inflammatory changes in their adipose tissue. *npj biofilms and microbiomes*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00193-9>.
- Alamo, C., López-Muñoz, F., García-García, P., & García-Ramos, S. (2014). Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 14(4), 261–268. <https://doi.org/10.1111/psyg.12057>
- Alessi, M., & Bennett, M. (2020). Mental health is the health of the whole body: How psychoneuroimmunology & health psychology can inform & improve treatment. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 26(5), 1539–1547. <https://doi.org/10.1111/jep.13386>
- Álvarez, J., Fernández Real, J., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y hepatología*, 44(7), 519–535.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Almendros, L. (2021). *Repositorio de Proyectos Fin de titulación de la Universidad Europea (Madrid). El eje microbiota-intestino-cerebro en la ansiedad* [Tesis].
<http://hdl.handle.net/20.500.12880/812>.

- Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., & Aghebati-Maleki, L. (2020). The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(7), 555-565.
<https://doi.org/10.2174/1389201021666200107113812>
- Asociación Americana de Psiquiatría, Grupo de trabajo sobre el DSM-5 (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: *DSM-5™* (5.ª ed.). *American Psychiatric Publishing, Inc.* <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arango, R., Jaramillo, F., Arango, C., Segura-Cardona, Á., Cardona, A., Rodríguez, M., Cardona, L., Mesa, M., Alzate, A., & Cifuentes, C. (2020). Factores asociados con la ideación suicida del adulto mayor en tres ciudades de Colombia, 2016. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 49(3), 142-153. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2018.09.004>
- Ayala-Escudero, A., Hernández-Rincón, H., Avella-Pérez, P. & del Mar Moreno-Gómez, M. (2021). Rol del médico de familia en la prevención primaria y secundaria de la depresión en el adulto mayor. *Medicina familiar. SEMERGEN*, 47(2), 114–121.
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.09.009>
- Asaoka, D., Xiao, J., Takeda, T., Yanagisawa, N., Yamazaki, T., Matsubara, Y., Sugiyama, H., Endo, N., Higa, M., Kasanuki, K., Ichimiya, Y., Koido, S., Ohno, K., Bernier, F., Katsumata, N., Nagahara, A., Arai, H., Ohkusa, T. & Sato, N. (2022). Efecto del probiótico *Bifidobacterium breve* en la mejora de la función cognitiva y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas. *Revista de la enfermedad de Alzheimer: JAD*, 88(1), 75, 95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
- Baião, R., Capitão, P., Higgins, C., Browning, M., Harmer, J. & Burnet, J. (2023). La administración de probióticos multiespecie reduce la prominencia emocional y mejora el

estado de ánimo en sujetos con depresión moderada: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Medicina psicológica*, 53(8), 3437–3447.

<https://doi.org/10.1017/S003329172100550X>.

Beck, A., John, A., Shaw, B. & Emery, G. (1979). Cognitive therapy of depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 36(2), 275–278. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.t01-5-01015.x>

Beck, A. (1979). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. Penguin Publishing Group.
https://archive.org/details/cognitivetherapy0000beck_q8c8/page/n3/mode/2up.

Beck, A., Steer, R. y Garbin, M. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8 (1), 77-100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5).

Bindels, B., Delzenne, M., Cani, D. & Walter, J. (2015). Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(5), 303-310.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.47>

Blázquez, P., Pérez, N., Calderón, M. & Medina, M. (2020). Propiedades psicométricas del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI, Beck Anxiety Inventory) en población general de México. *Ansiedad y Estrés*, 26(2-3), 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2020.08.002>

Blázquez, P., Pérez, N., Calderón, M. & Medina, M. (2020). Propiedades psicométricas del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI, Beck Anxiety Inventory) en población general de México. *Ansiedad y Estrés*, 26(2-3), 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2020.08.002>

Cani, P. (2018). Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut BMJ Journals* 67(9), 1716-1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>.

- Campuzano, J., Hernández, A., Sánchez, M., Chávez, R., Morales, E., Cabrales, J., & Hernández, C. (2022). Tendencia de la mortalidad por suicidios en México: panorama epidemiológico 1980-2015. *Psicología y Salud*, 33(1), 97–107. <http://doi:10.25009/pys.v33i1.2776>.
- Calderón M, (2018). Epidemiología de la depresión en el adulto mayor. *Revista Médica Herediana*, 29(3), 182. <https://doi.org/10.20453/rmh.v29i3.3408>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., van Hemert, S., Burke, C. & Roberts, L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 253, 317–326. <http://doi:10.1016/j.jad.2019.04.097>
- Chen, L., Wang, X., Zhang, Y., Zhong, H., Wang, C., Gao, P. & Li, B. (2021). La daidzeína alivia la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, mejora el comportamiento similar a la depresión y rectifica parcialmente el desequilibrio de citocinas circulantes en dos modelos de depresión en roedores. *Fronteras de la neurociencia conductual*, 15, 671864. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.671864>.
- Coelho, T. & Kerpel, R. (2022). Psicobióticos en el tratamiento de la depresión: una nueva mirada a la salud mental: una revisión de búsqueda sistemática. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 125-152. <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/nutricion/psicobioticos-en-el-tratamiento>
- Consejo Nacional de Población (2020). *Situación sociodemográfica de las personas mayores: 60 años y más*. Recuperado el 19 de septiembre de 2024, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/702740/13_Hidalgo_PM.pdf
- Cryan, J. & Dinan, T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(10), 701–712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>

- Del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S. & Ferrer- Martínez, M. (2017). Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(4), 241-245.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>
- Di Giglio, G. (2002). Envejecimiento normal y patológico. la sexualidad en la vejez. *Facultad de psicología y ciencias sociales de la Universidad de Flores*. Argentina.
http://www.uflo.edu.ar/academica/psicologia/public_5.html
- Erikson, E. (2000). *Erik H. Erikson El ciclo vital completado*. Barcelona: Ediciones Paidós (pp. 77-81). https://www.academia.edu/88863541/Erikson_El_Ciclo_Vital_Completado.
- Equipo de Salud mental, salud cerebral y consumo de sustancias (2017). Depression and other common menta disorders: Global health estimates. *Organización Mundial de la Salud*.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
- Fernández Serrano, A. (2022). *Los Trastornos de Ansiedad y su Relación con el Eje Microbioma- Intestino-Cerebro. Una Nueva Metanoia Científica desde la Psicología* [Tesis].
<https://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/5507/Tesis.pdf?sequence=1>
- Fei, Y., Wang, R., Lu, J., Peng, S., Yang, S., Wang, Y., Zheng, K., Li, R., Lin, L., & Li, M. (2023). La intervención con probióticos beneficia múltiples comportamientos neuronales en adultos mayores con deterioro cognitivo leve. *Enfermería geriátrica*, 51, 167–175.
<https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.006>
- Freud S. (1993) *Duelo y melancolía - Obras Completas*. Buenos Aires: Amorrortu Editores, XIV, 1917. <https://itedu.mx/wp-content/uploads/2022/03/Duelo-y-Melancolia-SIGMUND-FREUD.pdf>.

