UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA

"EFFECT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON DEPRESSIVE SYMPTOMS, INFLAMMATORY BIOMARKERS AND OXIDATIVE-STRESS BIOMARKERS IN ADULTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS WITH SUBGROUP AND DOSE-RESPONSE ANALYSES"

Por:

DRA. MICHELLE AIMMÉ VEGA CANO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

Septiembre, 2026

"EFFECT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON DEPRESSIVE SYMPTOMS, INFLAMMATORY BIOMARKERS AND OXIDATIVE-STRESS BIOMARKERS IN ADULTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS WITH SUBGROUP AND DOSE-RESPONSE ANALYSES"

Aprobación de la tesis:

Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Director de la tesis

Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Coordinador de Enseñanza

Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación

Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano
Profesor Titular del Programa

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

A mi esposo, Hyrum, por acompañarme durante los últimos trece años y por haber estado a mi lado en cada etapa de este camino, desde la preparatoria, la carrera de medicina y hasta el final de la residencia. Gracias por apoyarme desde el primer día, por sentarte conmigo durante horas mientras estudiaba para los exámenes de la facultad, por llevarme comida a las guardias, por mantenerte despierto conmigo en las noches difíciles y por hacerte cargo de nuestro hogar para que yo pudiera concentrarme en mi formación.
Gracias también por haber sido siempre mi lugar de paz y de calma, por recordarme una y otra vez que yo podía con esto y con mucho más, incluso en los momentos en los que yo misma lo dudaba. Sé todo lo que has hecho para que yo pudiera llegar hasta aquí, muchas veces poniendo mis necesidades y mis metas por delante de las tuyas. Sin tu apoyo, tu paciencia y tu amor, este camino habría sido muchísimo más difícil. Te agradezco con todo mi corazón cada sacrificio, cada gesto y cada forma en la que has cuidado de mí durante todos estos años. Esta meta también es tuya.

A mi mamá, por haber estado a mi lado toda la vida, celebrando cada uno de mis logros y sosteniéndome en cada una de mis caídas. Por haber creído siempre en mí, por impulsarme a seguir adelante y por todos los sacrificios que hizo para que yo pudiera construir la vida que soñaba. Gran parte de la mujer que soy hoy existe gracias a ella.
Fue también quien me enseñó que ningún logro vale la pena si en el camino se pierde la humanidad. Siempre me inspiró a ser una persona y una doctora empática, a mirar a los demás con compasión y a no olvidar nunca a la persona que está frente a mí. Si hoy aspiro a ser no solo una buena psiquiatra, sino también una buena persona, es en gran parte por el ejemplo con el que crecí. Su amor, su entrega y todo lo que ha sacrificado por mí forman parte de cada paso que me ha traído hasta aquí.

A Eli, mi mejor amiga, por haber recorrido conmigo cada etapa de la residencia desde el primer año. Desde aquellos días de R1 en los que muchas veces ninguna de las dos tenía idea de lo que estaba haciendo, hasta llegar a supervisar juntas en R4, ha sido mi apoyo incondicional y mi compañera en todo este camino. Sé que, sin ella, no habría logrado muchas de las cosas que pude alcanzar durante la residencia.
Eli me comprende de una forma que pocas personas lo hacen; a veces basta una mirada para saber exactamente lo que la otra está pensando. Haber crecido juntas, no solo como psiquiatras sino también como personas, es una de las cosas que más agradezco de la residencia. Espero que estos años sean apenas el comienzo y que podamos seguir acompañándonos en muchas etapas más de nuestras vidas, tanto personales como profesionales.

A Nala y Cooper, por acompañarme en cada desvelo, cada llanto y cada día difícil. Por recibirme siempre con la misma alegría cuando llegaba cansada a casa y recordarme, incluso en los momentos más pesados, que ahí también estaba mi lugar seguro. A ellos nunca les importó si era la mejor psiquiatra, cuántos artículos había leído o cuánto había logrado; simplemente me quisieron a mí. Su compañía hizo este camino mucho más llevadero y feliz.

A mi papá, por enseñarme con su ejemplo el valor del trabajo, la disciplina y la constancia. Desde siempre me inspiró a aspirar a más, a no conformarme con lo ya conseguido y a seguir buscando nuevas metas incluso después de alcanzar aquello que alguna vez parecía lejano. Su manera de comprometerse con lo que hace y de perseguir sus objetivos ha sido para mí un referente a lo largo de mi formación.
Gran parte de mi exigencia, de mi deseo de seguir creciendo y de la profesional que soy hoy también llevan algo de su influencia. Le agradezco haberme enseñado que siempre existe algo más por aprender, por construir y por alcanzar.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alfredo B. Cuéllar Barboza, porque antes de ser mi director de tesis fue una de las personas que me inspiraron a elegir la psiquiatría. Años después, como mi tutor y después como uno de mis principales mentores durante la residencia, me retó constantemente a pensar más, estudiar más, cuestionarme y no conformarme con lo que yo consideraba "suficiente". Muchas veces me hizo sentir que todavía tenía mucho por aprender, y con el tiempo entendí que precisamente ahí estaba una de sus enseñanzas más valiosas: impulsarme siempre a ir un poco más allá.
A lo largo de estos años, su exigencia estuvo acompañada de una confianza que significó mucho para mí. Su manera de enseñar, investigar y ejercer la psiquiatría despertó en mí una curiosidad y una ambición profesional que hoy forman parte esencial de quien soy. Como director de esta tesis, volvió a impulsarme a dar más de lo que yo misma habría considerado suficiente. Estoy por terminar la residencia siendo una persona muy distinta a la que comenzó este camino, y sé que una parte importante de esa transformación lleva su huella. Más que por dirigir este trabajo, le agradezco haber sido mentor, guía y una de las figuras que más han marcado la psiquiatra en la que me estoy convirtiendo.

A la Dra. Carolina Roque, quien comenzó siendo mi residente mayor y terminó convirtiéndose en una de las personas más importantes en este proceso. Al principio me intimidaban su seriedad y su perfeccionismo, pero con el tiempo descubrí en ella a una persona brillante, una amiga, una guía y una presencia que siempre me dio calma. Cuando empecé esta tesis y sentía que no entendía nada, tuvo la paciencia de explicarme una y otra vez, ayudarme a ordenar ideas y acompañarme en cada etapa sin hacerme sentir que debía saberlo todo desde el principio.
Con el tiempo, nuestra relación se volvió mucho más que académica. Ella terminó ocupando un lugar que yo no sabía que podía existir: el de una hermana mayor. Su apoyo, su paciencia y su manera de acompañarme hicieron este camino mucho más llevadero. Esta tesis no sería posible sin ella, y le agradezco profundamente no solo todo lo que me enseñó, sino también la tranquilidad y la confianza que me dio para seguir avanzando cuando yo no sabía por dónde empezar.

A la Dra. Elena Villarreal Guajardo, por acompañarme como co-revisora a lo largo de todo este proceso y por su disposición para realizar conmigo cada una de las etapas de este trabajo. Sé el tiempo y el esfuerzo que implicó, y le agradezco profundamente su compromiso, su paciencia y toda la ayuda que brindó para que esta tesis pudiera realizarse con el rigor que requería.

Al Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, por haber sido durante estos cuatro años el espacio en el que pude crecer, aprender y consolidar mi formación como psiquiatra. Agradezco los recursos, las

oportunidades y el acompañamiento brindados a lo largo de mi residencia, así como a cada una de las personas que, desde su labor, contribuyeron a mi desarrollo académico, profesional y humano. Me llevo de esta etapa no solo los conocimientos adquiridos, sino también una parte fundamental de la persona y profesionista en la que me he convertido.

ÍNDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS 4
LISTA DE TABLAS 9
LISTA DE FIGURAS 10
LISTA DE ABREVIATURAS 11
1.1 Resumen 13
2. INTRODUCCIÓN 15
2.1 Marco teórico 15
Eje microbiota-intestino-cerebro 15
Trastorno depresivo mayor e inflamación 16
Trastorno depresivo mayor y estrés oxidativo 16
Probióticos y psicobióticos 16
Revisiones sistemáticas previas 17
2.2 Justificación 18
3. HIPÓTESIS 19
4. OBJETIVOS 20
4.1 Objetivo general 20
4.2 Objetivos específicos 20
5. MATERIALES Y MÉTODOS 21
5.1 Diseño y registro del estudio 21
5.2 Criterios de elegibilidad 21
5.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda 22
5.4 Selección de estudios 22
5.5 Extracción de datos 22
5.6 Evaluación del riesgo de sesgo 23
5.7 Desenlaces y medidas de efecto 23
5.8 Síntesis de datos y análisis estadístico 24
5.9 Análisis por subgrupos, metarregresión y sensibilidad 25
5.10 Evaluación del sesgo de publicación 25
5.11 Certeza de la evidencia 25
5.12 Consideraciones éticas y financiamiento 26
5.13 Desviaciones del protocolo 26
6. RESULTADOS 27
6.1 Selección de estudios 27
6.2 Características de los ensayos incluidos 27

6.3 Riesgo de sesgo 29
6.4 Desenlace primario: biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo 31
6.5 Desenlace secundario: síntomas depresivos 32
6.6 Análisis de sensibilidad 32
6.7 Análisis por subgrupos y metarregresión 34
6.8 Eventos adversos 35
6.9 Certeza de la evidencia 35
7. DISCUSIÓN 37
7.1 Fortalezas y limitaciones 39
7.2 Implicaciones para la práctica y la investigación 40
8. CONCLUSIÓN 41
9. ANEXOS 42
9.1 Figuras 42
9.2 Tablas suplementarias 49
10. REFERENCIAS 53
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los ensayos incluidos

Tabla 2. Juicios de consenso de riesgo de sesgo (RoB 2) por resultado de desenlace

Tabla 3. Estimaciones combinadas y heterogeneidad para cada desenlace

Tabla 4. Análisis de sensibilidad

Tabla 5. Análisis por subgrupos y metarregresión

Tabla 6. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia (GRADE)

Tabla S1. Conjunto de análisis: datos incluidos en los metaanálisis

Tabla S2. Análisis de exclusión de un estudio a la vez

Tabla S3. Eventos adversos por ensayo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020

Figura 2. Riesgo de sesgo: gráfico de semáforo por resultado de desenlace

Figura 3. Riesgo de sesgo: gráficos de resumen

Figura 4. Diagrama de bosque: puntuación total HAM-D, diferencia de medias

Figura 5. Diagrama de bosque: puntuación total MADRS, diferencia de medias

Figura 6. Diagrama de bosque: síntomas depresivos, todas las escalas, g de Hedges

Figura 7. Diagrama de bosque: CRP sérica, g de Hedges

Figura 8. Diagrama de bosque: IL-6 sérica, g de Hedges

Figura 9. Diagrama de bosque: TNF-α sérico, g de Hedges

Figura 10. Diagrama de bosque: IL-1β sérica, g de Hedges

Figura 11. Análisis de exclusión de un estudio a la vez

Figura 12. Metarregresión: dosis y duración

Figura 13. Diagrama de bosque: cualquier evento adverso, razón de riesgos

LISTA DE ABREVIATURAS

BDI: Inventario de Depresión de Beck

CENTRAL: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados

CFU: unidades formadoras de colonias

CI: intervalo de confianza

CRP / hs-CRP: proteína C reactiva / proteína C reactiva de alta sensibilidad

DASS-21: Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés, 21 reactivos

DL: estimador de DerSimonian-Laird

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

GSH: glutatión

HAM-D / HAMD-17: Escala de Depresión de Hamilton (versión de 17 reactivos)

HKSJ: ajuste de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman

I^2: proporción de la variabilidad atribuible a heterogeneidad

ICD: Clasificación Internacional de Enfermedades

IDS-SR: Inventario de Sintomatología Depresiva, autoinforme

IL-1β / IL-6: interleucina-1 beta / interleucina-6

ITT: intención de tratar

MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg

MD: diferencia de medias

MDA: malondialdehído

MDD: trastorno depresivo mayor

TDM: trastorno depresivo mayor

MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

PI: intérvalo de predicción

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO: Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas

RCT: ensayo controlado aleatorizado

REML: máxima verosimilitud restringida

RoB 2: herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados, versión 2

RR: razón de riesgos

SD / SE: desviación estándar / error estándar

SMD: diferencia de medias estandarizada (g de Hedges)

SOD: superóxido dismutasa

SSRI: inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina

TAC: capacidad antioxidante total

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa

τ^2: varianza entre estudios

CAPÍTULO I

1.1 Resumen

Antecedentes. La inflamación de bajo grado, el estrés oxidativo y la disbiosis intestinal se han implicado en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor (TDM), y los probióticos se han propuesto como tratamiento adyuvante a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Los metaanálisis previos combinaron poblaciones heterogéneas y rara vez examinaron biomarcadores.

Objetivo. Evaluar el efecto de la suplementación oral con probióticos, comparada con placebo o tratamiento estándar, sobre biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (desenlace primario) y sobre la gravedad de los síntomas depresivos (desenlace secundario) en adultos con diagnóstico formal de TDM.

Métodos. Revisión sistemática y metaanálisis conforme a PRISMA 2020. Se buscó en PubMed, Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL, Web of Science y Scopus hasta el 12 de agosto de 2025, con actualización el 10 de junio de 2026. Fueron elegibles los ensayos controlados aleatorizados en adultos con TDM según DSM o CIE. Dos revisores realizaron el cribado, la extracción y la evaluación del riesgo de sesgo (RoB 2). Los metaanálisis de efectos aleatorios usaron el estimador REML con intervalos de confianza de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman; se combinaron diferencias de medias (DM) para HAM-D y MADRS y diferencias de medias estandarizadas (g de Hedges) para las escalas agrupadas y los biomarcadores. La certeza de la evidencia se calificó con GRADE.

Resultados. De 6,168 registros se incluyeron 19 reportes de 14 ensayos aleatorizados (n = 974 participantes aleatorizados); 12 ensayos aportaron datos a los metaanálisis. Los probióticos no se asociaron a una reducción de la PCR (6 ensayos; g = -0.20, IC 95% -0.76 a 0.35; I^2 = 62%), la IL-6 (4 ensayos; g = -0.03, -0.67 a 0.62), el TNF-α (3 ensayos; g = -0.12, -0.86 a 0.61) ni la IL-1β (4 ensayos; g = 0.18, -0.38 a 0.75). En la HAM-D la diferencia combinada fue de -3.84 puntos (7 ensayos; IC 95% -9.06 a 1.37; I^2 = 90%; intervalo de predicción -17.45 a 9.76) y en la MADRS de -3.43 puntos (4 ensayos; -10.07 a 3.21). En todas las escalas el efecto estandarizado fue g = -0.46 (10 ensayos; -0.96 a 0.04; I^2 = 80%). Las estimaciones fueron sensibles al método analítico y a ensayos individuales. Los moderadores preespecificados no explicaron la heterogeneidad. Los

eventos adversos no difirieron entre brazos (RR 0.77, 0.50 a 1.16). La certeza de la evidencia fue muy baja para los síntomas depresivos y para IL-6, TNF-α e IL-1β, y baja para la PCR.

Conclusiones. En adultos con TDM formalmente diagnosticado, la evidencia aleatorizada actual no muestra que los probióticos orales reduzcan los biomarcadores inflamatorios, y su efecto sobre los síntomas depresivos es incierto, heterogéneo y de muy baja certeza. Se requieren ensayos más grandes, con biomarcadores preespecificados, análisis por intención de tratar y formulaciones estandarizadas antes de recomendar los probióticos como tratamiento adyuvante.

Palabras clave: trastorno depresivo mayor; probióticos; psicobióticos; inflamación; proteína C reactiva; interleucina-6; revisión sistemática; metaanálisis.

CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. En el estudio Global Burden of Disease 2021 se estimaron 332,41 millones de casos prevalentes y 56,33 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuibles a los trastornos depresivos[1]. Más allá de su peso epidemiológico, el TDM es una entidad heterogénea sin una etiología única establecida, que surge de la interacción entre factores genéticos, biológicos, ambientales y psicosociales[2]. Aproximadamente un tercio de los pacientes no alcanza la remisión con antidepresivos de primera línea, lo que ha mantenido la búsqueda de estrategias adyuvantes dirigidas a vías fisiopatológicas que no son blanco directo de los fármacos monoaminérgicos.

