

EFECTOS INMUNOMODULADORES Y TERAPÉUTICOS DE LOS PSICOBÍOTICOS EN LA NEUROINFLAMACIÓN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA IMMUNOMODULATORY AND THERAPEUTIC EFFECTS OF PSYCHOBIOLOGICS ON NEUROINFLAMMATION: A SYSTEMATIC REVIEW

Autores: ¹Diana Jazmin Saltos Escobar y ²Alicia Monserrath Zabala Haro.

¹ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2781-7431>

²ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6961-8306>

¹E-mail de contacto: dsaltos6313@uta.edu.ec

²E-mail de contacto: am.zabala@uta.edu.ec

Afiliación: ^{1*2*}Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

Artículo recibido: 1 de Agosto del 2026

Artículo revisado: 7 de Agosto del 2026

Artículo aprobado: 18 de Agosto del 2026

¹Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

²Médica general, egresada de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, (Ecuador). Con 25 años de experiencia laboral. Magíster en Ciencias Biomédicas con mención en Ciencias Básicas, egresada de la Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador). Magíster en Nutrición Infantil, egresada de la Universidad Particular de Especialidades Espíritu Santo, (Ecuador). Especialista en Atención Primaria en Salud, egresada de la Universidad San Francisco de Quito, (Ecuador).

Resumen

Analizar los efectos inmunomoduladores y el potencial terapéutico de los psicobióticos sobre la neuroinflamación mediante una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2020 y 2025. Materiales y Métodos: Se aplicó el protocolo PRISMA 2020, con una búsqueda formal ejecutada el 19 de octubre de 2025 en PubMed, Scopus, Taylor & Francis y Cochrane Library; tras el cribado y la evaluación de elegibilidad se incluyeron 15 estudios, de los cuales 8 corresponden a modelos preclínicos en animales, 3 a estudios in vitro, 2 a ensayos clínicos, 1 a un metaanálisis y revisión paraguas, y 1 a un diseño mixto que integra evidencia preclínica, clínica e in vitro. Resultados: Los estudios, en su mayoría de naturaleza preclínica, convergen en señalar al eje microbiota-intestino-cerebro como la vía central de acción, con reducción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α junto con incremento de IL-10 en la mayoría de los diseños animales, aunque uno de los estudios in vitro mostró una inducción marcada de IL-6 en condiciones basales; los dos ensayos clínicos disponibles reportan cambios en BDNF y en síntomas de ansiedad o depresión, sin que estos hallazgos permitan establecer una traducción clínica uniforme. Conclusión: La evidencia preclínica sugiere un efecto inmunomodulador de los psicobióticos sobre la

neuroinflamación, mientras que la evidencia clínica continúa siendo limitada e inconsistente, por lo que no puede establecerse su eficacia terapéutica ni recomendarse su uso rutinario sin estudios clínicos adicionales, mejor estandarizados y con evaluación explícita del riesgo de sesgo.

Palabras clave: Probióticos, Enfermedades neuroinflamatorias, Microbioma gastrointestinal, Citocinas, Agentes inmunomoduladores.

Abstract

Objective: To analyze the immunomodulatory effects and therapeutic potential of psychobiotics on neuroinflammation through a systematic review of the literature published between 2020 and 2025. **Materials and Methods:** The PRISMA 2020 protocol was applied, with a formal search carried out on October 19, 2025 in PubMed, Scopus, Taylor & Francis and Cochrane Library; after screening and eligibility assessment, 15 studies were included, of which 8 correspond to preclinical models in animals, 3 to in vitro studies, 2 to clinical trials, 1 to a meta-analysis and umbrella review, and 1 to a mixed design that integrates preclinical, clinical and in vitro evidence. **Results:** The studies, mostly preclinical in nature, converge on the gut-brain axis as the central pathway of action, with reductions in proinflammatory cytokines such

as IL-1 β , IL-6, and TNF- α along with an increase in IL-10 in most animal designs, although one in vitro study showed a marked induction of IL-6 under basal conditions. The two available clinical trials report changes in BDNF and in symptoms of anxiety or depression, but these findings do not allow for a uniform clinical translation. Conclusion: Preclinical evidence suggests an immunomodulatory effect of psychobiotics on neuroinflammation, while clinical evidence remains limited and inconsistent. Therefore, their therapeutic efficacy cannot be established, nor can their routine use be recommended, without additional, better-standardized clinical studies with explicit risk-bias assessment.

Keywords: Probiotics, Neuroinflammatory diseases, Gastrointestinal microbiome, Cytokines, Immunomodulating agents.