- Friedman, E. & Thase, M. (1995). *Trastornos del estado de ánimo*. Madrid: Siglo XXI de España, 1 (pp. 619-682).
- Forsythe, P. & Kunze, W. (2013). Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 70(1), 55–69. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z>.
- Gao, K., Mu, C., Farzi, A. & Zhu, W. (2019). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition*, nmz127. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
- Garduño-Espinosa, Juan, Ávila-Montiel, Diana, Quezada-García, Ana G., Merelo-Arias, Carlos A., Torres-Rodríguez, Violeta, & Muñoz-Hernández, Onofre. (2019). La obesidad y el genotipo ahorrador. Determinismo biológico y social versus libre albedrío. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 76(3), 106-112. <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000159>.
- Gibson, R. & Roberfroid, M. (1995). Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *Journal of Nutrition*, 125(6), 1401-1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>
- Gibson, G., Hutkins, R., Sanders, M., Prescott, S., Reimer, R., Salminen, S., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K., Cani, P., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Galland L. (2021) El microbioma intestinal y el cerebro. *RET, Revista de Toxicomanías*, 85, 14-25. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8224530>.
- González, D., Reséndiz, A. & Reyes-Lagunes, I. (2015). Adaptation of the BDI-II in Mexico. *Salud mental*, 38(4), 237–244. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.033>

- González, J. (2010). Teorías de envejecimiento. *Tribuna del investigador*, 11(1-2), 4.
<https://www.tribunadelinvestigador.com/ediciones/2010/1-2/art-13/>
- Guida, F., Turco, F., Iannotta, M., De Gregorio, D., Palumbo, I., Sarnelli, G., Furiano, A., Napolitano, F., Boccella, S., Luongo, L., Mazzitelli, M., Usiello, A., Ercolini, D., Iannotti, F. A., Piscitelli, F., De Novellis, V., Di Marzo, V., Cuomo, R. & Maione, S. (2018). Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behavior and Immunity*, 67, 230-245. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.09.001>
- Guillot, C. (2020). Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Revista cubana de Pediatría*, 92(2). http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200016.
- Gutiérrez, A. (2024). *Efecto del tratamiento con los probióticos L. rhamnosus y B. lactis en el proceso inflamatorio y cognitivo en el modelo de disbiosis intestinal-neuroinflamación (“doble golpe”) en ratas* [Tesis]. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/21437>
- Hashemi-Mohammadabad, N., Taghavi, S., Lambert, N., Moshtaghi, R., Bazarganipour, F. & Sharifi, M. (2024). Administración adyuvante de efectos probióticos sobre la función sexual en mujeres depresivas sometidas a tratamiento con ISRS: un ensayo controlado aleatorizado doble ciego. *BMC psiquiatría*, 24(1), 44.
<https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-023-05429-w>
- Hernández R., Fernández C. & Baptista M. (2010). *Metodología de la Investigación 5ta edición*. McGraw-Hill Interamericana de España.
https://www.researchgate.net/publication/322938332_Metodologia_de_la_investigacion_cientifica.

- Hofmeister, M., Clement, F., Patten, S., Li, J., Dowsett, L., Farkas, B., Mastikhina, L., Egunsola, O., Diaz, R., Cooke, N. & Taylor, V. (2021). The effect of interventions targeting gut microbiota on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal OPEN*, 9(4), E1195-E1204.
<https://doi.org/10.9778/cmajo.20200283>.
- Ho, Y., Tsai, Y., Kuo, T. & Yang, C. (2021). Efectos de *Lactobacillus plantarum* PS128 sobre los síntomas depresivos y la calidad del sueño en insomnes autoinformados: un ensayo piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 13(8), 2820.
<https://doi.org/10.3390/nu13082820>.
- Hsu, Y., Huang, Y., Tsai, S., Kuo, Y., Lin, J., Ho, H., Chen, J., Hsia, K. & Sun, Y. (2023). Eficacia de los suplementos probióticos sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro, los biomarcadores inflamatorios, el estrés oxidativo y la función cognitiva en pacientes con demencia de Alzheimer: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado activo de 12 semanas. *Nutrientes*, 16(1), 16. <https://doi.org/10.3390/nu16010016>
- Hu, X., Wang, T. & Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China. Life sciences*, 59(10), 1006–1023. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9>.
- INEGI. Censo de Población y Vivienda. (2020). Cuestionario básico. Población. Etnicidad
- Jimenez-Badilla, I. & Acuña-Amador, L. (2021). Evidencias clínicas del uso de moduladores de la microbiota intestinal para el tratamiento de trastornos mentales: una revisión bibliográfica sistemática. *Psiquiatría Biológica*, 28(2), 100315.
<https://doi.org/10.1016/j.psiq.2021.100315>
- Juárez, R., Romero, D., Morales, V., Pérez, E. & Ward, P. (2020). Frecuencia de sintomatología depresiva y tratamiento en adultos mayores con acceso a servicios de salud. *Horizonte*

sanitario, 19(3), 365 -373.

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592020000300365.

- Karakula-Juchnowicz, H., Rog, J., Juchnowicz, D., Łoniewski, I., Skonieczna-Żydecka, K., Krukow, P., Futyma-Jedrzejewska, M. & Kaczmarczyk, M. (2019). The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition journal*, 18(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0475-x>
- Kazemi, A., Noorbala, A., Azam, K., Eskandari, M. & Djafarian, K. (2019). Efecto de los probióticos y prebióticos frente al placebo en los resultados psicológicos en pacientes con trastorno depresivo mayor: un ensayo clínico aleatorizado. *Nutrición clínica*, 38(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Kazdin, A.E. (1988). Análisis estadísticos para los diseños experimentales de caso único. En D. H. Barlow y M. Hersen (1988), Diseños experimentales de caso único. Estrategias para el estudio del cambio conductual (pp. 255-285). Barcelona: Martínez Roca (orig. 1984).
- Keller, M., Neale, M. & Kendler, K. (2007). Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *The American journal of psychiatry*, 164(10), 1521–1622. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06091564>
- Kelly, J., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. & Dinan, T. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>.

