

# El Papel de la Microbiota Intestinal en la Ansiedad, la Depresión y Otros Trastornos Mentales

## Artículo Original

Lucía García Bugallo<sup>1</sup>, Cayetana Pena Vidal<sup>1</sup> y María Castro Penalonga<sup>1</sup>

<sup>1</sup> D-Nutricionista de la Unidad de apoyo nutricional del Servicio gallego de salud (Sistema Público de Salud de Galicia ( España))

Fecha de recepción del manuscrito: 05/Septiembre/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 21/Noviembre/2025

Fecha de publicación: 01/Enero/2026

DOI: 10.5281/zenodo.18022847

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

**Resumen—Introducción:** La microbiota intestinal influye directamente en la función cerebral y el estado emocional a través del eje intestino-cerebro. Su desequilibrio se asocia con trastornos mentales, mientras que bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podrían tener efectos neuroprotectores. El objetivo de esta investigación fue analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos mentales, así como evaluar el impacto de los componentes dietéticos naturales en la modulación de dicha microbiota como estrategia preventiva y terapéutica. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios que analizaron cómo la microbiota intestinal influye en trastornos mentales como ansiedad y depresión, destacando el papel del eje intestino-cerebro en la regulación emocional. Mediante una búsqueda minuciosa y el apoyo metodológico de la estrategia PRISMA se seleccionaron estudios que evaluaban el impacto de componentes dietéticos naturales como estrategia preventiva y terapéutica. **Resultados:** En la revisión realizada en la etapa inicial, se identificaron 1419 registros provenientes de tres bases de datos científicas ampliamente reconocidas en el ámbito de la salud y la nutrición: PubMed, Web of Science y ScienceDirect, y tras aplicar criterios de inclusión centrados en el tema, se seleccionaron 12 ensayos clínicos aleatorizados los cuales aportan evidencia clave sobre la contribución de la Microbiota a la salud. **Conclusión:** La disbiosis intestinal aparece como un factor relevante en la fisiopatología de estos cuadros, mediando procesos neuroinflamatorios, alteraciones en el eje intestino-cerebro y desequilibrios en neurotransmisores clave. En este contexto, los componentes dietéticos naturales —como probióticos, prebióticos e intervenciones nutricionales específicas— emergen como estrategias prometedoras para modular la microbiota intestinal y, con ello, contribuir a la prevención y tratamiento de los trastornos mentales. **Rev Med Clin 2026;10(1):e01012610001**

**Palabras clave—**Microbiota intestinal, Depresión, Trastornos de ansiedad, Psicobióticos, Prebióticos, Probióticos, Intervención dietética

### Abstract— The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression and other Mental Disorders

**Background:** The gut microbiota directly influences brain function and emotional state through the gut-brain axis. Its imbalance is associated with mental disorders, while bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* could have neuroprotective effects. The aim of this research was to analyze the available scientific evidence on the relationship between the gut microbiota and mental disorders, as well as to evaluate the impact of natural dietary components on the modulation of this microbiota as a preventive and therapeutic strategy. **Methods:** A systematic review of studies that analyzed how the gut microbiota influences mental disorders such as anxiety and depression was conducted, highlighting the role of the gut-brain axis in emotional regulation. Through a thorough search and methodological support of the PRISMA strategy, studies were selected that evaluated the impact of natural dietary components as a preventive and therapeutic strategy. **Results:** In the initial stage review, 1419 records were identified from three widely recognized scientific databases in the field of health and nutrition: PubMed, Web of Science and ScienceDirect, and after applying inclusion criteria focused on the topic, 15 randomized clinical trials were selected, which provide key evidence on the contribution of the Microbiota to health. **Conclusions:** Intestinal dysbiosis appears as a relevant factor in the pathophysiology of these conditions, mediating neuroinflammatory processes, alterations in the gut-brain axis and imbalances in key neurotransmitters. In this context, natural dietary components – such as probiotics, prebiotics and specific nutritional interventions – emerge as promising strategies to modulate the gut microbiota and, thereby, contribute to the prevention and treatment of mental disorders. **Rev Med Clin 2026;10(1):e01012610001**

**Keywords—**Gut microbiota, Depression, Anxiety disorders, Psychobiotics, Prebiotics, Probiotics, Dietary intervention

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales, como la ansiedad, la depresión, el trastorno bipolar, el espectro autista y la esquizofrenia, representan una carga creciente para la salud pública mundial, afectando a más de 970 millones de personas en 2019 y generando consecuencias significativas en la vida personal, social y económica de los afectados. La pandemia por COVID-19 exacerbó esta problemática, intensificando los niveles de estrés, aislamiento y vulnerabilidad emocional, con efectos persistentes en la salud mental global.<sup>1,2</sup> Algunos de estos trastornos se manifiestan cuando los síntomas depresivos se prolongan en el tiempo y alcanzan una intensidad moderada o alta, la condición adquiere un carácter clínico serio, conocida como trastorno depresivo mayor (TDM), también llamado depresión clínica.<sup>3</sup> En quienes lo padecen, los episodios tienden a repetirse con mayor intensidad y muestran una menor respuesta a los tratamientos tradicionales. Esta afección impacta de forma significativa en el desempeño cotidiano, afectando el ámbito escolar, laboral y familiar, lo que repercute directamente en la calidad de vida. En muchos casos, el TDM se asocia con conductas suicidas. Se estima que cerca de 800 mil personas fallecen por suicidio cada año, siendo esta la segunda causa de muerte entre jóvenes de 15 a 29 años.<sup>4,5</sup>

En paralelo, la investigación científica ha comenzado a explorar el papel de la microbiota intestinal como un modulador clave del eje intestino-cerebro, revelando su influencia en procesos neuroinmunológicos, endocrinos y metabólicos que impactan directamente en la función cerebral y el estado emocional.<sup>6,7</sup> Se ha observado que la disbiosis intestinal puede contribuir al desarrollo y progresión de diversos trastornos mentales, mientras que ciertas bacterias beneficiosas, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, podrían ejercer efectos protectores mediante la producción de neurotransmisores y metabolitos neuroactivos.<sup>7,8</sup> El conjunto de microorganismos que reside en el intestino humano —conocido como microbioma intestinal— forma un ecosistema complejo que ha sido vinculado con diversos aspectos de la salud, incluyendo condiciones mentales. Estos microbios realizan múltiples funciones metabólicas que pueden influir en el funcionamiento cerebral.<sup>9,10</sup> Un ejemplo de ello son los ácidos grasos de cadena corta, generados por ciertas bacterias intestinales, que estimulan a las células enteroendocrinas a liberar hormonas digestivas, las cuales actúan como mensajeras hacia el cerebro.<sup>11</sup>