Durante la última década, la microbiota intestinal ha surgido como una de esas vías. Revisiones sistemáticas de estudios observacionales han descrito diferencias consistentes en la composición de la microbiota intestinal entre personas con trastornos psiquiátricos mayores y controles sanos[3], y las alteraciones en la estructura de la comunidad microbiana constituyen un hallazgo reproducible en TDM, asociado con inflamación, aumento de la permeabilidad intestinal, alteraciones del metabolismo de neurotransmisores y estrés oxidativo[4]. Estas observaciones sustentan la hipótesis de que intervenciones capaces de modificar la microbiota, como los probióticos, podrían influir en la evolución de la depresión.

2.1 Marco teórico

Eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional que integra el sistema nervioso central, el sistema nervioso entérico y la microbiota intestinal. A través de vías neuroinmunitarias, neuroendocrinas y vagales, los microorganismos intestinales pueden modular la conducta, la cognición y la regulación emocional[5]. La disbiosis se ha asociado con diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluida la depresión, y contribuye al aumento de la permeabilidad intestinal, la inflamación periférica y la alteración de la síntesis de neurotransmisores y neuromoduladores como GABA, serotonina y dopamina[6,7]. Estudios metagenómicos en pacientes con depresión han descrito una menor abundancia de taxones productores de butirato, como Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium y Coprococcus, así

como un incremento de géneros proinflamatorios como Alistipes y miembros de Enterobacteriaceae[8]. El nervio vago constituye una vía central de este eje: mediante el reflejo antiinflamatorio colinérgico puede atenuar la inflamación sistémica y favorecer la integridad de la barrera, y la disminución del tono vagal, estimada mediante la variabilidad de la frecuencia cardiaca, es un hallazgo consistente en TDM[2].

Trastorno depresivo mayor e inflamación

Un amplio cuerpo de evidencia relaciona la depresión con inflamación sistémica de bajo grado. Los metaanálisis de citocinas periféricas muestran concentraciones elevadas de interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y proteína C reactiva (CRP) en TDM, trastorno bipolar y esquizofrenia[9,10]. Estos marcadores no son únicamente indicadores de activación inmunitaria; las citocinas pueden alterar procesos necesarios para la regulación del estado de ánimo, por ejemplo, al activar la indoleamina 2,3-dioxigenasa y desviar el triptófano de la síntesis de serotonina hacia metabolitos de la quinurenina potencialmente neurotóxicos[11]. La inflamación también predice una menor respuesta a los antidepresivos convencionales, lo que la convierte en un blanco atractivo para intervenciones adyuvantes y en un mecanismo plausible mediante el cual podrían actuar los tratamientos dirigidos a la microbiota.

Trastorno depresivo mayor y estrés oxidativo

El estrés oxidativo, entendido como un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y las defensas antioxidantes, se ha documentado en la depresión y otros trastornos mentales. Los pacientes con TDM muestran niveles más altos de marcadores de daño oxidativo, como el malondialdehído (MDA), y menores defensas antioxidantes, como glutatión (GSH), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa[12]. El estrés oxidativo deteriora la función mitocondrial, reduce la neurogénesis y altera la integridad de las membranas neuronales en regiones implicadas en la emoción y la cognición[13]; además, algunas intervenciones basadas en antioxidantes han mostrado capacidad para aliviar síntomas mediante la restauración del equilibrio redox[14].

Probióticos y psicobióticos

Los probióticos son microorganismos viables que, administrados en cantidades suficientes, pueden conferir un beneficio para la salud del huésped[15]. Los géneros utilizados con mayor frecuencia incluyen Lactobacillus (actualmente dividido en varios géneros, entre ellos Lactiplantibacillus y Lacticaseibacillus), Bifidobacterium, Enterococcus, Lactococcus y Streptococcus. Sus

mecanismos incluyen el mantenimiento de la barrera epitelial, la competencia con patógenos por la adhesión a la mucosa, la modulación de las respuestas inmunitarias y la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta. El término psicobiótico se ha utilizado para probióticos cuyo consumo se propone que produzca beneficios sobre la salud mental a través de la interacción con la microbiota intestinal[5,16]. Entre las cepas candidatas se encuentran Lactobacillus helveticus R0052, Bifidobacterium longum R0175, Lactiplantibacillus plantarum 299v y PS128, además de formulaciones multiespecie.

Revisiones sistemáticas previas

Diversos metaanálisis han evaluado los probióticos en la depresión, con conclusiones divergentes. Ng et al. no encontraron un efecto global significativo sobre los síntomas depresivos, pero sí un beneficio en el subgrupo con depresión clínica[17]; Liu et al. informaron un efecto pequeño y significativo, de mayor magnitud en muestras clínicas[18]; Goh et al. describieron un beneficio restringido a pacientes con TDM[19]; y Nikolova et al., al analizar el uso adyuvante frente al uso como monoterapia en muestras con depresión clínica, encontraron que los probióticos fueron eficaces únicamente cuando se añadieron a antidepresivos y combinaron distintas escalas mediante diferencias de medias estandarizadas[20]. Dos revisiones constituyen los antecedentes más cercanos al presente trabajo. Amirani et al. combinaron 12 ensayos en poblaciones psiquiátricas mixtas y analizaron cada biomarcador por separado; informaron reducciones en HAM-D, CRP y malondialdehído, sin cambios en IL-6, TNF-α, IL-1β, glutatión ni capacidad antioxidante total[21]. Sus metaanálisis de biomarcadores combinaron ensayos en depresión, esquizofrenia y trastorno bipolar y utilizaron diferencias de medias ponderadas entre ensayos con unidades analíticas distintas. Misera et al. restringieron la inclusión a TDM clínicamente diagnosticado (10 ensayos, 705 participantes aleatorizados), analizaron por separado los valores al final del tratamiento y los cambios desde el basal (SMD al final del tratamiento -0.29, IC 95% -0.58 a -0.01; puntuaciones de cambio en BDI, SMD -0.48), combinaron un número reducido de marcadores inflamatorios y utilizaron metarregresión, observando una tendencia hacia efectos mayores con una mayor duración de la suplementación[22]. Un metaanálisis paraguas publicado en 2023 concluyó que los probióticos reducen globalmente los síntomas depresivos[23]. Estas revisiones comparten limitaciones que el presente trabajo buscó abordar: la mayoría combinaron voluntarios sanos, personas con síntomas subumbrales y pacientes con TDM diagnosticado; los biomarcadores fueron desenlaces secundarios o se agruparon entre distintos diagnósticos; se utilizaron modelos de

DerSimonian-Laird con intervalos de Wald, que pueden sobreestimar la precisión cuando se combinan pocos ensayos heterogéneos[24]; y sus búsquedas son anteriores a varios ensayos publicados desde 2022 en TDM formalmente diagnosticado con desenlaces de biomarcadores.

2.2 Justificación

La evidencia emergente implica a la microbiota intestinal en la fisiopatología de la depresión, particularmente mediante mecanismos neuroinflamatorios y de estrés oxidativo del eje intestino-cerebro-inmunitario. Las intervenciones con probióticos han mostrado resultados prometedores en algunos ensayos controlados aleatorizados, pero el cuerpo de evidencia continúa siendo inconsistente y persisten varias brechas: los ensayos son pequeños, utilizan cepas, dosis y duraciones diferentes y rara vez informan los marcadores biológicos mediante los cuales se propone que actúe la intervención.

La presente revisión aborda estas brechas mediante: (1) la restricción de la inclusión a adultos con TDM clínicamente diagnosticado de acuerdo con criterios DSM o ICD; (2) la evaluación tanto de la sintomatología depresiva como de biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo medidos objetivamente, considerando los biomarcadores como desenlace primario; y (3) la realización de análisis por subgrupos y metarregresiones preespecificadas de dosis, duración y formulación de cepas. Asimismo, aplica métodos de efectos aleatorios apropiados para un número pequeño de ensayos heterogéneos y reporta intervalos de predicción y certeza de la evidencia mediante GRADE, de modo que el lector clínico pueda valorar no solo si existe un efecto promedio, sino también si es probable que se reproduzca en un nuevo ensayo. De esta manera, aporta una perspectiva informada por mecanismos y metodológicamente conservadora al campo de la psiquiatría nutricional, y proporciona una base para el diseño de futuros ensayos en nuestro medio.

CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS

La hipótesis primaria de esta revisión es que la suplementación oral con probióticos, administrada sola o como tratamiento adyuvante a los antidepresivos, reduce los biomarcadores circulantes de inflamación y estrés oxidativo en adultos con trastorno depresivo mayor, en comparación con placebo o tratamiento estándar.

Como hipótesis secundaria, se espera que la suplementación con probióticos reduzca la gravedad de los síntomas depresivos medidos mediante escalas de evaluación validadas, y que la magnitud de este efecto varíe según la formulación probiótica (cepa única frente a múltiples cepas), la dosis diaria y la duración del tratamiento.

La hipótesis nula es que la suplementación con probióticos no difiere del placebo o del tratamiento estándar en su efecto sobre los biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo ni sobre la gravedad de los síntomas depresivos.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Examinar los efectos de la suplementación oral con probióticos sobre biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en adultos con trastorno depresivo mayor, en comparación con placebo o tratamiento estándar sin probióticos, mediante una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados.

4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la eficacia de la suplementación oral con probióticos, administrada sola o como adyuvante al tratamiento antidepresivo estándar, en comparación con placebo o tratamiento estándar, para reducir la gravedad de los síntomas depresivos medidos con escalas de evaluación validadas.
2. Explorar los efectos moderadores de la dosis de probióticos, la duración del tratamiento y la formulación de cepas sobre los desenlaces de síntomas depresivos mediante análisis por subgrupos y metarregresión.
3. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de las intervenciones con probióticos en esta población con base en los eventos adversos reportados.
4. Evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos incluidos mediante la herramienta Cochrane RoB 2 y calificar la certeza de la evidencia para cada desenlace mediante el enfoque GRADE.

CAPÍTULO V

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño y registro del estudio

Se diseñó una revisión sistemática con metaanálisis de acuerdo con la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020)[25] y el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[26]. El protocolo fue aprobado por la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, y registrado en PROSPERO (número de registro CRD420251158952).

5.2 Criterios de elegibilidad

Se consideraron elegibles los ensayos controlados aleatorizados que compararan la suplementación oral con probióticos, como monoterapia o como adyuvante a la farmacoterapia antidepresiva, frente a placebo o tratamiento estándar sin probióticos, en adultos de 18 años o más con diagnóstico de trastorno depresivo mayor establecido mediante criterios formales (DSM-III a DSM-5 o ICD-9 a ICD-11) o mediante una entrevista diagnóstica estructurada, como la MINI. Los ensayos debían reportar al menos un biomarcador inflamatorio o de estrés oxidativo (IL-6, TNF-α, CRP, IL-1β, MDA, SOD, GSH o marcadores relacionados) o al menos una escala validada de depresión (HAM-D, MADRS, BDI, PHQ-9, DASS-21 o equivalente). No se aplicaron restricciones por gravedad basal, ámbito, comorbilidad (siempre que los datos de la población con TDM fueran extraíbles), fecha de publicación ni idioma, más allá del inglés y el español.

Se excluyeron los estudios cuando no se especificaban las cepas o dosis de los probióticos; cuando la intervención consistía exclusivamente en prebióticos o simbióticos sin contenido bacteriano especificado; cuando el diagnóstico principal era un trastorno psiquiátrico distinto de los trastornos del estado de ánimo; cuando la depresión se definía únicamente mediante una escala de síntomas sin un diagnóstico formal; y cuando se trataba de análisis secundarios sin nuevos datos de desenlaces, registros de ensayos sin resultados, resúmenes de congresos o estudios no primarios. El protocolo también permitía diseños observacionales para desenlaces mecanísticos; ninguno cumplió los demás criterios y la síntesis quedó restringida a ensayos aleatorizados.

5.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas desde el inicio de cada base de datos en PubMed, Ovid MEDLINE ALL, Embase, APA PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science Core Collection y Scopus. La búsqueda inicial se efectuó el 12 de agosto de 2025 y se realizó una búsqueda de actualización, limitada a los registros añadidos desde esa fecha, el 10 de junio de 2026. La estrategia combinó vocabulario controlado (MeSH y Emtree) y términos de texto libre para trastorno depresivo mayor, probióticos o microbiota intestinal, y antidepresivos o tratamiento farmacológico, y se desarrolló con el apoyo de la unidad de análisis de información de la universidad. No se buscaron otras fuentes (registros de ensayos, literatura gris o búsqueda por citas), lo cual se reconoce como una limitación. Los registros fueron deduplicados en el gestor de referencias antes del cribado.

5.4 Selección de estudios

Dos revisoras (MAVC y EVG) evaluaron títulos y resúmenes de manera independiente y por duplicado después de un piloto de calibración con 30 registros. En esta etapa se utilizó un enfoque sensible, de modo que cualquier registro considerado potencialmente relevante por cualquiera de las revisoras avanzó a texto completo. Los textos completos fueron evaluados frente a los criterios de elegibilidad por las mismas dos revisoras; las discrepancias se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, por un tercer revisor senior (ABCB). Se registraron las razones de exclusión en la etapa de texto completo. Los múltiples reportes de un mismo ensayo se vincularon y el ensayo se trató como unidad de análisis.

5.5 Extracción de datos

Los datos se extrajeron de manera independiente y por duplicado en una hoja de cálculo precodificada, pilotada en un subconjunto de estudios. Las variables extraídas incluyeron identificación del estudio (primer autor, año, país, diseño, registro), características de los participantes (tamaño de muestra aleatorizada y analizada, edad, sexo, criterios diagnósticos, gravedad basal, tratamiento antidepresivo concomitante), detalles de la intervención (cepas, formulación, dosis diaria en unidades formadoras de colonias, duración), comparador, definiciones y puntos temporales de los desenlaces, y datos de desenlaces (medias y desviaciones estándar o errores estándar por brazo, medianas y rangos intercuartílicos, puntuaciones de cambio y recuentos de eventos adversos). Cuando un ensayo reportó tanto valores posteriores a la intervención como

cambios desde el basal, se prefirieron los valores posteriores a la intervención, salvo que existiera un desequilibrio basal clínicamente relevante; el tipo de dato incluido se registró para poder evaluarlo como moderador, como recomendaron Misera et al.[22]. Se consultaron los materiales suplementarios y, para dos ensayos, datos disponibles en repositorios abiertos o publicaciones acompañantes para completar el conjunto de datos. Las discrepancias se resolvieron por consenso y un tercer revisor verificó el conjunto final de análisis frente a los documentos fuente.

5.6 Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó para cada resultado de desenlace que contribuyó a la síntesis mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), para el efecto de la asignación a la intervención[27]. Los cinco dominios (proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos faltantes del desenlace, medición del desenlace y selección del resultado reportado) se calificaron mediante las preguntas de señalización y el algoritmo publicado; además, se consultaron registros y protocolos de los ensayos para el dominio de reporte selectivo. Dos revisoras evaluaron cada resultado de manera independiente y las discrepancias se resolvieron en una reunión de consenso y se documentaron las razones. Los estudios no se excluyeron con base en el riesgo de sesgo, pero los juicios se utilizaron en los análisis por subgrupos y de sensibilidad, así como en la evaluación GRADE. Los resultados se presentan mediante gráficos de semáforo y de resumen.

5.7 Desenlaces y medidas de efecto

El desenlace primario fue el cambio en biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo al final del tratamiento, analizados por separado para CRP (incluida CRP de alta sensibilidad), IL-6, TNF-α e IL-1β; los marcadores de estrés oxidativo (MDA, SOD, GSH y capacidad antioxidante total) fueron reportados por un número insuficiente de ensayos para combinarlos y se sintetizaron de forma narrativa. Los desenlaces secundarios fueron la gravedad de los síntomas depresivos al final del tratamiento, analizada como: (a) diferencia de medias en HAM-D; (b) diferencia de medias en MADRS; y (c) diferencia de medias estandarizada entre todas las escalas validadas, utilizando un resultado por ensayo y siguiendo el enfoque de revisiones previas que combinaron instrumentos que miden el mismo constructo[20,22], con preferencia por la escala evaluada por el clínico designada como primaria por el ensayo frente a medidas de autoinforme; además de la proporción de participantes con cualquier evento adverso. Para todos los biomarcadores se utilizó la diferencia no ajustada entre brazos al final del tratamiento (o el cambio desde el basal cuando fue lo único

reportado); cuando un ensayo reportó además un estimado ajustado por el valor basal, como Nikolova et al. 2025 para CRP, este se describe en la Discusión pero no se combinó, a fin de mantener un estimando homogéneo entre ensayos.

