



Universidad de Los Andes

Facultad de Medicina

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes



Especialización en Nutrición Clínica

**EFFECTO DE LA INGESTA DE PROBIÓTICOS EN LOS PACIENTES CON  
SÍNTOMAS DEPRESIVOS.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Autora: Lcda. Susana Maribel Galarraga Contreras

Tutora: Esp. Iraima D'Jesús

Cotutor: Esp. Luis Rengel

Mérida, abril 2024

C.C. RECONOCIMIENTO-NO COMPARTIR

**EFFECTO DE LA INGESTA DE PROBIÓTICOS EN LOS PACIENTES CON  
SÍNTOMAS DEPRESIVOS.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Trabajo especial de grado presentado por la Licenciada **Susana Maribel Galarraga Contreras CI 24.037.333** ante el Consejo de la facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, como credencial de mérito para la obtención del grado de Especialista en  
Nutrición Clínica

**Autor:**

Lcda.: Susana Maribel Galarraga Contreras

Licenciada en Nutrición y Dietética

Resi Especialización en Nutrición Clínica

**Tutor:**

Lcda: Iraima D'Jesus Avila

Licenciada en Nutrición y Dietética

Especialista en Nutrición Clínica

Prof: Titular a tiempo completo de la Escuela de Nutrición y Dietética

Prof. Jefa de la unidad – Nutrición Clínica: Escuela de Nutrición y Dietética

Coordinadora académica: Postgrado de Nutrición Clínica.

Especialista adjunta al servicio de Nutrición y Dietética Hospital Sor Juana Inés de La cruz

**Cotutor:**

Dr. Luis Rengel

Médico cirujano

Especialista en Psiquiatría

## Índice

<b>RESUMEN</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>iii</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Objetivo General</b> .....	<b>8</b>
<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>8</b>
<b>Marco metodológico</b> .....	<b>21</b>
<b>Tipo y diseño de investigación</b> .....	<b>21</b>
<b>Población y muestra</b> .....	<b>22</b>
<b>Criterios de inclusión</b> .....	<b>22</b>
<b>Criterios de exclusión</b> .....	<b>23</b>
<b>Técnica y procedimiento de recolección de los datos</b> .....	<b>24</b>
<b>Procesamiento y análisis de los datos</b> .....	<b>27</b>
<b>Sistema de variables</b> .....	<b>28</b>
Variables Independientes.....	28
Variable Dependiente .....	28
Variable Interviniente .....	28
<b>Resultados</b> .....	<b>29</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>51</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>67</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>68</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>80</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>Contenido</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Diagnóstico Nutricional, Masa Muscular y Reservas Calóricas Según el Género de los Pacientes con Síntomas Depresivos	<b>31</b>
<b>Tabla 2.</b> Presencia de factores dietéticos por semana, síntomas clínicos gastrointestinal y factores ambientales, que influyen en la microbiota intestinal en pacientes con síntomas depresivos previo a suplementación con probióticos o placebo	<b>32</b>
<b>Tabla 3.</b> Síntomas depresivos antes y después del tratamiento con Probióticos y Placebo	<b>35</b>
<b>Tabla 4.</b> Síntomas depresivos al momento de la consulta, antes y después del tratamiento con Probióticos.	<b>36</b>
<b>Tabla 5.</b> Síntomas depresivos al momento de la consulta, antes y después del tratamiento con Placebo.	<b>37</b>
<b>Tabla 6.</b> Efectos de la ingesta de Probiótico y Placebo en los Factores Dietéticos y los síntomas depresivos según escala PHQ-9, posterior al tratamiento.	<b>38</b>
<b>Tabla 7.</b> Efectos de la ingesta de Probiótico y Placebo en los síntomas clínicos gastrointestinales y síntomas depresivos según la escala PHQ-9, posterior al tratamiento.	<b>44</b>
<b>Tabla 8.</b> Efectos de la ingesta de Probióticos y Placebo en los Factores Ambientales y los síntomas depresivos de acuerdo a la escala PHQ-9, posterior al tratamiento.	<b>48</b>

República Bolivariana de Venezuela  
Facultad de Medicina  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
Especialización en Nutrición Clínica

## **EFFECTO DE LA INGESTA DE PROBIÓTICOS EN LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS DEPRESIVOS.**

Autor: Susana M. Galarraga C.

Tutor: Esp. Iraima D'Jesús.

Cotutor: Esp. Luis Rengel

### **RESUMEN**

El uso de probióticos como tratamiento para mejorar síntomas depresivos y la relación entre la severidad de estos con la existencia de disbiosis es un tema de relevancia actual. El objetivo fue determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría (UPAP) del IAHULA. Un estudio observacional de cohorte prospectivo concurrente y cuasi-experimental. Población: 13 pacientes con síntomas depresivos moderados/severos, de la consulta externa de UPAP, IAHULA durante julio-diciembre de 2023. Para la recolección de los datos se realizó 2 encuestas y 1 ficha. Se procesó en el programa Statistics Package for Social Sciences (SPSS) de IBM versión 20.0, realizando tablas de frecuencia y prueba inferencial no paramétrica: T-Wilcoxon, así como el método de Spearman para establecer correlación entre las variables. Se obtuvo que el 46,2% de los pacientes tienen diagnóstico nutricional normal. El 53,8% consume alimentos procesados 1-2 veces/semana, con población con baja ingesta de vegetales crudos y alimentos ricos en fibra. Previa suplementación, el 61,5% presentó distensión abdominal, con mejoría total posterior a probiótico/placebo. Se evidencia diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.018$ ) entre la mejora de los síntomas depresivos presentes en los pacientes antes y después de tratamiento con probiótico y asociación lineal entre el tratamiento de agua para consumo y la modificación de los síntomas depresivos posterior al tratamiento con placebo ( $p=0.015$ ). concluyendo que el tratamiento con probióticos favorece a la mejora de síntomas depresivos, sin presencia de efectos significativos en los síntomas gastrointestinales sugestivos de disbiosis intestinal.

**Palabras clave:** Síntomas depresivos, depresión, disbiosis intestinal, probioticos, placebo.

República Bolivariana de Venezuela  
Facultad de Medicina  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
Especialización en Nutrición Clínica

## **Efecto de la ingesta de probióticos en los pacientes con síntomas depresivos**

Autor: Susana M. Galarraga C.

Tutor: Lic. Esp. Iraima D'Jesús.

Cotutor: Prof. Dr. Esp. Luis Rengel

### **ABSTRACT**

The use of probiotics as a treatment to improve depressive symptoms and the relationship between their severity and the existence of dysbiosis is a topic of current relevance. The objective was to determine the effects of probiotic intake in patients with depressive symptoms in the Psychiatry Teaching Unit (UPAP) of the IAHULA. A quasi-experimental concurrent prospective cohort observational study. Population: 13 patients with moderate/severe depressive symptoms, from the outpatient clinic of UPAP, IAHULA during July-December 2023. To collect the data, 2 surveys and 1 form were carried out. It was processed in the Statistics Package for Social Sciences (SPSS) program of IBM version 20.0, performing frequency tables and non-parametric inferential test: T-Wilcoxon, as well as the Spearman method to establish correlation between the variables. It was found that 46.2% of the patients have a normal nutritional diagnosis. 53.8% consume processed foods 1-2 times/week, with a population with low intake of raw vegetables and foods rich in fiber. After supplementation, 61.5% presented abdominal distention, with total improvement after probiotic/placebo. A statistically significant difference ( $p=0.018$ ) is evident between the improvement of depressive symptoms present in patients before and after treatment with probiotics and a linear association between water treatment for consumption and the modification of depressive symptoms after treatment with placebo. ( $p=0.015$ ). concluding that treatment with probiotics favors the improvement of depressive symptoms, without the presence of significant effects on gastrointestinal symptoms suggestive of intestinal dysbiosis.

**Keywords:** Depressive symptoms, depression, intestinal dysbiosis, probiotics, placebo

## Agradecimientos

Primeramente, debo agradecer a mi familia, la familia Galarraga-Contreras por este logro académico, a mi mamá, mi papá, y mis dos hermanas, quienes me apoyaron en cada paso de este camino sin dudar en ningún momento. Seguidamente, agradezco a la especialista Lcda. Iraima D' Jesus, quien fuera mi guía en todos los aspectos de este proyecto, al especialista Dr. Luis Rengel por orientarme en el área más desconocida para mi persona como autor de esta investigación, el paciente psiquiátrico y que criterios debía cumplir para llevar a cabo el estudio. Agradezco a el Servicio de psiquiatría del IAHULA, especialistas y residentes por abrirme las puertas tan abierta y positivamente, ayudándome a identificar a los sujetos de estudio que formaron parte de este proceso. Adicionalmente, agradezco a los especialistas del Servicio de Nutrición y Dietética del IAHULA, Lcdo. José Ángel Vargas, quien me brindo apoyo y enseñanzas indispensables en el área metodológica para el desarrollo de los instrumentos de recolección de datos del presente estudio, así como apoyo moral y académico en conjunto con la Lcda. Verónica Martínez y Lcda. María Esmeralda Arana, a quienes doy las gracias ya que representaron un pilar importante de aprendizaje ayuda y comprensión. Agradezco a la Prof. Janeth Mora, quien me ayudo a aclarar mis dudas con respecto a la manera de plasmar adecuadamente los resultados estadísticos de este estudio. Finalmente, agradezco enormemente a mis compañeras del Postgrado de Nutrición Clínica, Lcda. Laura Carrasco, Esp. Roxana Sánchez y Esp. Yennifer Araque y a la Dra. María Adarme por estar presentes incondicionalmente y apoyarme en todos los momentos tanto buenos como difíciles de este viaje lleno de conocimientos que decidí emprender.

## Introducción

El tracto gastrointestinal (TGI) humano alberga una inmensa colección de microorganismos denominado microbiota intestinal. Este consiste predominantemente en bacterias, pero también incluye virus, protozoos, hongos y arqueas<sup>1</sup>. Así mismo, se debe entender el concepto de microbiota a aquello que describe a todos los microorganismos vivos que se encuentran ubicados en un entorno definido, como la microbiota oral e intestinal.<sup>2</sup> Adicionalmente, esta microbiota se ha descrito formando parte de un sistema complejo, el cual se conoce como el “eje microbioma- intestino- cerebro”. Este se define como una vía de comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso entérico, el tracto gastrointestinal y la microbiota intestinal (MI), intervenida por productos de las bacterias que actúan a nivel sistémico y por mecanismos tanto endocrinos como neuronales<sup>3,4</sup>.

No obstante, se debe destacar no solamente al “eje microbiota – intestino – cerebro”, sino también al sistema nervioso entérico como parte crucial de la regulación del organismo. Puesto que el sistema nervioso entérico (SNE) se encarga del funcionamiento básico gastrointestinal (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo entre otros) bajo el control del nervio vago. Se ha descrito que existe una asociación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo, el colon irritable entre otras patologías, esto es debido a que en las mismas existe disbiosis intestinal; que se correlaciona con cambios en la motilidad intestinal y en sus secreciones lo cual produce hipersensibilidad visceral. Desde el punto de vista de salud mental, dichas circunstancias también alteran las

células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que podría traducirse en diferentes manifestaciones psiquiátricas<sup>5</sup>.

En los últimos años, la microbiota intestinal (MI) y su impacto sobre el estado mental en diversas patologías psiquiátricas ha sido un tema de particular interés, ya que la MI ha sido adjudicada con un papel relevante en salud mental, especialmente respecto a la modulación de respuestas conductuales y emocionales. Más aun, la disbiosis intestinal (perturbación de la estructura normal de la microbiota intestinal) se ha asociado a trastornos psiquiátricos tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia entre otros, los cuales han sido asociados con alteraciones gastrointestinales.<sup>6,7</sup>

Desde el punto de vista de tratamiento, el uso de probióticos, es decir, aquellos microorganismos vivos que tienen un efecto beneficioso en la salud al presentar efectos cuantitativos y cualitativos en el intestino microflora y/o modificación del sistema inmune<sup>8</sup>, se ha propuesto como parte del manejo del paciente con perturbación de la misma, planteándose como un suplemento alternativo que complementa las demás líneas de tratamiento médico – nutricional que era indicado para tratar el desequilibrio de la flora intestinal en años previos y posiblemente mejorar síntomas depresivos. Esto se debe a que los estados de disbiosis e inflamación en el SNC se han relacionado como causas potenciales de enfermedades mentales y algunos estudios han demostrado que los probióticos mitigan eficazmente la ansiedad y síntomas depresivos, no obstante, aún se mantiene una amplia área para realizar futuras investigaciones sobre el tema<sup>7</sup>.

Sin embargo, es relevante resaltar que, aunque algunas cepas probióticas comunes, como *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia* spp., *Clostridium* spp. y *Enterococcus* spp. se han utilizado para tratar depresión en estudios clínicos y en animales,

usándose únicamente o en combinación con otros psicobióticos potenciales, estos efectos benéficos son cepa específicos. En el caso de los lactobacillus, los cuales son bastones anaerobios gram positivos que crecen mejor en condiciones microaerobicas, las cepas probioticas L. rhamnosus, L. Casei y L. Plantarum ejercen varios beneficios para el huésped, incluida la atenuación de la ansiedad y mejora cognitiva. Destacando L. rhamnosus como la cepa con propiedades psicoactivas demostradas en animales (ratones), pudiendo cambiar los niveles de neurotransmisores en sus cerebros lo cual redujo su ansiedad y los comportamientos depresivos inducidos por el estrés<sup>9</sup>.

Mientras, otra cepa que se discute por sus efectos en síntomas depresivos correspondería a Bifidobacterium, el cual constituye a un género de grampositivos, inmóviles, en forma de bastón, que son estrictamente anaeróbicas. Varios estudios ya han identificado su habilidad de alterar el funcionamiento del cerebro y del SNC, lo cual lleva a alteraciones de comportamiento tanto en humanos como en animales y han demostrado mejoras significativas en estados de depresión, así como en el bienestar luego de suplementar bifidobacterium spp. durante 8 semanas<sup>9</sup>.

La presente investigación se enfocó en identificar y describir posibles efectos de los probióticos en los síntomas sugerentes de alteración de la microbiota (disbiosis) del paciente con presencia de síntomas depresivos, entendiendo a la depresión como una condición cuyo episodio depresivo se caracteriza por síntomas como tristeza, irritabilidad o sensación de vacío o una pérdida del interés en actividad durante la mayor parte del día, casi todos los días durante un periodo de tiempo de 2 semanas<sup>10</sup>. Así como, los posibles cambios positivos en su sintomatología vinculados a la suplementación con dichos probióticos. Motivado a que,

aún se continúan estudiando los efectos de la homeostasis entre el SNC y la MI puede generar, además de explicar cuáles son los mecanismos para definir su impacto en la salud.

En este sentido, se enfatizó describir los efectos que tuvo su suplementación sobre la variación en la intensidad de los síntomas depresivos de los pacientes, siendo síntomas nucleares de la depresión la tristeza patológica y la pérdida del interés o de la capacidad de obtener placer (anhedonia). Suelen aparecer agrupaciones de síntomas de distintas esferas psicológicas: de los afectos, de la cognitivo y conductual, y de la somática<sup>11</sup>; tomando también en cuenta síntomas gastrointestinales sugerentes de disbiosis intestinal.

Usando como probióticos de estudio aquellos que se han asociado con mejoría en los síntomas de pacientes deprimidos, como las cepas de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Helveticus*, *Bifidum bacterium*, entre otros<sup>9</sup>. Cabe destacar que para la presente investigación se consideraron estudios realizados tanto en humanos como en animales debido a que el efecto de probióticos en síntomas depresivos es un tema relativamente novedoso, que se ha estudiado en ambas poblaciones, sin embargo, estudios cepa específicos con resultados prometedores se encontraron en mayor medida en sujetos animales.

## CAPITULO I

### El problema

#### **Planteamiento del problema**

La prevalencia de disbiosis intestinal en la población, tanto a nivel mundial como a nivel nacional, es una estadística difícil de determinar, motivado a que esta es una condición que se asocia con diversas patologías, entre las que se mencionan enfermedades inflamatorias intestinales tanto colitis ulcerosa, como enfermedad de Crohn, diabetes tipo II, obesidad, Inmunosenescencia, enfermedades atópicas, desnutrición calórica, autismo entre otras<sup>7,8</sup>.

En contraste, el trastorno de depresión presenta una prevalencia mundial, establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 3,8%, incluyendo 5,7% de los adultos de más de 60 años, existiendo a escala mundial aproximadamente 280 millones de personas con depresión<sup>12</sup>. Aunque podrían verse anteriormente como dos condiciones independientes, actualmente existe evidencia sobre la asociación entre la disbiosis intestinal y la depresión, con estudios realizados enfocados en la conexión que existe entre esta alteración o desequilibrio de la microbiota con la posible aparición de depresión a largo plazo<sup>9,13</sup>.

Chung, Kostev y Tanislav<sup>13</sup> realizaron un estudio donde se evidenció que existe una relación significativa entre la presencia de disbiosis intestinal y la incidencia de padecer depresión, cuya asociación fue ligeramente más fuerte en los hombres que en mujeres y fue más pronunciado en el grupo de edad >60 años, encontrándose que, dentro de los cinco años de la fecha índice, el 20,5% de los pacientes con disbiosis y el 5,5% de las personas sin disbiosis habían sido diagnosticados con depresión.

En otro orden de ideas, una propuesta para el tratamiento médico – farmacológico de los pacientes con depresión que ha llamado la atención es la suplementación con probióticos, con el objetivo de ayudar a regular la microbiota intestinal de estos pacientes y de esa forma aminorar los síntomas de los episodios depresivos, varios estudios sugieren que hay efectos positivos en pacientes con depresión al iniciar y mantener tratamiento de suplementación con probióticos, incluyendo disminución de síntomas depresivos y disminución de frecuencia de los episodios<sup>14,15</sup>.

Sin embargo, a pesar de la relación planteada anteriormente, cabe destacar que a nivel nacional y regional no se encontraron estudios, investigaciones y/o artículos que exploren los efectos de la suplementación con probióticos en pacientes con síntomas depresivos. Razón por la cual se determinó los efectos del consumo de probióticos en estos pacientes con para el presente estudio.

Por lo tanto, se plantea la siguiente interrogante ¿Existe algún efecto con la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos que asisten a la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA)?

### **Justificación**

De acuerdo a la definición establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador<sup>16</sup>.

La relevancia de esta investigación radica en la búsqueda de una alternativa que acompañe al tratamiento médico tradicional en pro de la mejora del paciente desde el punto de vista emocional y clínico (refiriéndose a su potencial de los probióticos para la mejora de síntomas gastrointestinales producto de la alteración de la microbiota), enfocándonos en un elemento que ha demostrado tener un rol determinante en el mantenimiento de la salud de la MI, la cual se encuentra estrechamente relacionada con el bienestar mental.

Desafortunadamente, este tipo de estudio, destinado a determinar los efectos del uso de probióticos en los pacientes con depresión, es un enfoque que no ha sido abordado en Venezuela, por lo que no existe información o evidencia en este país de que la suplementación con estos microorganismos presente efectos sobre los síntomas depresivos que presentan pacientes en áreas de unidad psiquiátrica.

No obstante, se consideró importante comprobar si el uso de probióticos representa un suplemento beneficioso para el paciente con síntomas depresivos que ayude a mejorar los síntomas característicos relacionados con el desequilibrio de la flora intestinal (diarrea, estreñimiento, distensión abdominal...), e incluso los síntomas anímicos asociados a la depresión, especialmente en un país donde el consumo de probióticos en paciente con enfermedades mentales no es una práctica común, basado en estudios y trabajos que muestran el potencial de esta alternativa de tratamiento farmacológico, que en otras partes del mundo ha sido recibida positivamente, con resultados favorecedores para los pacientes.

## **Objetivos de la investigación**

General:

Determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del IAHULA.