Diversos estudios han demostrado que los probióticos pueden ser efectivos en el abordaje de distintas condiciones psicológicas, tales como la ansiedad,<sup>12</sup> la fatiga, los trastornos del estado de ánimo y del sueño, el estrés, los déficits de memoria,<sup>13</sup> la irritabilidad,<sup>14</sup> la depresión postparto,<sup>15</sup> así como en la reducción de síntomas ansiosos y depresivos en personas con esquizofrenia.<sup>12</sup> En años recientes, se ha planteado

una posible conexión entre la microbiota intestinal y el funcionamiento cerebral.<sup>13</sup> Este vínculo se establece a través de una ruta de señalización bioquímica que une el tracto gastrointestinal (TGI) con el sistema nervioso central (SNC), y que regula la disponibilidad de compuestos como la serotonina, la quinurenina, el triptófano y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Además, la microbiota intestinal tiene incidencia sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la activación de células inmunitarias periféricas y el desempeño de la microglía cerebral.<sup>14</sup> Se ha documentado que desequilibrios en la composición microbiana intestinal —conocidos como disbiosis— son frecuentes en personas con enfermedades crónicas, incluyendo el síndrome metabólico (SM) y los trastornos depresivos.<sup>15–18</sup>

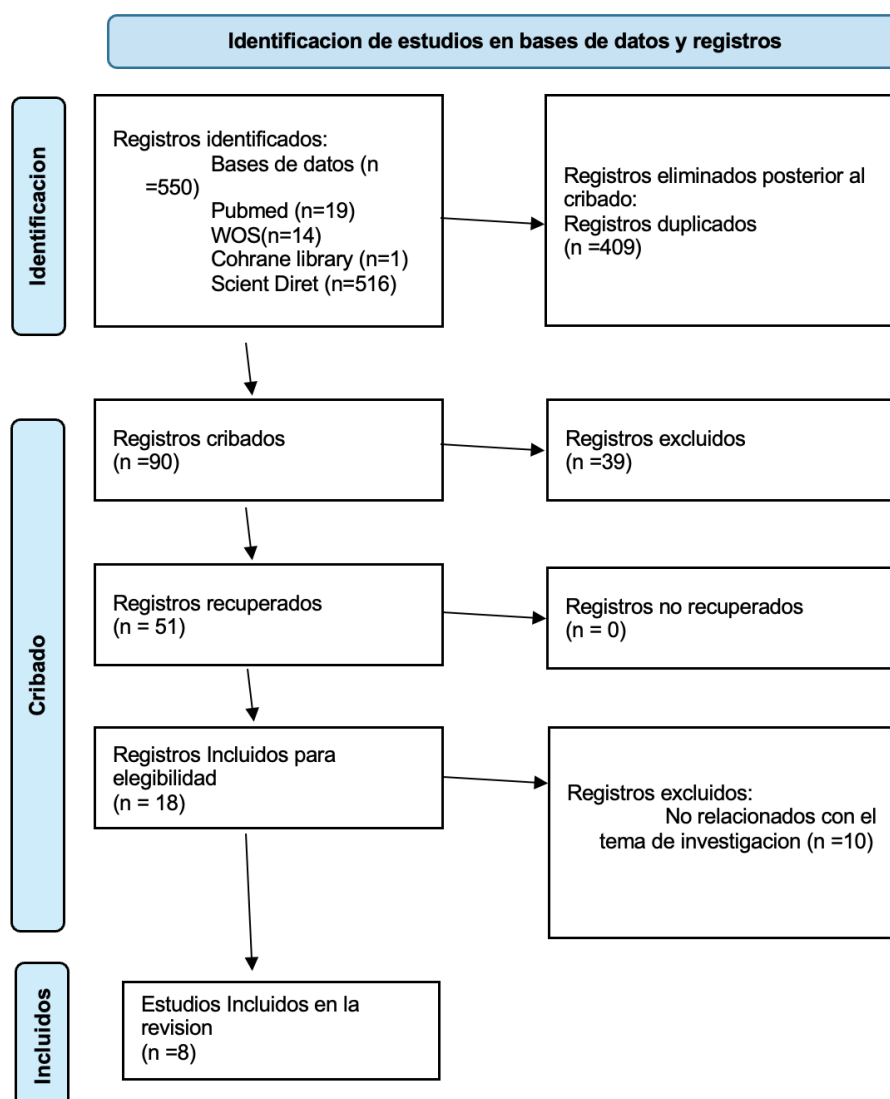
Ante la limitada eficacia de los tratamientos convencionales y sus posibles efectos adversos,<sup>19,20</sup> surge la necesidad de investigar estrategias complementarias basadas en componentes dietéticos naturales que modulen la microbiota intestinal y promuevan la salud mental. En este contexto, alimentos funcionales como probióticos, prebióticos, postbióticos, frutas, verduras, especias y hierbas medicinales han mostrado potencial terapéutico en estudios recientes.<sup>22–24</sup> El objetivo principal de esta revisión sistemática es analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos mentales, así como evaluar el impacto de los componentes dietéticos naturales en la modulación de dicha microbiota como estrategia preventiva y terapéutica.

## METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se fundamenta en un análisis exhaustivo de la literatura científica contemporánea, con el objetivo de explorar la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos mentales —especialmente la ansiedad y la depresión—, así como evaluar el impacto de los componentes dietéticos naturales en la modulación de dicha microbiota como estrategia preventiva y terapéutica. El creciente cuerpo de evidencia sobre el eje intestino-cerebro sugiere que el equilibrio microbiano intestinal influye de manera significativa en la regulación emocional, la respuesta al estrés y la neuroinflamación, factores clave en el desarrollo de patologías psiquiátricas.

Se parte del reconocimiento de que la salud mental no depende exclusivamente de intervenciones farmacológicas ni de predisposiciones genéticas, sino que está profundamente influida por la calidad de la alimentación, el estilo de vida y el estado nutricional de base. En este contexto, la restauración y el mantenimiento de una microbiota intestinal saludable emergen como objetivos clínicos prioritarios, especialmente en poblaciones vulnerables como adultos mayores, personas con trastornos afectivos recurrentes o individuos con comorbilidades metabólicas.

La pregunta que orienta esta revisión es: ¿Qué impacto tiene la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal sobre los trastornos mentales, y cómo pueden los componentes dietéticos —como probióticos, prebióticos y alimentos funcionales— contribuir a su modulación para mejorar el



**Figura 1:** Diagrama PRISMA de selección de estudios.

bienestar emocional? Para responderla, se establecieron criterios de inclusión y exclusión precisos, se realizó una búsqueda sistemática en bases como PubMed, ScienceDirect y Web of Science, y se aplicaron herramientas metodológicas reconocidas como PRISMA25 y CASP26 para evaluar la calidad de los estudios seleccionados.