5.8 Síntesis de datos y análisis estadístico

Se ajustaron metaanálisis de efectos aleatorios mediante el estimador de máxima verosimilitud restringida (REML) para la varianza entre estudios (τ^2) y el ajuste de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ) para el intervalo de confianza del efecto combinado, que mantiene una cobertura nominal adecuada cuando el número de ensayos es pequeño y la heterogeneidad es considerable. El protocolo preespecificó el estimador de DerSimonian-Laird con intervalos tipo Wald; este método se conservó como análisis de sensibilidad y el cambio se reporta como una desviación del protocolo. Se combinaron diferencias de medias (MD) para HAM-D y MADRS; se utilizaron diferencias de medias estandarizadas (g de Hedges) para el análisis entre escalas de depresión y para los biomarcadores, cuyas unidades y métodos de ensayo diferían entre estudios. La heterogeneidad se cuantificó mediante τ^2, I^2 y Q de Cochran, y se reportan intervalos de predicción del 95% para cada estimación combinada. Se utilizaron medias posteriores a la intervención cuando estuvieron disponibles. Para Tian et al. (2023), se utilizaron puntuaciones de cambio desde el basal en el análisis primario debido a un desequilibrio basal clínicamente relevante entre los brazos (HAMDS 31.3 frente a 24.7); el análisis con medias posteriores a la intervención se presenta como análisis de sensibilidad. Las medianas y rangos intercuartílicos se convirtieron a medias y desviaciones estándar mediante el método de Wan et al. (2014). Los análisis por subgrupos preespecificados (formulación, riesgo de sesgo y tipo de dato) y las metarregresiones (dosis y duración) se ajustaron como modelos de efectos mixtos con un τ^2 común y una prueba F de moderadores ajustada por HKSJ; con menos de diez ensayos por metaanálisis, estos análisis se consideran exploratorios. Los análisis de exclusión de un estudio a la vez evaluaron la influencia de los ensayos individuales. No se realizaron gráficos de embudo ni prueba de Egger porque ningún metaanálisis incluyó diez o más ensayos. Los eventos adversos se combinaron como razones de riesgos con una corrección de continuidad de 0.5 para celdas con valor cero; se excluyeron los ensayos con cero eventos en ambos brazos. Los análisis se realizaron en R versión 4.6.0 con el paquete metafor versión 5.0.1[28]. Los tamaños de efecto se calcularon a partir de medias, desviaciones estándar y tamaños de muestra mediante la función escalc; la g de Hedges

utilizó la corrección para muestras pequeñas[29]. Se preespecificaron, de forma descriptiva, valores de I^2 superiores al 50% y una p de la prueba Q inferior a 0.10 como indicativos de heterogeneidad considerable[26]. Se reportaron intervalos de predicción porque expresan el rango de efectos esperable en un nuevo ensayo[30].

5.9 Análisis por subgrupos, metarregresión y sensibilidad

Los análisis por subgrupos preespecificados compararon formulaciones de una sola cepa frente a múltiples cepas y ensayos con bajo riesgo de sesgo frente al resto; el subgrupo del protocolo según uso concomitante de SSRI no pudo estimarse porque todos los ensayos combinados excepto uno incluyeron participantes que recibían antidepresivos, y la metarregresión específica por cepa no fue factible porque cada ensayo utilizó una formulación distinta. Un subgrupo post hoc comparó los ensayos que aportaron datos posteriores a la intervención con aquellos que aportaron datos de cambio desde el basal. Las metarregresiones evaluaron la dosis diaria (log10 CFU/día) y la duración del tratamiento (semanas) como moderadores continuos. Los modelos de subgrupos y metarregresión fueron modelos de efectos mixtos con un τ^2 común y una prueba F de moderadores ajustada por HKSJ[31]; con menos de diez ensayos por metaanálisis, se consideran exploratorios. Los análisis de sensibilidad repitieron los metaanálisis principales: (a) con el estimador de DerSimonian-Laird e intervalos de Wald, según lo preespecificado en el protocolo; (b) con REML e intervalos de Wald; (c) utilizando medias posteriores a la intervención para Tian et al. 2023; (d) excluyendo el ensayo realizado por el fabricante; (e) excluyendo ensayos con alto riesgo de sesgo y restringiendo el análisis a ensayos con bajo riesgo; (f) añadiendo un ensayo con comparador activo (SSRI solo) y un ensayo para el cual únicamente se disponía de un tamaño de efecto reportado; y (g) excluyendo un ensayo a la vez.

5.10 Evaluación del sesgo de publicación

No se realizaron gráficos de embudo ni la prueba de regresión de Egger porque ningún metaanálisis incluyó diez o más ensayos, umbral por debajo del cual estos métodos tienen poca potencia y pueden inducir a interpretaciones erróneas[26]. Los efectos de estudios pequeños se consideran de forma cualitativa en la discusión.

5.11 Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para cada desenlace combinado fue calificada por dos revisoras mediante el enfoque GRADE[32] en los dominios de riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectitud, imprecisión y sesgo de publicación, partiendo de certeza alta para los ensayos aleatorizados. La imprecisión se juzgó frente a umbrales preespecificados de diferencia mínimamente importante de 3 puntos en la HAM-D[33,34] y una diferencia de medias estandarizada de 0.2[35], así como frente a un tamaño óptimo de información de aproximadamente 400 participantes. Los resultados se presentan en una tabla de resumen de hallazgos.

5.12 Consideraciones éticas y financiamiento

Este estudio sintetizó datos publicados y no involucró directamente a participantes humanos; por lo tanto, no se requirió aprobación adicional de un comité de ética más allá del registro institucional del protocolo. No se recibió financiamiento de la industria. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

5.13 Desviaciones del protocolo

Se reportan tres desviaciones del protocolo. En primer lugar, el protocolo especificó el estimador de DerSimonian-Laird; REML con el ajuste de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman se adoptó como modelo primario debido al pequeño número de ensayos y a la heterogeneidad considerable observada, y los resultados de DerSimonian-Laird se reportan como análisis de sensibilidad[24,36,37]. En segundo lugar, la búsqueda incluyó CENTRAL además de las seis bases de datos señaladas en el protocolo. En tercer lugar, los marcadores de estrés oxidativo, incluidos entre los desenlaces primarios, no pudieron metaanalizarse porque solo un ensayo los reportó.

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

6.1 Selección de estudios

Las búsquedas identificaron 6,168 registros (4,453 en la búsqueda inicial y 1,715 en la actualización); se eliminaron 998 duplicados y se cribaron 5,170 registros por título y resumen, de los cuales se intentó recuperar el texto completo de 140 (todo registro que al menos uno de los dos revisores consideró potencialmente relevante). Treinta y un textos completos no pudieron obtenerse y se evaluaron 109 reportes para elegibilidad. Se excluyeron 90, principalmente por tratarse de registros duplicados detectados por primera vez en la etapa de texto completo (n = 27), ensayos que no exigían un diagnóstico formal de TDM según DSM o CIE (n = 18, más 5 identificados durante la extracción de datos) o registros y protocolos de ensayos sin resultados (n = 12); la lista completa de razones se presenta en la Figura 1. Diecinueve reportes correspondientes a 14 ensayos aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión[38–56]. Cuatro ensayos fueron descritos en más de un reporte: el ensayo PROVIT (reportes de depresión y expresión génica), el ensayo de Nikolova et al. (reportes clínico y mecanístico), el ensayo de Basilea de Schaub y Sempach et al. (reportes clínico e inmunoinflamatorio) y el ensayo de Li et al. (reportes clínico y de biomarcadores); el piloto PRO-DEMET y el ensayo principal se consideraron cohortes separadas. Doce ensayos contribuyeron a al menos un metaanálisis; dos (Mörkl et al. 2025 y Zhou et al. 2025) se sintetizaron de forma narrativa porque no se dispuso de datos continuos extraíbles. El proceso de selección se muestra en la Figura 1 (Anexo).

6.2 Características de los ensayos incluidos

Los 14 ensayos aleatorizaron a 974 participantes (34 a 116 por ensayo) en diez países entre 2016 y 2026 (Tabla 1). Todos fueron doble ciego y controlados con placebo, excepto el ensayo de Hashemi-Mohammadabad et al., que comparó probióticos más SSRI frente a SSRI solo y, por lo tanto, se utilizó únicamente en análisis de sensibilidad. El diagnóstico se estableció mediante criterios DSM-IV o DSM-5 en ocho ensayos, ICD-10 o ICD-11 en tres y confirmación por psiquiatra con una entrevista estructurada en tres. Los participantes fueron adultos jóvenes o de mediana edad (edad media de 27 a 48 años), predominantemente mujeres, y en 12 ensayos la mayoría o la totalidad recibía tratamiento antidepresivo. Nueve ensayos evaluaron formulaciones

multicepa (2 a 9 cepas) y cinco evaluaron una sola cepa (Bacillus coagulans MTCC 5856, Pediococcus acidilactici CCFM6432, Lactiplantibacillus plantarum PS128 o 299v). Las dosis diarias oscilaron entre 2 x 10^8 y 9 x 10^11 CFU y la duración del tratamiento fue de 4 a 13 semanas (mediana de 8). HAM-D fue el desenlace de depresión más frecuente (nueve ensayos), seguido de MADRS (cuatro) y BDI (cinco, principalmente como medida secundaria). Siete ensayos midieron CRP o hs-CRP (seis con datos combinables; Söderberg Veibäck et al. no publicaron valores numéricos posteriores al tratamiento), cuatro IL-6, cuatro IL-1β y tres TNF-α; un ensayo reportó marcadores de estrés oxidativo (GSH y capacidad antioxidante total) y uno reportó mieloperoxidasa.

Tabla 1. Características de los ensayos incluidos (14 ensayos aleatorizados, 19 reportes). P/C, probiótico/control; las edades se presentan como medias por brazo.

Ensayo (país)	Diagnóstico; diseño	Aleatorizados (P/C); edad, años	Probiótico (cepas; formulación)	Dosis (CFU/día); duración	Comparador; tratamiento antidepresivo concomitante	Desenlaces utilizados en esta revisión
Akkasheh 2016 (Irán)	DSM-IV; ECA doble ciego	40 (20/20); 38 vs 36	L. acidophilus, L. casei, B. bifidum; multicepa	2 x 10^9 CFU/g por cepa; peso de la cápsula no reportado (6 x 10^9 asumido para el análisis); 8 semanas	Placebo; no reportado	BDI; hs-CRP; GSH, TAC (narrativo)
Majeed 2018 (India)	DSM-5 con SII; ECA doble ciego (fabricante)	40 (20/20); 40 vs 44	B. coagulans MTCC 5856; monocepa	2 x 10^9; 90 días	Placebo; no reportado	HAM-D; MADRS; mieloperoxidasa (narrativo)
Rudzki 2019 (Polonia)	DSM-IV-TR; ECA doble ciego	79 (40/39); 39 vs 39	L. plantarum 299v; monocepa	2 x 10^10; 8 semanas	Placebo; SSRI en todos	HAM-D-17; IL-6, TNF-α, IL-1β
PROVIT: Reininghaus 2020, Reiter 2020, (Austria)	Diagnóstico por psiquiatra + MINI; ECA doble ciego	82 (42/40); 43 vs 40	B. bifidum W23, B. lactis W51/W52, L. acidophilus W22, L. casei W56, L. paracasei W20, L. plantarum W62, L. salivarius W24, Lc. lactis W19; multicepa	7.5 x 10^9; 4 semanas	Placebo (biotina); antidepresivos en todos	HAM-D; IL-6 and TNF expresión génica (no combinada)
Basel trial: Schaub 2022, Sempach 2024 (Suiza)	ICD-10; ECA doble ciego	60 (30/30); 39 vs 39	S. thermophilus, B. breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii ssp. bulgaricus; multicepa	9 x 10^11; 4 semanas	Placebo; antidepresivos en todos	HAM-D (d reportada, sensibilidad); CRP, IL-6, IL-1β
PRO-DEMET: Gawlik-Kotelnicka 2023, Gawlik-Kotelnicka 2024 (Polonia)	ICD-11; ECA doble ciego	116 (58/58); 34 vs 35	L. helveticus Rosell-52, B. longum Rosell-175; multicepa	3 x 10^9; 60 días	Placebo; antidepresivos en 70%	MADRS; DASS-21; CRP (piloto)

Ensayo (país)	Diagnóstico; diseño	Aleatorizados (P/C); edad, años	Probiótico (cepas; formulación)	Dosis (CFU/día); duración	Comparador; tratamiento antidepresivo concomitante	Desenlaces utilizados en esta revisión
Nikolova 2023, Nikolova 2025 (Reino Unido)	DSM-5 (MINI); ECA piloto doble ciego	50 (25/25); 33 vs 27	formulación de 14 cepas (Bacillus, Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus); multicepa	8 x 10^9; 8 semanas	Placebo; antidepresivos en todos (92% SSRI)	HAMD-17; IDS-SR; CRP, IL-6, TNF-α, IL-1β
Tian 2023 (China)	DSM-IV; ECA doble ciego	40 aleatorizados, 28 analizados (15/13); 39 vs 48	B. breve CCFM1025, B. longum CCFM687, P. acidilactici CCFM6432; multicepa	4 x 10^9 CFU/g por cepa; peso del sobre y posología no reportados (1.2 x 10^10 asumido para el análisis); 4 semanas	Placebo; antidepresivos en 69 a 73%	HAMDS (puntuaciones de cambio); MADRS
Lin 2024 (Taiwán)	DSM-5; ECA doble ciego	34 (17/17); 39 vs 37	L. plantarum PS128; monocepa	6 x 10^10; 8 semanas	Placebo; antidepresivos en todos	HAMD-17; hs-CRP; IL-6, TNF-α (receptores solubles, no combinados)
Hashemi-Mohammadabad 2024 (Irán)	Diagnóstico por psiquiatra; ECA abierto, mujeres	116 (58/58); 35 vs 35	L. acidophilus, B. bifidum, L. reuteri, L. fermentum; multicepa	4 x 10^9 (2 x 10^9 CFU/g por cepa; cápsula de 500 mg); 8 semanas	SSRI solo (comparador activo); SSRI en todos	HAM-D (solo sensibilidad)
Li 2025, Li 2026 (China)	Diagnóstico por psiquiatra; ECA doble ciego	71 (36/35); 27 vs 31	P. acidilactici CCFM6432; monocepa	1 x 10^9; 30 días	Placebo; SSRI en todos	HAMD; CRP, IL-6, TNF-α, IL-1β
Söderberg Veibäck 2025 (Suecia)	DSM-5, depresión inflamatoria (CRP > 3 mg/L); ECA doble ciego	98 (50/48); 40 vs 43	L. reuteri DSM 17938 and ATCC PTA 6475; multicepa	2 x 10^8; 8 semanas	Placebo; antidepresivos en 59%, TCC	MADRS-M (cambio de media de mínimos cuadrados)
Mörkl 2025 (Austria)	ICD-10 with MINI; ECA piloto doble ciego con controles sanos	40 TDM (20/20); 33 vs 38	formulación OMNi-BiOTiC de nueve cepas; multicepa	1.5 x 10^10; 12 semanas	Placebo; no reportado	HAM-D, BDI-II (solo gráfico); función vagal (narrativo)
Zhou 2025 (China)	DSM-5; ECA doble ciego	108 (54/54); 33 vs 33	L. paracasei L9, B. animalis ssp. lactis y otras dos cepas; multicepa	1 x 10^11; 8 semanas	Placebo; antidepresivos en todos	HAMD-17 respuesta (narrativo); eventos adversos

Nomenclatura de las cepas según lo reportado por los ensayos; varias especies de Lactobacillus han sido reclasificadas (por ejemplo, L. plantarum como Lactiplantibacillus plantarum). Cuando el ensayo reportó CFU por gramo sin el peso de la unidad de dosis (Akkasheh 2016, Tian 2023), la dosis diaria se asumió para los análisis y se indica como tal.