Específicos:

Evaluar el diagnóstico nutricional de los pacientes con síntomas depresivos.

Describir los factores dietéticos, clínicos y ambientales que influyen en la microbiota intestinal de los sujetos en estudio.

Identificar la presencia e intensidad de los síntomas depresivos presentados por los pacientes al momento de asistir a la consulta.

Comparar los efectos con la ingesta de probióticos en contraste con placebo sobre la presencia de síntomas depresivos, factores dietéticos, síntomas clínicos gastrointestinales y factores ambientales posterior a tratamiento.

## Capítulo II

### Bases teóricas

#### Antecedentes de la investigación

Se han realizado diversos estudios que engloban el consumo de probióticos y su impacto en los pacientes con trastorno depresivo, por el interés que este tema ha despertado en la comunidad científica en la actualidad.

Entre los que destaca el trabajo desarrollado por Chahwan et al<sup>14</sup>, titulado “Sentimientos viscerales: un ensayo aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo de probióticos para los síntomas depresivos”, cuyo objetivo fue determinar el efecto del consumo de suplementos probióticos que incluían las cepas *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 and *Lactococcus lactis* W58 (Winclove's Ecologic® Barrier); en los síntomas depresivos en una muestra de participantes con depresión leve a severa. En este estudio, 71 participantes fueron asignados aleatoriamente a probióticos o placebo, que se consumieron diariamente durante ocho semanas. Medidas previas y posteriores a la intervención de los síntomas y marcadores de vulnerabilidad de la depresión, así como una comparación de la composición de la microbiota intestinal, donde los resultados mostraron que todos los participantes del estudio presentaron una mejoría en los síntomas. Adicionalmente, los participantes en el grupo de probióticos demostraron una reducción significativamente mayor en la reactividad cognitiva en comparación con el grupo placebo, particularmente en el subgrupo leve /moderado. No obstante, en este estudio, los probióticos no alteraron significativamente la microbiota de las

personas deprimidas. Sin embargo, se encontró una correlación significativa entre el microorganismo prevalente en la microbiota intestinal *Ruminococcus gnavus* y una métrica de depresión.

Seguidamente, se describe la investigación realizada por Akkasheh et al<sup>15</sup>, titulada “Respuesta clínica y metabólica a la administración de probióticos en pacientes con trastorno depresivo mayor: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”, donde el objetivo fue determinar los efectos de la ingesta de probióticos sobre los síntomas de depresión y el estado metabólico en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), siendo un estudio de modalidad doble ciego el cual incluyó a 40 pacientes con un diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) según los criterios del DSM-IV y cuya edad oscilaba entre los 20 y los 55 años. Utilizando la suplementación con cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum* por un periodo de 8 semanas, se concluyó que la administración de probióticos tuvo efectos beneficiosos sobre el inventario de depresión de Beck, la insulina, la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina, las concentraciones de hs-CRP y las concentraciones de glutatión.

De igual manera, se puede destacar el estudio de Wallace y Roumen<sup>17</sup>, “La eficacia, seguridad y tolerabilidad de los probióticos en la depresión: resultados clínicos de un estudio piloto abierto” compuesto por 10 participantes con depresión los cuales consumieron 1 vez al día un suplemento bajo formulación probiótica que contenía: *Lactobacillus helveticus* R0052 (90%) y *Bifidobacterium longum* R0175 (10%) a una dosis de  $3 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias (UFC) por sobre, durante 8 semanas. No obstante, Los datos clínicos se recogieron durante las visitas al sitio de estudio al inicio del estudio, la semana 4 y la semana 8. Los pacientes presentaron una reducción significativa en las puntuaciones medias

de la escala de MADRS, que mide la severidad de los síntomas depresivos, durante el tiempo del estudio; además, se reveló una disminución significativa de dicho puntaje ( $p < 0,001$ ) desde el inicio ( $24,9 \pm 3,4$ ) hasta semana 4. Los hallazgos de este estudio sugieren papel de los probióticos en el alivio de los síntomas depresivos en pacientes moderadamente deprimidos clínicamente, sin tratamiento previo.

Posteriormente, se destaca el trabajo realizado por Ghorbani et al<sup>18</sup>, donde se estudió los efectos de suplementación con probióticos en una muestra de 40 pacientes con edades comprendidas entre 18 – 55 años y con diagnóstico de trastorno depresivo moderado durante 6 semanas, utilizando probiótico con las siguientes cepas: *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, facilitando una dosis de 2 capsulas/día, conteniendo 1 capsula 500 mg de probióticos. En este estudio se concluyó que la depresión en los pacientes fue menor en las condiciones de consumo de probióticos que en las de placebo al final del tratamiento.

### **Marco conceptual**

- **Microbiota:** se refiere a todos los microorganismos vivos que se encuentran ubicados en un entorno definido, como la microbiota oral e intestinal<sup>2</sup>.
- **Disbiosis intestinal:** Alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios<sup>19</sup>.
- **Probióticos:** Se define como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador<sup>16</sup>.

- **Prebiótico:** Un prebiótico es un componente no digerible que afecta beneficiosamente al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias colónicas, mejorando así la salud del anfitrión<sup>20</sup>.
- **Simbiótico:** el término simbiótico se utiliza para productos que contienen tanto probióticos como prebióticos, y que aprovechan la adición de bacterias beneficiosas, así como el fomento del crecimiento bacteriano beneficioso<sup>20</sup>.
- **Alimentos ricos en probióticos:** se pueden encontrar en productos lácteos fermentados como yogur, kéfir, bebidas lácteas y quesos, a los que se ha agregado cultivos vivos y conocidos, en verduras como el kimchi y el chucrut<sup>20</sup>.
- **Alimentos ricos en prebióticos:** entre los que se puede encontrar por ej. Ajo, cebollas, puerros, plátanos, cebada, avena, semillas de lino, salvado de trigo, alcachofas, bayas, frijoles negros, garbanzos, legumbres lentejas, mangos, guisantes, peras, tomates, cereales integrales entre otros<sup>20</sup>.
- **Síntomas depresivos:** desglosados en 1) síntomas afectivos: Tristeza patológica o humor depresivo. Tiene cualidad negativa, y se expresa como pena, vacío, desesperación, y en casos extremos como falta de sentimientos. Adicionalmente, dificultad para obtener recompensa grata de aquello que resultaba placentero, miedo intenso e injustificado a que ocurra algo malo y temible, obliga a un continuo estado de alerta, desasosiego, irritabilidad, malhumor, angustia, ansiedad y apatía entre otros. 2) Síntomas cognitivos: Curso lento, indeciso y monótono, con dificultad para concentrarse y discurrir. Aparecen ideas negativas de ruina, inutilidad, pesimismo o culpa que conducen a la desesperación. Asimismo, pueden existir alteraciones cognoscitivas, se presentan como desorientación, alteraciones de memoria, de la

capacidad de aprendizaje. 3) Síntomas somáticos: La suma de síntomas somáticos y la gravedad de los mismos están relacionadas con la gravedad de la depresión. Pueden ser Astenia, cefaleas atípicas, pérdida de peso, trastornos digestivos (dispepsia, estreñimiento, pérdida de apetito etc.), trastornos cardíacos (dolor precordial, taquicardia), de lalibido, del equilibrio, o alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnía). 4) síntomas conductuales: alteración en la marcha, lenguaje (lento, de pobre iniciativa, mutismo) o disminución del rendimiento, tendencia a aislarse, al llanto, son otros síntomas que se ven en la depresión, así como puede estar relacionada a conductas agresivas, violentas o de histeria y en algunos casos en lugar de inhibición hay agitación psicomotora<sup>11</sup>.

- **Placebo:** Existen diversos conceptos de placebo, pueden describirse como las sustancias y las intervenciones se consideran placebos cuando conducen a un resultado benéfico después de la administración o aplicación, aunque sus ingredientes activos carecen de este potencial<sup>21</sup>. O, por otra parte, definirse como una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene efectos específicos para la condición en que está siendo aplicada. Es un procedimiento que no tiene efectos fisiológicos ni bioquímicos sobre la enfermedad o condición en estudio<sup>22</sup>.

**Síntomas clínicos:** Cualquier evidencia objetiva de enfermedad o condición de un paciente, basada en la observación clínica<sup>23</sup>. Aclarando que en el presente estudio se énfasis en los síntomas clínicos gastrointestinales característicos de disbiosis intestinal, siendo: dolor abdominal, distensión abdominal, presencia de gases/flatulencias, estreñimiento.

- **Factores ambientales de la salud:** Incluye todos aquellos factores relacionados con la salud que son externos al cuerpo humano y sobre los cuales la persona tiene poco o ningún

control. Los individuos, por si solos, no pueden garantizar la inocuidad ni la pureza de los alimentos, los cosméticos, dispositivos o abastecimiento de agua, por ejemplo<sup>24</sup>.

- **Factores de estilo de vida:** El componente estilo de vida representa el conjunto de decisiones que toma el individuo con respecto a su propia salud y sobre las cuales ejerce cierto grado de control. Desde el punto de vista de la salud, las malas decisiones y los hábitos personales perjudiciales conllevan riesgos que se originan en el propio individuo. Cuando esos riesgos tienen como consecuencia la enfermedad o la muerte, se puede afirmar que el estilo de vida de la víctima contribuyó a ello<sup>24</sup>.

- **Frecuencia de consumo:** Esta encuesta, conocida también con las siglas FFQ (acrónimo del inglés Food Frequency Questionnaire) se caracteriza porque su estructura considera a una lista de alimentos o con grupos de alimentos la frecuencia de su consumo y el tamaño de las porciones o medidas caseras de alimentos ingeridos en un día, semana o mes<sup>25</sup>.

### **Factores que modifican la composición de la microbiota intestinal**

El mantenimiento de la barrera epitelial intestinal se basa en una estrecha unión entre sus células para mantener su integridad, separando lo externo (la microbiota intestinal) y del ambiente interno, que incluye: el intestino inmune y sistema nervioso<sup>26</sup>. Asimismo, La composición de la microbiota intestinal es regulada por factores que pueden ser extrínsecos, siendo estos la dieta, el estilo de vida (alimentación, ejercicio, hábitos tóxicos) y la exposición temprana a la microbiota; e intrínsecos a resaltar, como antecedentes genéticos, metabolismo y actividad del sistema hormonal e inmunológico del huésped<sup>19,26</sup>. Además de estos, otros factores como la presencia de hermanos mayores, mascotas o el ambiente rural o urbano, el

consumo de antibióticos, el sistema sanitario que les atiende (utilización de servicios, eficacia, eficiencia) también influyen<sup>16</sup>.

En un orden de ideas, los factores dietéticos, que abarcan el tipo de alimentos que consumimos influye en las características y composición general de la microbiota al promover o no la presencia de ciertos tipos de bacterias específicos, esto dado porque “la abundancia o escasez de alimento determinará la presencia o no de especies bacterianas que se reproducen bien cuando hay disponibilidad ilimitada de alimentos, o de especies más eficientes cuando los nutrientes son escasos”<sup>19</sup>.

En otro orden de ideas, la exposición temprana a la microbiota suele ser uno de los factores más relevantes en su estructura tanto en la infancia como en la vida adulta, ya que en el útero, el ser humano carece de microbiota, por lo que la vía de nacimiento (parto o cesárea) y el tipo de alimentación (leche materna o de fórmula) se convierte en un punto clave para definir si el recién nacido tendrá una colonización inmediatamente de los microorganismos facilitados por la madre y ambas variables han demostrado producir cambios en la MI. Ya que se ha visto que los perfiles fecales microbianos de lactantes tienden a mostrar un gran parecido con los perfiles bacterianos del canal de parto y de la leche materna o en el caso de aquellos neonatos obtenidos por cesárea, sus perfiles microbianos propios de la piel o del ambiente<sup>19</sup>. Por lo que, aunque la microbiota se modifica con la edad y la alimentación diversificándose hasta alcanzar su punto máximo de variedad, no se puede negar que el medio ambiente y la microbiota materna durante el parto, así como la alimentación al seno permanecen como factores esenciales en el desarrollo de la microbiota en el futuro. Puesto que, una vez establecida la microbiota en un individuo, es estable en el tiempo<sup>19</sup>, no pudiendo

ignorar estas variables como excelentes para entender la estructura y las condiciones en las que se forma la microbiota de cada ser humano.

### **Eje microbiota – intestino – cerebro.**

Como se ha mencionado previamente, el Eje microbiota – intestino – cerebro se refiere a una serie de interacciones bidireccionales que las bacterias intestinales mantienen con el cerebro. Los principales mecanismos bidireccionales del eje microbiota –intestino- cerebro se describen a continuación:

1. De la microbiota intestinal al cerebro: Esta interacción microbiota- cerebro (MIC) se produce por medio de mecanismos neuroinmunes y neuroendócrinos con una importante participación del nervio vago. La microbiota contribuye a producción de moléculas neuroactivas como norepinefrina, dopamina, 5- HT<sup>27</sup>. Participa en producción, expresión y recambio de neurotransmisores (es decir, serotonina, GABA), y factor neurotrófico (BDNF), protección de la barrera intestinal y la integridad de las uniones estrechas de la misma, permite la modulación de los aferentes sensoriales entéricos, producción de metabolitos provenientes de las bacterias, tales como: ácidos biliares, colina y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son esenciales para la salud del hospedador. De hecho, los carbohidratos complejos, componentes de la fibra dietaria, son solo digeridos por microorganismos intestinales, produciendo finalmente AGCC (acetato, propionato y butirato), cuyas propiedades neuroactivas, y otros efectos como una potente actividad antiinflamatoria, han sido ampliamente descritas; así como su producción de metabolitos de triptófano<sup>1,27,28</sup>.

2. Del cerebro a la microbiota intestinal: involucrando la alteración y regulación de la producción de mocos, bicarbonato y biopelículas, de la motilidad intestinal, alteración de la permeabilidad intestinal y alteración en la función inmune<sup>1,27</sup>.

Se hace relevante agregar que la microbiota intestinal tiene un importante rol en la regulación del sistema inmune. Ya que es por sí mismo un órgano inmune por excelencia.

### **Relación entre la microbiota intestinal y la depresión**

Se han propuesto varios mecanismos los cuales pretenden explicar de qué manera la microbiota puede influir en el desarrollo y/o exacerbación de trastorno depresivo.

Uno de los más aceptados corresponde a la desregulación del sistema inmune causada por la presencia de disbiosis, puesto que la disbiosis intestinal está asociada con la producción anormal de citocinas inflamatorias<sup>29,30</sup>. Se ha demostrado que el estrés tanto psicológico como orgánico, compromete la integridad de la barrera epitelial, generando aumento de la permeabilidad del intestino, lo cual permitiría el movimiento de microbios y translocación de bacterias fuera del mismo a sitios en donde puede haber una interacción con las células inmunes y neuronas del sistema nervioso entérico, y por lo tanto provocar una respuesta inflamatoria (aumento en la producción de citoquinas IL-6 e IFN- $\gamma$ ). Debido a que muchos trastornos psiquiátricos son vinculados a procesos donde ocurre aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, las alteraciones de la microbiota intestinal pueden representar un posible mecanismo que vincula el estrés crónico, un "intestino permeable", producción de citoquinas y trastornos neuropsiquiátricos como la depresión<sup>4, 29,30</sup>.

Un segundo mecanismo descrito es el hecho que la disbiosis intestinal afecta directamente la síntesis de neurotransmisores como 5-HT, dopamina, glutamato, noradrenalina y GABA

en la luz intestinal, mientras que viceversa, las alteraciones en estos neurotransmisores afectan la composición y abundancia microbiana<sup>31</sup>.

En otro orden de ideas, la relación entre la depresión y el metabolismo del triptófano, metabolito producido por la MI y precursor de la serotonina puede representar otro probable mecanismo que enlaza la depresión con la microbiota. La microbiota intestinal parece controlar el metabolismo del triptófano del huésped en conjunto con la vía de la quinurenina, resultando en ácido quinurénico y ácido quinolínico, siendo estas sustancias neuroactivas. Esto implica que no solamente la alteración del metabolismo de la serotonina debe tomarse en cuenta, sino que la ruta de la quinurenina parece ser igual de relevante en la patogenia de la depresión, ya que la quinurenina y el ácido quinolínico depresio-genicos, mientras que el ácido quinurénico tiene propiedades neuroprotectoras. Asimismo, más del 90% de la serotonina se sintetiza en el intestino por las células enterocromafines, que expresan TPH1, que es una fuente de serotonina periférica<sup>32</sup>.

De igual manera, se han mencionado algunos otros mecanismos patológicos subyacentes que han asociado la aparición de síntomas depresivos inducida por disbiosis intestinal, a saber: ruptura de la integridad de la barrera intestinal (dada por expresión reducida de proteínas de unión como claudina-5 y ocludina en el tracto gastrointestinal), pérdida de células caliciformes (lo que resulta en reducción de la secreción mucosa y adelgazamiento de la capa mucosa)<sup>31</sup>.

## Consumo de probióticos en depresión

### Psicobióticos

Dentro del marco de la definición actualmente aceptada de probióticos, se propone la categoría de psicobiótico, entendiéndose como probióticos que confieren beneficios para la salud mental del huésped cuando es consumido en una cantidad particular, a través de la interacción con bacterias intestinales comensales. Entre las cepas que han sido estudiadas como psicobioticos estan Bifidobacterium longum 1714, Bifidobacterium longum NCC3001, Lactobacillus casei Shirota, Bifidobacterium infantis 35624, Lactobacillus helveticus NS8, Lactobacillus plantarum PS128, Lactobacillus rhamnosus GG y otras entre otros<sup>33</sup>.

Se han realizado varias investigaciones que describen efectos positivos de la suplementación con probióticos sobre los síntomas de los pacientes depresivos, reportando mejoría en el BDI y en los síntomas presentados por dichos individuos que alteran negativamente su estado de ánimo<sup>14,15,33</sup>.

De acuerdo a Del Toro-Barbosa, Hurtado-Romero, Garcia-Amezquita et al, los mecanismos de acción mediante los cuales las bacterias ejercen su potencial psicobiótico no han sido completamente dilucidados. Sin embargo, se ha descubierto que estas bacterias aportan sus beneficios a través de la vía entérica, SNC o la estimulación del sistema inmunológico, ocurriendo de 3 maneras: primero, afectando la respuesta al estrés del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) y generando disminución de la inflamación a nivel sistémico, segundo, por un efecto directo sobre el sistema inmunológico y por último, por la secreción de moléculas como neurotransmisores, proteínas y cadenas cortas de ácidos grasos<sup>33</sup>.

Lo anteriormente descrito está en sintonía con lo establecido por Capuco et al, quien propuso 3 hipótesis de mecanismos de acción de los probióticos que podrían explicar su efecto en pacientes con alteraciones del comportamiento y condiciones mentales. La primera hipótesis corresponde a el aumento de los niveles de serotonina, en donde ciertas especies incrementan los niveles de triptófano en el plasma, entonces, niveles más elevados de triptófano se traducen en mayor producción de serotonina. la segunda hipótesis implica la liberación de citoquinas inflamatorias como uno de los principales contribuyentes a la depresión. Se cree que los probióticos que reducen la permeabilidad del epitelio intestinal, disminuyendo así la estimulación inmunológica y la liberación de citoquinas inflamatorias. Por último, plantea como tercera hipótesis se relaciona con una mayor estimulación del vago nervio. Aunque, no hay un mecanismo de acción propuesto para esto en estudios humanos. No obstante, esta estimulación se ha utilizado exitosamente como tratamiento para la depresión<sup>34</sup>.

### **Hipótesis**

Los pacientes suplementados con probióticos presentaran mejoría de los síntomas depresivos presentes y de los síntomas clínicos gastrointestinales sugestivos de disbiosis intestinal en contraste con los pacientes que reciben el placebo.