- Kleinman, A. (2004). Culture and Depression. *New England Journal of Medicine*, 351(10), 951-953. <https://doi.org/10.1056/nejmp048078>.
- Komorniak, N., Kaczmarczyk, M., Łoniewski, I., Martynova-Van Kley, A., Nalian, A., Wroński, M., Kaseja, K., Kowalewski, B., Folwarski, M., & Stachowska, E. (2023). Análisis de la eficacia de la dieta y la intervención probiótica a corto plazo en los síntomas depresivos en pacientes después de la cirugía bariátrica: un estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 15(23), 4905. <https://doi.org/10.3390/nu15234905>.
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. & Cryan, J. (2018). Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*, 15(1), 36- 59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
- Lan, Y., Lu, J., Qiao, G., Mao, X., Zhao, J., Wang, G., Tian, P. & Chen, W. (2023). Bifidobacterium breve CCFM1025 mejora la calidad del sueño a través de la regulación de la actividad del eje HPA: un ensayo clínico aleatorizado. *Nutrientes*, 15(21), 4700. <https://doi.org/10.3390/nu15214700>
- Lilly, D. & Stillwell, R. (1965). Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748. <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
- Uriarte E. & Bohorquez, A. (2022). *Efecto del uso de probióticos en el manejo del estrés y la depresión en adultos* [Tesis]. https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/6302/S061_43716003_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Lydia, A. & Anesto, J. (2002). Prebióticos y Probióticos, Una Relación Beneficiosa.

Revista Cubana alimentación y nutrición, 16(1), 63- 68.

http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_354_Probioticos_y_prebioticos_una_relacion_beneficiosa.pdf.

Leavell, H. & Clark, E. (1979). *Preventive medicine for the doctor in his community: An epidemiologic approach*. New York: R.E. Krieger, Huntington.

<https://ci.nii.ac.jp/ncid/BA07870525>

Lee, H., Hong, J., Kim, J., Kim, D., Jang, S., Han, S. & Yoon, I. (2021). Efectos del probiótico NVP-1704 en la salud mental y el sueño en adultos sanos: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas. *Nutrientes*, 13(8), 2660.

<https://doi.org/10.3390/nu13082660>

Li, N., Wang, Q., Wang, Y., Sun, A., Lin, Y., Jin, Y. & Li, X. (2018). Oral Probiotics Ameliorate the Behavioral Deficits Induced by Chronic Mild Stress in Mice via the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00266>

Liu, J., Wu, H., Ren, W., Yin, Y., Zhang, D. H., & Zhu, G. (2020). Regulation of development of central nervous system and related diseases by gut microflora. *aZhongguo kexue*, 50(3), 329-337. <https://doi.org/10.1360/ssv-2019-0111>

Ma, H. H. (2006). An alternative method for quantitative synthesis of single-subject researches: percentage of data points exceeding the median. *Behavior Modification*, 30, 598-617.

MacQueen, G., Surette, M. & Moayyedi, P. (2017). The gut microbiota and psychiatric illness. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 42(2), 75-77.

<https://doi.org/10.1503/jpn.170028>

Martinelli, V., Albanese, M., Altieri, M., Annovazzi, P., Arabi, S., Bucello, S., Caleri, F., Cerqua, R., Costanzi, C., Cottone, S., Costa, G., Direnzo, V., Fantozzi, R., Favaretto, A., Lorefice,

- L., F. M., Noce, A., Plewnia, K., Repice, A., Vecchio, D. (2022). Gut-oriented interventions in patients with multiple sclerosis: fact or fiction?. *Directory of Open Access Journals*, 26(3), 935-946. https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_28003
- Mishara, B. & Riedel, R. (2000). *“El proceso de envejecimiento” Tercera edición*. Editorial Morata. <https://archive.org/details/el-proceso-del-envejecimiento-b.-l.-mishara-y-r.-g.-riedel/page/n1/mode/2up>.
- Morales F (2017). La depresión: Un reto para toda la sociedad del que debemos hablar. *Revista Cubana de Salud Pública*, 43(2), 136-138. <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v43n2/spu01217.pdf>
- Moludi, J., Alizadeh, M., Mohammadzad, M. & Davari, M. (2019). El efecto de la suplementación con probióticos sobre los síntomas depresivos y la calidad de vida en pacientes después de un infarto de miocardio: resultados de un ensayo clínico preliminar doble ciego. *Medicina psicosomática*, 81(9), 770–777. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000749>
- Moludi, J., Khedmatgozar, H., Nachvak, S., Abdollahzad, H., Moradinazar, M. & Sadeghpour, A. (2022). Los efectos de la administración conjunta de probióticos y prebióticos sobre la inflamación crónica y los síntomas de depresión en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias: un ensayo clínico aleatorizado. *Neurociencia nutricional*, 25(8), 1659–1668. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1889451>
- Morales-Torres, R., Carrasco-Gubernatis, C., Grasso-Cladera, A., Cosmelli, D., Parada, F. & Palacios-García, I. (2023). Los efectos psicobióticos sobre la ansiedad están por los comportamientos de estilo de vida: un ensayo aleatorizado controlado con placebo en adultos sanos. *Nutrientes*, 15(7), 1706. <https://doi.org/10.3390/nu1507170>
- Mundial, A. M. (2019). Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. <https://www.wma.net/es/policies->

post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-
medicas-en-seres-humanos/

National Institute of Mental Health. (28 de febrero 2023). *Major depression*.

<https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>

Nikolova, V., Cleare, A., Young, A. & Stone, J. (2023). Aceptabilidad, tolerabilidad y estimaciones de los efectos putativos del tratamiento de los probiótico como tratamiento adyuvante en pacientes con depresión: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA psychiatry*, 80(8), 842–847. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1817>

Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., & Rokutan, K. (2019). Beneficios para la salud de los comprimidos de *Lactobacillus gasseri* CP2305 en adultos jóvenes expuestos al estrés crónico: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 11(8), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>

Noonan, S., Zaveri, M., Macaninch, E. & Martyn, K. (2020). Food & mood: a review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults. *BMJ nutrition, prevention & health*, 3(2), 351-362. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2019-000053>

Organización Panamericana de la Salud (16 de octubre de 2023) Salud Mental.

<https://www.paho.org/es/temas/salud-mental>

Organización Mundial de la Salud. (15 de junio de 2023). *Depresión*.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Organización Mundial de la Salud. (16 de julio de 2016). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud conexos. Puesta al día sobre la undécima revisión: informe de la Secretaría*. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>

- O'Toole, P. & Cooney, J. (2008). Las bacterias probióticas influyen en la composición y función de la microbiota intestinal. *Perspectivas interdisciplinarias sobre las enfermedades infecciosas*, 2008, 175285. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2008/175285>
- Parker, R. I. y Vannest, K. J. (2009). An improved effect size for single case research: NonOverlap of All Pairs (NAP). *Behavior Therapy*, 40, 357-367.
- Pérez, R (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina de México*, 60(5), 7-16.
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007
- Pinhasov, A. & Kirby, M. (2022). Vinculación del estrés y la inflamación: ¿falta una pieza en el rompecabezas? *Expert Review of Clinical Immunology*, 18 (4), 321–323.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2052045>
- Raman, M., & Sirounis, A. (2017). *Guía Completa de Prebióticos y Probióticos para la salud: un plan para equilibrar tu flora intestinal*. Editorial Sirio S.A.
<https://archive.org/details/guacompletadepre0000rama/page/n5/mode/1up>.
- Ramírez, L., Pérez-Padilla, E., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M. & Pineda, J. (2018). Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica*, 38(3), 437-450.
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/973996/nueva-teoria-sobre-la-depresion.pdf>
- Rea, K., Dinan, T. & Cryan, J. (2020). Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology*, 79(1), 50-62. <https://doi.org/10.1159/000504495>
- Reininghaus, E., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörtl, S., Bengesser, S., Fellendorf, F., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schögl, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V., Painold, A., Fitz, W.,