6.3 Riesgo de sesgo

Se evaluaron 32 resultados de desenlace de los 14 ensayos (Figura 2, Tabla 2). El riesgo global de sesgo fue bajo para 3 resultados (9%), con algunas dudas para 12 (38%) y alto para 17 (53%); al restringir el análisis a los 14 resultados de depresión, 3 presentaron bajo riesgo, 5 algunas dudas y 6 alto riesgo. El proceso de aleatorización (D1) y la medición del desenlace (D4) fueron

predominantemente de bajo riesgo (84% y 94% de los resultados, respectivamente). Dos dominios concentraron los juicios de alto riesgo. En las desviaciones de las intervenciones previstas (D2), el 38% de los resultados se calificó como alto riesgo porque varios ensayos analizaron únicamente a los participantes que completaron el estudio, en lugar de a toda la población aleatorizada. En los datos faltantes del desenlace (D3), el 50% de los resultados se calificó como alto riesgo porque la pérdida de seguimiento superó el 10% y los autores no aportaron evidencia de que dicha pérdida fuera independiente del desenlace. La selección del resultado reportado (D5) presentó algunas dudas en el 53% de los resultados, reflejando desenlaces de biomarcadores que no se registraron prospectivamente. Solo tres ensayos (Majeed 2018, Nikolova 2023 y Zhou 2025) presentaron bajo riesgo en todos los dominios; el juicio para Nikolova 2023 está condicionado por la fecha del protocolo del ensayo. Los cuatro biomarcadores de Nikolova 2025, procedentes del mismo ensayo, se calificaron con algunas dudas por la exclusión posterior a la aleatorización de dos participantes por uso de antibióticos y por la pérdida del 31% de las muestras de sangre durante la pandemia de COVID-19, sin análisis de sensibilidad. Los juicios por dominio se muestran en las Figuras 2 y 3 (Anexo) y se listan en la Tabla 2. El resultado de hs-CRP de Söderberg Veibäck 2025 se evaluó porque estaba previsto para el metaanálisis; se conserva en la Figura 2 y la Tabla 2 aunque finalmente se sintetizó de forma narrativa.

Tabla 2. Juicios de consenso de riesgo de sesgo (RoB 2) para cada resultado de desenlace que contribuyó a la síntesis. D1, proceso de aleatorización; D2, desviaciones de las intervenciones previstas; D3, datos faltantes del desenlace; D4, medición del desenlace; D5, selección del resultado reportado.

Ensayo	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Söderberg Veibäck 2025	MADRS-M	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Bajo	Algunas dudas
Söderberg Veibäck 2025	hs-CRP sérica	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas
Mörkl 2025	HAM-D	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Bajo	Algunas dudas
Reininghaus 2020 (PROVIT)	HAM-D	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Majeed 2018	HAM-D	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Li 2025	HAM-D	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Li 2026	CRP sérica	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Li 2026	IL-1β sérica	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Li 2026	IL-6 sérica	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto

Ensayo	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Li 2026	TNF-α sérico	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Nikolova 2025	Proteína C reactiva sérica	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas	Bajo	Bajo	Algunas dudas
Nikolova 2025	IL-1β sérica	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas	Bajo	Bajo	Algunas dudas
Nikolova 2025	IL-6 sérica	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas	Bajo	Bajo	Algunas dudas
Nikolova 2025	TNF-α sérico	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas	Bajo	Bajo	Algunas dudas
Nikolova 2023	HAMD-17	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Lin 2024	HAM-D-17	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas
Lin 2024	hs-CRP sérica	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas
Hashemi-Mohammadabad 2024	Depresión	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Alto	Alto	Alto
Tian 2023	Depresión	Algunas dudas	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas
Schaub 2022	Depresión	Algunas dudas	Bajo	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Rudzki 2019	Depresión	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Rudzki 2019	IL-1β sérica	Bajo	Alto	Alto	Algunas dudas	Bajo	Alto
Rudzki 2019	IL-6 sérica	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Rudzki 2019	TNF-α sérico	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Sempach 2024	CRP sérica	Algunas dudas	Algunas dudas	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Sempach 2024	IL-1β sérica	Algunas dudas	Algunas dudas	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Sempach 2024	IL-6 sérica	Algunas dudas	Algunas dudas	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Gawlik-Kotelnicka 2024	Depresión	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Algunas dudas	Alto
Gawlik-Kotelnicka 2023 (pilot)	Proteína C reactiva sérica	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Alto	Alto
Akkasheh 2016	Depresión	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas
Akkasheh 2016	hs-CRP sérica	Bajo	Bajo	Algunas dudas	Bajo	Algunas dudas	Algunas dudas
Zhou 2025	Depresión	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Algunas dudas: categoría intermedia de juicio en RoB 2. Nikolova 2023: D5 condicionado por la fecha del protocolo del ensayo. Hashemi-Mohammadabad 2024 (comparador activo) y Schaub 2022 (tamaño de efecto reportado) se utilizaron únicamente en análisis de sensibilidad.

6.4 Desenlace primario: biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo

Los probióticos no se asociaron a una reducción de CRP (6 ensayos; g = -0.20 [-0.76, 0.35]; I^2 = 62%), IL-6 (4 ensayos; g = -0.03 [-0.67, 0.62]), TNF-α (3 ensayos; g = -0.12 [-0.86, 0.61]) ni IL-

1β (4 ensayos; g = 0.18 [-0.38, 0.75]). Los intervalos de confianza y de predicción fueron amplios y compatibles tanto con reducciones como con incrementos clínicamente relevantes. Söderberg Veibäck et al. midieron hs-CRP en un subconjunto de 63 participantes (35 con probióticos y 28 con placebo), pero no publicaron valores numéricos posteriores al tratamiento y solo reportaron ausencia de efecto del tiempo (p = 0.72) y de la interacción grupo por tiempo (p = 0.88), por lo que no se incluyeron en el metaanálisis de CRP. Los diagramas de bosque se muestran en las Figuras 7 a 10 (Anexo) y las estimaciones combinadas en la Tabla 3.

Dos ensayos no pudieron combinarse. Mörkl et al. aleatorizaron a 40 pacientes con TDM (ICD-10, confirmado mediante MINI) y 46 controles sanos a un probiótico de nueve cepas o placebo durante 12 semanas y reportaron mejorías en la función vagal matutina (variabilidad de la frecuencia cardiaca) y en la calidad del sueño; las puntuaciones de HAM-D y BDI-II se presentaron únicamente de forma gráfica y mediante pruebas de interacción brazo por tiempo[54]. Zhou et al. aleatorizaron a 108 pacientes a un probiótico de cuatro cepas o placebo durante 8 semanas como adyuvante a antidepresivos y reportaron una mayor tasa de respuesta en HAMD-17 con probióticos (19 de 54 frente a 10 de 54; RR 1.90, IC 95% 0.98 a 3.68), sin medias finales extraíbles[55]. Los marcadores de estrés oxidativo fueron reportados por dos ensayos, con marcadores distintos. Akkasheh et al. encontraron mayores concentraciones plasmáticas de glutatión con probióticos después de 8 semanas (diferencia entre grupos en el cambio de aproximadamente 98 μmol/L) y ninguna diferencia en la capacidad antioxidante total[38]; Majeed et al. reportaron una reducción de mieloperoxidasa con Bacillus coagulans[39]. Al tratarse de marcadores diferentes medidos en un solo ensayo cada uno, ninguno pudo combinarse, y ambos proceden de ensayos pequeños.

6.5 Desenlace secundario: síntomas depresivos

Siete ensayos (N = 322) reportaron puntuaciones de HAM-D. La diferencia de medias combinada fue de -3.84 [-9.06, 1.37] puntos (p = 0.122), con heterogeneidad muy alta ($\tau^2 = 26.4$, $I^2 = 90\%$) y un intervalo de predicción del 95% de -17.4 a 9.8 puntos. La estimación fue sensible al método analítico: con el estimador de DerSimonian-Laird y el intervalo de Wald preespecificados en el protocolo, la diferencia fue de -3.83 [-7.27, -0.38]. El uso de medias posteriores a la intervención para Tian 2023 produjo -2.84 [-6.18, 0.50]; la exclusión de Majeed 2018 produjo -3.40 [-9.74, 2.94]; y la restricción a ensayos con bajo riesgo de sesgo dejó dos ensayos (-3.99 [-31.00, 23.01]). Cuatro ensayos reportaron MADRS (MD -3.43 [-10.07, 3.21], $I^2 = 80\%$). Considerando todas las

escalas (10 ensayos, N = 532), la diferencia de medias estandarizada fue de -0.46 [-0.96, 0.04] (p = 0.066; I^2 = 80%; intervalo de predicción -1.83 a 0.91). Las estimaciones del análisis de exclusión de un estudio a la vez variaron de -0.54 a -0.30. Ni la formulación (una frente a múltiples cepas; p = 0.90), ni el riesgo de sesgo (p = 0.55), el tipo de dato (p = 0.24), la dosis (p = 0.90) o la duración (p = 0.85) explicaron la heterogeneidad. Los diagramas de bosque se muestran en las Figuras 4 a 6 (Anexo).

Tabla 3. Estimaciones combinadas y heterogeneidad para cada desenlace (efectos aleatorios, REML, intervalos de confianza de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman). Los valores negativos favorecen a los probióticos.

Desenlace	k	N	Medida de efecto	Estimación [IC 95%]	p	τ^2	I^2 (%)	Q (df), p	Intervalo de predicción 95%
CRP / hs-CRP	6	233	SMD (Hedges g)	-0.20 [-0.76, 0.35]	0.389	0.176	62	13.3 (5), 0.021	[-1.42, 1.01]
IL-6	4	189	SMD (Hedges g)	-0.03 [-0.67, 0.62]	0.902	0.088	50	6.0 (3), 0.112	[-1.17, 1.12]
TNF-α	3	149	SMD (Hedges g)	-0.12 [-0.86, 0.61]	0.549	0.003	4	2.1 (2), 0.343	[-0.90, 0.65]
IL-1β	4	189	SMD (Hedges g)	0.18 [-0.38, 0.75]	0.378	0.020	18	4.2 (3), 0.239	[-0.54, 0.91]
Puntuación total HAM-D	7	322	MD	-3.84 [-9.06, 1.37]	0.122	26.368	90	41.0 (6), < 0.001	[-17.45, 9.76]
Puntuación total MADRS	4	238	MD	-3.43 [-10.07, 3.21]	0.199	13.577	80	13.7 (3), 0.003	[-16.91, 10.04]
Síntomas depresivos, todas las escalas	10	532	SMD (Hedges g)	-0.46 [-0.96, 0.04]	0.066	0.319	80	35.2 (9), < 0.001	[-1.83, 0.91]

6.6 Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad se resumen en la Tabla 4 y en los paneles inferiores de las Figuras 4, 6 y 7. Para HAM-D, la estimación puntual fue prácticamente la misma con los tres métodos (MD de -3.83 a -3.84 puntos), pero la amplitud del intervalo de confianza dependió del método. El modelo de DerSimonian-Laird con intervalos de Wald, preespecificado en el protocolo, produjo el intervalo más estrecho y excluyó el cero (IC 95% -7.27 a -0.38); REML con intervalos de Wald (-7.92 a 0.24) y el análisis primario con HKSJ (-9.06 a 1.37) no lo excluyeron. Esta diferencia refleja que, con pocos ensayos heterogéneos, los intervalos de Wald subestiman la incertidumbre; no se trata de una discrepancia en el tamaño del efecto. El uso de medias posteriores a la intervención para Tian et al. redujo la diferencia combinada a -2.84 (-6.18 a 0.50) y la heterogeneidad a I^2 = 71%. La exclusión de Majeed et al. produjo -3.40 (-9.74 a 2.94); la exclusión de los ensayos con alto riesgo de sesgo, -5.21 (-17.06 a 6.63); y los dos ensayos con bajo riesgo de

sesgo, -3.99 (-31.00 a 23.01). Las estimaciones de exclusión de un estudio a la vez variaron de -4.79 (al omitir Lin) a -2.20 (al omitir Tian) y ninguna excluyó el cero (Figura 11). Para la SMD de todas las escalas, añadir Schaub et al. produjo g = -0.47 (-0.91 a -0.03); restringir a datos posteriores a la intervención produjo -0.29 (-0.71 a 0.14); excluir Majeed produjo -0.41 (-0.97 a 0.14); y el modelo de DerSimonian-Laird produjo -0.45 (-0.80 a -0.09). Para CRP, excluir a Sempach et al., cuyos brazos diferían en la CRP basal, produjo g = -0.42 (-0.74 a -0.10) con I^2 = 0%, mientras que excluir los ensayos con alto riesgo de sesgo produjo -0.34 (-1.17 a 0.49). Para IL-1β, la exclusión de Nikolova 2025, cuyo valor se obtuvo por conversión de mediana y rango intercuartílico, dejó tres ensayos con una estimación combinada en dirección desfavorable al probiótico (g = 0.33, IC 95% 0.08 a 0.57; p = 0.029; I^2 = 0%) (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de sensibilidad para los metaanálisis de HAM-D, todas las escalas, MADRS y CRP.

Metaanálisis	Análisis	k	Estimación [IC 95%]	p	τ^2	I^2 (%)
HAM-D (MD)	Análisis primario (REML, HKSJ)	7	-3.84 [-9.06, 1.37]	0.122	26.368	90
HAM-D (MD)	Tian 2023 con medias posteriores a la intervención	7	-2.84 [-6.18, 0.50]	0.082	7.539	71
HAM-D (MD)	Añadiendo Hashemi 2024 (comparador activo)	8	-3.55 [-7.89, 0.79]	0.094	21.672	94
HAM-D (MD)	Excluyendo Majeed 2018	6	-3.40 [-9.74, 2.94]	0.227	31.050	92
HAM-D (MD)	Excluyendo alto riesgo de sesgo	4	-5.21 [-17.06, 6.63]	0.256	49.139	93
HAM-D (MD)	Solo bajo riesgo de sesgo	2	-3.99 [-31.00, 23.01]	0.311	6.341	67
HAM-D (MD)	REML con IC de Wald (z)	7	-3.84 [-7.92, 0.24]	0.065	26.368	90
HAM-D (MD)	DerSimonian-Laird con IC de Wald (z) (protocolo)	7	-3.83 [-7.27, -0.38]	n/a	17.745	85
Depresión, todas las escalas (g)	Análisis primario (REML, HKSJ)	10	-0.46 [-0.96, 0.04]	0.066	0.319	80
Depresión, todas las escalas (g)	Añadiendo Schaub 2022 (d reportada)	11	-0.47 [-0.91, -0.03]	0.039	0.267	77
Depresión, todas las escalas (g)	Añadiendo Hashemi 2024	11	-0.73 [-1.43, -0.03]	0.043	0.981	92
Depresión, todas las escalas (g)	Añadiendo Schaub 2022 y Hashemi 2024	12	-0.72 [-1.35, -0.09]	0.030	0.881	92
Depresión, todas las escalas (g)	Solo datos posteriores a la intervención	7	-0.29 [-0.72, 0.14]	0.150	0.124	62
Depresión, todas las escalas (g)	Excluyendo Majeed 2018	9	-0.41 [-0.97, 0.14]	0.123	0.344	81
Depresión, todas las escalas (g)	Excluyendo alto riesgo de sesgo	6	-0.66 [-1.58, 0.25]	0.121	0.580	85
Depresión, todas las escalas (g)	Solo bajo riesgo de sesgo	2	-0.73 [-2.80, 1.34]	0.139	0.000	0
Depresión, todas las escalas (g)	REML con IC de Wald (z)	10	-0.46 [-0.86, -0.06]	0.023	0.319	80
Depresión, todas las escalas (g)	DerSimonian-Laird con IC de Wald (z) (protocolo)	10	-0.45 [-0.80, -0.09]	n/a	0.234	74
MADRS (MD)	Análisis primario (REML, HKSJ)	4	-3.43 [-10.07, 3.21]	0.199	13.577	80
MADRS (MD)	DerSimonian-Laird con IC de Wald (z) (protocolo)	4	-3.41 [-7.31, 0.50]	n/a	12.222	78
CRP (g)	Análisis primario (REML, HKSJ)	6	-0.20 [-0.76, 0.35]	0.389	0.176	62
CRP (g)	Excluyendo Sempach 2024	5	-0.42 [-0.74, -0.10]	0.022	0.000	0

Metaanálisis	Análisis	k	Estimación [IC 95%]	p	τ^2	I^2 (%)
CRP (g)	Excluyendo alto riesgo de sesgo	3	-0.34 [-1.17, 0.49]	0.221	0.000	0
IL-1β (g)	Excluyendo Nikolova 2025 (mediana/RIC convertida con Wan et al.)	3	0.33 [0.08, 0.57]	0.029	0.000	0

6.7 Análisis por subgrupos y metarregresión

Ni la formulación (una frente a múltiples cepas; $F(1, 8) = 0.02$, $p = 0.90$ para la SMD de todas las escalas y $F(1, 5) = 0.22$, $p = 0.66$ para HAM-D), ni el riesgo de sesgo (bajo frente a algunas dudas o alto; $F(1, 8) = 0.38$, $p = 0.55$) ni el tipo de dato (posterior a la intervención frente a cambio; $F(1, 8) = 1.59$, $p = 0.24$) explicaron la heterogeneidad, y ninguno redujo τ^2 (Tabla 5). La metarregresión no encontró asociación entre el efecto estandarizado y la dosis diaria (pendiente -0.05 por unidad log10 CFU, IC 95% -0.94 a 0.84; $p = 0.90$) ni con la duración (0.02 por semana, -0.20 a 0.23; $p = 0.85$) (Figura 12). Para Akkasheh 2016 y Tian 2023 la dosis diaria se imputó (6 x 10^9 y 1.2 x 10^10 CFU) porque los artículos reportan CFU por gramo sin el peso de la unidad de dosis; al excluir ambos ensayos la pendiente fue 0.10 (IC 95% -0.51 a 0.72; $p = 0.69$). El subgrupo por uso concomitante de SSRI no pudo estimarse porque únicamente Majeed et al. no reportaron tratamiento antidepresivo concomitante.