## Capítulo III

### Marco Metodológico

#### Tipo de investigación

De acuerdo a los objetivos planteados que pretenden finalmente determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes que presentan síntomas depresivos, esta investigación se plantea con un nivel explicativo. Según lo establecido por Arias<sup>35</sup>, La investigación explicativa se encarga de buscar el porqué de los hechos mediante el establecimiento de relaciones causa-efecto. En este sentido, los estudios explicativos pueden ocuparse tanto de la determinación de las causas, como de los efectos (investigación experimental), mediante la prueba de hipótesis. Concepto que encaja con lo que se propuso alcanzar en el presente estudio.

www.bdigital.ula.ve

#### Diseño de la investigación

Se planteó un modelo observacional de cohorte prospectivo concurrente, cuyo concepto abarca a aquel estudio que puede ser utilizado para determinar el pronóstico o historia natural de algún evento de interés, teniendo un seguimiento desde el presente hacia el futuro<sup>35</sup>. Así como un diseño cuasi experimental, a razón de que la investigación cuasi experimental supone “casi” un experimento, excepto por la falta de control en la conformación inicial de los grupos, debido a que ya los sujetos no son asignados al azar, se carece de seguridad en cuanto a la homogeneidad o equivalencia de los grupos, lo que afecta la posibilidad de afirmar que los resultados son producto de la variable independiente o tratamiento<sup>36</sup>.

Finalmente, Arias<sup>35</sup>, aclara que la investigación experimental es netamente explicativa, por cuanto su propósito es demostrar que los cambios en la variable dependiente fueron

causados por la variable independiente. Es decir, se pretende establecer con precisión una relación causa-efecto. Lo cual justifica tanto el tipo como el modelo de investigación que se aplicó en este estudio particularmente.

### **Población**

La población de la presente investigación comprendió a los pacientes con presencia de síntomas depresivos de moderada a severa intensidad de acuerdo con la categorización establecida por la escala Patient Health Questionnaire 9 (PHQ – 9), que asistan a la consulta externa de la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en Mérida - Venezuela, durante el periodo julio-noviembre de 2023.

### **Muestra**

La muestra fue tomada donde pacientes libremente pasaron a formar parte del estudio mediante una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

La muestra estuvo compuesta de 13 pacientes con síntomas depresivos, divididos en 2 grupos: 7 pacientes a los cuales se les administró suplementación con probiótico y 6 pacientes con administración de placebo (gelatina sin sabor en presentación de capsulas); los cuales asisten a la consulta externa realizada en la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del IAHULA

Adicionalmente, los pacientes debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión para formar parte del estudio:

1. Paciente con edad comprendida entre 16 – 65 años de edad.

2. Paciente quien no esté recibiendo ningún tratamiento psicofarmacológico al momento del diagnóstico del episodio actual.
3. Paciente con presencia de sintomatología depresiva moderada a severa de acuerdo categorización dada por la escala PHQ – 9.
4. Paciente a quien se le prescriba Inhibidor Selectivo de la Receptación de Serotonina (con o sin benzodiazepinas) como tratamiento psicofarmacológico para la sintomatología depresiva.
5. Pacientes que pueden haber tenido un episodio depresivo previo, con al menos 2 meses de remisión total (sin síntomas depresivos) antes del episodio actual.

Sin presencia de ninguno de los siguientes criterios de exclusión a continuación:

1. Pacientes < 16 años de edad y > 65 años de edad
2. Mujeres embarazadas
3. Paciente quien esté recibiendo tratamiento psicofarmacológico por un periodo de tiempo prolongado (> 3 meses) al momento del diagnóstico del episodio actual.
4. Paciente a quien se le prescriba tratamiento psicofarmacológico para la sintomatología depresiva diferente a Inhibidores Selectivos de la Receptación de Serotonina (ISRS).

Es necesario aclarar que la muestra captada es pequeña debido a 2 factores: la naturaleza limitada de uno de los criterios de inclusión planteados, al considerar el tipo de tratamiento antidepressivo prescrito a los pacientes (ISRS con o sin benzodiazepinas) esto en aras de obtener una muestra más homogénea, por lo que pacientes con síntomas depresivos pero tratamientos psicofarmacológicos alternos no fueron considerados y falta de adherencia por parte de sujetos de estudio, quienes abandonaron el mismo antes de las 4 semanas requeridas por motivos personales (5 pacientes).

## **Técnica y procedimiento de recolección de los datos**

La técnica utilizada para la recolección de los datos fue principalmente la encuesta, a razón de que todos los instrumentos de recolección de datos a aplicar cumplen con esta modalidad a excepción de la guía de observación. Definiendo encuesta como una técnica que pretende obtener información que suministra un grupo o muestra de sujetos acerca de sí mismos, o en relación con un tema en particular<sup>35</sup>. Luego de que los sujetos accedieron a participar en el estudio por medio de un consentimiento informado (Anexo 1), la información fue recolectada mediante una guía de observación diseñada por la autora del estudio para las variables de interés la cual incluía tanto datos personales del paciente como variables antropométricas para poder determinar el estado nutricional del mismo (Anexo 2).

En cuanto a las medidas antropométricas tomadas en los pacientes para establecer su diagnóstico nutricional, se tomó el peso, talla, circunferencia media de brazo (CMB), circunferencia de pantorrilla (CP) e índice de masa corporal (IMC) para la evaluación nutricional, con las técnicas descritas a continuación:

**Peso:** Se realizó la medida en una balanza romana, sobre una superficie plana y firme y se aseguró de que esta estuviera calibrada en cero (0). Se solicitó al paciente que se colocara de pie sobre la superficie de la balanza, sin zapatos, con la menor cantidad de ropa y accesorios posible y en posición recta y erguida. Seguidamente, se ubicaron las piezas móviles de la balanza con el fin de obtener el peso exacto y luego se bajó al paciente del equipo y se registró el resultado obtenido<sup>37</sup>.

**Talla:** la talla fue medida de pie, en un tallimetro, con el paciente colocado con el torso recto y la cabeza erguida, de espaldas, teniendo al individuo descalzó y sin adornos en el pelo, trenzas o gorros que puedan alterar la estatura. Ubicado mirando al frente, con los hombros relajados y brazos a los lados extendidos, los pies se colocaron paralelos y los

talones, nalgas, hombros en contacto con el tallimetro. Seguidamente se posiciono la cabeza del sujeto en el plano de Frankfurt, es decir, se trazó una línea imaginaria horizontal desde el canal auricular y el borde inferior de la órbita ocular, que debe estar en forma paralela con el suelo y perpendicular a la base posterior del estadiómetro o tallimetro. Seguidamente se tomó la medida moviendo la pieza móvil del tallimetro hasta el vertex del paciente para obtener la medida de su estatura<sup>37</sup>.

**Circunferencia media de brazo (CMB):** Para la medición de la circunferencia del brazo, fue necesario determinar la altura del brazo. La altura del brazo se midió desde el borde posterior del acromion hasta el olécranon. El punto medio entre el acromion y el olécranon es el tomado como el punto de referencia para la determinación de la circunferencia del brazo, el cual se marcó con un lapicero. Seguidamente se circundo el brazo del individuo con una cinta métrica para perímetros exactamente en el punto marcado y se realizó la lectura de la circunferencia del brazo<sup>37</sup>.

**Circunferencia de pantorrilla (CP):** la circunferencia de la pantorrilla se tomó mediante una cinta métrica para perímetros, medido en pliegue vertical, tomada sobre la mayor circunferencia de la pantorrilla y en la línea media de su cara interna para obtener la medida final<sup>38</sup>.

**Índice de masa corporal (IMC):** Este indicador se obtiene dividiendo el peso corporal actual del sujeto por su altura elevada al cuadrado. El peso se debe expresar en kilos (kg) y la talla en metros (m) y su resultado se expresa en kilos por metro cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )<sup>37</sup>.

De igual forma, se indago sobre posibles factores que podrían interferir en el desarrollo de una microbiota intestinal adecuada, así mismo se identificó la presencia de síntomas asociados con disbiosis intestinal, aplicada al inicio del estudio (Anexo 3). Adicionalmente, se usó una encuesta de frecuencia de consumo en el cual se vieron reflejados alimentos ricos

en probióticos y alimentos con posible efecto antidepresivo estudiado, con la finalidad de conocer si el paciente ingería alimentos ricos en los mismos y si estos formaban parte de su consumo habitual o no (Anexo 3).

Se utilizó el cuestionario “Patient Health Questionnaire 9” (PHQ – 9), el cual consiste en una medida de autoinforme de nueve ítems que evalúa la presencia de síntomas depresivos basados en los criterios del DSM-IV para el episodio depresivo mayor. Refiere a los síntomas experimentados por los pacientes durante las dos semanas previas a la entrevista<sup>39</sup>.

Dicho cuestionario que fue llenado por el paciente y/o por el investigador al ser requerido por el mismo (en situaciones donde el paciente no podía ver con claridad las preguntas del cuestionario, manos temblorosas) aplicado para determinar la intensidad de los síntomas depresivos (Anexo 4).

El PHQ-9 maneja puntuaciones para cada uno de los ítems establecidos que se clasifican según la frecuencia en la que se presenta el síntoma y que va de 0 (nunca), a 1 (varios días), 2 (más de la mitad de los días) y 3 (casi todos los días), por lo que el puntaje total va en un rango de 0 a 27. Asimismo, la gravedad de los síntomas puede organizarse en 4 categorías: 0-4 (mínimo), 5-9 (leve), 10-14 (moderado), 15-19 (moderado a grave), 20-27 (grave)<sup>39</sup>. No obstante, se tomó en cuenta para formar parte del estudio a aquellos pacientes cuya puntuación del PHQ-9 oscilara entre los 10 – 27 puntos, es decir, excluyendo participantes con valores mínimos y leves.

Una vez el paciente fue captado, comprobado con la presencia de síntomas depresivos según la escala PHQ – 9, e incluido en el estudio, se mantuvo en contacto semanalmente ya sea con el paciente o con su familiar para verificar el cumplimiento del tratamiento vía telefónica.

Una vez recolectados los datos, estos fueron organizados en Statistical Package for the Social Science (SPSS), V:20.0 para Windows. A través de la Estadística Descriptiva se ordenaron los resultados en distribuciones de frecuencias tablas de contingencia, gráficos y algunas medidas como Media, Desviación Estándar mínimo y máximo. Asimismo, se realizó estadística Inferencial acordes a los objetivos planteados como prueba T-Wilcoxon, siendo esta una prueba no paramétrica apta y adecuada para aplicarse en muestras pequeñas con la finalidad de comparar variables relacionadas (antes/después), Prueba de Correlación de Spearman para asociación lineal. Todas las pruebas fueron analizadas con un margen de error  $p < 0.05$ .

### **Procesamiento y análisis de los datos**

Los sujetos acudieron a la consulta externa de la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), una vez allí, se les aplicó la encuesta PHQ 9 para determinar si presentaban síntomas depresivos moderados a severos de acuerdo a la interpretación de la misma, así mismo se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión antes mencionados, en ese momento el paciente fue captado, prescribiéndosele también la suplementación ya fuera con probiótico, utilizando el probiótico, Probiotic Eternal<sup>®</sup>, en dosis de 1 capsula/día durante un periodo de 4 semanas. Constando 1 capsula de las siguientes cepas: Lactobacillus acidophilus (150 millones UFC), Lactobacillus casei (250 millones UFC), Lactobacillus Helveticus (100 millones UCF), Lactobacillus plantarum (200 millones UFC), Lactobacillus rhamnosus (100 millones UFC), Lactobacillus lactis (100 millones UFC), Bifidobacterium longum (100 millones UFC) o prescripción con placebo en dosis de 1 capsula al día durante 4 semanas. Se seleccionaron aleatoriamente 8 pacientes para recibir el probiótico y 6 pacientes para recibir el placebo los

cuales fueron entregados individualmente a cada sujeto de estudio en recipientes sin etiqueta ni ningún tipo de identificación.

Finalmente, posterior a las 4 semanas de tratamiento con probiotico o placebo, se aplicó nuevamente la encuesta ubicada en (anexo 2) para observar cambios en diagnostico nutricional por medio de la toma medidas antropométricas, la encuesta ubicada en (anexo 3) volviendo a abordar los factores que influyen la presencia de disbiosis intestinal y la escala PHQ – 9 (anexo 4), motivado a conocer si existe o no modificaciones de síntomas clínicos gastrointestinales asociados con disbiosis, posibles cambios en los factores ambientales modificables (actividad física, consumo de agua, consumo de antibióticos) excluyendo aquellos que no son modificables (método de concepción, fallecimiento de la madre), así como mejora o no de los síntomas depresivos observados al inicio del estudio.

Adicionalmente, como medida de monitoreo y seguimiento constante del consumo de las capsulas indicadas en cada paciente, se mantuvo comunicación constante con cada participante a través de vía telefónica donde semanalmente se contactaba a estos para verificar la administración de las capsulas facilitadas cada semana.

### **Sistema de variables**

En relación a las variables que conforman el estudio a realizar, se identifican las siguientes:

VARIABLES dependientes: síntomas clínicos gastrointestinales sugerentes de disbiosis intestinal, síntomas depresivos.

VARIABLES intervinientes: consumo de probiótico o placebo.

VARIABLES independientes: estado nutricional, ingesta alimentaria, factores ambientales presentes y/o ausentes, presencia de tratamiento farmacológico antidepresivo.

## Capítulo IV

### Resultados y discusión

La población investigada estuvo conformada por 13 Pacientes con síntomas depresivos con edades comprendidas entre 16-65 años de edad, durante un periodo de 05 meses, asistiendo a la consulta externa de la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en Mérida - Venezuela. A los cuales se les determinó el Diagnóstico Nutricional según su edad a través datos antropométricos, así como determinación de patrón de consumo de alimentos ricos en probióticos, prebióticos, serotonina, triptófano entre otros, mediante la realización de una frecuencia de consumo, presencia de factores tanto clínicos como ambientales que sugieran posible disbiosis intestinal en los participantes del estudio y presencia de síntomas depresivos de moderada a grave intensidad medido con la encuesta PHQ-9.

Actualmente la población en estudio tiene una edad promedio de 20 - 42 años, con predominio de participantes de género femenino, de los cuales 61,5% fue obtenido por parto natural y el 38,5 % por cesárea segmentaria. Desde el punto de vista de diagnóstico nutricional previo y posterior a la suplementación con probiótico y placebo no se reportó diferencias significativas en las variables peso, CMB, CP al finalizar el tratamiento a excepción de 1 paciente (7,7%) mostrando cambios hacia la mejoría de su estado nutricional (Desnutrición) con aumento de peso y medidas antropométricas después del tratamiento. En relación a frecuencia de consumo, los pacientes presentaron la siguiente moda antes de la suplementación con un consumo de lácteos: 2 veces/semana, proteína animal: 3 veces/semana, vegetales tanto cocidos como crudos; 3 veces a la semana, frutas tanto cocidas como crudas: 2 veces/semana, harinas: 3 veces/semana, grasas: 2 veces/semana, bebidas: 5

veces/semana caracterizado por el consumo de café; y alimentos procesados 2 veces/semana. Dicha tendencia en moda se mantuvo para cada uno de los grupos alimentarios estudiados después del tratamiento con probiótico o placebo en general, mostrando solamente modificación en la ingesta de frutas cocidas de 2 veces/semana a 1 vez/semana. La puntuación con el cuestionario PHQ – 9 que se realizó a los sujetos de estudio previo al tratamiento obtuvo una media de  $16,08 \pm 4,232$ , mientras que posterior al tratamiento hubo una media de  $9,92 \pm 6,251$ . Adicionalmente, los factores clínicos de síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, distensión abdominal, gastritis, presencia de flatulencias, frecuencia de evacuaciones, consistencia de evacuaciones) mostraron mejoría posterior a suplementación, en especial los síntomas de distensión abdominal, acumulación de gases/flatulencias, y presencia de gastritis.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 1.****Diagnóstico Nutricional, Masa Muscular y Reservas Calóricas Según el Género de los Pacientes con Síntomas Depresivos.**

Diagnóstico Nutricional	Género				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
<b>Diagnóstico por IMC</b>						
Sobrepeso	1	7.7	1	7.7	2	15.4
Obesidad	--	--	2	15.4	2	15.4
Normal	3	23.1	3	23.1	6	46.2
Desnutrición	--	--	3	23.1	3	23.1
Total	4	30.8	9	69.2	13	100.0
<b>Masa Muscular</b>						
Adecuada	3	23.1	3	23.1	6	46.2
Disminución Moderada	1	7.7	3	23.1	4	30.8
Disminución Severa	--	--	3	23.1	3	23.1
Total	4	30.8	9	69.2	13	100.0
<b>Reservas Calóricas Proteicas</b>						
Disminuidas	--	--	2	15.4	2	15.4
Adecuadas	4	30.8	5	38.5	9	69.2
Aumentadas	--	--	5	38.5	2	15.4
Total	4	30.8	9	69.2	13	100.0

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en la Unidad de Psiquiatría del IAHULA. Parte 1. Datos personales y estimación del diagnóstico nutricional del paciente con síntomas depresivos antes y después de la suplementación con probióticos y placebo.

En la tabla 1 se observa que 4 (30.8%) de los pacientes con síntomas depresivos son del género masculino y el 9 (69.2%) son femeninos. El 46.2% (6) tienen un diagnóstico nutricional normal, mientras que, 3 (23.1%) de los pacientes femeninos, tienen desnutrición y otro 15.4% (2) posee diagnóstico nutricional de obesidad. En cuanto a la masa muscular, el 46.2% (6) es adecuada, 4 (30.8%) poseen masa muscular en disminución moderada y 3 (23.1%) individuos del género femenino presentan disminución severa de masa muscular.