- Wagner-Skacel, J., Brunnmayr, M., Rieger, A., ... Dalkner, N. (2020). PROVIT: Tratamiento probiótico suplementario y vitamina B7 en la depresión: un ensayo controlado aleatorizado. *Nutrientes*, 12(11), 3422. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- Ríos Zapata, P. & Londoño, N. (2012). Percepción de soledad en la mujer. *El Ágora Usb*, 12(1), 143-164. <https://www.redalyc.org/pdf/4077/407736375009.pdf>
- Rosas-Santiago, F., Rodríguez-Pérez, V., Hernández-Aguilera, R. & Lagunes-Córdoba, R. (2021). Factorial Structure of Mexican Version of the Beck Depression Inventory II in General Population of Mexican Southeastern. *Salud Uninorte*, 36(2), 436-449. <http://scielo.org.co/pdf/sun/v36n2/2011-7531-sun-36-02-436.pdf>.
- Rodríguez-Vargas, L., Pérez-Sánchez, L., Marrero-Pérez, Y., Rodríguez-Ricardo, A., Pérez-Solís, D., & Peña-Castillo, Y. (2022). Depresión en la tercera edad. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 26. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552022000100024&lng=es&tlng=es.
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>.
- Saccarello, A., Montarsolo, P., Massardo, I., Picciotto, R., Pedemonte, A., Castagnaro, R., Brasesco, P. C., Guida, V., Picco, P., Fioravanti, P., Montisci, R., Schiavetti, I. & Vanelli, A. (2020). La administración oral de S-adenosilmetionina (SAME) y *Lactobacillus plantarum* HEAL9 mejora los síntomas leves a moderados de la depresión: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Prim Care Companion Trastorno del sistema nervioso central*, 22(4), 19m02578. <https://doi.org/10.4088/PCC.19m02578>

- Schaub, A., Schneider, E., Vázquez-Castellanos, J., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A. & Lang, U. (2022). Efectos clínicos, microbianos intestinales y neurales de una terapia complementaria probiótica en pacientes deprimidos: un ensayo controlado aleatorizado. *Psiquiatría traslacional*, 12(1), 227. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Salinas-Rodríguez, A., Manrique-Espinoza, B., Acosta-Castillo, G. I., Franco-Núñez, A., Rosas-Carrasco, Ó., Gutiérrez-Robledo, L. & Sosa-Ortiz, A. (2014). Validación de un punto de corte para la versión breve de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos en adultos mayores mexicanos. *Salud pública de México*, 56(3), 279-285. https://scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000300014
- Sarkar, A., Lehto, S., Harty, S., Dinan, T., Cryan, J. & Burnet, P. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763–781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Schnorr, S. & Bachner, H. (2016). Integrative Therapies in Anxiety Treatment with Special Emphasis on the Gut Microbiome. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(3), 397–422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27698624/>
- Schildkraut J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry*, 122(5), 509–522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Schildkraut, J., & Kety, S. (1967). Biogenic amines and emotion. *Science*, 156 (3771), 21–37. <https://doi.org/10.1126/science.156.3771.21>
- Shi, S., Zhang, Q., Sang, Y., Ge, S., Wang, Q., Wang, R., & He, J. (2022). El probiótico *Bifidobacterium longum* BB68S mejora las funciones cognitivas en adultos mayores sanos:

un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrientes*, 15(1), 51.

<https://doi.org/10.3390/nu15010051>

Simpson, C., Díaz-Arteche, C., Eliby, D., Schwartz, O., Simmons, J. & Cowan, C. (2021). The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 83, 101943. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>

Smith, K., Greene, M. F., Babu, J. R., & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 24(12), 963-977. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2019.1701220>

Steinman, L., Frederick, J., Prohaska, T., Satariano, W., Dornberg-Lee, S., Fisher, R., Graub, P., Leith, K., Presby, K., Sharkey, J., Snyder, S., Turner, D., Wilson, N., Yagoda, L., Unutzer, J., Snowden, M., y Panelistas del Proyecto de Interés Especial (SIP) sobre la Depresión Tardía (2007). Recomendaciones para el tratamiento de la depresión en adultos mayores comunitarios. *Revista americana de medicina preventiva*, 33(3), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.04.034>

Sociedad Mexicana de Psicología (2010). *Código ético del psicólogo 5ta edición*. Trillas. https://conapsi.mx/documentos/codigo-de-etica_SoMePsic.pdf

Tafet, G. & Nemeroff, C. (2020). Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad: el papel del eje HPA. *Fronteras en psiquiatría*, 11, 443. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00443>.

Tao, H., Wang, L., Guo, J. & Guo, M. (2020). Research Progress on the Relationship between Intestinal Flora and Mental and Psychological Diseases. *Advances in microbiology*, 10(06), 295-305. <https://doi.org/10.4236/aim.2020.106021>

- Tamay de Dios, L., Ibarra, C., & Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación en discapacidad*, 2(2), 70-78.
- Thase, M. & Howland, R. (1995). Procesos biológicos en la depresión: una revisión e integración actualizadas. En Beckham, E. & Leber, W. (Eds.), *Handbook of suppression* (2.^a ed., págs. 213-279). Guilford Press.
- Tian, P., Chen, Y., Zhu, H., Wang, L., Qian, X., Zou, R., Zhao, J., Zhang, H., Qian, L., Wang, Q., Wang, G. & Chen, W. (2022). Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, behavior, and immunity*, 100, 233– 241.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.023>
- Tokarek, J., Gadzinowska, J., Młynarska, E., Franczyk, B. & Rysz, J. (2021). ¿Cuál es el papel de la microbiota intestinal en la prevalencia de la obesidad? Unas palabras sobre la microbiota intestinal y su asociación con la obesidad y las enfermedades relacionadas.
Microorganismos, 10(1), 52. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010052>.
- Ullah, H., Di Minno, A., Esposito, C., El-Seedi, H., Khalifa, S., Baldi, A., Greco, A., Santonastaso, S., Cioffi, V., Sperandeo, R., Sacchi, R. & Daglia, M. (2022). Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 156, 113930. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930>
- Vaghef-Mehrabany, E., Asbaghi, O., Behrooz, M., Ranjbar, F., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2020). Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics,

prebiotics, and synbiotics. *Clinical Nutrition*, 39(5), 1395-1410.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.004>

Vallejo, C., Osorno, M. & Mazadiego, I. (2008) Estilos parentales y sintomatología depresiva en una muestra de adolescentes veracruzanos. *Enseñanza e Investigación en*

Psicología. 2008;13(1):91-105. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=29213108>

Wagner, F., González-Forteza, C., Sánchez-García, S., García-Peña, C., & Gallo, J. (2012).

Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*, 35(1), 3-11. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000100002)

[33252012000100002](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000100002)

Yin Y., Ren W., Wu H., Liu J., Zhang D. & Zhu G. (2020). Regulation of development of central nervous system and related diseases by gut microflora. *Scientia Sinica Vitae*, 50(3), 329-

337. <https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0111>

Zhu, R., Fang, Y., Li, H., Liu, Y., Wei, J., Zhang, S., Wang, L., Fan, R., Wang, L., Li, S. & Chen,

T. (2023). El psicobiótico *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 alivia los síntomas de ansiedad, depresión e insomnio en la universidad a través de la modulación de la microbiota intestinal y su metabolismo. *Fronteras de la inmunología*, 14, 1158137.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>.

APÉNDICES

Apéndice 1. Investigaciones basadas en la evidencia.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Momento de administración	Principales Resultados
Reininghaus et al., 2020 (Austria)	Evaluar el efecto del tratamiento con probióticos en personas deprimidas	-Probióticos: Multicepa de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> y Biotina -Placebo: Biotina.	7×10^9 UFC una vez al día	28 días	Antes del desayuno	No presentó diferencias significativas en la puntuación BDI y HAMD de ambos grupos.
Schaub et al., 2022 (Suiza)	Determinar si la suplementación con probióticos en dosis altas a corto plazo reduce los síntomas depresivos junto con los cambios microbianos y neuronales intestinales en pacientes deprimidos	-Probióticos: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> -Placebo: Maltosa	9×10^{12} UFC, una vez al día	31 días	Con alimentos líquidos	No presentó disminución de las puntuaciones de las escalas de ambos grupos probiótico y placebo.
Chahwan et al., 2019 (Australia)	Determinar el efecto del consumo de suplementos probióticos (Winclove's Ecologic® Barrier) sobre los síntomas depresivos en participantes con depresión leve a grave	-Probióticos: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> -Placebo: Almidón de maíz liofilizado	1×10^{10} UFC, dos veces al día	8 semanas	No especificado	Se observó una mejora en la reactividad cognitiva del grupo probiótico. Correlación significativa entre el <i>Ruminococcus gnavus</i> y la depresión.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Momento de administración	Principales Resultados
Tian et al., 2022 (China)	Evaluar el potencial psicotrópico del <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 en el manejo del trastorno de depresión mayor (TDM).	-Probiótico: <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 -Placebo: maltodextrina	10×10^9 UFC, una vez al día	4 semanas	No especificado	CCFM1025 mostró un mejor efecto antidepresivo que el placebo con disminución de HAMD, interviene en el metabolismo del triptófano y el recambio de serotonina.
Karakula-Juchnowicz et al., 2019 (Polonia)	Evalúa el efecto de la suplementación con probióticos sobre el estado mental, la inflamación y la barrera intestinal en pacientes con trastorno depresivo mayor	-Probióticos: <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> -Placebo: Almidón de maíz y maltodextrinas	3×10^9 UCF, una vez al día	12 semanas	Antes del desayuno	El grupo Probióticos + Dieta sin gluten disminuyó los biomarcadores de inflamación, curso del TDM y mejorar los rasgos psiquiátricos y asociados a la barrera intestinal.
Kazemi et al., 2019 (Escocia)	Comparar el efecto de la suplementación con el probiótico y el prebiótico en la puntuación del Inventario de Depresión de Beck (BDI)	-Probióticos: <i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> -Placebo: galacto-oligosacárido Placebo.	10×10^9 UFC, una vez al día	8 semanas	Antes de los alimentos	El grupo de probióticos mostró una disminución en la puntuación BDI en comparación con placebo. No hubo un efecto significativo en la suplementación con prebióticos.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Momento de administración	Principales Resultados
Lee H. et al. 2021 (Corea)	Examinar la eficacia y seguridad de la administración de NVP-1704 para el tratamiento de los síntomas relacionados con el estrés, como la depresión, la ansiedad y el insomnio, en adultos sanos	-Probióticos: NVP-1704 (<i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 y <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98) -Placebo: Maltodextrina.	7,5 x 10 ¹² UFC, un sobre una vez al día	8 semanas	Con agua	En el grupo probióticos disminuyeron los síntomas subclínicos de depresión y ansiedad. Mejoró la calidad del sueño (la inducción del sueño)
Ho, Y et al., 2021 (Taipei, Taiwan)	Determinar si PS128 reduce la gravedad de la ansiedad y los síntomas depresivos, regula la función del sistema nervioso autónomo y mejora la calidad del sueño en pacientes con depresión y ansiedad	-Probióticos: <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 -Placebo	3 x 10 ¹⁰ UFC, dos cápsulas cada 12 horas.	30 días	Después de la cena	Ambos grupos disminuyeron sus puntuaciones en el BAI y BDI valor inicial vs día 30, sin embargo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, (tiempo de admon)
Rudzki et al., 2019 (Polonia)	Evaluar los efectos psicobióticos e inmunomoduladores del <i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v en el rendimiento cognitivo y la sintomatología depresiva	-Probióticos: <i>Lactobacillus Plantarum</i> (LP299v) -Placebo	10 x 10 ⁹ UFC, 1 cápsula dos veces al día	8 semanas	No especificado	Se observó mejoras en el rendimiento cognitivo, disminuyó la concentración de quinurenina, disminución de la sintomatología depresiva.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Administración	Principales Resultados
Saccarello et al., 2020 Italia	Evaluar los efectos de la combinación de SAME (S - adenosilmetionina) y <i>Lactobacillus plantarum HEAL9</i> para la sintomatología general de la depresión leve a moderada.	-Probiótico: <i>Lactobacillus plantarum HEAL9</i> . -Placebo	1×10^9 UFC, 1 tableta una vez al día	6 semanas	Con agua	Disminución de las puntuaciones de Z-SDS en el grupo probióticos respecto al grupo placebo.
Moludi et al., 2021 (Irán)	Evaluar los efectos de la administración conjunta de probióticos y prebióticos sobre la inflamación crónica y los síntomas de depresión en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias: un ensayo clínico aleatorizado	-Probióticos: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Prebióticos: Inulina -Cosuplementación de probióticos y prebióticos: <i>L. rhamnosus</i> e Inulina Placebo: Maltodextrina	$1,9 \times 10^9$ UFC, una cápsula una vez al día	8 semanas	No especificado	La cosuplementación (probióticos + inulina) disminuyó significativamente el BDI en comparación con placebo con efectos beneficiosos sobre la depresión, la ansiedad y los biomarcadores inflamatorios.
Ullah et al., 2022 (Italia)	Demostrar la eficacia de un complemento alimenticio a base de una combinación de S-adenosil metionina (SAME) y <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>) en la reducción de los síntomas de depresión	-Probióticos: <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-52 y <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175 -Prebióticos: S-adenosil metionina.	3×10^9 UFC , un complemento alimenticio diario	12 meses.	No especificado	Las puntuaciones de la HAMD y PHQ-9 disminuyeron significativamente entre las mediciones t0 y t1. los sujetos reclutados en promedio cambiaron de depresión leve a ausencia de síntomas de depresión.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Administración	Principales Resultados
Moludi et al., 2019 (Irán)	Evaluar los efectos de la suplementación con probióticos sobre los síntomas de depresión y la calidad de vida (CV) en pacientes con infarto de miocardio (IM)	-Probióticos: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> - Placebo: Matodextrina	1.9×10^9 UFC, una cápsula diaria	12 semanas	Con alimentos	La puntuación total del BDI disminuyó significativamente en los pacientes que recibieron suplementos probióticos en comparación con el grupo placebo.
Baião et al., 2023 Reino Unido	Probar si una ingesta diaria de 4 semanas de un probiótico multiespecie mejoraba el procesamiento emocional y el aprendizaje de recompensa en pacientes con depresión	-Probióticos: <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> -Placebo: Celulosa.	2×10^9 UFC, 4 cápsulas diarias	4 semanas	Con alimentos	La ingesta de probióticos redujo significativamente las puntuaciones de depresión en el Cuestionario de Salud del Paciente-9, pero no se correlacionaron con los cambios en el procesamiento emocional.
Zhu R et al., 2023	Evaluar los efectos potenciales de <i>Lactobacillus plantarum</i> JYLP-326 en estudiantes universitarios con ansiedad y depresión por los exámenes	-Probióticos: <i>Lactobacillus plantarum</i> JYLP-326 -Placebo: Maltodextrina	$1,5 \times 10^{10}$ UFC, un sobre 2 veces al día	3 semanas	No especificado	Alivio significativo de los síntomas de ansiedad, depresión e insomnio en el grupo probióticos respecto al grupo placebo.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Administración	Principales Resultados
Ho Y et al., 2021	Determinar si PS128 reduce la gravedad de la ansiedad y los síntomas depresivos	-Probióticos: <i>Lactobacillus plantarum PS128</i> -Placebo	3 x 10 ¹⁰ UFC, dos cápsulas dos veces al día	30 días	después de la cena	Ambos grupos disminuyeron sus puntuaciones en el BAI y BDI valor inicial vs día 30, sin embargo no se relacionó con la administración de probióticos.
Nikolova et al., 2023	Proporcionar datos de aceptabilidad y tolerabilidad y estimaciones del tamaño del efecto de intervención para los probióticos como tratamiento adyuvante para pacientes con trastorno depresivo mayor.	-Probióticos: <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> -Placebo	2 x 10 ⁹ UFC, 4 cápsulas diarias	8 semanas	No especificado	El grupo probiótico mostró una mayor mejoría en los síntomas depresivos con tamaños de efecto moderados, experimentando una reducción de un grado de gravedad en ambas escalas de clasificación de la depresión respecto al grupo placebo
Morales-Torres et al., 2023	Evaluar el efecto de una formulación psicobiótica específicamente sobre el bienestar	-Probióticos: <i>Lactobacillus herveticus R00052</i> y <i>Bifidobacterium longum R0175</i> (Cerebiome)	3 x 10 ⁹ UFC, una barra diaria.	4 semanas	disuelta en 300 ml de agua	Presentó una alta correlación con puntuaciones altas entre el comportamientos saludables y la ingesta de probióticos