Este enfoque permite consolidar evidencia confiable sobre las interacciones entre nutrición, microbiota y salud mental, aportando insumos técnicos para el diseño de estrategias clínicas integrales. En particular, se destaca la necesidad de acompañar los tratamientos convencionales con intervenciones nutricionales que incluyan una dieta rica en fibra fermentable, una adecuada ingesta de micronutrientes y el uso de psicobióticos específicos, con el fin de reducir la inflamación neurointestinal, mejorar la producción de neurotransmisores y promover la resiliencia emocional.

### **Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

Con el propósito de realizar una recuperación sistemática, exhaustiva y pertinente de literatura científica sobre las

interacciones entre la microbiota intestinal y los trastornos mentales —especialmente la ansiedad y la depresión—, se diseñó una estrategia de búsqueda estructurada que abarcó bases de datos especializadas como PubMed, ScienceDirect, Web of Science. Se priorizó la identificación de estudios empíricos y revisiones sistemáticas que evaluaran el impacto de la composición microbiana intestinal sobre la salud mental, así como el papel modulador de los componentes dietéticos naturales —como probióticos, prebióticos y alimentos funcionales— en la prevención y tratamiento de dichos trastornos.

La estrategia se organizó bajo el modelo PICO, definiendo como población (P): individuos adultos con síntomas de ansiedad, depresión u otros trastornos mentales; intervención (I): administración de probióticos, prebióticos o dietas específicas orientadas a la modulación de la microbiota intestinal; comparador (C): ausencia de intervención nutricional, uso exclusivo de psicofármacos o tratamientos convencionales sin enfoque microbiológico; y resultados (O): indicadores como cambios en el estado emocional, niveles de neurotrans-

misores, marcadores inflamatorios, calidad de vida y composición microbiana intestinal. Para optimizar la precisión y cobertura de la búsqueda, se emplearon términos MeSH relacionados con microbiota, salud mental y nutrición (“Gut Microbiota”, “Depression”, “Anxiety Disorders”, “Psychobiotics”, “Prebiotics”, “Probiotics”, “Dietary Intervention”), restringiendo los resultados a publicaciones en inglés y español comprendidas entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de enero de 2025. El proceso fue documentado rigurosamente, incluyendo fechas de búsqueda, bases consultadas, número de registros recuperados y revisión manual de referencias bibliográficas relevantes.

Esta sistematización metodológica garantiza la transparencia del proceso y la replicabilidad del estudio, fortaleciendo la validez de los hallazgos sobre el papel de la microbiota intestinal como mediadora clave en la salud emocional, y sobre el potencial terapéutico de la nutrición consciente en el abordaje integral de los trastornos mentales.

### ***Criterios de elegibilidad y selección de estudios***

#### ***Criterios de inclusión***

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados (RCT), estudios observacionales, revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- **Población:** Adultos (18 años) con diagnóstico clínico de ansiedad, depresión, trastornos afectivos, esquizofrenia, trastornos del sueño o estrés crónico.
- **Intervención:** Suplementación con probióticos, prebióticos, psicobióticos, metabiotas o dietas específicas que modulen la microbiota intestinal.
- **Comparador:** Placebo, tratamiento convencional sin intervención nutricional, o ausencia de intervención.
- **Resultados:** Cambios en síntomas mentales (medidos con escalas validadas como BDI, HAMD, GAD-7, STAI), composición de microbiota (16S rRNA, metagenómica), marcadores inflamatorios, neurotransmisores, calidad de vida.
- **Idioma:** Publicaciones en inglés o español.
- **Fecha de publicación:** Entre enero de 2015 y enero de 2025.
- **Acceso:** Texto completo disponible.

#### ***Criterios de exclusión***

- Estudios en animales o modelos in vitro (salvo si se usan como referencia contextual).
- Poblaciones pediátricas o geriátricas con comorbilidades graves no relacionadas con salud mental.
- Intervenciones que no incluyan componentes dietéticos o microbiota (ej. solo psicoterapia o farmacoterapia sin análisis de microbiota).
- Estudios sin grupo control o sin evaluación pre/post intervención.

- Artículos sin revisión por pares, editoriales, cartas al editor o resúmenes de congresos.
- Publicaciones duplicadas o con datos insuficientes para extraer resultados relevantes.

### ***Selección de estudios***

**Primera fase:** Los documentos recuperados fueron gestionados mediante la plataforma colaborativa Rayyan (CRQI301922),<sup>27</sup> que permitió la detección automática y eliminación de duplicados, facilitando la organización inicial del corpus bibliográfico y agilizando el flujo de trabajo para su análisis posterior. Esta herramienta también favoreció la categorización preliminar de los estudios según tipo de intervención (probióticos, prebióticos, psicobióticos), población (adultos con trastornos mentales diagnosticados) y resultados clínicos reportados (síntomas depresivos, ansiedad, calidad de vida, composición de microbiota).

**Segunda fase:** Una vez depurada la base de datos, se aplicó un primer filtro de selección centrado en la revisión detallada de títulos y resúmenes, con el fin de verificar la relevancia temática de cada publicación y su correspondencia con los criterios de inclusión previamente definidos. Se priorizaron aquellos estudios que abordaran explícitamente la interacción entre el eje microbiota-intestino-cerebro y la sintomatología de trastornos mentales, así como aquellos que incluyeran intervenciones nutricionales orientadas a modular la microbiota intestinal con fines terapéuticos.

Los estudios que superaron la primera fase fueron sometidos a una revisión exhaustiva, lo que permitió analizar con mayor profundidad su calidad metodológica, la coherencia interna de sus planteamientos y su pertinencia en relación con los objetivos de esta revisión. En esta etapa se valoraron aspectos clave como:

- El tipo de diseño empleado (ensayos clínicos aleatorizados, estudios longitudinales, revisiones sistemáticas).
- La claridad con que se describieron las intervenciones con probióticos, prebióticos o psicobióticos, incluyendo dosis, duración y cepas utilizadas.
- La fiabilidad de los instrumentos utilizados para medir variables relevantes como síntomas depresivos, ansiedad, composición de microbiota, marcadores inflamatorios y calidad de vida.

### ***Proceso de recopilación de datos y evaluación de calidad de los estudios***

#### ***Evaluación de la calidad de la literatura***

Gracias a la aplicación rigurosa de la herramienta CAS-pe, fue posible seleccionar únicamente aquellos trabajos que demostraban una alta validez interna y externa, aportando evidencia sólida y contextualizada para el análisis final. Esta etapa metodológica no solo fortaleció la credibilidad de los resultados, sino que también permitió construir una base argumentativa robusta para el diseño de estrategias clínicas y educativas que integren psicobióticos, nutrición consciente y abordajes multidimensionales del bienestar emocional.