**Tabla 2.**

**Presencia de factores dietéticos por semana, síntomas clínicos gastrointestinal y factores ambientales, que influyen en la microbiota intestinal en pacientes con síntomas depresivos previo a suplementación con probióticos o placebo.**

<b>Dietéticos</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>Clínicos</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>Ambientales</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Lácteos</b>			<b>Distensión abdominal</b>			<b>Método de concepción del parto</b>		
Nunca	1	7,7	Si	8	61,5	Parto natural	8	61,5
1-2 veces	4	30,8	No	5	38,5	Cesárea segmentaria	5	38,5
3-4 veces	4	30,8	<b>Gastritis</b>			<b>Madre falleció durante el parto</b>		
5-6 veces	1	7,7	Si	6	46,2	No	13	100,0
Todos los días	3	23,1	No	7	53,8	<b>Antibióticos en los últimos 3 meses</b>		
<b>Proteína animal</b>			<b>Dolor abdominal</b>			<b>Actividad física</b>		
1-2 veces	1	7,7	Si	4	30,8	No	5	38,5
3-4 veces	11	84,6	No	9	69,2	Si, 1 vez a la semana	2	15,4
Todos los días	1	7,7	<b>Gases/flatulencias</b>			Si, 2-3 veces a la semana	3	23,1
<b>Vegetales cocidos</b>			<b>Consistencia heces</b>			Si, más de 4 veces por sem.	3	23,1
1-2 veces	3	23,1	Bristol 1	1	7,7	<b>Mascotas</b>		
3-4 veces	8	61,5	Bristol 3	6	46,2	Si	7	53,8
5-6 veces	1	7,7	Bristol 4	5	38,5	No	6	46,2
Todos los días	1	7,7	Bristol 5	1	7,7	<b>Zona residencial</b>		
<b>Vegetales crudos</b>			<b>Frecuencia de evacuaciones</b>			Urbano	12	92,3
Nunca	3	23,1	1 vez al día	6	46,2	Rural	1	7,7
1-2 veces	3	23,1	2 veces al día	1	7,7	<b>Consumo de agua</b>		
3-4 veces	6	46,2	3 veces al día	1	7,7	Hervida	8	61,5
5-6 veces	1	7,7	1 vez a la semana	2	15,4	Filtrada	3	23,1
Todos los días	1	7,7	Otra	3	23,1	Al natural	1	7,7
<b>Frutas cocidas</b>								
Nunca	4	30,8						
1-2 veces	5	38,5						
3-4 veces	2	15,4						
5-6 veces	1	7,7						
Todos los días	1	7,7						
<b>Frutas crudas</b>								
1-2 veces	8	61,5						
3-4 veces	5	38,5						
<b>Harinas</b>								
1-2 veces	2	15,4						
3-4 veces	7	53,8						
5-6 veces	3	23,1						
Todos los días	1	7,7						
<b>Grasas</b>								
Nunca	1	7,7						
1-2 veces	7	53,8						
3-4 veces	2	15,4						
Todos los días	3	23,1						
<b>Bebidas</b>								
Nunca	3	23,1						
1-2 veces	3	23,1						
5-6 veces	2	15,4						
Todos los días	5	38,5						
<b>Procesados</b>								
1-2 veces	7	53,8						
3-4 veces	4	30,8						
5-6 veces	2	15,4						

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en la Unidad de Psiquiatría del IAHULA. Parte 2. Factores dietéticos, clínicos y ambientales influyen en la microbiota intestinal en los sujetos de estudio antes de la suplementación con probióticos y placebo. 1. Frecuencia de consumo para identificar factores dietéticos que influyen en la microbiota intestinal en los sujetos de estudio

En la tabla 2 se observa los factores dietéticos consumidos durante la semana, dentro de los cuales están los lácteos, donde 4 (30.8%) pacientes con síntomas depresivos los consumieron 1-2 veces por semana y otros 4 (30.8%) pacientes lo consumieron de 3-4 veces por semana, mientras 3 (23,1%) refirieron consumir lácteos todos los días. Sin embargo, hay 1 paciente (7.7%) que no consumió lácteos. La mayoría de los pacientes, 11(84.6%), consumieron 3-4 veces por semana de proteína animal. El 61.5% (8) pacientes consumieron 3-4 veces por semana de vegetales cocidos. En cuanto al consumo de los vegetales crudos hay 6 (46.2%) pacientes que los consumen de 3-4 veces por semana y 3(23.1%) de ellos refirieron nunca consumirlos. Mientras que, con las frutas cocidas el 38.5% (4) de la población nunca las consumen y el 38,5% (5) las consumen 1-2 veces por semana. Respecto a las frutas crudas el 61.5% (8) son consumidas de 1-2 veces por semana y el restante 38.5% (5) de los pacientes depresivos las consumieron de 3-4 veces por semana. Con respecto a las harinas el 53.8% (7) pacientes las consumieron de 3-4 veces por semana, 3 (23,1%) de 5-6 veces por semana y el 7.7% (1) manifestó consumir harinas todos los días. En relación con el consumo de grasas hay 1(7.7%) paciente que nunca consume y la mayoría 7 (53.8%) las consumieron de 1-2 veces por semana. Con respecto a las bebidas, 3 (23.1%) de los pacientes nunca las consumieron, opuesto a 5 (38.5%) pacientes que consumieron bebidas todos los días. Finalmente, en los alimentos procesados todos los pacientes los consumieron, donde 7 (53.8%) de ellos, los consumieron de 1-2 veces por semana, el 30.8% (4) de 3-4 veces por semana y el 15.4% (2) de 5-6 veces por semana.

En esta misma tabla 2 se observan los factores clínicos que reflejan la presencia de síntomas gastrointestinales normalmente asociados con disbiosis intestinal donde, el 61.5% (8) de los pacientes depresivos presentaron distensión abdominal. En cuanto a padecer de

gastritis hay 6 (46.2%) pacientes que lo reportaron y, 4(30.8%) pacientes reportaron tener dolor abdominal. Con relación a la presencia de gases o flatulencias se reportó que el 69.2% (9) de los pacientes lo presentaron y sobre la consistencia de las heces el 46.2% (6) reportan Bristol 3 y, 38.5% (5) reportan Bristol 4. Con respecto a las frecuencias de las evacuaciones se evidencia que 6 (46.2%) de los pacientes iban 1 vez al día y 2 (15.4%) de ellos, 1 vez a la semana.

Continuando con la tabla 2, en los factores ambientales se observó que el método de concepción de 8 pacientes (61,5%) fue un parto natural y la madre de los 13 pacientes del estudio no falleció durante el parto. Por otro lado, el 46.2% (6) de los pacientes consumieron antibióticos en los tres últimos meses y el 53,8% restante negó consumir antibióticos durante los 3 meses previos. En lo que se refiere a la actividad física el 38.5% (5) no tienen actividad, mientras que el 23.1% (3) hacen actividad física más de 4 veces por semana. Además, el 53.8% (7) pacientes tienen mascotas. El 92.3% (7) de los pacientes viven zonas urbanas. En cuanto al consumo de agua el 61.5% (8) pacientes consumieron agua hervida, el 23.1% (3) la consumen filtrada.

**Tabla 3.****Síntomas depresivos antes y después del tratamiento con Probióticos y Placebo.**

Síntomas depresivos PHQ9 antes del Tratamiento	Síntomas depresivos PHQ9 después del Tratamiento										Total	Sig.	
	Mínimo		Leve		Moderado		Moderado a grave		Grave				
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			
Moderado	2	15,4	1	7,7	2	15,4	--	--	--	--	5	38,5	<b>p=0.008*</b>
Moderado a grave	--	--	2	15,4	1	7,7	2	15,4	--	--	5	38,5	
Grave	1	7,7	1	7,7	--	--	--	--	1	7,7	3	23,1	
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>23,1</b>	<b>4</b>	<b>30,8</b>	<b>3</b>	<b>23,1</b>	<b>2</b>	<b>15,4</b>	<b>1</b>	<b>7,7</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>	

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en la Unidad de Psiquiatría del IAHULA. Anexo 4. Parte 3. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para identificar presencia de los síntomas depresivos antes y después de suplementación con probióticos y placebo.

\* Prueba T-Wilcoxon (**T**) de acuerdo con variable de síntomas depresivos PHQ-9 antes/después es significativa si  $p < 0,05$

En la tabla 3 se observa los síntomas depresivos antes y después de la aplicación del tratamiento a los pacientes del estudio, donde 5 (38.5%) de los pacientes presentaron síntomas depresivos moderados antes del tratamiento y, después 2 (15.4%) de ellos se mantuvieron con síntomas moderados, 1 (7.7%) después del tratamiento presentó síntomas depresivos leves y 2 (15.4%) presentaron síntomas mínimos. Por otra parte, se observa que de los 3 (23.1%) pacientes que presentaron síntomas graves antes de la suplementación, después del tratamiento 1 (7.7%) se mantuvo con síntomas graves, 1 (7.7%) tuvo síntomas depresivos leves y 1 (7.7%) paciente disminuyó intensidad de los síntomas depresivos a mínimo.

Al realizar la prueba inferencial no paramétrica: T-Wilcoxon, el valor de  $p=0.008$  evidenciando diferencias estadísticamente significativas entre diagnóstico de los síntomas PHQ-9 antes y después del tratamiento.

**Tabla 4.****Síntomas depresivos al momento de la consulta, antes y después del tratamiento con Probióticos.**

Síntomas depresivos PHQ9 antes del Tratamiento	Síntomas depresivos PHQ9 posterior al Tratamiento						Total		Sig.
	Leve		Moderado		Grave		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%			
Probiótico Moderado	1	14,3	1	14,3	--	--	2	28,6	<b>p=0.018*</b>
Moderado a Grave	2	28,6	1	14,3	--	--	3	42,9	
Grave	1	14,3	--	--	1	14,3	2	28,6	
Total	4	57,1	2	28,6	1	14,3	7	100,0	

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en el Unidad de Psiquiatría del IAHULA. Anexo 4. Parte 3. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para identificar presencia de los síntomas depresivos antes y después de suplementación con probióticos y placebo.

\*\*Prueba T-Wilcoxon (T) según Probiótico es significativa si  $p < 0,05$

En la tabla 4 se observa que de los 7 pacientes que consumieron probiótico, 3(42.9%) de ellos presentaron antes de la suplementación síntomas depresivos de clasificación moderado a grave. Posterior a consumido el probiótico, de estos pacientes 1(14.3%) presentó síntomas depresivos moderados y 2(28.6%) disminuyeron a síntomas depresivos clasificados como leve. Igualmente, en 2 (28.6%) pacientes que tenían síntomas depresivos inicialmente graves, se observa que posterior a consumir el probiótico, 1(14.3%) se mantuvo con síntomas depresivos graves, mientras que 1(14.3%) presentó síntomas clasificados como leve.

Se realizan una prueba estadística T-Wilcoxon para conocer los síntomas depresivos de los pacientes con probiótico antes y después, evidenciando la diferencia estadísticamente significativa con  $p=0.018$ .

**Tabla 5.****Síntomas depresivos al momento de la consulta, antes y después del tratamiento con Placebo.**

	Síntomas depresivos PHQ9 antes del Tratamiento	Síntomas depresivos PHQ9 posterior al Tratamiento						Total	Sig.
		Mínimo		Moderado		Moderado a grave			
		No.	%	No.	%	No.	%		
Placebo	Moderado	2	33,3	1	16,7	--	---	3	50,0
	Moderado a Grave	--	--	--	--	2	33,3	2	33,3
	Grave	1	16,7	--	--	--	--	1	16,7
	Total	3	50,0	1	16,7	2	33,3	6	100,0

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en el Unidad de Psiquiatría del IAHULA. Anexo 4. Parte 3. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para identificar presencia de los síntomas depresivos antes y después de suplementación con probióticos y placebo.

\*\*Prueba T-Wilcoxon (T) según Placebo es significativa si  $p < 0,05$

En la tabla 5 se observa que de los 6 pacientes que consumieron el placebo, 3(50.0%) fueron clasificados al inicio del tratamiento con presencia de síntomas depresivos moderados y al finalizar el mismo, 2(33.3%) presentaron síntomas mínimos y 1(16.7%) permaneció con síntomas moderados. Por otra parte, hubo 1(16.7%) paciente que presentó síntomas depresivos graves, sin embargo, luego de consumir el placebo presentó síntomas clasificados como mínimo. No obstante, 2(33.3%) pacientes permanecieron con síntomas depresivos moderados a graves durante todo el tiempo de estudio.

Para el caso de los pacientes con placebo se aplicó la prueba estadística T-Wilcoxon para conocer los síntomas depresivos de los pacientes con placebo antes y después de la suplementación, la misma resultó con un  $p=0.144$ , indicando antes y después del estudio los pacientes con síntomas depresivos permanecieron en igual condición.

**Tabla 6.**

**Efectos de la ingesta de Probiótico y Placebo en los Factores Dietéticos y los síntomas depresivos según escala PHQ-9, posterior al tratamiento.**

Grupos	Síntomas depresivos PHQ9 posterior al Tratamiento	Lácteos Posterior al Tratamiento										Total		Sig.
		N		1-2 v/s		3-4 v/s		5-6 v/s		Td		No.	%	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	2	28,6	1	14,3	1	14,3	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.076
	Moderado	--	--	--	--	--	--	--	--	2	28,6	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	--	--	1	14,3	2	28,6	--	--	2	28,6	7	100	
Placebos	Mínimo	--	--	2	33,3	1	16,7	--	--	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.402
	Moderado	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	2	33,3	--	--	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	--	--	5	83,3	1	16,7	--	--	--	--	6	100	
<b>Proteína Animal Posterior al Tratamiento</b>												<b>Total</b>		
Probiótico	Leve	--	--	2	28,6	2	28,6	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.222
	Moderado	--	--	--	--	2	28,6	--	--	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	--	--	2	28,6	5	71,4	--	--	--	--	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	--	--	2	33,3	1	16,7	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.477
	Moderado	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	--	--	2	33,3	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	--	--	1	16,7	4	66,7	1	16,7%	--	--	6	100,0	
<b>Vegetales cocidos Posterior al Tratamiento</b>												<b>Total</b>		
Probiótico	Leve	--	--	1	14,3	2	28,6	1	14,3	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.894
	Moderado	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	1	14,3	1	14,3	3	42,9%	2	28,6	--	--	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	2	33,3	1	16,7	--	--	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.688
	Moderado	--	--	--	--	1	16,7	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	1	16,7	1	16,7	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	--	--	3	50,0	3	50,0	--	--	--	--	6	100,0	
<b>Vegetales crudos Posterior al Tratamiento</b>												<b>Total</b>		
Probiótico	Leve	1	14,3	--	--	3	42,9	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.602
	Moderado	2	28,6	--	--	--	--	--	--	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	3	42,9	--	--	4	57,1	--	--	--	--	7	100,0	
Placebos	Mínimo	1	16,7	2	33,3	--	--	--	--	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.175
	Moderado	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	1	16,7	1	16,7	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	1	16,7	4	66,7	1	16,7	--	--	--	--	6	100,0	

		Frutas cocidas Posterior al Tratamiento										Total		
Probiótico	Leve	--	--	4	57,1	--	--	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.331
	Moderado	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	--	--	2	28,6	
	Grave	1	14,3	--	--	--	--	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	2	28,6	4	57,1	--	--	1	14,3	--	--	7	100,0	
Placebos	Mínimo	1	16,7	1	16,7	--	--	--	--	1	16,7	3	50,0	<i>p</i> =0.709
	Moderado	1	16,7	--	--	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	1	16,7	--	--	1	16,7	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	3	50,0	1	16,7	1	16,7	--	--	1	16,7	6	100,0	
		Frutas crudas Posterior al Tratamiento										Total		
Probiótico	Leve	1	14,3	2	28,6	1	14,3	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =1.000
	Moderado	1	14,3	--	--	1	14,3	--	--	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	1	14,3	--	--	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	2	28,6	3	42,9	2	28,6	--	--	--	--	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	1	16,7	2	33,3	--	--	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.680
	Moderado	1	16,7	--	--	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	1	16,7	1	16,7	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	1	16,7	2	33,3	3	50,0	--	--	--	--	6	100,0	
		Harinas Posterior al Tratamiento										Total		
Probiótico	Leve	--	--	1	14,3	3	42,9	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.282
	Moderado	--	--	1	14,3	--	--	1	14,3	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	--	--	--	14,3	--	--	1	14,3	
	Total	--	--	2	28,6	3	42,9	2	28,6	--	--	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	--	--	2	33,3	1	16,7	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.475
	Moderado	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	--	--	--	--	2	33,3	--	--	2	33,3	
	Total	--	--	1	16,7	2	33,3	3	50,0	--	--	6	100,0	
		Grasas Posterior al Tratamiento										Total		
Probiótico	Leve	--	--	2	28,6	1	14,3	--	--	1	14,3	4	57,1	<i>p</i> =0.894
	Moderado	--	--	--	--	--	--	--	--	2	28,6	2	28,6	
	Grave	1	14,3	--	--	--	--	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	1	14,3	2	28,6	1	14,3	--	--	3	42,9	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	3	50,0	--	--	--	--	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.789
	Moderado	1	16,7	--	--	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	2	33,3	--	--	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	1	16,7	5	83,3	--	--	--	--	--	--	6	100,0	
		Bebidas Posterior al Tratamiento										Total		
Probiótico	Leve	1	14,3	2	28,6	--	--	1	14,3	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.742
	Moderado	--	--	--	--	--	--	--	--	2	28,6	2	28,6	
	Grave	1	14,3	--	--	--	--	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	2	28,6	2	28,6	--	--	1	14,3	2	28,6	7	100,0	
Placebos	Mínimo	1	16,7	--	--	--	--	--	--	2	33,3	3	50,0	<i>p</i> =0.973
	Moderado	--	--	--	--	--	--	--	--	1	16,7	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	--	--	--	--	1	16,7	1	16,7	2	33,3	
	Total	1	16,7	--	--	--	--	1	16,7	4	66,7	6	100,0	

		Procesados Posterior al Tratamiento										Total		
Probiótico	Leve	--	--	--	--	2	28,6	1	14,3	1	14,3	4	57,1	<i>p</i> =0.132
	Moderado	--	--	2	28,6	--	--	--	--	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	--	--	2	28,6	3	42,9	1	14,3	1	14,3	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	3	50,0	--	--	--	--	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.95
	Moderado	--	--	--	--	1	16,7	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	--	--	1	16,7	1	16,7	--	--	2	33,3	<i>p</i> =0.004*
	Total	--	--	3	50,0	2	33,3	1	16,7	--	--	6	100,0	

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en el Servicio de Psiquiatría del IAHULA. Parte 2. Factores dietéticos, clínicos y ambientales influyen en la microbiota intestinal en los sujetos de estudio después de la suplementación con probióticos y placebo. 1. Frecuencia de consumo para identificar factores dietéticos que influyan en la microbiota intestinal en los sujetos de estudio. Parte 3. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para identificar grado de severidad de los síntomas depresivos después de suplementación con probióticos y placebo.

\* Prueba Correlación de Spearman ( $\rho$ ) es significativa si  $p < 0,05$   
 N=Nunca, v/s= veces por semana, Td= todos los días