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Administración	Principales Resultados
Lan Y et al., 2023	Investigar el impacto de la intervención CCFM1025 en la calidad del sueño en personas que padecen insomnio	-Probióticos: <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025	1×10^9 UFC, un sobre diario	4 semanas	Diluido en agua	En el grupo CCFM1025 tratado la puntuación PSQI de los participantes presentó una disminución notable y mejoró la calidad subjetiva del sueño en comparación con el grupo placebo el cual no mostró mejoría.
Fei, Y et al., 2023	Explorar los efectos y los mecanismos subyacentes de la suplementación con probióticos en adultos mayores con deterioro cognitivo leve	-Probióticos: <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>	2×10^{10} UFC/g, una cápsula al día	12 semanas	No especificado	Posterior a la intervención, la función cognitiva y la calidad del sueño mejoraron en el grupo probióticos en comparación con el placebo
Hsu YC et al., 2023	Evaluar la eficacia de estos probióticos a nivel de BDNF, biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación y función cognitiva en pacientes con EA.	-Probióticos: <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> BLI-02, <i>B. breve</i> Bv-889, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CP-9, <i>Bifidobacterium bifidum</i> VDD088, <i>Lactobacillus plantarum</i> PL-02	Grupo tratamiento : 1×10^{10} UFC Grupo control activo: 5×10^7 UFC, una cápsula diaria	12 semanas	No especificado	Este estudio refiere de forma general que los probióticos podrían tener beneficios potenciales para ralentizar el deterioro de la función cognitiva entre los pacientes sintomáticos con EA

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Administración	Principales Resultados
Komorniak et al.,2023	Evaluar la eficacia de una terapia probiótica multicepa (<i>Sanprobi Barrier</i>) y la introducción de una dieta equilibrada para mejorar el rendimiento mental y los síntomas depresivos.	-Probióticos: Multicepa (<i>Sanprobi Barrier</i>)	2×10^9 UFC, dos cápsulas dos veces al día	5 semanas	ingerido con una comida	Observamos una reducción en la gravedad de los síntomas depresivos, una mejoría en el funcionamiento mental de los pacientes (reducción de la BDI y de la DSRS), aunque no se relacionó con la terapia probiótica utilizada
Hashemi-Mohammadabad et al.,2024	Proporcionar evidencia científica para evaluar el efecto de los probióticos orales sobre la función sexual en mujeres con trastorno depresivo tratadas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	-Inhibidores de la recaptación de serotonina y Lactofem -Inhibidores de la recaptación de serotonina	2×10^9 UFC/g, una vez al día	2 meses	No especificado	Existe una mejoría de la función y satisfacción sexual en mujeres deprimidas luego de la administración de probióticos y ISRS con respecto a las tratadas con ISRS solamente.
Shi S et al., 2022	Evaluar el efecto del <i>Bifidobacterium longum</i> BB68S (BB68S) sobre las funciones cognitivas en adultos mayores sanos sin deterioro cognitivo	-Probiótico BB68S	5×10^{10} UFC, un sobre al día	8 semanas	No especificado	BB68S podría mejorar las funciones cognitivas en adultos mayores cognitivamente sanos, con efectos reguladores en su microbiota intestinal promoviendo un envejecimiento saludable.