Base de datos	Total de registros	Inglés o Español	Humanos	2020/2025	Acceso libre	ECA
Pubmed	53	50	48	32	22	10
WOS	532	532	532	532	327	21
Scient Direct	834	834	834	694	294	106
<b>TOTAL</b>	<b>1419</b>	<b>1416</b>	<b>1414</b>	<b>1258</b>	<b>643</b>	<b>137</b>

**Tabla 1:** Estrategia de búsqueda aplicada

La [Tabla 1](#) muestra una recuperación total de 1419 registros distribuidos en tres bases de datos, con una alta proporción de estudios en inglés o español (1416) y realizados en humanos (1414). Al aplicar filtros de temporalidad (2015–2025), el número se reduce a 1258, lo que indica una buena actualización de la evidencia. Sin embargo, el acceso libre solo está disponible en 453 documentos, lo que podría limitar la consulta directa. Finalmente, se identificaron 131 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), siendo ScienceDirect la fuente más abundante pero también la más exigente en depuración. Esta combinación de fuentes permitió un análisis equilibrado entre amplitud temática y profundidad metodológica [Tabla 2](#), [Tabla 3](#).

## RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

### *Selección y características de los estudios*

La selección de estudios que conforman esta revisión se realizó siguiendo los principios metodológicos establecidos por la declaración PRISMA, lo que permitió asegurar un proceso riguroso, transparente y sistemático en cada una de sus fases. En la etapa inicial, se identificaron 1419 registros provenientes de cuatro bases de datos científicas ampliamente reconocidas en el ámbito de la salud y la nutrición: PubMed, Web of Science y ScienceDirect. Esto se muestra en la [Figura 1](#).

## DISCUSIÓN

Los estudios evaluados pueden agruparse en dos grandes enfoques: por un lado, los observacionales y genéticos que buscan describir la relación entre microbiota y salud mental en distintas poblaciones, como los trabajos de Tsai et al. (2024, adultos mayores),<sup>28</sup> Misera et al. (2025, pacientes hospitalizados con MDD y esquizofrenia),<sup>29</sup> Zhen Ma et al. (2025, análisis genético en cohortes europeas)<sup>30</sup> y Nikolova et al. (2021, revisión transdiagnóstica en múltiples trastornos psiquiátricos).<sup>39</sup> Por otro lado, se encuentran los ensayos clínicos e intervenciones que evalúan probióticos o prebióticos en pacientes con depresión mayor o síntomas subclínicos, como los de Chen et al. (2021, PS128 en MDD),<sup>31</sup> Vaghef-Mehrabani et al. (2023, inulina en mujeres con obesidad y depresión),<sup>32</sup> Schneider et al. (2023, probióticos multicepa en pacientes hospitalizados),<sup>33</sup> Godzien et al. (2025, LP299v junto a ISRS),<sup>34</sup> Lee et al. (2021, NVP-1704 en adultos sanos),<sup>35</sup> y Tian et al. (2022, Bifidobacterium breve en MDD).<sup>37</sup> Finalmente, las revisiones narrativas de Liu et al. (2023)<sup>36</sup> y Yong et al. (2020)<sup>38</sup> integran evidencia preclínica y clínica para discutir mecanismos y potencial terapéutico de la modulación de la microbiota en depresión.

Así pues la investigación de Tsai et al 2024<sup>28</sup>, revela una interacción significativa entre la composición de la microbiota intestinal y la conectividad funcional cerebral en adultos mayores con depresión tardía (LLD), sugiriendo que el eje microbiota–intestino–cerebro podría desempeñar un papel clave en la fisiopatología del trastorno. Se observó que géneros bacterianos como Enterobacter y Burkholderia, más abundantes en pacientes con LLD, se correlacionan positivamente con síntomas depresivos y patrones de conectividad cerebral alterados en regiones vinculadas a la regulación emocional, como el giro fusiforme, el caudado y la corteza prefrontal. En contraste, microbios como Odoribacter y Sanguibacteroides, predominantes en controles sanos, mostraron asociaciones inversas. Estos hallazgos sugieren que ciertas bacterias podrían modular redes cerebrales implicadas en la percepción emocional y la toma de decisiones, abriendo nuevas vías para intervenciones terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota en la depresión geriátrica.

En este contexto, Zhen Ma et al 2025<sup>30</sup> ofrece evidencia robusta sobre la relación causal entre la microbiota intestinal y diversos trastornos mentales, revelando que ciertas cepas bacterianas pueden actuar como factores de riesgo o protección según el tipo de trastorno. Mediante análisis de randomización mendeliana, se identificó que bacterias como Escherichia Shigella están asociadas con mayor riesgo de ansiedad, mientras que otras como Ruminococcaceae NK4A214 se vinculan con menor incidencia de bipolaridad. Además, se demostró que los factores inflamatorios median esta relación, sugiriendo que la microbiota influye en la salud mental a través de mecanismos inmunológicos. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis del eje intestino-cerebro como vía clave en la etiología de los trastornos mentales y abren posibilidades terapéuticas centradas en la modulación de la microbiota.

Por su parte, Misera et al 2025<sup>29</sup> aporta evidencia sólida sobre las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes hospitalizados con depresión mayor (MDD), esquizofrenia (SCZ) y controles sanos, revelando patrones microbianos específicos que podrían estar implicados en la fisiopatología de estos trastornos. Se observó que los pacientes con MDD presentaban una mayor abundancia de Anaerostipes, una bacteria productora de butirato con potencial efecto antiinflamatorio, mientras que los pacientes con SCZ mostraron un aumento de Sutterella, asociada a procesos proinflamatorios, y una disminución de Clostridium sensu stricto 1. Lo que sugiere que los perfiles microbianos podrían estar modulando rutas neuroinflamatorias y metabólicas diferenciadas según el diagnóstico, lo que refuerza la hipótesis del eje intestino-cerebro como vía relevante en la expresión clínica de los trastornos mentales.