Tabla 5. Análisis por subgrupos y metarregresiones preespecificados (modelos de efectos mixtos, τ^2 común, prueba F de moderadores ajustada por HKSJ). Exploratorio: menos de diez ensayos por metaanálisis.

Metaanálisis	Moderador	Nivel	k	Estimación [IC 95%]	I^2 (%)	Prueba de moderadores
HAM-D (MD)	Formulación	Una cepa	4	-3.18 [-9.00, 2.63]	59	$F(1, 5) = 0.22$, $p = 0.657$
HAM-D (MD)	Formulación	Multicepa	3	-5.20 [-25.69, 15.29]	96	
Depresión, todas las escalas (g)	Formulación	Una cepa	4	-0.44 [-1.27, 0.40]	63	$F(1, 8) = 0.02$, $p = 0.897$
Depresión, todas las escalas (g)	Formulación	Multicepa	6	-0.51 [-1.42, 0.39]	88	
Depresión, todas las escalas (g)	Riesgo de sesgo	Bajo	2	-0.73 [-2.80, 1.34]	0	$F(1, 8) = 0.38$, $p = 0.552$
Depresión, todas las escalas (g)	Riesgo de sesgo	Algunas dudas/Alto	8	-0.40 [-1.05, 0.25]	85	
Depresión, todas las escalas (g)	Tipo de dato	posterior	7	-0.29 [-0.72, 0.14]	62	$F(1, 8) = 1.59$, $p = 0.243$
Depresión, todas las escalas (g)	Tipo de dato	cambio	3	-0.98 [-3.81, 1.84]	91	
Depresión, todas las escalas (g)	Dosis, log10 CFU/día	pendiente por unidad	10	-0.052 [-0.947, 0.843]		$p = 0.896$; residual $\tau^2 = 0.389$; $R^2 = 0\%$
Depresión, todas las escalas (g)	Duración, semanas	pendiente por unidad	10	0.018 [-0.197, 0.233]		$p = 0.854$; residual $\tau^2 = 0.390$; $R^2 = 0\%$

6.8 Eventos adversos

Los eventos adversos se reportaron por participante y brazo en cuatro ensayos (268 participantes). El riesgo de presentar cualquier evento adverso no difirió entre los brazos (12 de 137 con probióticos frente a 15 de 131 con control; RR 0.77, IC 95% 0.50 a 1.16; $I^2 = 0\%$) (Figura 13, Tabla S3). Hashemi-Mohammadabad et al. no reportaron eventos adversos en ninguno de los brazos, y tres ensayos (Nikolova 2023, Söderberg Veibäck 2025, Gawlik-Kotelnicka 2024) reportaron eventos sin un desglose por participante y brazo; todos describieron los eventos como leves y predominantemente gastrointestinales. Ningún ensayo atribuyó un evento adverso grave al probiótico y ninguno reportó una tasa de suspensión por eventos adversos superior a la del placebo.

6.9 Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia (Tabla 6) para el desenlace primario fue baja para CRP (disminuida por riesgo de sesgo e imprecisión) y muy baja para IL-6, TNF-α e IL-1β, debido a riesgo de sesgo e imprecisión muy grave por el pequeño tamaño de las muestras. Para el desenlace secundario, los síntomas depresivos medidos mediante HAM-D, MADRS o cualquier escala validada, la certeza fue muy baja debido a riesgo de sesgo grave, inconsistencia grave e imprecisión grave. La evidencia sobre eventos adversos tuvo certeza muy baja.

Tabla 6. Resumen de hallazgos: probióticos orales comparados con placebo o tratamiento estándar en adultos con trastorno depresivo mayor (seguimiento de 4 a 13 semanas).

Desenlace	Participantes (ensayos)	Efecto, probiótico frente a control [IC 95%]	Certeza	Razones para disminuir la certeza
CRP / hs-CRP	233 (6)	SMD -0.20 [-0.76, 0.35]	Baja	Riesgo de sesgo (a), imprecisión (c)
IL-6	189 (4)	SMD -0.03 [-0.67, 0.62]	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), imprecisión muy grave (e)
TNF-α	149 (3)	SMD -0.12 [-0.86, 0.61]	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), imprecisión muy grave (e)
IL-1β	189 (4)	SMD 0.18 [-0.38, 0.75]	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), imprecisión muy grave (e)
Puntuación HAM-D	322 (7)	MD -3.84 [-9.06, 1.37]; PI [-17.45, 9.76]	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), inconsistencia (b), imprecisión (c)
Puntuación MADRS	238 (4)	MD -3.43 [-10.07, 3.21]	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), inconsistencia (b), imprecisión (c)
Síntomas depresivos, cualquier escala	532 (10)	SMD -0.46 [-0.96, 0.04]; PI [-1.83, 0.91]	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), inconsistencia (b), imprecisión (d)
Cualquier evento adverso	268 (4)	RR 0.77 [0.50, 1.16]; 115 vs 88 per 1,000	Muy baja	Riesgo de sesgo (a), imprecisión muy grave (f)

CI, intervalo de confianza; MD, diferencia de medias; PI, intervalo de predicción del 95%; RR, razón de riesgos; SMD, diferencia de medias estandarizada (g de Hedges). Los valores negativos favorecen a los probióticos. (a) La mayoría de los resultados presentó alto riesgo de sesgo (análisis por protocolo y pérdidas de seguimiento); restringir

a ensayos con bajo riesgo deja dos ensayos. (b) I^2 de 80 a 90%, intervalos de confianza no superpuestos e intervalo de predicción que abarca tanto un beneficio importante como daño, sin explicación por los moderadores preespecificados. (c) El CI incluye tanto un efecto importante (3 puntos en HAM-D; SMD 0.2) como ausencia de efecto; no se alcanzó el tamaño óptimo de información. (d) Se alcanzó el tamaño óptimo de información, pero el CI incluye tanto un beneficio importante como ausencia de efecto. (e) Menos de 200 participantes; el CI incluye tanto beneficio importante como daño importante. (f) Veintisiete eventos; el CI incluye tanto una reducción importante como un incremento. No se disminuyó la certeza por indirectitud; el sesgo de publicación no se evaluó (menos de 10 ensayos por metaanálisis).

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática y metaanálisis de 14 ensayos aleatorizados en adultos con TDM formalmente diagnosticado no encontró evidencia de que la suplementación oral con probióticos se asocie a una reducción de los biomarcadores inflamatorios medidos en sangre periférica, la única fuente evaluada por los ensayos incluidos. Las diferencias estandarizadas combinadas para CRP, IL-6, TNF-α e IL-1β fueron cercanas a cero, con intervalos de confianza que incluyeron tanto reducciones como incrementos clínicamente relevantes, y el único análisis de sensibilidad que sugirió una reducción de CRP dependió de excluir un solo ensayo con desequilibrio basal. Para los síntomas depresivos, las estimaciones puntuales favorecieron a los probióticos en todas las escalas, con una reducción combinada de casi cuatro puntos en HAM-D y un efecto estandarizado de magnitud moderada; sin embargo, los intervalos de confianza obtenidos con el método apropiado para un número pequeño de ensayos heterogéneos incluyeron la ausencia de efecto, la heterogeneidad fue muy alta y los intervalos de predicción fueron lo suficientemente amplios como para abarcar desde un beneficio importante hasta un empeoramiento. La certeza de la evidencia fue de baja a muy baja para los biomarcadores y muy baja para los síntomas depresivos. Los probióticos fueron bien tolerados: los eventos adversos fueron leves, poco frecuentes y no más comunes que con placebo, lo que respalda la seguridad de la intervención en esta población.

Los resultados nulos para los biomarcadores inflamatorios merecen énfasis porque se relacionan con el mecanismo mediante el cual se propone que los probióticos actúan sobre el estado de ánimo. Contrastan con la reducción de CRP reportada por Amirani et al. en poblaciones psiquiátricas mixtas[21]. Esta diferencia tiene varias explicaciones probables. Amirani et al. incluyeron ensayos en esquizofrenia y trastorno bipolar, además de depresión; varios de los ensayos que combinaron procedían de un mismo grupo de investigación, lo que reduce la independencia de la evidencia; y combinaron diferencias de medias crudas de CRP entre ensayos que la midieron con métodos y unidades distintos, lo que puede distorsionar la estimación combinada. Además, desde 2019 se han publicado ensayos de mayor tamaño en TDM con resultados nulos para biomarcadores, que no estaban disponibles para esa revisión. Nuestros hallazgos para IL-6, TNF-α e IL-1β sí coinciden con los de Amirani et al. Tres explicaciones para la ausencia de una señal antiinflamatoria son

plausibles y no se excluyen mutuamente. En primer lugar, los ensayos fueron pequeños: los análisis combinados de cada biomarcador incluyeron entre 149 y 233 participantes en total, por lo que no pueden descartarse efectos moderados; los intervalos de confianza de IL-6 y TNF-α abarcan efectos estandarizados de 0.6 en cualquiera de las dos direcciones. En segundo lugar, no sabemos si los participantes presentaban inflamación elevada al inicio: la mayoría de los ensayos no seleccionó a los participantes por marcadores inflamatorios ni reportó la proporción con CRP elevada, y las intervenciones antiinflamatorias en depresión tienden a mostrar efectos únicamente en participantes seleccionados por CRP elevada; sin embargo, el único ensayo enriquecido por depresión inflamatoria tampoco encontró un efecto sobre hs-CRP[53]. En tercer lugar, las citocinas periféricas podrían ser una medida poco sensible del eje microbiota-intestino-cerebro en comparación con medidas de permeabilidad intestinal, metabolitos microbianos o tono vagal, que sí se modificaron en algunos ensayos[54,40,50]. Por lo tanto, no encontramos evidencia actual que respalde la hipótesis de que los probióticos mejoren la depresión mediante la reducción de la inflamación sistémica. Dos observaciones refuerzan la cautela con los análisis combinados de biomarcadores. La estimación de IL-1β depende de una sola conversión de mediana a media: sin Nikolova et al. los tres ensayos restantes muestran un aumento de IL-1β con probióticos (g = 0.33, IC 95% 0.08 a 0.57), en dirección opuesta a la hipótesis. Además, Nikolova et al. reportaron, aparte de las medias finales utilizadas aquí, un efecto de CRP ajustado por el valor basal (0.73, IC 95% 0.10 a 1.35; p = 0.03) que dejó de ser significativo al excluir a un participante con CRP mayor de 10 mg/L (p = 0.16), lo que ilustra la sensibilidad de estos marcadores a valores extremos en muestras pequeñas.

Los hallazgos sobre síntomas depresivos son, en términos generales, consistentes en dirección y magnitud con metaanálisis previos en poblaciones clínicas[18,19,20,23]; en particular, el efecto estandarizado combinado (g = -0.46) se sitúa entre las estimaciones al final del tratamiento (-0.29) y de cambio (-0.48) de Misera et al. en TDM clínicamente diagnosticado[22], y nuestro análisis de sensibilidad restringido a datos posteriores a la intervención (g = -0.29) reproduce casi exactamente su estimación al final del tratamiento. La diferencia radica en la confianza que puede depositarse en la estimación. La mayoría de las revisiones previas combinaron ensayos mediante modelos de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird e intervalos de Wald; al aplicar el mismo enfoque a los datos del presente trabajo, las estimaciones de HAM-D y de todas las escalas se vuelven estadísticamente significativas, lo que ilustra cómo la elección del método, y no los datos,

puede separar un metaanálisis “positivo” de uno “no concluyente” cuando se combinan entre siete y diez ensayos pequeños y heterogéneos[24,37]. El ajuste de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman mantiene la cobertura nominal precisamente en este contexto y, por ello, se adoptó como análisis primario, mientras que el método especificado en el protocolo se reportó de manera transparente como análisis de sensibilidad. Los intervalos de predicción, no reportados en las revisiones previas, hacen explícita la implicación práctica: con la evidencia actual, un nuevo ensayo de probióticos en TDM podría plausiblemente encontrar un beneficio importante, ausencia de efecto o daño.

La heterogeneidad fue la característica predominante de los análisis de depresión y los moderadores preespecificados no la explicaron. Las formulaciones de una y múltiples cepas, las dosis que abarcaron tres órdenes de magnitud y las duraciones de 4 a 13 semanas produjeron efectos indistinguibles en los modelos exploratorios. Los ensayos con los efectos más grandes (Tian 2023, Majeed 2018) se encontraban entre los más pequeños, mientras que los ensayos de mayor tamaño y con menor riesgo de sesgo (PRO-DEMET, Söderberg Veibäck 2025, Nikolova 2023) encontraron efectos pequeños o nulos. Este patrón admite al menos tres explicaciones, que pueden coexistir. La primera son los efectos de estudios pequeños: los ensayos con pocos participantes producen estimaciones imprecisas y tienen más probabilidad de publicarse cuando el resultado es favorable, de modo que los efectos grandes tienden a concentrarse en los ensayos pequeños y a atenuarse cuando la intervención se evalúa en muestras mayores. La segunda son las diferencias entre las poblaciones estudiadas: Söderberg Veibäck et al. seleccionaron pacientes con depresión inflamatoria (CRP elevada) y Majeed et al. pacientes con TDM y síndrome de intestino irritable; en estos subgrupos la respuesta a un probiótico podría diferir de la del paciente con TDM sin dichas características, por lo que combinarlos con ensayos no seleccionados añade variabilidad al efecto combinado. La tercera son las características metodológicas: los análisis restringidos a quienes completaron el estudio, que fueron la principal fuente de alto riesgo de sesgo, tienden a sobreestimar el beneficio porque excluyen a los participantes que abandonaron, entre quienes suelen encontrarse los que no mejoraron o no toleraron la intervención. La especificidad de las cepas, un elemento central de la farmacología de los probióticos, no pudo evaluarse a nivel de metaanálisis porque ninguna formulación fue estudiada en más de un ensayo independiente; por tanto, la literatura está constituida por una serie de ensayos únicos de distintos productos, más que por la replicación de una misma intervención.

Los probióticos fueron bien tolerados. Los eventos adversos fueron poco frecuentes, leves y no más comunes que con placebo, en concordancia con el perfil de seguridad de estos productos en otras poblaciones. Dado este perfil de seguridad, indicarlos como adyuvante a un paciente que desee utilizarlos no parece preocupante, siempre que se le advierta que la evidencia actual no respalda un efecto antiinflamatorio ni un efecto antidepresivo consistente en TDM, que las formulaciones comerciales tienen un costo y que no deben sustituir ni retrasar los tratamientos con eficacia demostrada.

7.1 Fortalezas y limitaciones

Esta revisión presenta varias fortalezas. Restringió la inclusión a adultos con un diagnóstico formal de TDM, lo que aborda la principal crítica a metaanálisis previos; consideró los biomarcadores como desenlace primario y analizó cada marcador por separado; aplicó métodos de efectos aleatorios apropiados para un número pequeño de ensayos, reportó intervalos de predicción y cuantificó la sensibilidad de las conclusiones al método analítico; evaluó el riesgo de sesgo por desenlace mediante RoB 2 utilizando registros y protocolos de ensayos, con una evaluación independiente adicional y consenso documentado; y calificó la certeza mediante GRADE frente a umbrales preespecificados. La búsqueda fue reciente, incluyó siete bases de datos y se actualizó en 2026, capturando varios ensayos no incluidos en revisiones anteriores.