En la tabla 6 se observan los factores dietéticos según la presencia de síntomas depresivos de acuerdo a la escala PHQ-9 al finalizar el estudio en los grupos de pacientes que consumieron probiótico y placebo. De los 7 pacientes que consumieron probióticos, 4(57.1%) presentaron síntomas leves donde, 2(28.6%) nunca consumieron lácteos. 1(14.3%) refirió consumo de lácteos 1-2 veces por semana y 1(14.3%) de 3-4 veces por semana. Con respecto al grupo de 6 paciente en el grupo de placebos, 3(50.0%) de los pacientes presentaron síntomas depresivos clasificados como mínimo, 2(33.3%) de ellos consumieron lácteos de 1-2 veces por semana y 1(16.7%) de 3-4 veces por semana. Seguidamente, se observa el consumo de proteína animal para el grupo de pacientes con probióticos, donde 4(57.1%) de ellos mostraron síntomas depresivos leve posterior al tratamiento, de los cuales 2(28.6%) consumieron entre 1-2 veces a la semana proteína animal y los otros 2(28.6%) entre 3-4 veces a la semana, es importante señalar que 5(71.4%) pacientes con probióticos consumieron proteína animal de 3-4 veces por semana. Ahora bien, en los pacientes tratados con placebo se observa que hay 3(50.0%) quienes presentaron síntomas mínimos, de los

cuales 2(33.3%) consumieron proteína animal de 3-4 veces por semana y 1(16.7%) refirió consumirla de 5-6 veces por semana. Sin embargo, hay 2(33.3%) pacientes con presencia de síntomas depresivos moderados a graves posterior a tratamiento que consume la proteína animal de 3-4 veces a la semana. Con respecto al consumo de vegetales cocidos se reporta que el 42.9% (3) de los pacientes con probióticos refirieron consumir de 3-4 veces por semana posterior a la suplementación y el 50.0% (3) de los pacientes con placebo consumieron los vegetales cocidos 1-2 veces por semana, mientras que el otro 50.0% de 3-4 veces por semana. Por otra parte, 2(33.3%) de los pacientes suplementados con placebo que presentaron síntomas depresivos mínimos luego de la misma refirieron consumir vegetales cocidos entre 1-2 veces por semana. En relación al consumo de vegetales crudos después de la suplementación, hay 3(42.9%) pacientes con probióticos y 1(16.7%) pacientes con placebo que manifestaron nunca consumir vegetales crudos. Por otro lado, se observa 1(14.3%) paciente con probiótico cuyos síntomas de acuerdo al PHQ-9 clasifican como grave y consume de 3-4 veces por semana vegetales crudos. Ahora bien, en el caso de los pacientes con placebo el 66.7% (4) refirieron consumir vegetales crudos de 1-2 veces por semana. Además, se muestran 2(33.3%) que presentan síntomas depresivos moderados a graves y quienes a su vez consumen vegetales crudos entre 1-2 veces a la semana (16,7%) y 3 – 4 veces a la semana (16,7%). Continuando con las frutas cocidas en los pacientes tratados con probioticos 4(57.1%) expresaron consumirlas de 1-2 veces por semana y estos presentan síntomas depresivos leves. Mientras que en los pacientes que fueron suplementados con placebo, el 50.0% (3) presentó síntomas mínimos, de los cuales 1(16.7%) nunca consume frutas cocidas, 1(16.7%) las consumieron 1-2 veces a la semana y 1(16.7%) las consumieron todos los días. Para el caso del consumo de las frutas crudas el 42.9%(3) de los pacientes con probioticos refirieron consumirlas de 1-2 veces por semana de los cuales, 2(28.6%)

presentaron síntomas depresivos leves y 1(14.3%) presentó síntomas graves. Con respecto al grupo de 6 pacientes en el grupo de placebos, hay 1(16.7%) con síntomas moderados luego de tratamiento que nunca consume frutas crudas, 1(16.7%) paciente con presencia de síntomas moderado a grave y 1(16.7%) paciente con síntomas depresivos mínimos consumieron 1-2 veces a la semana frutas crudas. En relación al consumo de harinas, se observa que 4 (57.1%) pacientes suplementados con probióticos y presencia de síntomas depresivos leves, de los cuales el 3 (42.9%) manifestaron consumir harina 3-4 veces por semana, mientras 1 (14,3%) consumió harina 1-2 veces por semana. En contraste, 1(14.3%) paciente con síntomas graves refirió consumo de harina de 5-6 veces por semana. Para el caso de los pacientes placebo, de 3(50.0%), con síntomas depresivos mínimos posterior al tratamiento, el 33.0% (2) expresó consumir harinas de 3-4 veces por semana y el 16.7%(1) de 5-6 veces por semana. Continuando con el consumo de grasas, en pacientes suplementados con probióticos se observa que 1(14.3%) paciente con síntomas depresivos clasificado como grave, refirió nunca consumir grasa, a diferencia de 4(57.1%) con síntomas depresivos leves luego de suplementación quienes, si refirieron su ingesta, entre los cuales 2(28.6%) la consumieron de 1-2 veces por semana y 1(14.3%) de 3-4 veces por semana. Ahora bien, para los pacientes placebo quienes presentaron síntomas moderados luego de la suplementación, solo 1(16.7%) nunca consumió grasa. Por el contrario, los 5 (83.3%) pacientes restantes refirieron consumir grasas de 1-2 días por semana. En relación a las bebidas en los pacientes que consumieron probióticos y presentan síntomas depresivos leves, se tiene que hay 2(28.6%) que consumieron bebidas 1-2 veces a la semana, sin embargo, 1(14.3%) que refiere nunca consumir de las bebidas interrogadas. Para los pacientes con placebo, 4 (66.7%) refirieron consumir bebidas todos los días, de éstos, 3(50.0%), presentaron síntomas depresivos mínimos. Finalmente, se tienen 3(42.9%) pacientes con tratamiento con

probióticos que expresaron consumir alimentos procesados de 3-4 veces por semana, de los cuales, 1(14.3%) paciente presentó síntomas depresivos graves y 2(28.6%) presentaron síntomas leves. Por otra parte, 1(14.3%) paciente con síntomas leves posterior al tratamiento refirió consumir alimentos procesados de 5-6 días por semana y 1(14.3%) paciente refirió su consumo todos los días. Con respecto, a los pacientes placebo, destacan 3(50.0%) diagnosticados con síntomas mínimos que consumieron alimentos procesados de 1-2 veces por semana.

Se aplicó la prueba estadística correlación de Spearman, resultando estadísticamente significativa  $\rho=0.95$  con  $p=0.004^*$ , los alimentos procesados en pacientes placebo, indicando una alta asociación lineal entre el diagnóstico y el consumo semanal de los alimentos procesado.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 7.**

**Efectos de la ingesta de Probiótico y Placebo en los síntomas clínicos gastrointestinales y síntomas depresivos según la escala PHQ-9, posterior al tratamiento.**

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Distensión Abdominal				Total		Sig.
		Si		No		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	2	28,6	2	28,6	4	57,1	<i>p</i> =1.000
	Moderado	2	28,6	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	1	14,3	1	14,3	
	Total	4	57,1	3	42,9	7	100,0	
Placebo	Mínimo	--	--	3	50,0	3	50,0	**
	Moderado	--	--	1	16,7	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	2	33,3	2	33,3	
	Total	--	--	6	100,0	6	100,0	

  

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Gastritis				Total		Sig.
		Si		No		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	2	28,6	2	28,6	4	57,1	<i>p</i> =0.222
	Moderado	--	--	2	28,6	2	28,6	
	Grave	--	--	1	14,3	1	14,3	
	Total	2	28,6	5	71,4	7	100,0	
Placebo	Mínimo	--	--	3	50,0	3	50,0	**
	Moderado	--	--	1	16,7	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	2	33,3	2	33,3	
	Total	--	--	6	100,0	6	100,0	

  

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Dolor abdominal				Total		Sig.
		Si		No		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	--	--	4	57,1	4	57,1	**
	Moderado	--	--	2	28,6	2	28,6	
	Grave	--	--	1	14,3	1	14,3	
	Total	--	--	7	100,0	7	100,0	
Placebo	Mínimo	--	--	3	50,0	3	50,0	**
	Moderado	--	--	1	16,7	1	16,7	
	Moderado a grave	--	--	2	33,3	2	33,3	
	Total	--	--	6	100,0	6	100,0	

  

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Gases/flatulencias				Total		Sig.
		Si		No		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	2	28,6	2	28,6	4	57,1	<i>p</i> =1.000
	Moderado	2	28,6	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	1	14,3	1	14,3	
	Total	4	57,1	3	42,9	7	100,0	

Placebos	Mínimo	1	16,7	2	33,3	3	50,0	<i>p</i> =0.670						
	Moderado	1	16,7	--	--	1	16,7							
	Moderado a grave	--	--	2	33,3	2	33,3							
	Total	2	33,3	4	66,7	6	100,0							
Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Consistencia heces										Total	Sig.	
		Bristol 2		Bristol 3		Bristol 4		Bristol 5		Bristol 6				
Probiótico	Leve	--	--	--	--	2	28,6	1	14,3	1	14,3	4	57,1	<i>p</i> =0.513
	Moderado	--	--	--	--	1	14,3	1	14,3	--	--	2	28,6	
	Grave	--	--	--	--	1	14,3	--	--	--	--	1	14,3	
	Total	--	--	--	--	4	57,1	2	28,6	1	14,3	7	100,0	
Placebos	Mínimo	--	--	1	16,7	1	16,7	1	16,7	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.358
	Moderado	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--	1	16,7	
	Moderado a grave	1	16,7	--	--	1	16,7	--	--	--	--	2	33,3	
	Total	1	16,7	2	33,3	2	33,3	1	16,7	--	--	6	100,0	
Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Frecuencia de evacuaciones										Total	Sig.	
		1 vez al día		2 veces al día		3 veces al día		Otra						
Probiótico	Leve	1	14,3	3	42,9	--	--	--	--	4	57,1	<i>p</i> =0.737		
	Moderado	--	--	--	--	1	14,3	1	14,3	2	28,6			
	Grave	1	14,3	--	--	--	--	--	--	1	14,3			
	Total	2	28,6	3	42,9	1	14,3	1	14,3	7	100,0			
Placebo	Mínimo	1	16,7	1	16,7	1	16,7	--	--	3	50,0	<i>p</i> =0.156		
	Moderado	1	16,7	--	--	--	--	--	--	1	16,7			
	Moderado a grave	2	33,3	--	--	--	--	--	--	2	33,3			
	Total	4	66,7	1	16,7	1	16,7	--	--	6	100,0			

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en el Servicio de Psiquiatría del IAHULA. Parte 2. Factores dietéticos, clínicos y ambientales influyen en la microbiota intestinal en los sujetos de estudio después de la suplementación con probióticos y placebo. Anexo 4. Parte 3. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para identificar presencia de los síntomas depresivos después de suplementación con probióticos y placebo.

\* Prueba Correlación de Spearman ( $\rho$ ) es significativa si  $p < 0,05$

\*\* No se puede realizar comparación.

En la tabla 7 se observan la asociación entre los factores clínicos los cuales son representados por los síntomas gastrointestinales sugerentes de disbiosis intestinal y la presencia de síntomas depresivos categorizados por la escala PHQ-9 al finalizar el estudio de acuerdo a los grupos de pacientes que consumieron probióticos o placebo, donde 4 (57.1%) pacientes tratados con probióticos refirieron distensión abdominal posterior a la

suplementación de los cuales 2 (28.6%) pacientes presentaron síntomas depresivos leves y 2 (28.6%) síntomas moderados. Mientras que el 100% de los pacientes que consumieron placebo, no presentaron este síntoma clínico. Por otra parte, se presentó Gastritis en 2(28.6%) de los pacientes tratados con probióticos y síntomas depresivos según PHQ-9 leves con el restante número de pacientes 71.4% (5) negando este síntoma clínico. Con respecto a los pacientes suplementados con placebo los 6(100.0%) no presentaron gastritis luego del tratamiento. Seguidamente se evidenció que la totalidad 100.0% (13) de los pacientes tratados con probióticos o placebo no presentaron dolor abdominal independientemente de la presencia de síntomas depresivos de intensidad variada posterior al tratamiento. Sin embargo, se observa que 4(57.1%) pacientes con probióticos manifestaron gases/flatulencias recientemente, de los cuales 2(28.6%) presentaron síntomas depresivos leves y 2(28.6%) síntomas moderados moderados al final del estudio. Mientras en relación a los pacientes con placebo, 2(33.3%) refirieron gases/flatulencias y presentaron 1(16.7%) paciente síntomas depresivos mínimos y 1(16.7%) paciente síntomas depresivos moderados respectivamente. En lo que se refiere a la consistencia de las heces se observa que en los pacientes tratados con probióticos 4(57.1%) evidenciaron que son del tipo Bristol 4, de los cuales 2 (28, 6%) presentan síntomas depresivos leves y 1 (14,3%) moderados, no obstante 1 (14,3%) paciente con presencia de síntomas graves también refirió evacuaciones de tipo Bristol 4. Además, 2(28.6%) pacientes observaron que la consistencia de sus heces son Bristol 5 y 1(16.7%) paciente, Bristol 6 presentando a su vez síntomas depresivos leves posterior a suplementación. Mientras que, para los pacientes tratados con placebo, 1(16.7%) paciente observó que la constancia es del tipo Bristol 2 presentando síntomas depresivos de moderados a graves; 2(33.3%) pacientes expresaron que su consistencia fue de Bristol 3, otros 2(33.3%) pacientes, fue Bristol 4 y 1(16.7%) paciente con síntomas depresivos mínimos refirió que la

consistencia de sus heces fue de Bristol 5 posterior al tratamiento. En último lugar se estudió la frecuencia de las evacuaciones, donde los pacientes que fueron tratados con probióticos se presentaron 2 (28.6%) pacientes que refirieron evacuar una vez al día con síntomas depresivos leve 1(14.3%) y grave 1(14.3%) respectivamente. Otros 3(42.9%) pacientes expresaron evacuar 2 veces al día después del tratamiento, presentando cada uno de ellos síntomas leves. Además, 1(14.3%) paciente presentó una frecuencia de 3 veces al día y por último, 1(14.3%) paciente refirió otro patrón evacuatorio refiriéndose a más de 3 evacuaciones al día. Ahora bien, 4(66.7%) de los pacientes con placebo expresaron que su frecuencia de evacuaciones es de 1 vez al día, donde 2 (33,3%) de los mismos tuvieron síntomas depresivos moderado a grave de acuerdo a la escala PHQ -9, otro 1(16.7%) refirió evacuar 2 veces al día y presentó síntomas depresivos mínimos al terminar el estudio y 1(16.7%) paciente expreso evacuar 3 veces al día presentando de igual forma síntomas depresivos mínimos posterior a la suplementación.

Se realizó las pruebas de correlación de Spearman, resultando que los factores clínicos estudiados no presentaron asociaciones lineales con la presencia y/o modificación de síntomas depresivos clasificados por la escala PHQ-9 al finalizar el estudio.

**Tabla 8.**

**Efectos de la ingesta de Probióticos y Placebo en los Factores Ambientales y los síntomas depresivos de acuerdo a la escala PHQ-9, posterior al tratamiento.**

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Antibióticos en los últimos 3 meses				Total		Sig.
		Si		No		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	1	14,3	3	42,9	4	57,1	$p=0.453$
	Moderado			2	28,6	2	28,6	
	Grave			1	14,3	1	14,3	
	Total	1	14,3	6	85,7	7	100,0	
Placebo	Mínimo			3	50,0	3	50,0	$p=0.242$
	Moderado			1	16,7	1	16,7	
	Moderado a grave	1	16,7	1	16,7	2	33,3	
	Total	1	16,7	5	83,3	6	100,0	

  

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Actividad física								Total		Sig.
		No		Si, 1 v/s		Si, 2-3 v/s		Si, + 4 v/s		No.	%	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	2	28,6					2	28,6	4	57,1	$p=1.000$
	Moderado	1	14,3					1	14,3	2	28,6	
	Grave			1	14,3					1	14,3	
	Total	3	42,9	1	14,3	3	42,9	7	100,0			
Placebo	Mínimo	1	16,7	1	16,7			1	16,7	3	50,0	$p=0.709$
	Moderado	1	16,7							1	16,7	
	Moderado a grave	1	16,7			1	16,7			2	33,3	
	Total	3	50,0	1	16,7	1	16,7	1	16,7	6	100,0	

  

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Mascota				Total		Sig.
		Si		No		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	2	28,6	2	28,6	4	57,1	$p=0.602$
	Moderado	1	14,3	1	14,3	2	28,6	
	Grave			1	14,3	1	14,3	
	Total	3	42,9	4	57,1	7	100,0	
Placebo	Mínimo	2	33,3	1	16,7	3	50,0	$p=0.670$
	Moderado			1	16,7	1	16,7	
	Moderado a grave	2	33,3			2	33,3	
	Total	4	66,7	2	33,3	6	100,0	

  

Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Zona residencial				Total		Sig.
		Urbana		Rural		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Probiótico	Leve	3	42,9	1	14,3	4	57,1	$p=0.453$
	Moderado	2	28,6			2	28,6	
	Grave	1	14,3			1	14,3	
	Total	6	85,7	1	14,3	7	100,0	

Placebos	Mínimo	2	33,3	1	16,7	3	50,0	$p=0.402$				
	Moderado	1	16,7			1	16,7					
	Moderado a grave	2	33,3			2	33,3					
	Total	5	83,3	1	16,7	6	100,0					
<b>Consumo de agua</b>												
Grupos	Síntomas PHQ9 posterior al Tratamiento	Hervida		Filtrada		Al natural		Sin tratamiento		Total	Sig.	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			No.
Probiótico	Leve	2	28,6	2	28,6					4	57,1	$p=0.831$
	Moderado	1	14,3					1	14,3	2	28,6	
	Grave	1	14,3							1	14,3	
	Total	4	57,1	2	28,6			1	14,3	7	100,0	
Placebos	Mínimo			2	33,3	1	16,7			3	50,0	$p=0.900$ $p=0.015^*$
	Moderado	1	16,7							1	16,7	
	Moderado a grave	2	33,3							2	33,3	
	Total	3	50,0	2	33,3	1	16,7			6	100,0	

**Fuente:** Instrumento para determinar los efectos de la ingesta de probióticos en pacientes con síntomas depresivos en el Servicio de Psiquiatría del IAHULA. Parte 2. Factores dietéticos, clínicos y ambientales influyen en la microbiota intestinal en los sujetos de estudio después de la suplementación con probióticos y placebo. Anexo 4. Parte 3. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) para identificar presencia de los síntomas depresivos después de suplementación con probióticos y placebo.

\* Prueba Correlación de Spearman ( $\rho$ ) es significativa si  $p < 0,05$

\*\* No se puede realizar comparación.

v/s= veces por semana,

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

En la tabla 8 se observan los factores ambientales y la presencia de síntomas depresivos dados por categorización de la escala PHQ-9 en pacientes posterior al tipo de tratamiento (probiótico o placebo) administrados. El primer factor ambiental, correspondiente al consumo de antibióticos en los tres últimos meses, se observó que del 57.1% (4) de los pacientes suplementados con probióticos quienes presentaron de síntomas leves, el 14.3% (1) manifestó estar medicado con antibiótico, el restante 42.9% (3) de los pacientes no se medicaron con antibióticos. En el caso de los pacientes placebo, se muestra que 1(16.7%) paciente con presencia de síntomas depresivos moderado a grave estuvo medicado con antibiótico. Con respecto a la actividad física, al finalizar el estudio, se evidenció que 3(42.9%) pacientes que consumieron probióticos refirieron no realizar actividad física, de los cuales 2(28.6%) pacientes presentaron síntomas depresivos leves posterior al tratamiento y

1 (14.3%) presentó síntomas depresivos moderados. Mientras que, otros 3(42.9%) pacientes refirieron realizar actividad física más de 4 veces por semana, de los cuales, 2(28.6%) presentaron síntomas depresivos leves y 1 (14.3%) síntomas depresivos moderados. En el caso de los pacientes con placebo se observa que, 1 (16.7%) paciente con síntomas depresivos mínimos expresó realizar actividades físicas 1 vez a la semana, otro 1 (16.7%) con síntomas depresivos de moderado a grave refirió realizar actividades físicas 2-3 veces a la semana y 1 (16.7%) quien presentó síntomas depresivos mínimos realizó actividades físicas más de 4 vez a la semana. En cuanto a poseer mascotas, hay 3 (42.9%) pacientes tratados con probióticos que manifestaron tener una mascota de los cuales 2(28.6%) mostraron síntomas depresivos leves posterior a suplementación y 1 (14.3%) paciente presentó síntomas moderados. Además, 4(66.7%) de los pacientes con placebo refirieron poseer mascota y de estos mismos 2(33.3%) presentaron síntomas depresivos mínimos y 2(33.3%) presentaron síntomas de moderado a grave. Otro de los factores ambientales estudiados fue la zona donde residen los pacientes, donde se evidencia que el 6(85.7%) de los pacientes suplementados con probiótico viven en una zona urbana, de los cuales 3 (42.9%) tuvieron síntomas depresivos leves, 2(28.6%) presentaron síntomas depresivos moderados y 1(14.3%) paciente síntomas graves. Mientras que, en los pacientes placebo se tienen 5(83.3%) viviendo en zonas urbanas, habiendo entre esos mismos 2(33.3%) que presentaron síntomas depresivos mínimos, 1(16.7%) síntomas depresivos moderados y 2(33.3%) presentaron síntomas de moderado a grave posterior al tratamiento. Por último, se estudió el consumo de agua, este factor ambiental mostró que el 4(57.1%) de los pacientes tratados con probióticos refirieron consumir agua hervida, sólo 2(28.6%) pacientes consumieron agua filtrada, los cuales presentaron síntomas depresivos leves al finalizar el estudio, y 1(14.3%) paciente refirió consumir agua sin tratamiento y presentó síntomas depresivos moderados de acuerdo a la

categorización de PHQ – 9. Ahora, en el caso de los pacientes tratados con placebo, se observa que el 3(50.0%) de los pacientes expresó consumo de agua hervida, de estos 3 pacientes, 2(33.3%) presentaron síntomas depresivos de moderado a grave y 1(16.7%) presentó síntomas moderados posterior al tratamiento.

Se aplicó la prueba estadística correlación de Spearman, resultando estadísticamente significativa  $\rho=0.900$  con  $p=0.015^*$  indicando que hay alta asociación lineal entre la presencia de síntomas depresivos de acuerdo a la escala PHQ-9 y el consumo de agua de los pacientes.