Autor, año, país	Objetivo	Población	Muestra	Intervención
Xiang et al, 2023 China (16)	Evaluar los efectos de liraglutida y semaglutida sobre la atrofia muscular inducida por obesidad y explorar el papel del eje SIRT1 como mecanismo protector	Modelo animal: ratones C57BL/6J machos, 8 semanas de edad	36 ratones divididos en 6 grupos (Control, LIRA, SEMA, HFD, HFD+LIRA, HFD+SEMA)	Dieta alta en grasa por 18 semanas + tratamiento subcutáneo con liraglutida (400 µg/kg/día) o semaglutida (60 µg/kg/día) durante 4 semanas
Stefanakis et al, 2024 Grecia (17)	Analizar el impacto de la pérdida de peso sobre la masa libre de grasa (FFM), músculo, hueso y hematopoyesis, y discutir implicaciones para terapias emergentes que buscan preservar masa magra durante la reducción de grasa	Adultos con obesidad, incluyendo subgrupos con riesgo de sarcopenia, fragilidad y comorbilidades cardiometabólicas	Revisión narrativa basada en estudios clínicos y preclínicos (no ensayo original)	Pérdida de peso inducida por cirugía bariátrica o agonistas de receptores incretínicos (GLP-1, GIP, glucagón); discusión sobre inhibidores de activina/myostatina como estrategia complementaria
Scott et al, 2025 USA (18)	Evaluar la incidencia de deficiencias nutricionales y pérdida muscular en adultos tratados con agonistas GLP-1, y explorar el papel del acompañamiento nutricional	Adultos (18–89 años) con sobrepeso u obesidad, mayoritariamente con diabetes tipo 2	461,382 pacientes con prescripción reciente de GLP-1RA entre 2017 y 2021	Tratamiento con GLP-1RA (semaglutida, liraglutida, dulaglutida) ± metformina; análisis comparativo con cohortes sin GLP-1RA
Kanai et al, 2024 Japón (19)	Evaluar los efectos de semaglutida semanal tras gastrectomía en pacientes japoneses con obesidad y diabetes tipo 2, incluyendo métricas nutricionales y composición corporal	Adultos japoneses con diabetes tipo 2 y obesidad, tratados previamente con gastrectomía en manga laparoscópica (LSG)	29 pacientes (17 hombres, 12 mujeres; edad media: 47.2 años)	Semaglutida semanal durante 12 meses, divididos en dos grupos: dieta convencional (CD) y dieta con fórmula proteica (FD)
Sattar et al, 2025 Varios (20)	Evaluar el efecto de tirzepatida sobre la composición muscular (volumen, infiltración grasa) en personas con diabetes tipo 2	Adultos 18 años con diabetes tipo 2, BMI 25 kg/m², índice de hígado graso 60, tratados con metformina ± iSGLT2	246 participantes con resonancia válida a las 52 semanas (tirzepatida n=190, insulina degludec n=56)	Tirzepatida semanal (5, 10, 15 mg) vs insulina degludec diaria durante 52 semanas
Faria et al, 2024 USA (21)	Explorar la etiología de la pérdida de masa muscular en pérdida de peso inducida por cirugía bariátrica y agonistas GLP-1, e identificar contramedidas nutricionales y conductuales	Revisión que analiza estudios en adultos con obesidad sometidos a cirugía bariátrica o tratamiento con GLP-1	No registrados	Tratamiento farmacológico con agonistas GLP-1 (ej. semaglutida, tirzepatida). Evaluación de estrategias nutricionales (proteína, aminoácidos, suplementos) y ejercicio físico (resistencia, multicomponente).
Wilding et al, 2021 Varios (22)	Evaluar la eficacia y seguridad de semaglutida 2.4mg semanal como complemento a intervención en estilo de vida para reducir peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes	Adultos 18 años con IMC 30 o 27 con comorbilidades (sin diabetes)	1961 participantes (1306 semaglutida, 655 placebo)	Semaglutida subcutánea semanal (2.4mg) + intervención en estilo de vida durante 68 semanas vs placebo + estilo de vida
Jastreboff et al, 2022 Varios (23)	Evaluar la eficacia y seguridad de tirzepatida semanal en adultos con obesidad o sobrepeso sin diabetes	Adultos 18 años con IMC 30 o 27 con comorbilidades (sin diabetes)	2539 participantes (asignados a tirzepatida 5mg, 10mg, 15mg o placebo)	Tirzepatida subcutánea semanal durante 72 semanas + intervención en estilo de vida vs placebo + estilo de vida

Tabla 2: Características de los estudios

La investigación preliminar de **Chen et al, 2021**<sup>31</sup> sugiere que el probiótico *Lactobacillus plantarum* PS128 podría tener un efecto beneficioso sobre los síntomas depresivos en pacientes con MDD, evidenciado por la disminución significativa en las escalas HAM-D-17 y DSSS tras 8 semanas de intervención. Sin embargo, no se observaron cambios relevantes en los marcadores de inflamación ni en la composición de la microbiota intestinal, lo que limita la comprensión del mecanismo subyacente. La ausencia de grupo control, el tamaño muestral reducido y la corta duración del estudio impiden establecer conclusiones firmes, aunque los resultados abren una vía prometedora para futuras investigaciones controladas que exploren el papel de los psicobióticos en la modulación del eje intestino-cerebro.

Así mismo **Vaghef-Mehrabani et al, 2023**<sup>32</sup> su estudio aporta evidencia relevante sobre los límites de la suplementación con inulina en mujeres con obesidad y depresión. A pesar de su diseño riguroso, los resultados no mostraron efectos significativos sobre los síntomas depresivos ni sobre los biomarcadores inflamatorios o de permeabilidad intestinal. La ausencia de cambios podría explicarse por varios factores: la duración relativamente corta del estudio, la normalidad de los biomarcadores al inicio (lo que reduce el margen de mejora), y la falta de análisis directo de microbiota intestinal, clave para entender el impacto de los prebióticos. Además, el efecto Hawthorne —la mejora por el simple hecho de participar en un estudio— podría haber influido en ambos grupos. Lo que muestra que la inulina, en este contexto, no ofrece beneficios adicionales sobre una dieta hipocalórica, y refuerzan la necesidad de estudios más prolongados, con análisis microbiológicos y poblaciones con mayor disbiosis basal.

Por su parte **Schneider et al, 2023**<sup>33</sup> aporta evidencia sólida sobre el potencial de los probióticos como terapia complementaria en la depresión, especialmente en el abordaje de síntomas cognitivos. La mejora significativa en la memoria episódica verbal y la normalización de la activación hipocámpal durante tareas de memoria de trabajo sugieren que los probióticos pueden modular circuitos cerebrales alterados en el MDD. Aunque los niveles de BDNF no mostraron cambios significativos, la tendencia positiva refuerza la hipótesis de que la microbiota intestinal influye en la neuroplasticidad. La intervención corta (4 semanas) y de alta dosis logró efectos comparables a estudios con mayor duración, lo que plantea interrogantes sobre la dosis óptima y la duración necesaria para beneficios sostenidos. La ausencia de efectos en otras funciones ejecutivas podría deberse a la especificidad de los probióticos sobre dominios hipocámpales. En conjunto, los hallazgos respaldan el uso de probióticos como estrategia accesible y no estigmatizante para mejorar síntomas afectivos y cognitivos en la depresión.

Para **Godzin et al 2023**<sup>34</sup> refuerza la hipótesis de que los probióticos pueden modular procesos bioquímicos implicados en la depresión mayor. La suplementación con LP299v junto a ISRS produjo cambios significativos en metabolitos relacionados con la función mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación, como la reducción de acilcarnitinas y N-acil taurinas, y el aumento de esfingomielinas y aminoácidos

clave como D-valina. Aunque los efectos sobre los síntomas clínicos fueron sutiles, los hallazgos metabólicos sugieren una mejora en la homeostasis bioquímica, especialmente en rutas vinculadas al eje intestino-cerebro. La ausencia de análisis de microbiota limita la interpretación causal, pero el diseño robusto y el enfoque multiplataforma aportan evidencia valiosa sobre los mecanismos subyacentes.