Estudio	Objetivo	Tratamiento	Dosis	Tiempo de intervención	Administración	Principales Resultados
Asaoka et al., 2022	Efecto de la cepa probiótica <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (A1) en la mejora de la cognición y la prevención de la atrofia cerebral de pacientes mayores con deterioro cognitivo leve	Probiótico: <i>Bifidobacterium breve</i> MCC127	2×10^{10} UFC, 1 vez al día	24 semanas	No especificado	La orientación de la subescala ADAS-Jcog mejoró significativamente en comparación con el placebo, también la orientación en el tiempo y la escritura se suprimió la progresión de la atrofia cerebral, por lo que favorece a la prevención del deterioro cognitivo de los sujetos con DCL.

Apéndice 2. Escala de Depresión Geriátrica

Objetivo: Evaluar el estado afectivo de la persona mayor.

Descripción:

La Escala de Depresión Geriátrica corresponde a 15 ítems de los cuales 10 ítems indican la presencia de síntomas depresivos si se responden afirmativamente, mientras que otros 5 ítems indican síntomas depresivos cuando se les da una respuesta negativa. La escala de depresión geriátrica se ha probado en personas mayores por lo demás sanas, enfermas o con deterioro cognitivo leve a moderado; en distintos contextos como el comunitario, hospitalario y de cuidados prolongados.

Requerimientos:

- Formato impreso.
- Bolígrafo.
- Espacio privado, ventilado, iluminado, libre de distracciones.

Tiempo de aplicación: 5 minutos.

Instrucciones:

1. Vea directamente a la persona, logre su atención y explíquele: “Le voy a hacer algunas preguntas para evaluar su estado afectivo, tome en cuenta únicamente como se ha sentido durante la última semana, por favor responda con Sí o No”.
2. Hágle a la persona las preguntas indicadas en el formato de la Escala de Depresión.

Calificación:

- El puntaje máximo es de 15 puntos. Sume los puntos por cada respuesta Sí o No en negritas.

1. ¿En general, está satisfecho(a) con su vida? Si () No ()

2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones? Si () No ()
3. ¿Siente que su vida está vacía? Si () No ()
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido(a)? Si () No ()
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo? Si () No ()
6. ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle? Si () No ()
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo? Si () No ()
8. ¿Con frecuencia se siente desamparado(a), desprotegido(a)? Si () No ()
9. ¿Prefiere usted quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas? Si () No ()
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente? Si () No ()
11. ¿En estos momentos, piensa que es estupendo estar vivo(a)? Si () No ()
12. ¿Actualmente se siente un(a) inútil? Si () No ()
13. ¿Se siente lleno(a) de energía? Si () No ()
14. ¿Se siente sin esperanza en este momento? Si () No ()
15. ¿Piensa que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted? Si () No ()

Resultado: _____ /15

Calificación: El puntaje máximo es de 15 puntos. Sumar los puntos por cada respuesta Si o No en negritas.

Interpretación

Normal o sin síntomas depresivos: 0 - 4 puntos.

Presencia de síntomas depresivos leves: 5 a 8 puntos

Presencia de síntomas depresivos moderados: 9 a 10 puntos

Presencia de síntomas depresivos graves: 12 a 15 puntos

Apéndice 3. Autorregistro de sintomatología depresiva

Autoinforme Participante

Autorregistro de situaciones de mayor malestar

Fecha:

Partecipante 1:

¿Indique cómo se ha comportado su apetito en el día de hoy?

Si 1 significa "no he tenido apetito" y 10 es "buen apetito"

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

¿Siente que, en la noche anterior durmió lo suficiente?

Si 1 es "no pude dormir" y 10 es "dormí mucho".

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

¿La noche anterior, pudo conciliar el sueño?

Si 1 significa "Gran dificultad para dormirme" y 10 es "Me dormí rápidamente"

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

¿Ha sentido la necesidad de dormir durante el día?

Si 1 es "no lo necesito" y 10 es "necesité dormir varias horas hoy".

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Apéndice 4. Aprobación del estudio por el Comité de Ética del ICSa.



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias de la Salud
School of Medical Sciences
Coordinación de Investigación
Area of Research

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a **24 de mayo de 2024**

Oficio Comité ICSa «229» / 2024

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

Jiménez Rodríguez David

Investigador de la UAEH

Correo: david_jimenez6404@uaeh.edu.mx

Alumno/Investigador externo: González Vázquez Yosmery

Correo: david_jimenez6404@uaeh.edu.mx

PRESENTE

Título del Proyecto: Intervención basada en el uso de probióticos para disminuir la sintomatología depresiva en adultos mayores con disbiosis intestinal.

Le informamos que su proyecto ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud y el dictamen emitido respecto a su proyecto de investigación es:

Decisión
«Aprobado»

Este protocolo tiene vigencia del **24 de mayo de 2024** al **24 de mayo de 2025**.

En caso de requerir una ampliación del plazo, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité la solicitud del motivo junto con un reporte del progreso de avance de su proyecto, al menos 90 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Le solicitamos atender las indicaciones realizadas por el revisor -si es el caso-, y enviar la versión corregida de su protocolo para una nueva evaluación, a más tardar 15 días naturales posteriores a la recepción de este documento.

Atentamente

Dra. Itzia María Cazares Padillas
Presidenta del Comité



Para la validación de este documento informe el siguiente código en la sección Validador de Documentos del sitio web oficial del Comité: «944?pXiZv»

<https://sites.google.com/view/comiteei-icsa/validador-de-documentos>



Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n
Carretera Pachuca Actopan, San Agustín
Tlaxiaca, Hidalgo, México, C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4306
investigacion_icsa@uaeh.edu.mx

uaeh.edu.mx

Apéndice 5. Consentimiento informado



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias de la Salud

Consentimiento informado para participar en el estudio de investigación

clínica

Título del estudio: Intervención basada en el uso de probióticos para disminuir la sintomatología depresiva en adultos mayores con disbiosis intestinal.

Nombre del Participante: _____.

Invitación:

Mediante el presente documento se le invita a usted a participar en el estudio acerca del efecto de una intervención basada en el uso de probióticos para la modificación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor, que estará siendo desarrollada por el/ la alumno (a) de la maestría en Psicología de la Salud, del Instituto de Ciencias de la Salud, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y el/ la

Dr.(a)_____, académico(a) e investigador(a) de este Instituto, en colaboración con el Dr.(a)_____, investigador(a) y académico(a) de este Instituto.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de una intervención basada en el uso de probióticos para la modificación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor, Pachuca, Hidalgo.

Esta investigación tiene como propósito explicar la relación entre el eje microbiota-intestino-cerebro como componentes que intervienen en la aparición de enfermedades

neurológicas y considerando el uso de probióticos como tratamiento alternativo para el mejoramiento de la sintomatología depresiva y la regulación del microbiota intestinal. El proyecto está dirigido por la/el Lic. a quien podrá dirigirse en caso de dudas.