## Discusión

**Tabla 1.** Con relación al género con predominio de síntomas depresivos, siendo este el femenino, dicho hallazgo se correlaciona positivamente con los resultados obtenidos en el estudio elaborado por Escalante-Ramirez, Bonilla y Maguiña<sup>40</sup> quienes tomaron a población peruana de ambos géneros, con edades comprendidas entre 18- 60 años, estudiando la asociación entre el estado nutricional y síntomas depresivos de los mismos y concluyendo que existe mayor prevalencia de síntomas depresivos en mujeres que en hombres<sup>40</sup> . Conclusión de igual manera reflejada por Meleiro et al<sup>41</sup> plasmada en una revisión sistemática que incluía diversos estudios donde se observó que la depresión se presentó de manera relativamente más elevada en mujeres que en hombres, con uno de los grupos de edad con mayor presencia siendo de 40 – 59 años.

Sin embargo, con respecto al estado nutricional de los individuos sujeto de estudio, es de resaltar la disparidad obtenida en contraste con el estudio realizado por Escalante-Ramirez, Bonilla y Maguiña<sup>40</sup> puesto que estos concluyeron que las mujeres obesas (con IMC igual o

mayor a 32,5 kg/mts<sup>2</sup> u obesidad 1B) son las que presentan mayor prevalencia de síntomas depresivos, conclusión que difiere con el presente estudio dado que en su mayoría las pacientes femeninas presentan estado nutricional normal o bajo la norma.

**Tabla 2.** Debido a que la finalidad de establecer patrones de consumo en los individuos de estudio a través de la aplicación de una frecuencia de consumo consistía en identificar si en la dieta de los mismos previo a la suplementación estaba presente el consumo constante o insuficiente, de alimentos ricos en probióticos, prebióticos, así como de cualquier grupo de alimento estudiado en su influencia tanto positiva (alimentos ricos en fibra, alimentos de origen vegetal) como negativa (alimentos ultraprocesados, alimentos con alto contenido graso entre otros) sobre la salud, la composición y alteración de la microbiota, los datos recolectados no especifican la cantidad en gramos de cada macronutriente sino la presencia de estos nutrientes en la dieta semanalmente. Razón por la cual se discuten los factores dietéticos antes de la suplementación en función a lo encontrado.

En relación al consumo de carbohidratos, a pesar de establecer que la mayoría de la población en estudio consume alimentos del grupo de harinas al menos 4 veces a la semana es de resaltar que los tipos de harinas mayormente ingeridas de acuerdo a lo referido por los pacientes se caracterizaba por ser la harina precocida de maíz blanco, arroz blanco, almidones (papa), plátano, consumo muy bajo de granos y un consumo nulo de cereales integrales, con el 92,3% de los participantes (12) manifestando que nunca los consumían, aclarando que dicha información que detalla los alimentos interrogados ha sido recolectada y especificada en el anexo 3, mas no ha sido reflejada explícitamente en la tabla 2 por efectos de condensar y analizar la información de manera sencilla. Con respecto a otros grupos de alimentos que aportan carbohidratos de destacar que el 46,2% de la población refirió una ingesta baja de

vegetales crudos por semana siendo estos pacientes quienes nunca consumían vegetales crudos (3) o los consumían solamente 1-2 veces a la semana (3). De igual manera, otro 46,2% (6) de la población aumenta esta frecuencia a 3-4 veces a la semana, lo cual puede considerarse un consumo moderado mas no elevado de este tipo de alimentos, con una ingesta en contraste relativamente mayor de vegetales cocidos sobre crudos.

Con lo anteriormente se evidencia la posibilidad de que los sujetos de estudio presentaran una dieta con ingesta de alimentos bajos en fibra antes de la suplementación, pudiendo no llegar a los requerimientos diarios durante toda la semana. Esta tendencia podría asociarse desde el punto de vista dietético al menos a la probable presencia de una modificación en la composición en la microbiota, tal y como lo establecen los autores Shen et al<sup>42</sup> quienes examinaron el impacto de una dieta carente de fibra en la composición de la microbiota intestinal durante un periodo de 2 semanas con un estudio conducido en roedores quienes fueron aleatoriamente divididos en 2 grupos, control (CON) o sin fibra (SF) y posteriormente evaluaron la composición fecal de la microbiota intestinal de los roedores. En el día 14, los autores observaron había una clara distinción entre la composición de la microbiota intestinal en ratones alimentados con dieta CON y aquellos alimentados con dieta NF<sup>42</sup>. A nivel de géneros, los ratones alimentados con una dieta CON tenían una gran abundancia de Bacteroides y una menor abundancia de Bilophila, Adlercreutzia y Alistipes, mientras que los ratones alimentados con dieta NF albergaban Adlercreutzia, Alistipes, Bilophila, Blautia, Clostridium, Desulfovibrio, Mucispirillum y Oscillospira, y tenían una reducida abundancia de Bacteroides.

En el mismo orden de ideas, los autores Yang et al<sup>43</sup>, quienes en su revisión narrativa incluyeron estudios que abordaron la modificación de la composición bacteriana intestinal con el consumo bajo y alto en fibra, mencionan un ensayo preclínico donde roedores

humanizados fueron alimentados con una dieta rica en fibra y luego se les introdujo un alimento con fibra de baja calidad para perturbar su microbioma intestinal, como resultado de esto se vio que la reintroducción de fibra mediante la alimentación con una dieta rica en polisacáridos vegetales con un contenido de fibra detergente neutro del 15% en peso no restauró la composición microbiana alterada ni la diversidad en los animales probados, incluso se observó que esta perturbación continuaba en diversas generaciones de los animales.

Finalmente, la ingesta de alimentos procesados previo a la suplementación se muestra en todos los sujetos de estudio, quienes presentan cierto rango de frecuencia en el consumo de estos alimentos con preferencia a azúcar blanca y misceláneos. Resultado que cobra relevancia debido a que esta ingesta podría asociarse directamente a la posible modificación de la composición de la microbiota hacia alteración de la misma o disbiosis en los participantes en estudio, posibilidad sugerida y sustentada de acuerdo a Whelan et al<sup>44</sup>, quienes en su revisión enfocada el efecto del consumo de alimentos ultraprocesados y aditivos en la salud de la microbiota y enfermedad destacan algunos estudios realizados en humanos que reportan asociación positiva entre la ingesta de edulcorantes artificiales y la salud de la microbiota, entre los que se mencionan Gerasimidis et al, quienes estudiaron el efecto en la composición de la microbiota en 13 sujetos sanos utilizando aspartame, sucralosa y stevia como edulcorantes y concluyendo que la sucralosa indujo un cambio significativo en la diversidad  $\beta$ ; el aspartame promovió el crecimiento de *Blautia coccoides*; La diversidad  $\alpha$  de Shannon aumentó con estevia; la sucralosa cambió la estructura del microbioma y aumentó la abundancia de *Escherichia*, *Shigella* y *Bilophila*, las cuales son bacterias que se consideran perjudiciales para la salud y el equilibrio de la microbiota.

De igual manera, Whelan et al<sup>44</sup>, incluyen y mencionan en su revisión el estudio de Mendoza-Martínez et al, quienes estudiaron el efecto de edulcorantes en 137 voluntarios sanos y con parte de la población con síntomas de disbiosis intestinal, utilizando Acesulfamo K, aspartame, sacarina y sucralosa, observando luego que los voluntarios fueron asignados al azar a una dieta que contenía edulcorantes o dieta sin edulcorantes, que aquellos que consumían edulcorantes desarrollaron síntomas, incluyendo diarrea, malestar posprandial y estreñimiento; mientras que aquellos que consumían una dieta libre de edulcorantes experimentaron mejoras en el dolor abdominal, el malestar posprandial y saciedad precoz. No obstante, la revisión de Whelan et al<sup>44</sup> también menciona estudios con resultados que difieren en demostrar modificaciones en composición consecuencia del consumo de edulcorantes en la microbiota, resaltando los estudios de Thomson et al y Serrano et al realizados en sujetos sanos usando como edulcorantes sucralosa en el primer estudio, y sacarina en el de Serrano et al y teniendo como resultados que no hubo cambios significativos en la microbiota intestinal luego de 7 días de consumo de sucralosa en el estudio de Thompson et al, en cantidad del 75% de la ingesta diaria adecuada al día (15 mg/kg/día). De la misma forma el estudio de Serrano et al, se concluyó luego de 2 semanas de luego de la ingesta de sacarina en dosis máxima del RDI, que no hubo cambios en la diversidad y/o composición de la microbiota<sup>44</sup>. Resultados que podrían deberse a la duración corta de cada estudio, así como a la falta de diversidad y uso de más de un edulcorante, lo cual no se ve en todos los productos industrializados en el mercado, teniendo una combinación de varios edulcorantes en su composición.

Se encontró que los síntomas clínicos sugerentes de disbiosis con mayor prevalencia dentro de la población estudiada abarcan, acumulación de flatulencias recientemente (9)

distensión abdominal (8), presencia de gastritis (6) y un patrón evacuatorio alterado en (8) individuos con frecuencias de 1 vez a la semana (2) y otras frecuencias menores a 1 vez a la semana para 3 individuos. Captando particular atención la conservación de Bristol adecuado (Bristol 3-4) en la mayoría de los pacientes abordados (11) previo a tratamiento.

Los síntomas gastrointestinales manifestados por los sujetos de estudio se asocian positivamente a aquellos presuntivos de disbiosis de acuerdo con lo establecido por Wei et al<sup>45</sup> quienes reconocen que la alteración de la microbiota en el intestino delgado incluyen un aumento de bacterias del intestino delgado en cultivo cuantitativo ( $\geq 10^5$  unidades formadoras de colonias/mL de aspirado yeyunal), definidas como sobrecrecimiento de pequeñas bacterias intestinales (SPBI) o (SIBO) por sus siglas en inglés<sup>45</sup>. Posterior a esto, asocian la microbiota intestinal disbiótica a distensión abdominal, flatulencias e hinchazón de manera característica, proponiendo como posible mecanismo de acción la fermentación de carbohidratos, seguida de una sustancial producción de gas, donde los gases intestinales se difunden hacia la circulación sistémica y se exhalan con el aliento, como el H<sub>2</sub> y el metano (CH<sub>4</sub>). Estudios han mostrado que un aumento de  $\geq 20$  partes por millón (PPM) de H<sub>2</sub> o  $> 10$  PPM de CH<sub>4</sub> por encima del valor inicial después de la glucosa y dentro de los 90 minutos posteriores la ingestión de lactulosa en las pruebas de aliento sugiere la presencia de SIBO y esto se asocia directamente a los síntomas gastrointestinales mencionados previamente. Además de esto, algunos estudios mostraron una asociación entre el nivel alto de CH<sub>4</sub> en el aliento y el estreñimiento. Elaborando sobre esto, se explica que microbiomas metanogénicos en el colon producen CH<sub>4</sub>, que depleta la serotonina, lo que resulta en un tránsito intestinal más lento y estreñimiento<sup>45</sup>. Se hace la salvedad, sin embargo, de aclarar que dicho artículo se basó en el estudio de pacientes con desordenes gastrointestinales funcionales (DGF) los cuales incluyen síndrome de colon irritable y dispepsia funcional. Seguidamente, esta

existencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con síntomas depresivos coincide con estudios anteriores, destacando Söderquist et al<sup>46</sup>, quienes realizaron un estudio trasversal que tuvo como objetivo investigar la relación entre síntomas gastrointestinales, síntomas depresivos y rasgos de ansiedad en una cohorte de pacientes adultos jóvenes que buscan atención psiquiátrica y comparar a estos pacientes con controles saludables, con una muestra final compuesta de 491 pacientes y 85 controles sanos. Utilizando la versión autoevaluada de la escala de depresión de Montgomery-Åsberg para calificar los síntomas depresivos y la escala de calificación de síntomas gastrointestinales: síndrome del intestino irritable (GSRS-IBS) haciendo la salvedad que, aunque el cuestionario GSRS-IBS fue desarrollado para evaluar el tratamiento para el SII, dentro de su estudio, el total de la puntuación se utiliza como una forma de medir la carga de los síntomas gastrointestinales. Concluyendo que los adultos jóvenes que buscaban atención psiquiátrica informaron más síntomas gastrointestinales que los controles independientemente de la medicación psicotrópica en curso y que los síntomas gastrointestinales se correlacionaron positivamente con la gravedad de los síntomas depresivos. No obstante, los autores aclaran que, aunque confirmaron asociaciones significativas entre síntomas gastrointestinales y síntomas psiquiátricos su etiología es multifactorial, complejo y poco comprendido, además una de las limitaciones de dicho estudio fue que el grupo de pacientes no estaba delimitado a un solo diagnóstico; ya que tomaron en cuenta pacientes con cualquier trastorno psiquiátrico que involucraba otros tratamientos farmacológicos<sup>46</sup>. Por lo que los resultados son más heterogéneos al considerar distintos trastornos que en el presente estudio. Motivo por el cual, aunque se plantee en este una causalidad probable de la aparición de ciertos síntomas intestinales observados en los individuos de este estudio con probable disbiosis, se necesitan más estudios que puedan realizar esta asociación en población sin patología gastrointestinal establecida y que

consideren síntomas depresivos sin trastornos psiquiátricos con tratamiento multifarmacológico.

En relación al consumo de antibióticos previo a tratamiento observado en la población de estudio, correlacionando positivamente con lo establecido Alvarez et al<sup>16</sup>, esta ingesta podría estar relacionada con posible existencia de disbiosis intestinal. Una revisión realizada por Dahiya y Nigam<sup>47</sup> detalla el mecanismo de esta relación directa ya que el uso oral de antibióticos libera sustancias químicas en el sistema intestinal causando una alteración en la microbiota intestinal, la cual se puede deber quizás a las interacciones entre la MI normal y las bacterias oportunistas y patógenas presentes en el intestino y esto genera un aumento en el riesgo de la colonización de bacterias patógenas no deseadas<sup>47</sup>. No obstante, este consumo de antibióticos solo está presente en parte de la población de estudio (53,8%), sugiriendo que hay otras posibles vías de causalidad que condicionen síntomas presuntivos de disbiosis alejadas del consumo antibióticos en los últimos 3 meses.

**Tabla 3.** Dichos hallazgos se relacionan positivamente con los resultados encontrados en el estudio realizado por los autores Ghorbani et al<sup>18</sup> el cual concluyó que la depresión en los pacientes fue menor en las condiciones de consumo de probióticos que en las de placebo al final del tratamiento<sup>18</sup>, así como en el estudio de Wallace y Roumen<sup>17</sup>, donde los pacientes presentaron una reducción significativa en las puntuaciones medias de la escala de MADRS, que mide la severidad de los síntomas depresivos, durante el tiempo del estudio; además, se reveló una disminución significativa de dicho puntaje ( $p < 0,001$ ) desde el inicio ( $24,9 \pm 3,4$ ) hasta semana 4. Los hallazgos de este estudio sugieren papel de los probióticos en el alivio de los síntomas depresivos en pacientes moderadamente deprimidos clínicamente, sin tratamiento previo<sup>17</sup>. No obstante, cabe destacar que en el presente estudio se determinó la

presencia de los síntomas depresivos con una escala diferente, siendo esta la PHQ-9 por lo que los resultados podrían variar. Abonado a esto, es necesario añadir que a pesar de que la muestra utilizada en el presente estudio es pequeña, se observaron datos que implican significancia estadística referida por la prueba T Wilcoxon aplicada, lo cual llama la atención, por lo que, debe considerarse el tamaño de la muestra en este contexto como un aspecto que requeriría ser ampliado, dando lugar a futuras investigaciones que permitan sustentar o refutar el hallazgo observado en este estudio, siendo este la asociación entre suplementación de probióticos y la mejora de síntomas depresivos.

**Tabla 4 – Tabla 5.** Los resultados obtenidos en este estudio concuerdan tanto con los hallazgos como con los estudios previamente citados en la tabla 3, Wallace y Roumen<sup>17</sup> y Ghorbani et al<sup>18</sup> en asociación a la presencia de mejoría en los estados depresivos y disminución de los síntomas medidos respectivamente con el consumo de probiótico. No obstante, al ser comparado con los resultados obtenidos en el estudio por Chahwan et al<sup>14</sup>, es de destacar que en dicho estudio se obtuvo que en general, todos los participantes mostraron una reducción de los síntomas depresivos durante el período del ensayo, independientemente de si consumían probiótico o placebo con niveles de depresión medidos a través del BDI-II encontrándose disminuidos entre la pre intervención y post intervención<sup>14</sup>, contraponiéndose con los resultados del presente estudio el cual no muestra diferencias en los síntomas depresivos de los pacientes que cumplieron tratamiento con placebo posterior al consumo del mismo. Sin embargo, debido a aspectos del presente estudio como el tamaño pequeño de la muestra y la corta duración del mismo, no se descarta la posibilidad de que los resultados estadísticamente significativos obtenidos puedan no reflejar de forma contundente la influencia y efecto de la suplementación con probióticos en los síntomas depresivos, por lo

que se requieren estudios con una muestra mayor para establecer más claramente esta asociación.

**Tabla 6.** Con respecto al aspecto más resaltante de la tabla 6, donde destaca la diferencia estadísticamente significativa obtenida de acuerdo a la prueba de Correlación de Spearman aplicada, que se observó posiblemente por la modificación dada en la frecuencia de consumo de alimentos procesados inclinándose hacia la disminución del consumo de dichos alimentos por semana (a 1-2 veces por semana) en aquellos pacientes quienes consumieron el placebo y mostraron mejoría en sus síntomas depresivos. A pesar de que el presente estudio no se enfocó en abordar y/o cambiar activamente el patrón o hábitos alimentarios de los pacientes captados mediante abordajes con herramientas tales como: planes de alimentación, educación nutricional, herramientas o material didáctico entre otros, cuando se realiza la comparación se encuentra un hallazgo accidental que sugiere que la disminución del consumo de alimentos procesados (altos en grasas y altos en azúcar) pudiera estar asociado con mejoría de síntomas depresivos.

Ahora, la influencia del consumo de azúcares y alimentos altos en grasa se da de acuerdo a lo establecido por Ljungberg, Bondza, Lethin<sup>48</sup> y Selvaraj et al<sup>49</sup>, en sus revisiones sistemáticas donde respectivamente para Ljungberg, Bondza, Lethin, varios estudios concluyen que los productos dulces, altos en grasa, carnes rojas y harinas refinadas se asocia con un mayor impacto en la inflamación sistémica y que hay asociación positiva entre el consumo de alimentos pro inflamatorios con el potencial de padecer depresión. Esto debido a que Los resultados de varios estudios mostraron que una dieta proinflamatoria estaba asociado con un riesgo significativamente mayor de depresión en el subgrupo de mujeres; adultos de mediana edad; y personas con sobrepeso y obesidad. Además, diversos estudios

adicionales dentro de la revisión describieron que se asoció un mayor riesgo de depresión con una alta proporción de alimentos procesados en la dieta, así como, con un aumento del 10% en el consumo de alimentos procesados. Esto debido a que la ingesta de alimentos proinflamatorios se relacionó a un incremento en la intensidad de síntomas depresivos. Motivo por el cual estos mismos autores concluyen que este estudio demostró que la dieta antiinflamatoria reducía el riesgo de síntomas de depresión y depresión y, por el contrario, una ingesta elevada de alimentos con propiedades proinflamatorias aumenta el riesgo<sup>48</sup>.

Mientras que Selvaraj et al<sup>49</sup> presenta un meta análisis que muestra evidencia observacional la evidencia observacional la cual sugiere que adherirse a una dieta saludable (Mediterránea) y evitar una dieta pro inflamatoria son ambas practicas asociado con un menor riesgo de síntomas depresivos o padecimiento de depresión clínica.