El estudio de **Lee et al, 2021**<sup>35</sup> demuestra que el probiótico NVP-1704 puede mejorar significativamente los síntomas subclínicos de depresión, ansiedad e insomnio en adultos sanos, con efectos observables desde la cuarta semana de intervención. La reducción de IL-6 y el aumento de cepas beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* sugieren un mecanismo antiinflamatorio vinculado al eje intestino-cerebro. Aunque no se observaron cambios significativos en BDNF ni en los marcadores del eje HPA, la disminución en la proporción de *Enterobacteriaceae* frente a cepas comensales refuerza la hipótesis de que la modulación de la microbiota puede influir en la salud mental. La mejora en la calidad del sueño y la baja incidencia de efectos adversos consolidan la seguridad y tolerabilidad del tratamiento. Sin embargo, la ausencia de análisis preintervención de microbiota y el uso de análisis por protocolo limitan la generalización de los resultados. Aun así, este estudio aporta evidencia valiosa sobre el potencial de los psicobióticos como estrategia preventiva en salud mental.

En síntesis, los estudios con intervención (ya sea probiótica o prebiótica) tienden a mostrar mejoras en síntomas depresivos, ansiedad, estrés, insomnio y funciones cognitivas, mientras que los estudios observacionales refuerzan la asociación entre disbiosis intestinal y trastornos mentales. Esta evidencia sugiere que la modulación de la microbiota, tanto a través de suplementos como de dieta, podría ser una vía complementaria en el tratamiento de la salud mental, especialmente en casos de depresión mayor y condiciones comórbidas como la obesidad.

La revisión de **Liu y colaboradores (2023)**<sup>36</sup> aporta evidencia creciente sobre el papel de la microbiota intestinal en la depresión. La disbiosis se asocia con un aumento de bacterias proinflamatorias y una reducción de especies beneficiosas, lo que favorece procesos inflamatorios sistémicos y alteraciones en el eje intestino-cerebro. En este contexto, los probióticos emergen como una intervención prometedora: cepas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado efectos positivos en la modulación de neurotransmisores y en la reducción de síntomas depresivos.

Sin embargo, los resultados son heterogéneos y dependen de la cepa utilizada, la duración del tratamiento y las características de la población. La evidencia clínica aún es insuficiente para establecer recomendaciones universales, aunque los hallazgos sugieren que los probióticos podrían ser un coadyuvante en el tratamiento de la depresión, especialmente en combinación con terapias farmacológicas y dietéticas.

Así mismo, **Tian y colaboradores (2022)**<sup>37</sup> constituye una de las primeras evidencias clínicas que vincula

Uso de probióticos				Síntomas mentales			Puntaje CASPe
Autor, año, país	Cepa	Otros hallazgos	Evaluación de microbiota	Ansiedad	Depresión	Otros	
Chia-Fen Tsai et al., 2024 (Taiwán)	Enterobacter (asociada a depresión); Odoribacter (protección)	No evaluado	ADN de microbiota fecal	No evaluada directamente	Correlación positiva Enterobacter–HAMD	No evaluada directamente	7/10 (buena calidad, sin intervención longitudinal)
Misera et al., 2025 (Polonia)	Más Sutterella (proinflamatoria), menos Clostridium sensu stricto 1 (antiinflamatoria)	No evaluado	ADN de microbiota fecal	No evaluada directamente	MDD: más Anaerostipes (butirógena)	HAMD, Beck, CGI-S, PANSS	7/10 (buena calidad, sin intervención)
Zhen Ma et al., 2025 (China)	Ruminococcaceae NK4A214 (protección), Escherichia Shigella (riesgo), Butyricicoccus (riesgo), Coprococcus3 (protección)	Citoquinas: IL-18, IL-12, IL-8, FGF19, IL-10, MCP-2	Mayor abundancia de Escherichia Shigella + CCL25	No evaluado	No evaluado	Asociaciones in-muno–microbiota–psiquiatría	8/10 (excelente inferencia causal, limitada aplicabilidad clínica)
Chen et al., 2021 (Taiwán)	PS128 (dos cápsulas/día × 8 semanas)	3 × 10 <sup>10</sup> UFC/cpsula	No evaluado	No cambios específicos	↓ HAMD-17, ↓ DSSS	Sin cambios en inflamación ni permeabilidad	5/10 (piloto, baja calidad metodológica)
Vaghef-Mehrabani et al., 2023 (Irán)	Inulina (10 g/día, 8 semanas)	No evaluado	No evaluado	Mejoría sin diferencias significativas	HDRS p=0.500 (sin diferencia)	Sin cambios en BDNF, LPS, zonulina	8/10 (ECA doble ciego; sin análisis de microbiota)
Schneider et al., 2023 (Suiza)	Multicepa (Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, longum, infantis; Lactobacillus acidophilus, plantarum, paracasei, delbrueckii)	900 mil millones UFC/día, 4 semanas	Ninguno	No evaluado	Mejora afectiva significativa	Mejor memoria episódica, activación hipocampal, ↑ BDNF (no sig.)	9/10 (ECA doble ciego, neuroimagen; muestra pequeña)



Autor, año, país	Uso de probióticos			Síntomas mentales			Puntaje CASPe
	Cepa	Otros hallazgos	Evaluación de microbiota	Ansiedad	Depresión	Otros	
Godzien et al., 2025 (Polonia)	Lactobacillus plantarum 299v (10 mil millones UFC/día, 8 semanas)	Ninguno	No evaluado	Mejora afectiva y cognitiva	Mejoría emocional	Cambios metabólicos amplios (esfingomielinas, acilcarnitinas)	9/10 (ECA doble ciego; falta análisis de microbiota)
Lee et al., 2021 (Corea del Sur)	L. reuteri NK33 + B. adolescentis NK98 ( $5 \times 10^9$ UFC/da)	8 semanas	Aumento Bifidobacteriaceae, Lactobacillaceae; ↓ Enterobacteriaceae	↓ BAI a 4 semanas (p=0.014)	↓ BDI-II a 4 y 8 semanas	Mejor sueño (PSQI/ISI), ↓ IL-6	8/10 (ECA doble ciego; alta deserción)
Liu et al., 2028 (China)	L. helveticus, L. rhamnosus, B. longum, C. butyricum	Dosis variadas	↑ Faecalibacterium y Roseburia; ↓ bacterias proinflamatorias	Reducción síntomas ansiosos (consistencia variable)	Mejoría depresiva en múltiples ensayos	↑ AGCC (butirato), ↑ diversidad	Calidad moderada (revisión narrativa; CASPe limitado)
Tian et al., 2022 (China)	Bifidobacterium breve CCFM1025	Dosis estándar (4 semanas)	No evaluado	Mejoría emocional	↓ HDRS-24 y ↓ MADRS	Mejoría GI y emocional	8/10 (alta validez interna; n pequeño)
Yong et al., 2020 (Malasia)	L. rhamnosus, L. helveticus, L. casei, L. plantarum, B. longum, C. butyricum, F. prausnitzii	↑ AGCC; mejora de permeabilidad intestinal	↑ Faecalibacterium, Roseburia; ↓ Clostridium, Streptococcus	Reducción de ansiedad en algunos estudios	↓ HAMD y ↓ BDI en estudios incluidos	Mejor sueño, vida y cognición	CASPe moderado (revisión narrativa)
Nikolova et al., 2021 (Reino Unido)	Lactobacillus, Bifidobacterium	Depleción de butirato-productores; ↑ Eggerthella	Diversidad alfa/beta; análisis taxonómico	Patrones similares a depresión	Alteraciones inflamatorias consistentes	Perfiles similares en esquizofrenia/bipolaridad	8/10 (alta calidad, heterogeneidad limita conclusiones)