Deben reconocerse varias limitaciones. El número de ensayos por desenlace fue pequeño, lo que limita la potencia de los metaanálisis, la fiabilidad de las estimaciones de heterogeneidad y la interpretación de los análisis por subgrupos y metarregresión, todos ellos exploratorios. Más de la mitad de los resultados de desenlaces presentaron alto riesgo de sesgo, principalmente debido a análisis por protocolo y pérdidas de seguimiento, y la restricción a ensayos con bajo riesgo dejó únicamente dos ensayos. Los marcadores de estrés oxidativo, incluidos entre los desenlaces primarios, no pudieron combinarse. No se incluyeron registros de ensayos, literatura gris ni búsquedas por citas, y el sesgo de publicación no pudo evaluarse formalmente; dado el predominio de ensayos pequeños con resultados positivos, no pueden excluirse efectos de estudios pequeños. Dos ensayos incluidos no pudieron combinarse por falta de datos extraíbles. Finalmente, el análisis se basó en datos agregados publicados; disponer de datos individuales de los participantes permitiría ajustar por gravedad e inflamación basales, que son los modificadores de efecto más plausibles.

7.2 Implicaciones para la práctica y la investigación

La evidencia disponible se aplica esencialmente al uso adyuvante: en 12 de los 14 ensayos la mayoría o la totalidad de los participantes recibía tratamiento antidepresivo, por lo que no informa sobre los probióticos como monoterapia. Para la práctica clínica, la evidencia no respalda recomendar probióticos orales como tratamiento adyuvante para TDM sobre la base de un efecto antiinflamatorio, y cualquier posible beneficio sobre los síntomas depresivos debe presentarse a los pacientes como incierto y probablemente pequeño en el caso promedio. Los probióticos parecen seguros, por lo que no es necesario desalentar su uso en pacientes que deseen probarlos; sin embargo, no deben retrasar ni sustituir tratamientos basados en evidencia.

Para la investigación, los futuros ensayos deberían registrar prospectivamente los desenlaces de biomarcadores, incluir participantes seleccionados por inflamación elevada cuando se plantee un mecanismo antiinflamatorio, utilizar análisis por intención de tratar con un manejo metodológicamente apropiado de los datos faltantes, estandarizar los puntos temporales de evaluación y reportar medias y desviaciones estándar por brazo y, sobre todo, replicar formulaciones específicas en lugar de continuar incorporando productos evaluados en un solo ensayo. Se requerirían tamaños de muestra de varios cientos de participantes por brazo para detectar los efectos sobre citocinas compatibles con los intervalos de confianza actuales.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

En adultos con trastorno depresivo mayor formalmente diagnosticado, la evidencia aleatorizada disponible no muestra que la suplementación oral con probióticos reduzca los biomarcadores inflamatorios circulantes (CRP, IL-6, TNF-α o IL-1β) en comparación con placebo o tratamiento estándar. La certeza de esta evidencia es baja para CRP y muy baja para los demás marcadores, y los marcadores de estrés oxidativo se han evaluado únicamente en dos ensayos pequeños, con marcadores distintos, que no pudieron combinarse.

Los probióticos se asociaron con menores puntuaciones de síntomas depresivos en la mayoría de los ensayos, pero el efecto combinado en HAM-D, MADRS y en el conjunto de escalas no excluyó la ausencia de efecto al analizarse mediante métodos apropiados para un número pequeño de ensayos heterogéneos; la heterogeneidad fue muy alta y no fue explicada por formulación, dosis, duración o riesgo de sesgo, y la certeza de la evidencia fue muy baja. El beneficio aparente reportado por metaanálisis previos depende, en parte, del método analítico y de ensayos pequeños con alto riesgo de sesgo.

Los probióticos fueron bien tolerados, sin un exceso de eventos adversos. Dada la incertidumbre del beneficio, actualmente no existe evidencia suficiente para recomendarlos de forma sistemática como tratamiento adyuvante para el trastorno depresivo mayor, aunque su uso no parece preocupante si el paciente es informado de esta incertidumbre; se requieren ensayos con potencia estadística adecuada, desenlaces de biomarcadores preespecificados, análisis por intención de tratar y formulaciones replicadas para establecer si son eficaces y, en su caso, mediante qué mecanismo.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1 Figuras

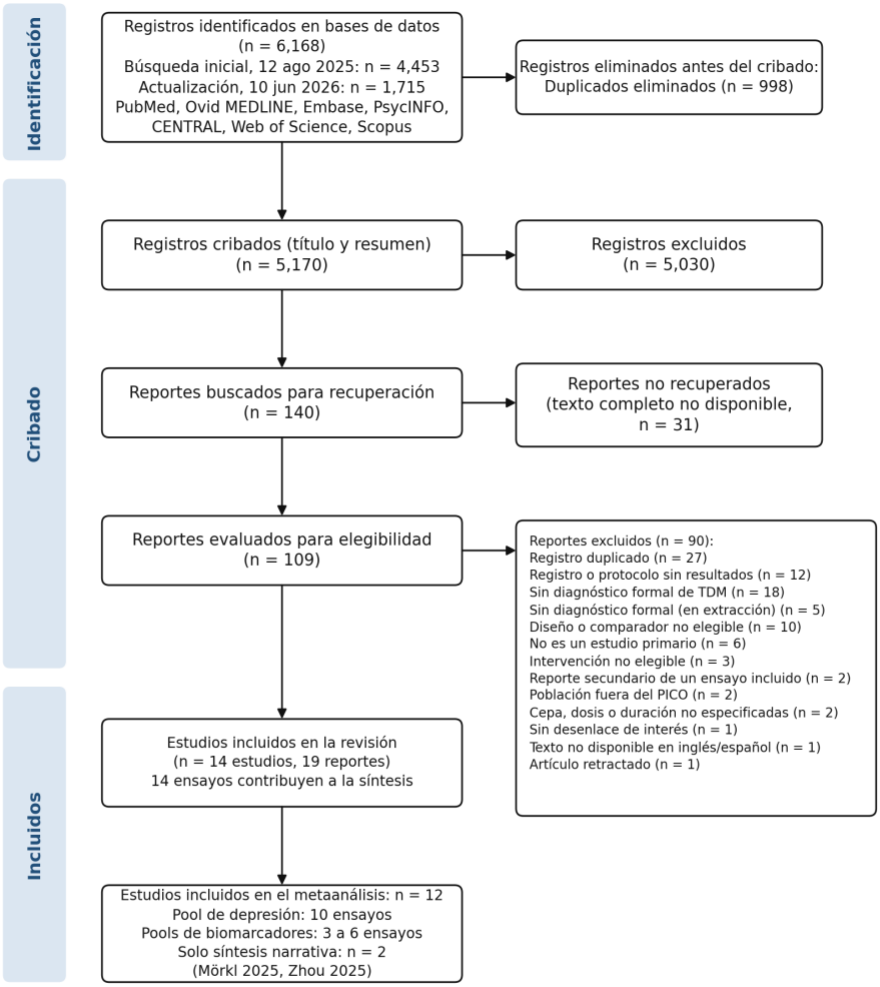


Diagrama de flujo PRISMA 2020. Solo bases de datos; no se buscaron registros, sitios web, citas ni otras fuentes. Cribado dual independiente; desacuerdos resueltos por consenso.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para la identificación, cribado e inclusión de estudios. Se buscaron únicamente bases de datos; no se utilizaron otras fuentes. Los dos últimos recuadros contabilizan ensayos, con el número de reportes entre paréntesis.



Figura 2. Riesgo de sesgo (RoB 2, efecto de la asignación a la intervención): gráfico de semáforo para los 32 resultados de desenlace de los 14 ensayos. Verde, bajo riesgo; amarillo, algunas dudas; rojo, alto riesgo. El anillo azul señala el juicio condicional para Nikolova 2023.

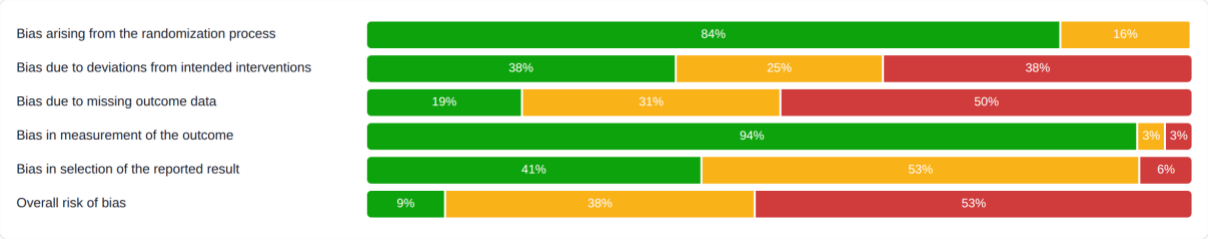


Figura 3. Gráfico de resumen del riesgo de sesgo: proporción de resultados de desenlace con bajo riesgo, algunas dudas y alto riesgo para cada dominio y en general (cada resultado ponderado por igual).

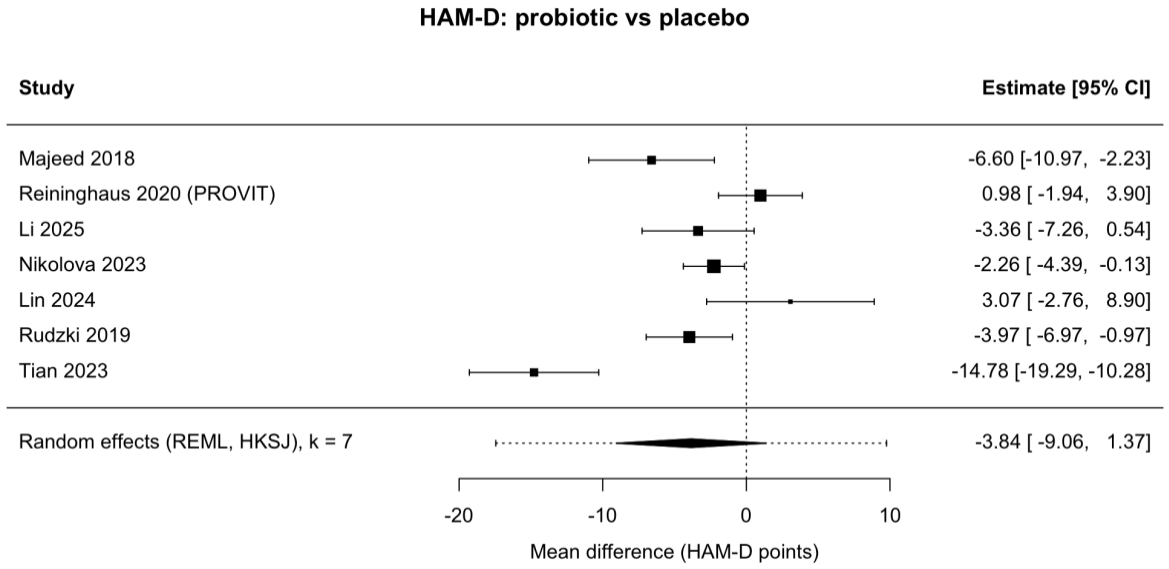


Figura 4. Diagrama de bosque de la puntuación total HAM-D al final del tratamiento, probiótico frente a placebo (diferencia de medias). Los cuadrados representan las estimaciones de cada ensayo y su tamaño es proporcional al peso en el modelo de efectos aleatorios; el diamante representa la estimación combinada (REML, IC 95% HKSJ) y la línea punteada su intervalo de predicción del 95%. Tian 2023 se incorpora con puntuaciones de cambio desde el basal debido al desequilibrio basal.

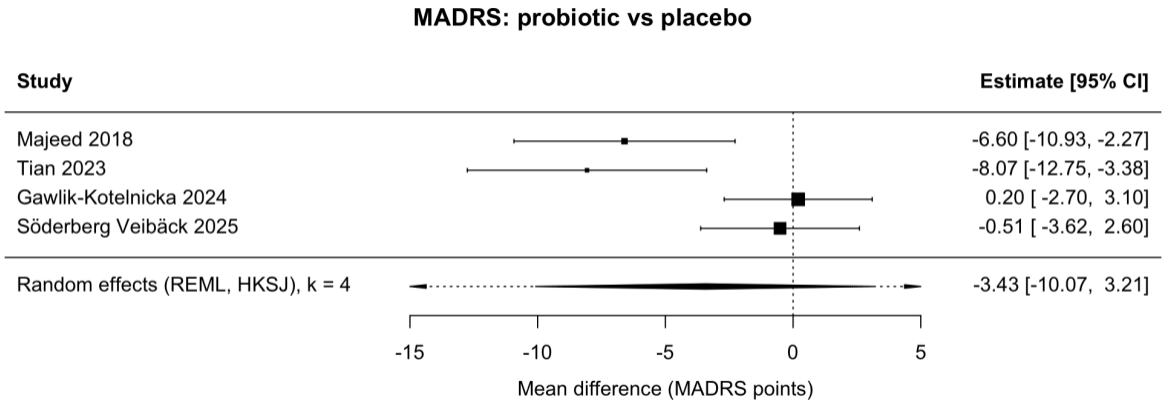


Figura 5. Diagrama de bosque de la puntuación total MADRS al final del tratamiento, probiótico frente a placebo (diferencia de medias). Söderberg Veibäck 2025 se incorpora como diferencia de medias de mínimos cuadrados del cambio, con su error estándar.

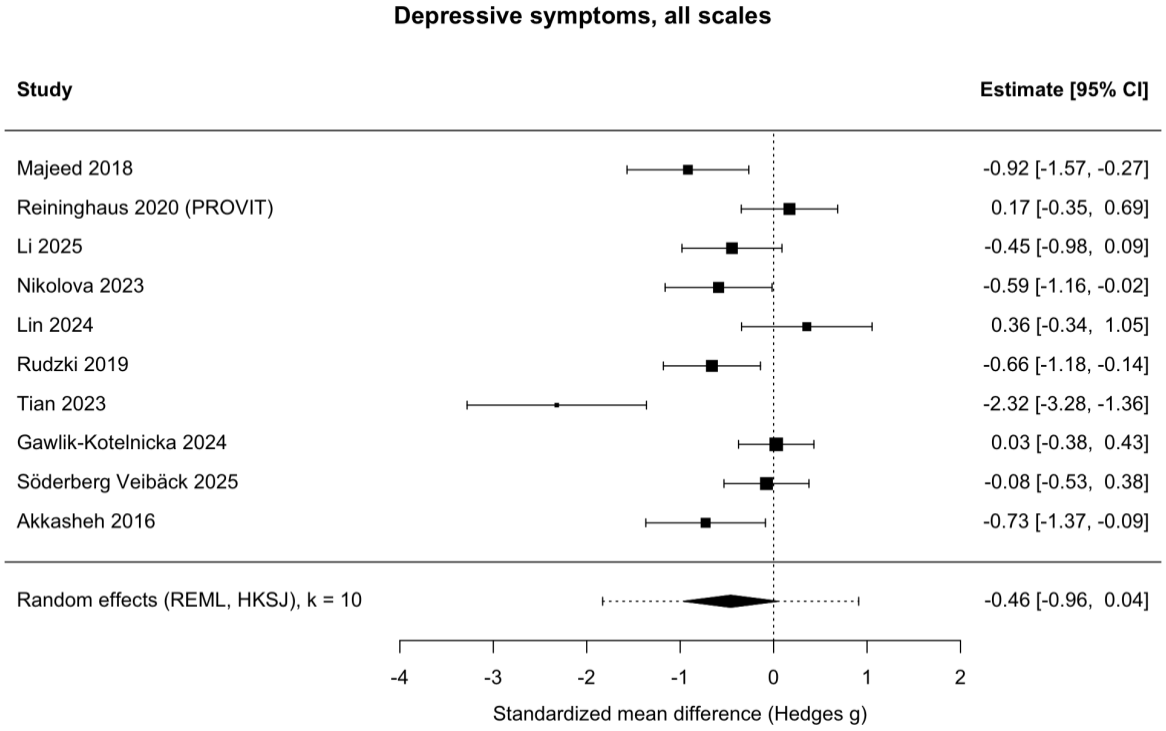


Figura 6. Diagrama de bosque de síntomas depresivos, todas las escalas, un resultado por ensayo (g de Hedges). Los valores negativos favorecen a los probióticos.