Lea con atención el siguiente formato, si tiene alguna duda puede aclararla con el personal que le está invitando a participar.

Responsabilidades del participante:

Su participación consistirá en:

- Contestar una entrevista semiestructurada
- Contestar un instrumento en español (Escala de Depresión Geriátrica -15)
- Contestar el autorregistro de sintomatología depresiva en línea.
- Recoger dos muestras de heces fecales previo y posterior a la intervención.
- Participar en el Taller de Sensibilización y adherencia al tratamiento con probióticos.
- Cumplir con la adecuada adherencia al tratamiento con probióticos.

Procedimiento. Si usted está de acuerdo, le invitamos a contestar los siguientes documentos:

Entrevista semiestructurada. Su objetivo es describir la población de estudio y caracterizarlos según las variables sociodemográficas como: edad, sexo, escolaridad, factores de riesgo asociados a la depresión, antecedentes personales, hábitos tóxicos.

Escala de Depresión Geriátrica-15 (GDS-15). Tiene como objetivo evaluar el estado afectivo de la persona adulta mayor, de acuerdo con la sumatoria de los puntos obtenidos por las respuestas. Consta de 15 ítems a responder, con respuestas de si o no.

Muestra de heces fecales: A partir de una muestra de heces, se realizará un coprocultivo para identificar las bacterias presentes, posteriormente se realizará la Reacción en cadena a la polimerasa.

El llenado de la Entrevista semiestructurada tendrá una duración de 15 minutos, la GDS tendrán una duración de 20 minutos, lo realizará usted misma(o) en la Fase I y uno de los investigadores estará con usted con la finalidad de apoyarle mientras responde, si tiene alguna duda, preguntas o requiere apoyo. La participación en esta investigación no tiene costo alguno y es completamente voluntaria. Si en algún momento durante el llenado del instrumento presenta alguna emoción como ansiedad o estrés, hágalo saber de inmediato al personal que lo acompaña para ser atendido (a). Si debido a estas emociones desea interrumpir el llenado de los instrumentos, puede hacerlo en cualquier momento. De igual forma si tiene que retirarse a hacer alguna actividad imprevista puede hacerlo sin ningún conflicto, pues la interrupción de la aplicación no afectará en su trabajo o lo pone en riesgo de alguna manera. Para contestar el autorregistro de sintomatología depresiva en línea, debe realizarlo diariamente, respondiendo 15 preguntas mediante su teléfono celular, este registro se aplicará en la fase de línea base por 22 días y en la fase de intervención por 40 días, con el objetivo de obtener una frecuencia de los síntomas presentados. Si usted tiene dudas o dificultades para contestar los instrumentos puede acercarse a la investigadora (Lic. Yosmery González Vázquez, quien podrá atenderlo(a) en lo que requiera)

Confidencialidad. Toda la información que proporcione será estrictamente confidencial, privada y anónima; al publicarse los resultados de esta investigación nunca se hará mención algún dato que lo (a) pueda identificar. Además, los datos recolectados dentro de la entrevista únicamente serán usados con el fin de obtener una descripción general de la muestra, la cual no tendrá repercusión en el anonimato de los datos, ya que no se le solicitan nombre.

Beneficios. El beneficio al participar es que usted podrá contar con un tratamiento alternativo para la sintomatología depresiva, el uso de probióticos favorece al

mantenimiento de la salud mental, permite consolidar la homeostasis y los mecanismos alostáticos que favorecen la prevención de la sintomatología depresiva. Debido a la creciente prevalencia de depresión en esta población vulnerable, requiere acciones dirigidas a la prevención, diagnóstico, control y tratamiento del padecimiento, basado en un abordaje integral de atención, que considere los aspectos biopsicosociales de dicho grupo poblacional. Sin duda, emplear el uso de estrategias de intervención clínica sin riesgos para tratar la depresión, podrían resultar un recurso prometedor para transformar la biología, fisiología, los trastornos afectivos y lograr que los adultos mayores cuenten con una mejor calidad de vida.

Riesgos. La investigación no implica procedimientos o maniobras clínicas o quirúrgicas. Puede ocurrir que durante el llenado de los cuestionarios identifique frases o síntomas que le causen malestar emocional (síntomas emocionales desagradables como miedo, tensión, ansiedad o preocupación) o incomodidad, por este motivo se le brindará información para recibir atención psicológica en caso de requerirlo. En caso de algún perjuicio de esta naturaleza, la atención por parte del servicio de psicología estará disponible de manera inmediata, donde podrá continuar con un proceso de atención psicológica que no generarán algún costo para usted, dentro de la Institución.

Preguntas. Si tiene dudas o preguntas generales acerca de este protocolo podrá consultarlas con el/la investigador(a) _____ mediante correo electrónico enviando un email a la cuenta: _____ ya que este contacto estará disponible las 24 horas.

Si acepta participar, le pedimos firmar el presente consentimiento informado declarando que usted ha comprendido su contenido. Este formulario será firmado antes de llevar a cabo cualquier evaluación e intervención y recibirá una copia de este.

Yo, _____ declaro que estoy de acuerdo en participar en el proyecto de investigación: “Intervención basada en el uso de probióticos para la modificación de la sintomatología depresiva en el adulto mayor” cuyo objetivo, beneficios y riesgos me fueron explicados por la investigadora, ofreciéndome contestar cualquier duda o pregunta que surja durante el desarrollo de la investigación.

Pachuca, Hidalgo a _____ de _____ del 2023.

Nombre del participante _____

Dirección _____

Teléfono _____ Firma _____

Testigo 1. Nombre _____

Parentesco _____

Dirección _____

Teléfono _____

Investigador(a) principal

Apéndice 6. Entrevista semiestructurada

Participante No. ____ Nombre y apellidos: _____

Edad ____ en años cumplidos

Nivel escolar.

Primaria terminada ☐ Secundaria terminada ☐ Bachillerato terminado ☐

Preuniversitario terminado ☐ Universitario ☐

Nivel socioeconómico: Ingresos mensuales _____

Estado civil. Soltero(a) ☐ Casado (a) ☐ Unión consensual ☐

Estilo de vida. ☐ Peso _____ ☐ Talla _____ ☐ IMC _____

Antecedentes de enfermedades crónicas no transmisibles.

Hipertensión ☐ Diabetes ☐ Asma Bronquial ☐

Hipotiroidismo ☐ Enfermedad cerebrovascular ☐ Trastornos psicóticos ☐

Enfermedad de Crohn ☐ Colitis Ulcerativa ☐ Enfermedad intestinal ☐

Otras. Cuáles _____

Hábitos tóxicos asociados:

Drogas ☐ Alcohol ☐ Café ☐ Cigarro ☐ Fármacos ☐

Lista de medicamento (s) de consumo en las dos últimas semanas.

Antidepresivos _____ Antipsicóticos _____

Probióticos _____ Antibióticos _____