Sugiriendo de acuerdo a los resultados establecidos en el presente estudio una posible relación directamente proporcional entre la disminución del consumo de alimentos procesados con mejora de síntomas depresivos. No obstante, debido a que la muestra trabajada es pequeña, los resultados obtenidos, aunque sugerentes de asociación por sí mismos, se necesitan más estudios dentro de este tipo de población donde se aborde y se modifiquen los hábitos alimentarios de manera intencional para sustentar o refutar de manera clara dicho hallazgo.

**Tabla 7.** A pesar de que la muestra del presente estudio no reflejo asociaciones líneales entre los síntomas depresivos presentados posterior al tratamiento realizado y la presencia, mejora o empeoramiento de los factores clínicos, lo cual se asoció a una muestra de estudio pequeña o posiblemente a el hecho de que el estudio fue de corta duración y requiere de un mayor tiempo de administración de la suplementación facilitada para mostrar diferencia

significativas entre la respuesta de ambos grupos de estudio. Aun así, los resultados obtenidos en el presente estudio con respecto a estas variables se correlacionan negativamente con lo expresado por Tian et al<sup>50</sup>, quienes en un estudio donde probaron 3 cepas de probióticos previamente validadas en ratones con potencial antidepressivo (*Bifidobacterium breve* CCFM1025, *Bifidobacterium longum* CCFM687, and *Pediococcus acidilactici* CCFM6432) en pacientes humanos con trastorno depresivo mayor para determinar el potencial psicobiótico de estas cepas en los mismos. Consistiendo de un estudio donde los pacientes con TDM recibieron una fórmula probiótica mixta liofilizada durante cuatro semanas con las condiciones psicométricas y gastrointestinales de los pacientes, evaluadas mediante escalas de calificación clínica antes y después del tratamiento e incluyendo análisis de su microbiota intestinal mediante la secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA. Obteniendo como resultado que los multiprobióticos no solo redujeron significativamente las puntuaciones de depresión, y en mayor medida que el placebo, sino que de igual forma mejoró significativamente las funciones gastrointestinales de los pacientes (basado en la autoevaluación mediante la Escala de calificación de síntomas gastrointestinales).

Sin embargo, cabe destacar que la mejora de los síntomas clínicos asociados con presencia de disbiosis si se expresó en los pacientes a quienes se suplementó con probióticos es este estudio. Considerando, en el caso de la presencia de gastritis la cual fue referida por el 71,5% (5) de los pacientes a quienes se les facilitó probiótico previo al tratamiento, después de la suplementación, solamente el 28,6% (2) mantenían este síntoma. Además, el síntoma de acumulación de gases/flatulencias presentó mejora en el grupo de probióticos, pasando de encontrarse en el 100% (7) de los pacientes antes de iniciar tratamiento a el 57,1% (4). En el caso de el síntoma de distensión abdominal, que este se manifestó en el 85,7 % (6) de la población previo a la suplementación recibida con probiótico, mientras que posterior a este

solo el 57,1% (4) continuaban con este síntoma. Sin embargo, también se observa en la muestra tratada mejoría de síntomas gastrointestinales con la administración de placebo, particularmente en el síntoma de distensión abdominal el cual previo a tratamiento fue referido por 2 pacientes (33,3%) y posterior al mismo dejó de estar presente, así como el síntoma de dolor abdominal (1) y gastritis (1) que mejoró en 2 pacientes diferentes suplementados con placebo que dejaron de manifestar este síntoma posterior a suplementación, lo cual sugiere reacción positiva en pro a mejoría de síntomas clínicos sugestivos de disbiosis tanto con probióticos como con placebo, por lo que se requeriría un estudio con una muestra más grande para poder establecer diferencias significativas en los resultados previamente descritos no solo en relación a mejoría de síntomas clínicos sino también asociación entre la mejoría de síntomas gastrointestinales con la mejoría de la severidad de los síntomas depresivos en los pacientes.

www.bdigital.ula.ve

**Tabla 8.** Con respecto los resultados reflejados que conciernen los factores ambientales, se observa que la realización de actividad física no se relacionó significativamente con la modificación de los síntomas depresivos presentes en los pacientes estudiados, resultado que se opone a lo establecido por Adagine y Karatas<sup>51</sup>, quienes realizaron un estudio experimental con el objetivo de examinar los efectos del ejercicio físico sobre los síntomas depresivos y la calidad de vida de personas diagnosticadas con depresión. Teniendo una muestra de 100 pacientes, dividiendo a 50 en el grupo experimental a quienes se le administró un programa de ejercicio de 14 semanas y 50 en el grupo control. Luego del estudio los autores evidenciaron que la mediana de las puntuaciones de depresión del grupo experimental antes del programa de ejercicio y en el período posterior, disminuyeron más que las del grupo control. Esta disparidad entre los resultados dados por el presente estudio y aquellos vistos

por Adagine y Kataras puede deberse a que el periodo de tiempo de la suplementación fue muy corto o al hecho de que los pacientes objeto de estudio solo refirieron la frecuencia con la que realizaban actividad física, más se desconocen aspectos como el tipo de actividad realizada, si se sigue un régimen de entrenamiento, intensidad del ejercicio realizado entre otros, por lo que al suplementación por un periodo de tiempo más largo y abordando de manera activa cambios en el régimen de actividad física de los sujetos de estudio, la asociación entre la actividad física, los síntomas depresivos y la administración de probióticos podría haberse evidenciado.

Con respecto a la presencia de mascotas en el hogar y su relación con la presencia de síntomas depresivos, se conoce el impacto positivo que tiene el poseer mascotas sobre la calidad de vida de los pacientes con depresión, tal y como lo establecen de igual manera el resultado obtenido que se observa de manera descriptiva donde tampoco se genera un contraste con lo descrito por Chakma, Islam, Shahjalal y Mitra<sup>52</sup> quienes realizaron estudio transversal con 280 individuos con la finalidad de examinar el efecto que tiene poseer una mascota tiene sobre la mejora de síntomas depresivos y por ello describió la relación entre tener una mascota doméstica y controlar la depresión, con una población estudiada 140 tenían mascotas y 140 no tenían una mascota. Al finalizar el estudio los autores concluyeron que los dueños de mascotas estaban un 41% menos deprimidos que los que no tenían mascotas. Ahora, el no observar diferencias estadísticamente significativas que asocien las variables síntomas depresivos, presencia de mascotas y tratamiento con probióticos, en este estudio puede deberse a el tamaño de la muestra manejado, no obstante, no pudo encontrarse algún estudio que relacionara la suplementación con probióticos en pacientes con síntomas depresivos y que a su vez también considerará la presencia de una mascota en el hogar como un factor ambiental a conocer previo o posterior a suplementación, razón por la cual se

necesitarían estudios que tomen en cuenta esto para poder establecer comparaciones posteriores.

Finalmente, especificando el tratamiento del agua se evidenció que en aquellos pacientes suplementados con placebo hay alta asociación lineal entre los síntomas depresivos de los pacientes y el consumo de agua, se tiene que la relación entre el consumo de agua y la depresión ha sido abordada en muy pocos estudios, motivo por el cual la información respecto a este tema es escasa, aunque se resalta la investigación Haghghatdoost et al<sup>53</sup> sobre este tema, quienes realizaron un estudio transversal con el objetivo de Investigar la relación entre el consumo de agua corriente y riesgo de depresión y ansiedad con una muestra de 3327 individuos. Igualmente, se utilizó la versión iraní validada de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión para evaluar la presencia de ansiedad y la depresión, así como el consumo de agua preguntando sobre el número de vasos de agua que consumían los individuos diariamente. El consumo de agua fue categorizado en  $< 2$ ,  $2-5$  y  $\geq 5$  vasos de agua/día.

Posterior al estudio se evidenció que un mayor consumo de agua corriente se asoció con una menor prevalencia de tabaquismo, ansiedad, depresión ( $P < 0,0001$ ). Consecuentemente, aquellos que consumieron más agua corriente tuvieron menor ansiedad puntuación de depresión en comparación con aquellos en el nivel más bajo de ingesta de agua corriente ( $< 2$  vasos/día) ( $P < 0,0001$ ). Los autores mencionan que una posible razón para el vínculo inverso entre el consumo de agua y el riesgo de depresión podrían ser la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático al beber agua, lo que reduce los niveles plasmáticos de norepinefrina. Explicando que el nivel elevado de norepinefrina es una característica de la depresión psicósomática que puede inducir la activación noradrenérgica-vasopresinérgica y, en consecuencia, la activación del sistema hipotalámico-hipofisario- eje suprarrenal

(HPA). No obstante, este estudio tiene limitantes que incluyen un estudio enfocado a la cantidad de agua que cada participante consumía, con escalas preestablecidas pero no al tipo de tratamiento que el agua recibía antes de su consumo, referida únicamente como “agua corriente”. Además, se tomó en cuenta la presencia de trastornos gastrointestinales funcionales (FGID) como una covariable importante en su análisis (reflujo gastroesofágico, dispepsia, Síndrome de intestino irritable y estreñimiento), con parte de la población de estudio teniendo dichos diagnósticos.

Se hace necesario resaltar que el estudio de Haghghatdoost et al, fue el único que pudo encontrarse entre los artículos investigados que asocio el consumo de agua como variable ambiental con existencia de síntomas depresivos, más no se pudo encontrar algún estudio actualizado que hablara sobre el tipo de tratamiento que recibe el agua que se consume y su posible relación con la depresión. Por lo que solo basándonos en los resultados de asociación positiva obtenidos solo puede ser interpretado como un preámbulo que da luz a una variable que pudiera ser estudiada con mayor profundidad en futuras investigaciones, con posibilidad de trabajar en una población más grande, para poder establecer si la severidad de los síntomas depresivos puede ser vinculada al tratamiento de agua, así como la cantidad ingerida a estos.

## Conclusiones

- El estado nutricional de los pacientes con presencia de síntomas depresivos es variable, pudiéndose presentar síntomas depresivos independientemente de poseer estado nutricional adecuado y este no se encuentra influenciado o afectado directamente en relación a las reservas musculares, reservas calórico proteicas por el consumo de probióticos.
- Al modificar hábitos alimentarios y patrón de consumo desfavorables, particularmente disminuyendo la frecuencia en la ingesta de alimentos ultra procesados (alimentos con alto contenido de azúcar y grasas) existe mejoría en la severidad de los síntomas depresivos.
- La ingesta de probióticos influye positivamente en la mejora de síntomas depresivos.
- La mejoría de los síntomas clínicos gastrointestinales sugerentes de disbiosis no se ve influenciada por la suplementación con probióticos.
- El tipo de tratamiento que se realiza al agua antes de su consumo podría ser un factor ambiental a tomar y profundizar debido a su posible asociación lineal positiva con la presencia de síntomas depresivos en pacientes.

## Recomendaciones

- Ampliar el tamaño de la muestra para futuras investigaciones en los que se incluyan una variedad más amplia de condiciones psiquiátricas con síntomas depresivos como distimia, trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo, trastorno obsesivo compulsivo entre otros, permitiendo así profundizar el estudio de probióticos y su asociación con síntomas depresivos independientemente del tratamiento psicofarmacológico prescrito a los pacientes.
- Realizar estudios donde pueda llevarse a cabo el análisis de exámenes de laboratorio que identifiquen de manera detallada la composición de los microorganismos de la microbiota intestinal previo y posterior a la suplementación con probióticos en pacientes con síntomas depresivos.
- Elaborar investigaciones complementarias que permitan el abordaje de factores dietéticos y de estilo de vida importantes para la modificación en la composición de la microbiota intestinal y el alivio de síntomas gastrointestinales sugestivos de disbiosis tales como la dieta y el establecimiento de rutinas de ejercicio constantes en aras de profundizar sobre el efecto de los cambios de estilo de vida en los pacientes con síntomas depresivos.

-

## Referencias bibliográficas

1. Butler MI, Mörkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients? *Can J Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado el 21 de noviembre de 2022]; 64(11): 747-760. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882070/>
2. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 [citado el 12 de junio de 2023]; 7(135): 1-27. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00974-4>
3. Wallace C, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2017 [Citado el 21 de noviembre de 2022]; 16(14): 1-10. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/313871241\\_The\\_effects\\_of\\_probiotics\\_on\\_depressive\\_symptoms\\_in\\_humans\\_A\\_systematic\\_review](https://www.researchgate.net/publication/313871241_The_effects_of_probiotics_on_depressive_symptoms_in_humans_A_systematic_review)
4. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología* [Internet]. 2019 [citado el 21 de noviembre del 2022]; 37 (2022) 492—498. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-papel-microbiota-intestinal-el-desarrollo-S0213485319300829>
5. Ochoa Peralta CR. TFM Papel de la microbiota en el sistema neuroendocrino. [Master]. Madrid: Universidad Europea, Titula; 2021.

6. Scorza C, Piccini C, Zunino P. Microbiota intestinal, probióticos y salud mental. Rev Psiquiatr Urug [Internet]. 2019 [citado el 22 de noviembre de 2022]; 83(1):33-42. Disponible en: [http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2019/10/04\\_REV\\_02.pdf](http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2019/10/04_REV_02.pdf)
7. Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. Clin and Pract [Internet]. 2017 [citado el 22 de noviembre de 2022]; 7(987): 131-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641835/pdf/cp-7-4-987.pdf>
8. Hoffmann A, Kleniewska P, Pawliczak R. Antioxidative activity of probiotics. Arch Med Sci [Internet]. 2021 [citado el 12 de junio de 2023]; 17(3):792-804. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8130477/>
9. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, Zheng N, Shao L, Chen X, Sun Y, Ling Z and Xu W. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. Front. Cell. Infect. Microbiol. [Internet]. 2023 [citado el 16 de enero de 2024]; 13 (1167116): 1-25. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2023.1167116/full>
10. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales [internet]. OMS [actualizado el 8 de junio de 2022; fecha de consulta el 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders#:~:text=Un%20trastorno%20mental%20se%20caracteriza,tipos%20diferentes%20de%20trastornos%20mentales.>
11. López Chamón S. Manifestaciones clínicas de la depresión. Sintomatología: síntomas afectivos, de ansiedad, somáticos, cognitivos y conductuales. Semergen [Internet]. 2006

[citado el 16 de enero de 2023]; 32(2). 11-15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-manifestaciones-clinicas-depresion-sintomatologia-sintomas-X1138359306908115>

12. Organización Mundial de la Salud. Depresión [internet]. OMS [actualizado el 31 de marzo de 2023; fecha de consulta el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/depression#:~:text=La%20depresi%C3%B3n%20es%20una%20enfermedad,personas%20tienen%20depresi%C3%B3n%20\(1\).](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/depression#:~:text=La%20depresi%C3%B3n%20es%20una%20enfermedad,personas%20tienen%20depresi%C3%B3n%20(1).)

13. Chung SY, Kostev K, Tanislav C. Dysbiosis: A Potential Precursor to the Development of a Depressive Disorder. *Healthcare* [Internet]. 2022 [citado el 24 de noviembre de 2022]; 10(8): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9407892/#:~:text=Our%20study%20indicated%20that%20patients,compared%20with%20non%20dysbiosis%20controls.>

14. Chahwan B, Kwan S, Isik A, Van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [Citado el 26 de noviembre de 2022]; 253: 317–26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719302873>

15. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Reza Memarzadeh M, Asemi Z, Esmailzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* [Internet]. 2016 [Citado el 26 de noviembre del 2022]; 32(3): 315-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715003913?via%3Dihub>

16. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y hepatología* [Internet]. 2021 [citado el 23 de noviembre de 2022]; 44(7): 519-535. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>
17. Wallace C, Roumen M. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 06 de enero del 2023]; 12(618279): 1-8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2021.618279/full>
18. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, Razeghi Jahromi, S. The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. *Arch Neurosci* [Internet]. 2018 [citado el 20 de febrero de 2023]; 5(2): 1-8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/324686712\\_The\\_Effect\\_of\\_Synbiotic\\_as\\_an\\_Adjuvant\\_Therapy\\_to\\_Fluoxetine\\_in\\_Moderate\\_Depression\\_A\\_Randomized\\_Multicenter\\_Trial/link/5b3cf6b8a6fdcc8506f55f47/download](https://www.researchgate.net/publication/324686712_The_Effect_of_Synbiotic_as_an_Adjuvant_Therapy_to_Fluoxetine_in_Moderate_Depression_A_Randomized_Multicenter_Trial/link/5b3cf6b8a6fdcc8506f55f47/download)
19. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev. Gastroenterol. Mex.* [Internet]. 2013 [Citado el 17 de enero de 2024]; 78(4): 240-248. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
20. Thilagavathi T. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and its Health Benefits. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci* [Internet]. 2020 [Citado el 17 de enero de 2024]; 9(11): 497-511. Disponible en: <https://www.ijcmas.com/9-11-2020/T.%20Thilagavathi.pdf>

21. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Canas E. Placebo: a brief updated review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Phar* [Internet]. 2022 [Citado el 17 de enero de 2024]; 395(11): 1343–1356. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9361274/>
22. Lam Díaz RM, Hernández Ramírez P. El placebo y el efecto placebo. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter* [Internet]. 2014 [Citado el 17 de enero de 2024]; 30(3):214-222. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v30n3/hih04314.pdf>
23. General Multilingual Environmental Thesaurus (GEMET). clinical symptom [Internet]. GEMET, 2021 [Fecha de consulta 18 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.eionet.europa.eu/gemet/en/concept/1482>
24. Galli A, Pagés M, Swieszkowski S. Factores determinantes de la salud [Internet]. Argentina: Sociedad Argentina de Cardiología. 2017 [citado el 18 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2020/10/factores-determinantes-de-la-salud.pdf>
25. Troncoso-Pantoja C, Alarcón-Riveros M, Amaya-Placencia J, Sotomayor-Castro M, Maury-Sintjago E. Guía práctica de aplicación del método dietético para el diagnóstico nutricional integrado. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 18 de enero de 2024]; 47(3): 493-502. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v47n3/0717-7518-rchnut-47-03-0493.pdf>
26. Melo Barbosa P, Reis Barbosa E. The Gut Brain-Axis in Neurological Diseases. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2020 [Citado el 26 de noviembre de 2022]; 33(5):528-536. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/qkyyzLH3HS9QLbMvYN9V85N/?format=pdf&lang=en>

27. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [Citado el 26 de noviembre de 2022]; 6:133–148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047317/>
28. Fuenmayor-González L, Fajardo-Loaiza T, Rivadeneira-Dueñas J, Arévalo-Mancheno J. Microbiota, probióticos y el comportamiento humano. *Rev. Viv Inv sal* [Internet]. 2022 [citado el 26 de noviembre del 2022]; 5(13): 75-86. Disponible en: <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/154#:~:text=La%20relaci%C3%B3n%20existente%20entre%20la,el%20comportamiento%20del%20ser%20humano.>
29. Lanxiang Liu, Haiyang Wang, Xueyi Chen, Yangdong Zhang, Hanping Zhang, y Peng Xie. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *The Lancet* [Internet]. 2023 [Citado el 21 de enero de 2024]; 90, 1-13. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2823%2900092-0>
30. Madison A, Kiecolt-Glaser JK. Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human–bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Curr Opin Behav Sci* [Internet]. 2019 [Citado el 21 de enero de 2024]; 28: 105–110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213601/pdf/nihms-1584696.pdf>
31. Sonali S, Ray B, Ahmed Tousif H, Rathipriya A.G, Sunanda T, Mahalakshmi A.M, Rungratanawanich W, Essa M.M, Qoronfleh M.W, Chidambaram S.B, Song BJ. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells* [Internet]. 2022. [citado el 22 de enero de 2024]; 11 (1362): 1-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456041/>
32. Lukić I, Ivković S, Mitić M, Adžić, M. Tryptophan metabolites in depression: Modulation by gut microbiota. *Front. Behav. Neurosci.* [Internet]. 2022 [citado el 27 de

noviembre de 2022]; 16 (987697): 1-17. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2022.987697/full>

33. Del Toro-Barbosa, M. Hurtado-Romero, A. Garcia-Amezquita, LE. y García-Cayuela, T. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 22 de enero de 2024]; 12 (3896): 1-31. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3896>

34. Capuco A, Urits I, Hasoon J, Chun R, Gerald B, Wang JK, Kassem H, Ngo AL, Abd-Elseyed, A. Simopoulos T, Kaye AD, Viswanath O. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Adv Ther* [Internet]. 2020 [citado el 26 de noviembre de 2022]; 37(4):1328–1346. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140737/>

35. Arias F. El Proyecto de Investigación Introducción a la metodología científica [internet]. 6ta edición. Venezuela: Editorial Episteme; 2012 [citado el 27 de noviembre del 2022]. 9-143. Disponible en: <https://abacoenred.com/wp-content/uploads/2019/02/El-proyecto-de-investigaci%C3%B3n-F.G.-Arias-2012-pdf-1.pdf>

36. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int. J. Morphol* [Internet]. 2014 [citado el 4 de enero del 2023]; 32(2):634-645. Disponible en:  
[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000200042#:~:text=Los%20estudios%20de%20cohorte%20prospectiva,forma%20acuciosa%20una%20serie%20de)

[95022014000200042#:~:text=Los%20estudios%20de%20cohorte%20prospectiva,forma%20acuciosa%20una%20serie%20de](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000200042#:~:text=Los%20estudios%20de%20cohorte%20prospectiva,forma%20acuciosa%20una%20serie%20de)

37. Pinheiro Fernandes AC, Quintiliano Scarpelli Dourado DA, Masferrer Riquelme DA. Manual de Evaluacion Nutricional: Ecuaciones, fórmulas, parámetros de referencia y criterios para la realización del diagnóstico nutricional en distintas situaciones. [Internet].