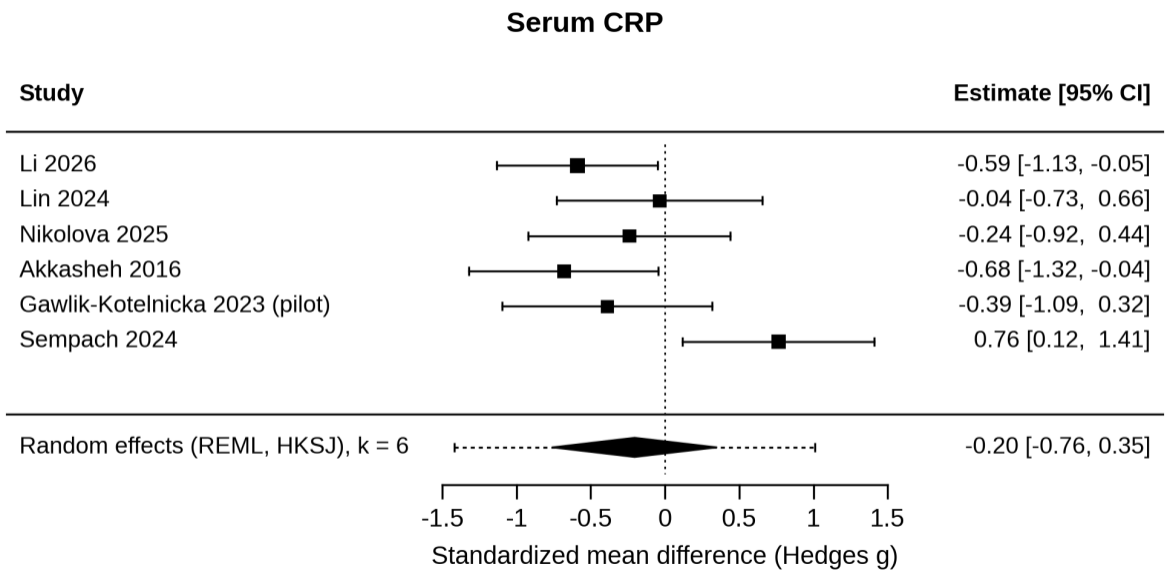


Figura 7. Diagrama de bosque de CRP o hs-CRP sérica al final del tratamiento (g de Hedges). Söderberg Veibäck 2025 no se incluye porque no publicó valores numéricos posteriores al tratamiento.

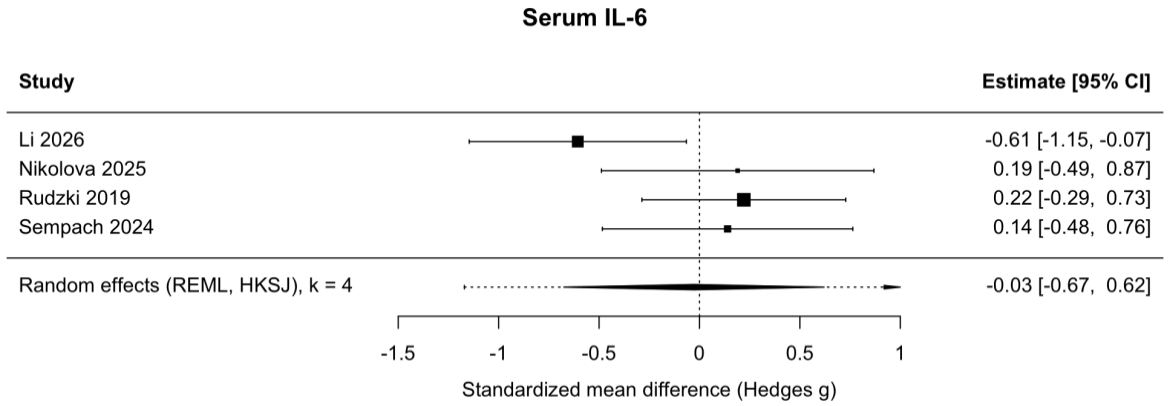


Figura 8. Diagrama de bosque de IL-6 sérica al final del tratamiento (g de Hedges).

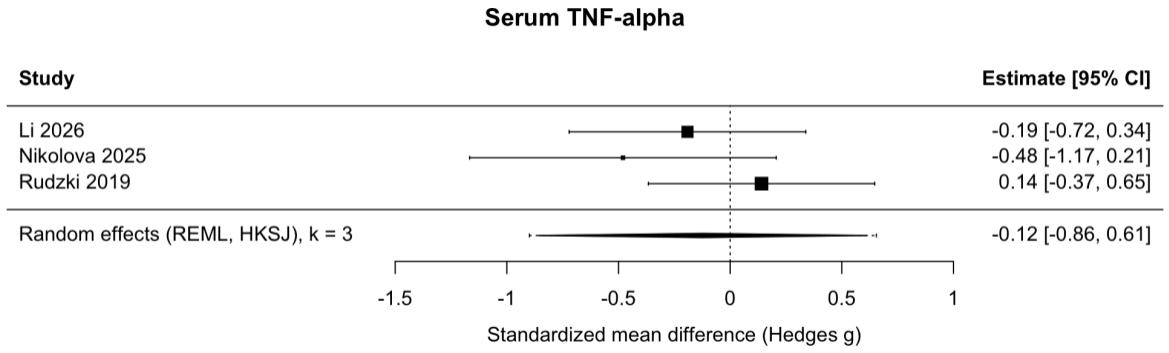


Figura 9. Diagrama de bosque de TNF-α sérico al final del tratamiento (g de Hedges).

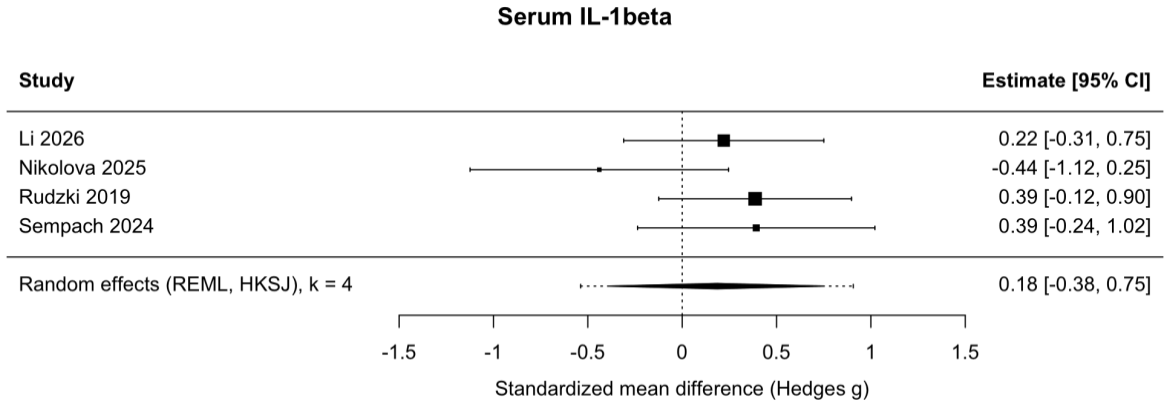


Figura 10. Diagrama de bosque de IL-1β sérica al final del tratamiento (g de Hedges). Nikolova 2025 se convirtió a partir de mediana (IQR) mediante el método de Wan et al.

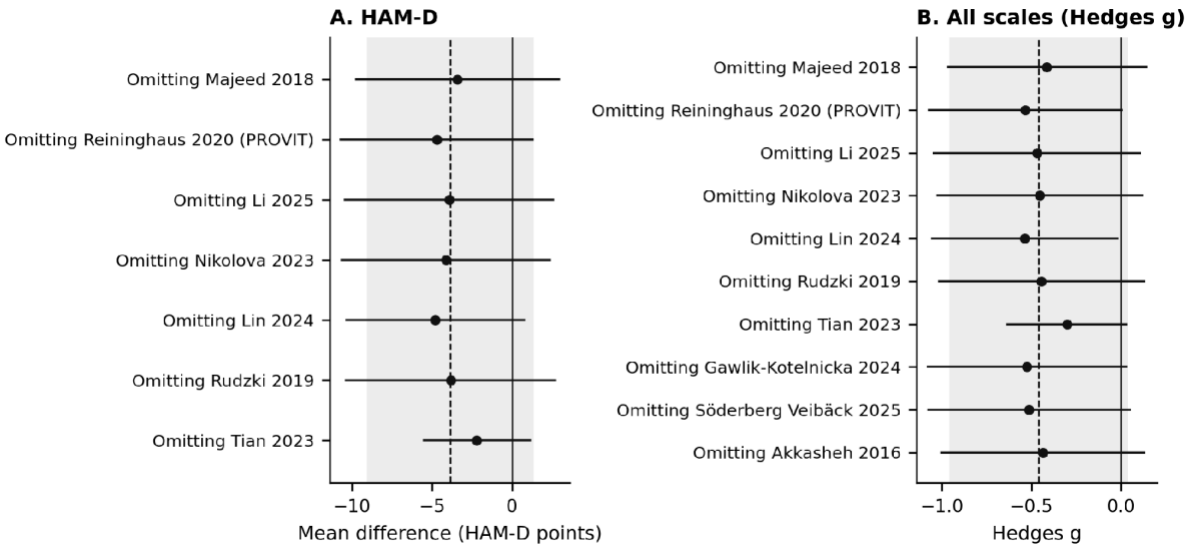


Figura 11. Análisis de exclusión de un estudio a la vez. Cada línea representa la estimación combinada y su IC del 95% después de omitir el ensayo indicado; la línea discontinua y la banda sombreada representan la estimación combinada primaria y su IC del 95%. (A) HAM-D, diferencia de medias. (B) Síntomas depresivos, todas las escalas, g de Hedges.

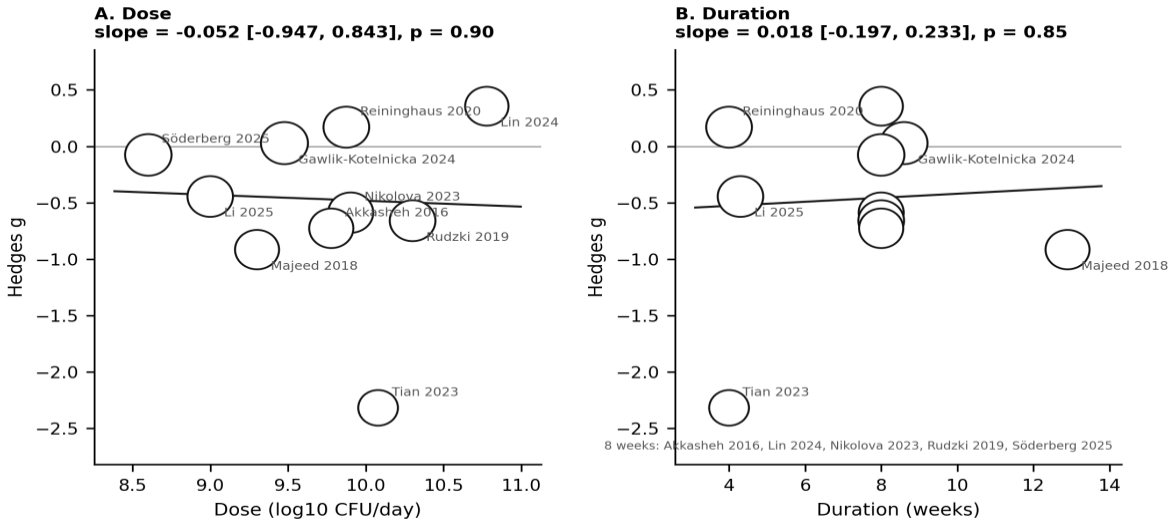


Figura 12. Metarregresión del efecto estandarizado sobre los síntomas depresivos frente a (A) dosis diaria (log10 CFU) y (B) duración del tratamiento. El tamaño de las burbujas es proporcional al peso del modelo de efectos aleatorios. Exploratorio: 10 ensayos.

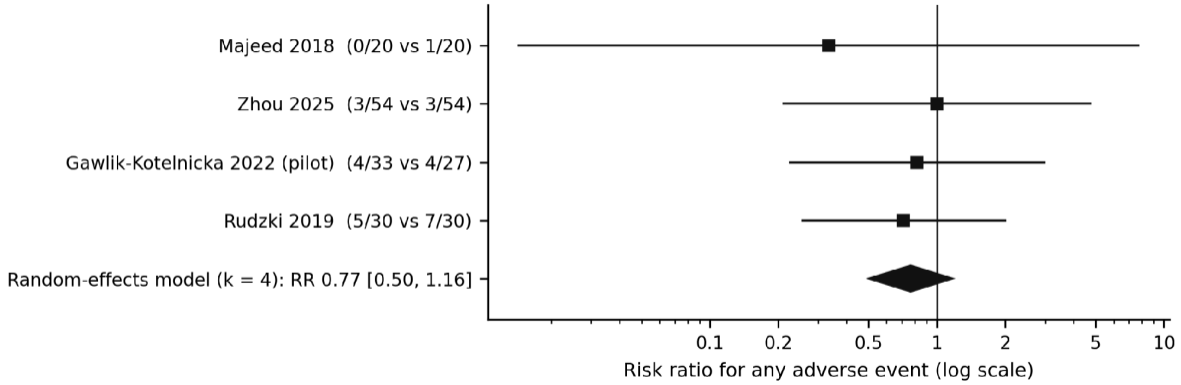


Figura 13. Participantes con cualquier evento adverso, probiótico frente a control (razón de riesgos, escala logarítmica). Cuatro ensayos con recuentos por participante y brazo.

9.2 Tablas suplementarias

Tabla S2. Análisis de exclusión de un estudio a la vez (REML, HKSJ).

Metaanálisis	Estudio omitido	Estimación [IC 95%]	τ^2	I^2 (%)
HAM-D (MD)	Majeed 2018	-3.40 [-9.74, 2.94]	31.050	92
HAM-D (MD)	Reininghaus 2020 (PROVIT)	-4.70 [-10.70, 1.30]	26.612	89
HAM-D (MD)	Li 2025	-3.93 [-10.44, 2.58]	33.002	92
HAM-D (MD)	Nikolova 2023	-4.14 [-10.64, 2.37]	32.840	90
HAM-D (MD)	Lin 2024	-4.79 [-10.35, 0.76]	23.858	90
HAM-D (MD)	Rudzki 2019	-3.82 [-10.36, 2.72]	33.354	91
HAM-D (MD)	Tian 2023	-2.20 [-5.51, 1.11]	5.267	65
Depresión, todas las escalas (g)	Majeed 2018	-0.41 [-0.97, 0.14]	0.344	81
Depresión, todas las escalas (g)	Reininghaus 2020 (PROVIT)	-0.53 [-1.07, 0.00]	0.319	79
Depresión, todas las escalas (g)	Li 2025	-0.47 [-1.04, 0.11]	0.392	83
Depresión, todas las escalas (g)	Nikolova 2023	-0.45 [-1.02, 0.12]	0.386	83
Depresión, todas las escalas (g)	Lin 2024	-0.54 [-1.05, -0.02]	0.293	79
Depresión, todas las escalas (g)	Rudzki 2019	-0.44 [-1.01, 0.13]	0.382	82
Depresión, todas las escalas (g)	Tian 2023	-0.30 [-0.63, 0.03]	0.097	56
Depresión, todas las escalas (g)	Gawlik-Kotelnicka 2024	-0.53 [-1.08, 0.03]	0.348	80
Depresión, todas las escalas (g)	Söderberg Veibäck 2025	-0.51 [-1.07, 0.05]	0.369	81
Depresión, todas las escalas (g)	Akkasheh 2016	-0.44 [-1.00, 0.13]	0.371	83
CRP (g)	Li 2026	-0.11 [-0.80, 0.57]	0.197	63
CRP (g)	Lin 2024	-0.23 [-0.96, 0.49]	0.235	69
CRP (g)	Nikolova 2025	-0.20 [-0.93, 0.54]	0.243	70
CRP (g)	Akkasheh 2016	-0.11 [-0.77, 0.55]	0.181	62
CRP (g)	Gawlik-Kotelnicka 2023 (pilot)	-0.17 [-0.89, 0.55]	0.234	69
CRP (g)	Sempach 2024	-0.42 [-0.74, -0.10]	0.000	0

Tabla S3. Eventos adversos por ensayo (participantes con cualquier evento adverso).