**Tabla 3:** Resultados de los estudios

directamente la administración de un probiótico específico con la mejoría de síntomas depresivos en pacientes con MDD. La intervención con *Bifidobacterium breve* CCFM1025 mostró efectos superiores al placebo en la reducción de puntuaciones de depresión, lo que sugiere un papel modulador del eje intestino-cerebro. Los hallazgos indican que la acción del probiótico se relaciona con la regulación del metabolismo del triptófano, un precursor clave de la serotonina, y con cambios en la composición de la microbiota intestinal. Además, la mejoría en síntomas gastrointestinales refuerza la hipótesis de que la salud intestinal influye en el bienestar emocional.

No obstante, el tamaño muestral limitado y la corta duración del ensayo restringen la generalización de los resultados. Se requieren estudios multicéntricos y con mayor número de participantes para confirmar la eficacia y seguridad de esta intervención. En conclusión, *Bifidobacterium breve* CCFM1025 emerge como un candidato prometedor en la terapia adyuvante de la depresión mayor, aportando evidencia al creciente campo de los psicobióticos.

La revisión de **Yong y colaboradores (2020)** aporta evidencia convincente sobre el papel de los probióticos en la modulación de la depresión mayor. Los mecanismos descritos incluyen la regulación del eje intestino-cerebro, la producción de neurotransmisores como serotonina y GABA, y la reducción de procesos inflamatorios sistémicos. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la disbiosis intestinal contribuye a la fisiopatología de la depresión y que los probióticos pueden actuar como psicobióticos, modulando tanto la microbiota como la respuesta neuroendocrina.

No obstante, la heterogeneidad de los estudios revisados y la ausencia de protocolos estandarizados limitan la generalización de los resultados. La evidencia clínica es prometedora, pero aún insuficiente para establecer recomendaciones definitivas los probióticos representan una estrategia innovadora y potencialmente eficaz en el tratamiento de los trastornos depresivos, aunque su aplicación clínica debe ser respaldada por investigaciones más robustas.

Según **Nikolova et al. (2021)**<sup>39</sup>, los resultados de su revisión y metaanálisis muestran que las alteraciones en la microbiota intestinal no son específicas de un solo diagnóstico psiquiátrico, sino que se presentan como un patrón transdiagnóstico. En pacientes con depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia/psicosis y ansiedad se observa una disminución consistente de bacterias productoras de butirato con propiedades antiinflamatorias, como *Faecalibacterium* y *Coprococcus*, junto con un aumento de géneros proinflamatorios como *Eggerthella*. Además, aunque se detectó una reducción en la riqueza microbiana —particularmente en bipolaridad y anorexia nerviosa— los índices de diversidad global (Shannon y Simpson) no mostraron diferencias significativas, lo que sugiere que el problema radica más en la pérdida de bacterias clave que en la diversidad total.

Esto, refuerzan la idea de que los trastornos psiquiátricos comparten mecanismos biológicos relacionados con inflama-

ción y metabolismo microbiano, más que presentar perfiles únicos de disbiosis. La evidencia apunta a que la microbiota intestinal podría funcionar como un biomarcador transdiagnóstico, útil para mejorar la precisión diagnóstica y el seguimiento terapéutico. En este sentido, señalan que la modulación del microbioma podría convertirse en una estrategia clínica con impacto transversal en múltiples trastornos, abriendo nuevas posibilidades para intervenciones basadas en la restauración del equilibrio microbiano.

## CONCLUSIÓN

Como conclusión de esta revisión sistemática, se confirma que existe una creciente y sólida evidencia científica que respalda la relación entre la microbiota intestinal y diversos trastornos mentales, especialmente la depresión, la ansiedad, el estrés y los trastornos del sueño. La disbiosis intestinal aparece como un factor relevante en la fisiopatología de estos cuadros, mediando procesos neuroinflamatorios, alteraciones en el eje intestino-cerebro y desequilibrios en neurotransmisores clave. En este contexto, los componentes dietéticos naturales —como probióticos, prebióticos e intervenciones nutricionales específicas— emergen como estrategias prometedoras para modular la microbiota intestinal y, con ello, contribuir a la prevención y tratamiento de los trastornos mentales.

Los estudios analizados muestran que tanto los psicobióticos como los prebióticos pueden mejorar síntomas depresivos, reducir marcadores inflamatorios, favorecer la producción de BDNF y mejorar la calidad del sueño y la función cognitiva. Aunque aún se requieren ensayos clínicos más amplios y estandarizados para establecer dosis, cepas y protocolos óptimos, los hallazgos actuales abren una vía terapéutica complementaria que integra salud mental y salud digestiva desde una perspectiva holística. En suma, la modulación de la microbiota intestinal mediante componentes dietéticos naturales representa una estrategia innovadora, segura y potencialmente eficaz para abordar los trastornos mentales, especialmente en poblaciones vulnerables o con resistencia a tratamientos convencionales. Esta aproximación refuerza la necesidad de considerar el eje intestino-cerebro como un blanco terapéutico legítimo en el diseño de intervenciones integrales en salud mental.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio no involucra consideraciones éticas ya que es una revisión sistemática y un metaanálisis y, por lo tanto, no requiere consentimiento informado por escrito.