1era Ed. Alemania: Universidad Del Desarrollo [Citado el 19 de enero de 2024]; 1-132.  
Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/358132538\\_Manual\\_de\\_Evaluacion\\_Nutricional\\_Ecuaciones\\_formulas\\_parametros\\_de\\_referencia\\_y\\_criterios\\_para\\_la\\_realizacion\\_del\\_diagnostico\\_nutricional\\_en\\_distintas\\_situaciones](https://www.researchgate.net/publication/358132538_Manual_de_Evaluacion_Nutricional_Ecuaciones_formulas_parametros_de_referencia_y_criterios_para_la_realizacion_del_diagnostico_nutricional_en_distintas_situaciones)

38. Miranda Ocariz J, Meza Miranda E. Utilidad de la circunferencia de pantorrilla como marcador de desnutrición comparado con el mini nutritional assessment, nutritional risk screening 2002 y albúmina sérica en adultos mayores. Rev. cient. cienc. Salud [Internet].

2022 [Citado el 17 de enero de 2024]; 4(2):19-26. Disponible en:  
[http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2664-](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2664-28912022000200019&script=sci_abstract&lng=es)

[28912022000200019&script=sci\\_abstract&lng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2664-28912022000200019&script=sci_abstract&lng=es)

39. Saldivia S, Aslan J, Cova F, Vicente B, Inostroza C, Rincón P. Propiedades psicométricas del PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en centros de atención primaria de Chile. Rev Med

Chile [Internet]. 2019 [citado el 18 de enero de 2024]; 147: 53-60. Disponible en:  
<https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v147n1/0717-6163-rmc-147-01-0053.pdf>

40. Escalante-Ramírez D, Bonilla K, Maguiña JL. Association between nutritional status and depressive symptoms in a Peruvian adult population: A population-based study in Peru. Salud Mental. [Internet]. 2022 [Citado el 21 de febrero de 2024]; 45(6): 293-301. Disponible

en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v45n6/0185-3325-sm-45-06-00293.pdf>

41. Meleiro A, Tung Teng C, Navas Demetrio F, Cardoso Batista V, Vieira LF, Elorza PM. Understanding the journey of patients with depression in Brazil: A systematic review. Clinics. [Internet]. 2023 [citado el 21 de febrero de 2024]; 78. Disponible en:

[https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-understanding-journey-patients-with-](https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-understanding-journey-patients-with-depression-S1807593223000285)

[depression-S1807593223000285](https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-understanding-journey-patients-with-depression-S1807593223000285)

42. Shen SJ, Prame Kumar K, Wen Wen S, Shim R, Wanrooy BJ, Stanley D, Moore RJ, Thu Hao Van T, Robert R, Hickey MJ, Wong CH. Deficiency of Dietary Fiber Modulates Gut Microbiota Composition, Neutrophil Recruitment and Worsens Experimental Colitis. *Front. Immunol* [Internet]. 2021 [Citado el 27 de febrero de 24]; 12(619366): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7940676/>
43. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 27 de febrero de 2024]; 12 (381): 1-57. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/381>.
44. Whelan K, Bancil AS, Lindsay JO, Chassaing B. Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease. *Nat Rev Gastr Hep* [Internet]. 2024 [Citado el 28 de febrero de 2024];1-22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-024-00893-5>
45. Wei L, Singh R, Ro S, Ghoshal UC. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*. [Internet]. 2021 [Citado el 23 de febrero de 2024]; 5(9):976-987. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8454481/>
46. Söderquist F, Syk M, Just D, Kurbalija Novicic Z, Rasmusson AJ, Hellström PM, Ramklint M, Cunningham JL. A cross-sectional study of gastrointestinal symptoms, depressive symptoms and trait anxiety in young adults. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado el 29 de febrero de 2023]; 20 (535): 1-10. Disponible en: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02940-2>
47. Dahiya D, Nigam P.S. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics.

- Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2023; 24(3074): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9959899/pdf/ijms-24-03074.pdf>
48. Ljungberg T, Bondza E, Lethin C. Evidence of the Importance of Dietary Habits Regarding Depressive Symptoms and Depression. Int. J. Environ. Res. Public Health [Internet]. 2020 [Citado el 25 de febrero de 2024]; 17(1616): 1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084175/pdf/ijerph-17-01616.pdf>
49. Selvaraj R, Selvamani T, Zahra A, Malla J, Dhanoa RK, Venugopal S, Shoukrie S, Hamouda RK, Hamid P. Association Between Dietary Habits and Depression: A Systematic Review. Cureus [Internet]. 2022 [Citado el 25 de febrero de 2024]; 14(12): 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9828042/#:~:text=Following%20a%20healthy%20diet%2C%20particularly,the%20findings%20of%20our%20review.>
50. Tian P, Zou R, Wang L, Chen Y, Qian X, Zhao J, Zhang H, Qian L, Wang Q, Wang G, Chen W. Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation. J Adv Res [Internet]. 2023 [citado el 1 de marzo de 2024]; 45: 117–125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10006521/#:~:text=From%20the%20differences%20in%20statistical,gastrointestinal%20dysfunction%20than%20the%20placebo.>
51. Adagide, S. Karatas, N. The effects of physical exercise on the depressive symptoms and quality of life of individuals diagnosed with depression. J Psychiatric Nurs [Internet]. 2021 [citado el 6 de abril de 2024]; 12(2):122-131. Disponible en: [https://jag.journalagent.com/phd/pdfs/PHD-19981-RESEARCH\\_ARTICLE-ADAGIDE%5BA%5D.pdf](https://jag.journalagent.com/phd/pdfs/PHD-19981-RESEARCH_ARTICLE-ADAGIDE%5BA%5D.pdf)
52. Chakma SK, Islam TT, Shahjalal M, Mitra DK. Depression among pet owners and non-pet owners: a comparative cross-sectional study in Dhaka, Bangladesh. F1000Res [Internet].

2022 [citado el 6 de abril de 2024]; 10 (574): 1-18. Disponible en:  
<https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8383123&blobtype=pdf>

53. Haghghatdoost, F. Feizi, A. Esmailzadeh, A. Rashidi-Pourfard, N. Hassanzadeh Keshteli, A. Roohafza, H. y Adibi, P. Drinking plain water is associated with decreased risk of depression and anxiety in adults: Results from a large cross-sectional study. *World J Psychiatr* [Internet]. 2018 [Citado el 02 de marzo del 2024]; 8(3): 88-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147771/>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Anexos

### Anexo 1.

Universidad de Los Andes

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

Especialidad en Nutrición Clínica



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_, titular de la cédula de identidad \_\_\_\_\_, tengo conocimiento del estudio que lleva por título: **“Efecto de la ingesta de probióticos en los pacientes con síntomas depresivos”** el cual consta de suplementar a un paciente con trastorno depresivo con probióticos y/o placebo durante 1 mes para determinar si posterior a esta suplementación existen cambios en posibles síntomas relacionados con disbiosis intestinal (desequilibrio de microorganismos en la flora intestinal) así como en la intensidad de mis síntomas depresivos, por consiguiente, acepto participar, conociendo características forma de participación, beneficios y posibles efectos adversos de la investigación en proceso, motivo por el cual se le solicitará facilitar su número de contacto a lo que se pedirá acceder con el objetivo de poder establecer un seguimiento formal de cumplimiento del tratamiento descrito en la presente investigación.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Número de contacto

## Anexo 2



Universidad de Los Andes  
 Facultad de Medicina  
 División de Estudios de Postgrado  
 Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
 Especialidad en Nutrición Clínica



### INSTRUMENTO PARA DETERMINAR LOS EFECTOS DE LA INGESTA DE PROBIÓTICOS EN PACIENTES DEPRIMIDOS BAJO TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL IAHULA

#### Parte 1. Datos personales y estimación del diagnóstico nutricional del paciente con trastorno depresivo antes y después de la suplementación con probióticos y placebo.

<b>Datos personales.</b>					
Fecha de Ingreso:		HC:		Fecha de Egreso:	
Nombre:		Sexo:	Femenino		Masculino
Edad:					
Ocupación:			Antidepresivo:		
Numero de contacto:			Correo electrónico:		
<b>ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE.</b>					
<b>Medidas antropométricas (antes del tratamiento con probióticos).</b>					
Peso:	kg	Talla:	cm	CMB:	cm
CP:	cm	IMC:	Kg/ mts <sup>2</sup>		
<b>Diagnostico nutricional (antes del tratamiento con prebiótico):</b>					
1. _____					
2. _____					
3. _____					
4. _____					
<b>Medidas antropométricas (después del tratamiento con probióticos).</b>					
Peso:	kg	Talla:	cm	CMB:	cm
CP:	cm	IMC:	Kg/ mts <sup>2</sup>		
<b>Diagnostico nutricional (después del tratamiento con probióticos):</b>					
1. _____					
2. _____					
3. _____					
4. _____					

### Anexo 3



**Universidad de Los Andes**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Postgrado**  
**Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes**  
**Especialidad en Nutrición Clínica**



## INSTRUMENTO PARA DETERMINAR LOS EFECTOS DE LA INGESTA DE PROBIOTICOS EN PACIENTES CON SINTOMAS DEPRESIVOS EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRIA DEL IAHULA

**Parte 2. Factores dietéticos, clínicos y ambientales que influyen en la Microbiota intestinal en los sujetos de estudio antes y después de la suplementación con probióticos y placebo.**

1. Frecuencia de consumo para identificar factores dietéticos que influyen en la Microbiota intestinal en los sujetos de estudio.								
GRUPOS DE ALIMENTOS	Nunca		Al mes		A la semana		Al día	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
<b>LÁCTEOS</b>								
Leche de vaca								
Yogurt								
Queso duro								
Queso semiduro								
Queso Gouda								
Queso de cabra								
Kefir								
<b>PROTEÍNA ANIMAL</b>								
Sardina								
Huevo de gallina								
Atún								
Carne de res								

Pollo								
VEGETALES COCIDOS	Nunca		Al mes		A la semana		Al día	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Acelga								
Auyama								
Espinaca								
Calabacín								
Tomate								
Cebolla								
Zanahoria								
Cilantro								
Perejil								
Pimentón rojo								
Pimentón verde								
Champiñones								
Repollo cocido								
Chucrut								
VEGETALES CRUDOS	Nunca		Al mes		A la semana		Al día	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Acelga								
Auyama								
Espinaca								
Calabacín								
Tomate								
Cebolla								
Zanahoria								
Cilantro								
Perejil								
Pimentón rojo								
Pimentón verde								
Champiñones								
Repollo crudo								
Chucrut								

FRUTAS	Nunca		Al mes		A la semana		Al día	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Lechosa								
Cambur amarillo								
Cambur verde								
Naranja								
Limón								
Fresas								
Moras								
Melón								
Mango								
Manga								
Guayaba								
FRUTAS COCIDAS	Nunca		Al mes		A la semana		Al día	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Lechosa cocida								
Cambur amarillo								
Cambur verde								
Naranja								
Limón								
Fresas								
Moras								
Melón								
Mango								
Manga								
Guayaba								
HARINAS, PANES, CEREALES, TUBÉRCULOS, GRANOS Y PLÁTANO	Nunca		Al mes		A la semana		Al día	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Avena en hojuelas								
Papa								
Apio								
Lentejas								
Caraotas								
Plátano verde								

Plátano amarillo								
Harina de maíz								
Arroz blanco								
Arroz integral								
Pan integral								
Pasta integral								
<b>GRASAS</b>	<b>Nunca</b>		<b>Al mes</b>		<b>A la semana</b>		<b>Al día</b>	
	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Maní								
Almendras								
Nueces								
Aguacate								
Mantequilla								
Aceite de coco								
<b>BEBIDAS</b>	<b>Nunca</b>		<b>Al mes</b>		<b>A la semana</b>		<b>Al día</b>	
	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Café								
Te								
<b>ALIMENTOS PROCESADOS Y ULTRAPROCESADOS</b>	<b>Nunca</b>		<b>Al mes</b>		<b>A la semana</b>		<b>Al día</b>	
	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Sopas deshidratadas								
Cereales de desayuno, mezclas para torta								
Hamburguesa								
Papa frita								
Pizzas								
Misceláneos								
Azúcar blanca								
<b>2. Síntomas clínicos para establecer disbiosis intestinal antes y después de la suplementación con probióticos o placebo en los pacientes con depresión.</b>								
<b>Ítems.</b>								
<b>1. ¿Ha presentado distensión abdominal (hinchazón)?</b>			<b>Antes</b>			<b>Después</b>		
<b>Si</b>								
<b>No</b>								

<b>2. ¿Ha presentado gastritis?</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Si		
No		
<b>3. ¿Ha presentado dolor abdominal?</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Si		
No		
<b>4. ¿Ha presentado acumulación de gases/flatulencias recientemente?</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Si		
No		
<b>5. Indique consistencia de sus heces</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
Tipo 1 		
Tipo 2 		
Tipo 3 		
Tipo 4 		
Tipo 5 		
Tipo 6 		
Tipo 7 		
<b>6. Indique la frecuencia de sus evacuaciones</b>	<b>Antes</b>	<b>Después</b>
<b>1 vez al día</b>		
<b>2 veces al día</b>		
<b>3 veces al día</b>		
<b>1 vez a la semana</b>		

3. Factores ambientales para establecer el desarrollo de disbiosis intestinal antes y después de la suplementación con probióticos o placebo en los pacientes con depresión.		
Ítems.		
1. ¿Método de concepción durante nacimiento?		
Parto natural		
Cesárea segmentaria		
2. ¿Su madre falleció durante el parto?		
Si		
No		
3. ¿Qué tipo de leche consumió durante los primeros 6 meses de su vida?		
Leche materna		
Leche de formula		
Leche entera		
5. ¿Ha consumido antibióticos en los últimos 3 meses?	Antes	Después
Si		
No		
6. ¿Realiza actividad física?	Antes	Después
No		
Si, 1 vez a la semana		
Si, 2 – 3 veces a la semana		
Si, más de 4 veces a la semana		
7. ¿posee alguna mascota?	Antes	Después
Si		
No		
8. Indique su zona de residencia	Antes	Después
Urbano		
Rural		
9. Consumo de agua	Antes	Después
Hervida		
Filtrada		
Al natural		
Sin tratamiento		

## Anexo 4

Universidad de Los Andes

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

Especialidad en Nutrición Clínica



### Parte 3. Identificar presencia de síntomas depresivos (Patient Health Questionnaire-9, PQH-9) antes y después de la suplementación con probióticos y placebo

1. Patient Health Questionnaire – 9 para identificar presencia de los síntomas depresivos antes de la suplementación con probióticos o placebo

#### Versión en español del PHQ – 9

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Durante las últimas 2 semanas ¿con qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas?	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Tener poco interés o placer en hacer las cosas	0	1	2	3
2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza	0	1	2	3
3. Con problemas en dormirse o en mantenerse dormido/a, o en dormir demasiado	0	1	2	3
4. Sentirse cansado/a o tener poca energía	0	1	2	3
5. Tener poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6. Sentir falta de amor propio-o que sea un fracaso o que decepcionara a si mismo/a a su familia	0	1	2	3
7. Tener dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o mirar televisión	0	1	2	3
8. Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta- o de lo contrario, está tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo acostumbrado	0	1	2	3
9. Se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerto/a o de que haría daño de alguna manera	0	1	2	3
(For office coding: Total Score ____ = ____ + ____ + ____)				

Si usted se identificó con cualquier problema en este cuestionario, ¿cuán difícil se le ha hecho cumplir con su trabajo, atender su casa, o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?

Nada en absoluto	Algo difícil	Muy difícil	Extremadamente difícil
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PHQ-9 is adapted from PRIMEMDTODAY, developed by Drs. Robert I. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke, and colleagues, with an educational grant from Pfizer Inc. For research information contact Dr. Spitzer at rls8@columbia.edu. Use of the PHQ-9 may only be made in accordance with the Terms of Use available at <http://www.pfizer.com>. Copyright 1999 Pfizer Inc. All rights reserved. PRIME MD TODAY is a trademark of Pfizer Inc<sup>®</sup>.  
 "Encuesta validada para Chile por Baader, T. et al. Instituto de Neurociencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, 2012."

**Parte 3. Identificar presencia de síntomas depresivos (Patient Health Questionnaire-9, PQH-9) antes y después de la suplementación con probióticos y placebo**

2. Patient Health Questionnaire – 9 para identificar presencia de los síntomas depresivos después de la suplementación con probióticos o placebo

**Versión en español del PHQ – 9**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Durante las últimas 2 semanas ¿con qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas?	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Tener poco interés o placer en hacer las cosas	0	1	2	3
2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza	0	1	2	3
3. Con problemas en dormirse o en mantenerse dormido/a, o en dormir demasiado	0	1	2	3
4. Sentirse cansado/a o tener poca energía	0	1	2	3
5. Tener poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6. Sentir falta de amor propio- o que sea un fracaso o que decepcionara a si mismo/a o su familia	0	1	2	3
7. Tener dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o mirar televisión	0	1	2	3
8. Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta- o de lo contrario, está tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo acostumbrado	0	1	2	3
9. Se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerto/a o de que haría daño de alguna manera	0	1	2	3
(For office coding: Total Score ____ = ____ + ____ + ____)				

www.bdigital.ula.ve

Si usted se identificó con cualquier problema en este cuestionario, ¿cuán difícil se le ha hecho cumplir con su trabajo, atender su casa, o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?

Nada en absoluto	Algo difícil	Muy difícil	Extremadamente difícil
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PHQ-9 is adapted from PRIMEMDTODAY, developed by Drs. Robert I. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke, and colleagues, with an educational grant from Pfizer Inc. For research information contact Dr. Spitzer at rls8@columbia.edu. Use of the PHQ-9 may only be made in accordance with the Terms of Use available at <http://www.pfizer.com>. Copyright 1999 Pfizer Inc. All rights reserved. PRIME MD TODAY is a trademark of Pfizer Inc.<sup>22</sup>.  
 “Encuesta validada para Chile por Baader, T. et al. Instituto de Neurociencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, 2012.”

PHQ-9 “Encuesta validada para Chile por Baader, T. et al. Instituto de Neurociencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, 2012.”