Ensayo	Probiótico (eventos/n)	Control (eventos/n)	RR [IC 95%]	Nota
Majeed 2018	0/20	1/20	0.33 [0.01, 7.72]	un EA (fiebre/debilidad) en placebo
Zhou 2025	3/54	3/54	1.00 [0.21, 4.74]	población de seguridad
Gawlik-Kotelnicka 2023 (pilot)	4/33	4/27	0.82 [0.23, 2.97]	se asumió un evento por participante
Rudzki 2019	5/30	7/30	0.71 [0.25, 2.00]	eventos sumados por categoría (neurológicos 4+GI 1 frente a 4+2+1); puede sobreestimar
Combinado (REML, HKSJ)			0.77 [0.50, 1.16]	k = 4; I^2 = 0%; Hashemi 2024 (0/58 frente a 0/54) excluido por cero eventos en ambos brazos

Tabla S1. Conjunto de análisis: tamaños de efecto y errores estándar incluidos en los metaanálisis, tipo de dato, riesgo de sesgo y fuente en la publicación.

Metaanálisis	RefID	Estudio	Escala / marcador	n (P/C)	Efecto	EE	Tipo de dato	RoB 2	Fuente
HAM-D	39	Majeed 2018	HAM-D	20/20	-6.600	2.231	posterior	Bajo	Majeed 2018 Tabla 3, día 90, FAS/LOCF
HAM-D	22	Reininghaus 2020 (PROVIT)	HAMD (21-item)	28/30	0.980	1.489	posterior	Alto	Reininghaus 2020 Tabla 3, t2 (día 28), n = 28/30
HAM-D	54	Li 2025	HAMD	27/28	-3.360	1.990	posterior	Alto	Li 2025 Tabla 2, día 30, participantes que completaron
HAM-D	117	Nikolova 2023	HAMD-17	24/25	-2.260	1.085	posterior	Bajo	Nikolova 2023 Tabla 2, semana 8, ITT (medias del LMM)
HAM-D	89	Lin 2024	HAMD-17	16/16	3.070	2.977	posterior	Algunas dudas	Lin 2024 Tabla 2, semana 8
HAM-D	209	Rudzki 2019	HAM-D-17	30/30	-3.970	1.532	posterior	Alto	Rudzki 2019 Tabla suplementaria 4, semana 8, por protocolo
HAM-D	154	Tian 2023	HAMDS	15/13	-14.785	2.299	cambio	Algunas dudas	Tian 2023 Tabla suplementaria S2, reducción desde basal hasta semana 4 (se utilizó puntuación de cambio por desequilibrio basal 31.3 vs 24.7)
MADRS	39	Majeed 2018	MADRS	20/20	-6.600	2.208	posterior	Bajo	Majeed 2018 Tabla 3, día 90
MADRS	154	Tian 2023	MADRS	15/13	-8.068	2.391	cambio	Algunas dudas	Tian 2023 Tabla S2, reducción desde basal hasta semana 4
MADRS	1615	Gawlik-Kotelnicka 2024	MADRS	51/44	0.200	1.478	posterior	Alto	Gawlik-Kotelnicka 2024 Tabla 3, V2 (día 60), por protocolo
MADRS	9	Söderberg Veibäck 2025	MADRS-M	41/34	-0.510	1.585	cambio	Algunas dudas	Söderberg Veibäck 2025 Tabla 2, cambio de media de mínimos cuadrados hasta semana 8 con EE (probiótico -7.86, SE 0.83, n = 41; placebo -7.35, SE 1.35, n = 34)
SMD depresión	39	Majeed 2018	HAM-D	20/20	-0.917	0.332	posterior	Bajo	como en el metaanálisis HAM-D
SMD depresión	22	Reininghaus 2020 (PROVIT)	HAMD	28/30	0.170	0.263	posterior	Alto	como en el metaanálisis HAM-D
SMD depresión	54	Li 2025	HAMD	27/28	-0.446	0.273	posterior	Alto	como en el metaanálisis HAM-D

Metaanálisis	RefID	Estudio	Escala / marcador	n (P/C)	Efecto	EE	Tipo de dato	RoB 2	Fuente
SMD depresión	117	Nikolova 2023	HAMD-17	24/25	-0.589	0.292	posterior	Bajo	como en el metaanálisis HAM-D
SMD depresión	89	Lin 2024	HAMD-17	16/16	0.355	0.356	posterior	Algunas dudas	como en el metaanálisis HAM-D
SMD depresión	209	Rudzki 2019	HAM-D-17	30/30	-0.660	0.265	posterior	Alto	como en el metaanálisis HAM-D
SMD depresión	154	Tian 2023	HAMDS (cambio)	15/13	-2.321	0.490	cambio	Algunas dudas	como en el metaanálisis HAM-D
SMD depresión	1615	Gawlik-Kotelnicka 2024	MADRS	51/44	0.028	0.206	posterior	Alto	como en el metaanálisis MADRS
SMD depresión	9	Söderberg Veibäck 2025	MADRS-M (cambio)	41/34	-0.077	0.232	cambio	Algunas dudas	cambio de media de mínimos cuadrados; SD aproximada como EE x sqrt(n)
SMD depresión	3981	Akkasheh 2016	BDI (cambio)	20/20	-0.728	0.327	cambio	Algunas dudas	Akkasheh 2016 texto: cambio en semana 8, ITT/LOCF
CRP	4237	Li 2026	CRP pg/mL	27/28	-0.591	0.276	posterior	Alto	Li 2026 Tabla 1, día 30, participantes que completaron
CRP	89	Lin 2024	hs-CRP mg/L	16/16	-0.037	0.354	posterior	Algunas dudas	Lin 2024 Tabla 2, semana 8
CRP	69	Nikolova 2025	CRP ln(pg/mL)	19/15	-0.240	0.347	posterior	Algunas dudas	Nikolova 2025 Tabla suplementaria 12, semana 8
CRP	3981	Akkasheh 2016	hs-CRP ng/mL (cambio)	20/20	-0.681	0.325	cambio	Algunas dudas	Texto de Akkasheh 2016: cambio en semana 8
CRP	2300	Gawlik-Kotelnicka 2023 (pilot)	CRP mg/L	18/14	-0.389	0.360	posterior	Alto	Gawlik-Kotelnicka 2023 Tabla 8, día 60, subgrupo depresión sola (PRO-D/PLC-D, n = 18/14)
CRP	1235	Sempach 2024	CRP mg/L	18/22	0.764	0.329	posterior	Alto	Sempach 2024 Tabla 1, semana 4 (basal 1.78 vs 1.11)
IL-6	4237	Li 2026	IL-6 pg/mL	27/28	-0.606	0.276	posterior	Alto	Li 2026 Tabla 1, día 30
IL-6	69	Nikolova 2025	IL-6 ln(pg/mL)	19/15	0.190	0.346	posterior	Algunas dudas	Nikolova 2025 Tabla suplementaria 12, semana 8
IL-6	209	Rudzki 2019	IL-6 pg/mL	30/30	0.221	0.259	posterior	Alto	Rudzki 2019 Tabla suplementaria 6, semana 8
IL-6	1235	Sempach 2024	IL-6 pg/mL	18/22	0.140	0.318	posterior	Alto	Sempach 2024 Tabla 1, semana 4
TNF-α	4237	Li 2026	TNF-α pg/mL	27/28	-0.191	0.270	posterior	Alto	Li 2026 Tabla 1, día 30
TNF-α	69	Nikolova 2025	TNF-α ln(pg/mL)	19/15	-0.480	0.350	posterior	Algunas dudas	Nikolova 2025 Tabla suplementaria 12, semana 8
TNF-α	209	Rudzki 2019	TNF-α pg/mL	30/30	0.140	0.259	posterior	Alto	Rudzki 2019 Tabla suplementaria 6, semana 8
IL-1β	4237	Li 2026	IL-1β pg/mL	27/28	0.220	0.271	posterior	Alto	Li 2026 Tabla 1, día 30
IL-1β	69	Nikolova 2025	IL-1β pg/mL	19/15	-0.439	0.349	posterior	Algunas dudas	Nikolova 2025 Tabla suplementaria 12, semana 8, mediana (IQR) convertida con Wan et al. 2014
IL-1β	209	Rudzki 2019	IL-1β pg/mL	30/30	0.386	0.261	posterior	Alto	Rudzki 2019 Tabla suplementaria 6, semana 8 (42% por debajo del límite de detección)
IL-1β	1235	Sempach 2024	IL-1β pg/mL	18/22	0.392	0.321	posterior	Alto	Sempach 2024 Tabla 1, semana 4

CAPÍTULO X

10. REFERENCIAS

1. Rong J, Wang X, Cheng P, Li D, Zhao D. Global, regional and national burden of depressive disorders and attributable risk factors, from 1990 to 2021: results from the 2021 Global Burden of Disease study. Br J Psychiatry. 2025;227(4):688-697.

2. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):44.

3. Chen LL, Abbaspour A, Mkoma GF, Bulik CM, Rück C, Djurfeldt D. Gut microbiota in psychiatric disorders: a systematic review. Psychosom Med. 2021;83(7):679-692.

4. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry. 2022;27(4):1920-1935.

5. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. Biol Psychiatry. 2013;74(10):720-726.

6. Charitos IA, Inchingolo AM, Ferrante L, Inchingolo F, Inchingolo AD, Castellaneta F, et al. The gut microbiota's role in neurological, psychiatric, and neurodevelopmental disorders. Nutrients. 2024;16(24):4404.

7. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci. 2017;20(2):145-155.

8. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun. 2015;48:186-194.

9. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta Psychiatr Scand. 2017;135(5):373-387.

10. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Mol Psychiatry. 2016;21(12):1696-1709.

11. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry. 2009;65(9):732-741.

12. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2015;51:164-175.

13. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(3):804-817.

14. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. J Psychiatry Neurosci. 2011;36(2):78-86.

15. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-514.

16. Garzone S, Charitos IA, Mandorino M, Maggiore ME, Capozzi L, Cakani B, et al. Can we modulate our second brain and its metabolites to change our mood? A systematic review on efficacy, mechanisms, and future directions of "psychobiotics". Int J Mol Sci. 2025;26(5):1972.

17. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. J Affect Disord. 2018;228:13-19.

18. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Neurosci Biobehav Rev. 2019;102:13-23.

19. Goh KK, Liu YW, Kuo PH, Chung YE, Lu ML, Chen CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: a meta-analysis of human studies. Psychiatry Res. 2019;282:112568.

20. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: adjunctive vs. stand-alone treatment. J Clin Med. 2021;10(4):647.

21. Amirani E, Milajerdi A, Mirzaei H, Jamilian H, Mansournia MA, Hallajzadeh J, et al. The effects of probiotic supplementation on mental health, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complement Ther Med. 2020;49:102361.

22. Misera A, Liśkiewicz P, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Samochowiec J. Effect of psychobiotics on psychometric tests and inflammatory markers in major depressive disorder: meta-analysis of randomized controlled trials with meta-regression. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(10):952.

23. Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfouri AH, Keramati M, Jamilian P, Jamilian P, et al. Probiotics as an effective therapeutic approach in alleviating depression symptoms: an umbrella meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2023;63(26):8292-8300.

24. IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. BMC Med Res Methodol. 2014;14:25.

25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.

26. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4. Cochrane; 2023.

27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.

28. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. J Stat Softw. 2010;36(3):1-48.

29. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Orlando: Academic Press; 1985.

30. IntHout J, Ioannidis JPA, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(7):e010247.

31. Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. Stat Med. 2003;22(17):2693-2710.

32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-926.

33. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. NICE guideline NG222. London: NICE; 2022.

34. Furukawa TA, Akechi T, Azuma H, Okuyama T, Higuchi T. Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(5):531-534.

35. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum; 1988.

36. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. Res Synth Methods. 2016;7(1):55-79.

37. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. Res Synth Methods. 2019;10(1):83-98.

38. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2016;32(3):315-320.

39. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. Food Nutr Res. 2018;62:1218.

40. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: a double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 2019;100:213-222.

41. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression: a randomized controlled trial. Nutrients. 2020;12(11):3422.

42. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild AC, Birkl-Töglhofer AM, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Interleukin-6 gene expression changes after a 4-week intake of a multispecies probiotic in

major depressive disorder: preliminary results of the PROVIT study. Nutrients. 2020;12(9):2575.

43. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. Transl Psychiatry. 2022;12(1):227.

44. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, tolerability, and estimates of putative treatment effects of probiotics as adjunctive treatment in patients with depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2023;80(8):842-847.

45. Tian P, Zou R, Wang L, Chen Y, Qian X, Zhao J, et al. Multi-probiotics ameliorate major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation. J Adv Res. 2023;45:117-125.

46. Gawlik-Kotelnicka O, Margulska A, Skowrońska A, Strzelecki D. PRO-DEMET randomized controlled trial on probiotics in depression: pilot study results. Nutrients. 2023;15(6):1400.

47. Gawlik-Kotelnicka O, Margulska A, Płeska K, Skowrońska A, Strzelecki D. Metabolic status influences probiotic efficacy for depression: PRO-DEMET randomized clinical trial results. Nutrients. 2024;16(9):1389.

48. Lin SKK, Kuo PH, Hsu CY, Chiu YH, Chen CH. The effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: an eight-week double-blind, placebo-controlled study. Asian J Psychiatr. 2024;101:104210.

49. Hashemi-Mohammadabad N, Taghavi SA, Lambert N, Moshtaghi R, Bazarganipour F, Sharifi M. Adjuvant administration of probiotic effects on sexual function in depressant women undergoing SSRIs treatment: a double-blinded randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 2024;24(1):44.

50. Sempach L, Doll JPK, Limbach V, Marzetta F, Schaub AC, Schneider E, et al. Examining immune-inflammatory mechanisms of probiotic supplementation in depression: secondary findings from a randomized clinical trial. Transl Psychiatry. 2024;14(1):305.

51. Li DX, Hu QM, Xu CC, Yang HY, Liu JK, Sun YF, et al. Efficacy of *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 in alleviating anhedonia in major depressive disorder: a randomized controlled trial. World J Psychiatry. 2025;15(7):105249.

52. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Exploring the mechanisms of action of probiotics in depression: results from a randomized controlled pilot trial. J Affect Disord. 2025;376:241-250.

53. Söderberg Veibäck G, Lindahl J, Suneson K, Tjernberg J, Ståhl D, Landberg R, et al. Add-on probiotics for inflammatory depression: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Brain Behav Immun. 2025;129:348-358.

54. Mörkl S, Narrath M, Schlotmann D, Sallmutter MT, Putz J, Lang J, et al. Multi-species probiotic supplement enhances vagal nerve function: results of a randomized controlled trial in patients with depression and healthy controls. Gut Microbes. 2025;17(1):2492377.

55. Zhou J, Wang X, Wang R, Deng Y, Lyu N, Li R, et al. Efficacy and safety of *Morinda officinalis* oligosaccharides combined with probiotics as a therapeutic strategy for major depressive disorder with gastrointestinal symptoms: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. Neuropsychiatr Dis Treat. 2025;21:2251-2264.

56. Li DX, Gu Y, Xia WJ, Sun YF, Hou L, Zhu WX, et al. *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 alleviates anhedonia in major depression through immune-inflammatory modulation: an extended trial analysis. World J Psychiatry. 2026;16(3):114446.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Michelle Aimmé Vega Cano
Candidata para el Grado de Especialista en Psiquiatría

Título de la Tesis: "EFFECT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON DEPRESSIVE SYMPTOMS, INFLAMMATORY BIOMARKERS AND OXIDATIVE-STRESS BIOMARKERS IN ADULTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS WITH SUBGROUP AND DOSE-RESPONSE ANALYSES"

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía: Nacida en Saltillo, Coahuila, el 01 de enero de 1997, hija de Héctor Vega y Alejandra Cano.

Educación: Ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) en el año 2015, egresando en 2021 con el grado de Médico Cirujano y Partero. Realizó su Servicio Social como pasante en la Oficina Central de la Secretaría de Salud, bajo la supervisión de la Dra. Alma Rosa Marroquín.

Experiencia Profesional: Inició su residencia médica en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la UANL el 01 de marzo de 2023.