## INFORMACIÓN DE FINANCIACIÓN

Este estudio no recibió financiación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

- [1] Pan KY, Kok AAL, Eikelenboom M, Horsfall M, Jorg F, Luteijn RA, Rhebergen D, van Oppen P, Giltay EJ, Pen-

- ninx B. The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: A longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:121–9. doi:10.1016/S2215-0366(20)30491-0.
- [2] Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Abu Tawileh HB, Aldebei RH, Alryalat SAS. A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. *Psychiatry Res*. 2021;299:113856. doi:10.1016/j.psychres.2021.113856.
- [3] Forssten SD, Ouwehand AC, Griffin SM, Patterson E. One giant leap from mouse to man: The microbiota-gut-brain axis in mood disorders and translational challenges moving towards human clinical trials. *Nutrients*. 2022;14:568. doi:10.3390/nu14030568.
- [4] Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet*. 2007;370:841–50. doi:10.1016/S0140-6736(07)61414-7.
- [5] GBD. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [6] Godos J, Currenti W, Angelino D, Mena P, Castellano S, Caraci F, Galvano F, Del Rio D, Ferri R, Grosso G. Diet and mental health: Review of the recent updates on molecular mechanisms. *Antioxidants*. 2020;9:346. doi:10.3390/antiox9040346.
- [7] Kennedy PJ, Murphy AB, Cryan JF, Ross PR, Dinan TG, Stanton C. Microbiome in brain function and mental health. *Trends Food Sci Technol*. 2016;57:289–301. doi:10.1016/j.tifs.2016.05.001.
- [8] Bhatia NY, Jalgaonkar MP, Hargude AB, Sherje AP, Oza MJ, Doshi GM. Gut-brain axis and neurological disorders-how microbiomes affect our mental health. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023;22:1008–30. doi:10.2174/1871527321666220822172039.
- [9] Asher GN, Gerkin J, Gaynes BN. Complementary therapies for mental health disorders. *Med Clin North Am*. 2017;101:847–64. doi:10.1016/j.mcna.2017.04.004.
- [10] Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 2008;7:2. doi:10.1186/1475-2891-7-2.
- [11] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016;352(6285):565–9. doi:10.1126/science.aad3369.
- [12] McEwen BJ, Fenasse R. Probiotics and depression: The link between the microbiome-gut-brain axis and digestive and mental health. *J Aust Tradit Med Soc*. 2019;25:132.
- [13] Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev*. 2015;73(Suppl 1):32–40. doi:10.1093/nutrit/nuv039.
- [14] Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: A review. *Altern Med Rev*. 2004;9:180–97.
- [15] Ho P, Ross DA. More than a gut feeling: The implications of the gut microbiota in psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2017;81:e35–7. doi:10.1016/j.biopsych.2016.12.018.
- [16] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220–30. doi:10.1038/nature11550.
- [17] Vlainic JV, Suran J, Vlainic T, Vukorep AL. Probiotics as an adjuvant therapy in major depressive disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:952–8. doi:10.2174/1570159X14666160526120928.
- [18] Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, Schiweck C, Kurilshikov A, Joossens M, Wijmenga C, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623–32. doi:10.1038/s41564-018-0337-.
- [19] Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, Sinha T, Klaassen MAY, Bolte LA, Andreu-Sánchez S, Chen L, Collij V, Hu S, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature*. 2022;604(7907):732–9. doi:10.1038/s41586-022-04567-7.
- [20] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol*. 2020;11:25. doi:10.3389/fendo.2020.00025.
- [21] Pferschy-Wenzig EM, Pausan MR, Ardjomand-Woelkart K, Röck S, Ammar RM, Kelber O, Moissl-Eichinger C, Bauer R. Medicinal plants and their impact on the gut microbiome in mental health: A systematic review. *Nutrients*. 2022;14:2111. doi:10.3390/nu14102111.
- [22] Mörtl S, Wagner-Skacel J, Lahousen T, Lackner SJ, Holasek SJ, Bengesser SA, Painold A, Holl AK, Reininghaus E. The role of nutrition and the gut-brain axis in psychiatry: A review of the literature. *Neuropsychobiology*. 2020;79:80–8. doi:10.1159/000492834.
- [23] David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559–63. doi:10.1038/nature12820.
- [24] McEwen BJ. The influence of diet and nutrients on platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:214–26. doi:10.1055/s-0034-1365839.
- [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] Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP checklists: Making sense of evidence [Internet]. Oxford: CASP UK; 2018 [cited 2025 Aug 21]. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
- [27] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

- [28] Tsai CF, Chuang CH, Tu PC, Chang WC, Wang YP, Liu PY, Wu PS, Lin CY, Lu CL. Interaction of the gut microbiota and brain functional connectivity in late-life depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2024;49(5):E289–300. doi:10.1503/jpn.240050.
- [29] Misera A, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, Liśkiewicz P, Podsiadło K, Misiak B, et al. Comparative analysis of gut microbiota in major depressive disorder and schizophrenia during hospitalisation – the case-control, post hoc study. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2025 Jan;171:107208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107208>
- [30] Ma Z, Zhao H, Zhao M, Zhang J, Qu N. Gut microbiotas, inflammatory factors, and mental-behavioral disorders: A mendelian randomization study. *J Affect Disord* [Internet]. 2024 Nov 19;371:113–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.11.049>
- [31] Chen HM, Kuo PH, Hsu CY, Chiu YH, Liu YW, Lu ML, Chen CH. Psychophysiological effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: A preliminary 8-week open trial. *Nutrients*. 2021;13(11):3731. doi:10.3390/nu13113731
- [32] Vaghef-Mehrabani E, Harouni R, Behrooz M, Ranjbar F, Asghari-Jafarabadi M, Ebrahimi-Mameghani M. Effects of inulin supplementation on inflammatory biomarkers and clinical symptoms of women with obesity and depression on a calorie-restricted diet: A randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2023;129(11):1897–907. doi:10.1017/S000711452200232X
- [33] Schneider E, Doll JPK, Schweinfurth N, Kettelhack C, Schaub AC, Yamanbaeva G, et al. Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Psychiatry Neurosci*. 2023 Jan 18;48(1):E23–33. doi:10.1503/jpn.220117
- [34] Godzien J, Kalaska B, Rudzki L, Barbas-Bernardos C, Swieton J, Lopez-Gonzalez A, Ostrowska L, Szulc A, Waszkiewicz N, Ciborowski M, García A, Kretowski A, Barbas C, Pawlak D. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation in patients with major depression in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: A metabolomics study. *J Affect Disord* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 23];368. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.058>
- [35] Lee HJ, Hong JK, Kim JK, Kim DH, Jang SW, Han SW, Yoon IY. Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021;13(8):2660. doi:10.3390/nu13082660
- [36] Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*. 2023 Mar;90:104527. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104527. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10051028/>
- [37] Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, Zhao J, Zhang H, Qian L, Wang Q, et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain Behav Immun*. 2022 Feb;100:233–41. doi:10.1016/j.bbi.2021.11.023.
- [38] Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci*. 2020 Jan 14;13:1361. doi:10.3389/fnins.2019.01361. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6971226/>
- [39] Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1363–72. doi:10.1001