Sumário

Objetivo: Analisar os efeitos imunomoduladores e o potencial terapêutico de psicobióticos na neuroinflamação por meio de uma revisão sistemática da literatura publicada entre 2020 e 2025. **Materiais e Métodos:** O protocolo PRISMA 2020 foi aplicado, com uma busca formal realizada em 19 de outubro de 2025 no PubMed, Scopus, Taylor & Francis e Cochrane Library; após a triagem e avaliação de elegibilidade, 15 estudos foram incluídos, dos quais 8 correspondem a modelos pré-clínicos em animais, 3 a estudos in vitro, 2 a ensaios clínicos, 1 a uma metanálise e revisão de revisões, e 1 a um estudo com desenho misto que integra evidências pré-clínicas, clínicas e in vitro. **Resultados:** Os estudos, em sua maioria pré-clínicos, convergem para o eixo intestino-cérebro como a principal via de ação, com reduções em citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , juntamente com um aumento na IL-10 na maioria dos modelos animais, embora um estudo in vitro tenha demonstrado uma indução acentuada de IL-6 em condições basais. Os dois ensaios clínicos disponíveis relatam alterações no BDNF e nos sintomas de ansiedade ou depressão, mas esses achados não permitem uma transposição clínica uniforme. **Conclusão:** Evidências pré-

clínicas sugerem um efeito imunomodulador de psicobióticos na neuroinflamação, enquanto as evidências clínicas permanecem limitadas e inconsistentes. Portanto, sua eficácia terapêutica não pode ser estabelecida, nem seu uso rotineiro pode ser recomendado, sem estudos clínicos adicionais, melhor padronizados e com avaliação explícita do risco de viés.

Palavras-chave: Probióticos, Doenças neuroinflamatórias, Microbioma gastrointestinal, Citocinas, Agentes de imunomodulação.

Introducción

La neuroinflamación constituye un mecanismo patológico transversal que atraviesa enfermedades neurodegenerativas, psiquiátricas y del neurodesarrollo, puesto que la activación sostenida de las vías inflamatorias centrales, mediada sobre todo por la microglía y los astrocitos, compromete tanto la integridad neuronal como los circuitos que regulan el estado de ánimo, la memoria y el comportamiento social; esta condición no se limita a un grupo específico de trastornos, sino que actúa como denominador común entre cuadros tan diversos como el Alzheimer, la depresión resistente, la esclerosis múltiple o el autismo, por lo que conviene abordarla desde una perspectiva integradora que trascienda las fronteras clásicas entre neurología y psiquiatría (García, M., 2025).

La microbiota intestinal, por su parte, se comunica de forma bidireccional con el sistema nervioso central a través del eje intestino-cerebro, una red que integra señales neuronales, endocrinas e inmunitarias con el fin de sostener la homeostasis neural, y que opera mediante tres rutas complementarias: el nervio vago, el sistema inmunitario y los metabolitos microbianos; dicha comunicación no ocurre en un único sentido, ya que el cerebro también modula la composición y la función de la

microbiota a través del sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, de modo que este circuito funciona como un sistema de retroalimentación continua entre el intestino y el encéfalo, cuya alteración favorece la translocación de componentes bacterianos y citocinas proinflamatorias hacia la circulación sistémica (Savulescu, I. et al., 2025; Prame, K. et al., 2023).

Dentro de este marco surgen los psicobióticos, definidos de forma operacional como microorganismos vivos, o sus componentes y metabolitos derivados, capaces de producir un beneficio medible sobre la salud mental cuando se administran en cantidades adecuadas, a través de su acción directa sobre la microbiota y el eje intestino-cerebro; el término ha evolucionado desde una acepción restringida a bacterias probióticas con efecto psicotrópico hacia una categoría funcional más amplia que incluye prebióticos y combinaciones sinérgicas, lo que exige diferenciarlo de otras categorías afines, como los probióticos de beneficio general, los posbióticos derivados de microorganismos inactivados o los simbióticos que combinan probióticos y prebióticos, ya que cada una implica mecanismos de acción y exigencias regulatorias distintas (Vasiliu, O., 2023; Woźniak, A. et al., 2025).

Aunque ya existen revisiones sistemáticas previas sobre microbiota y neuroinflamación, estas tienden a abordar el eje intestino-cerebro de forma general o a centrarse en un único tipo de evidencia (preclínica o clínica), sin integrar de manera conjunta los biomarcadores inmunológicos, los modelos animales y los resultados en humanos aplicados de forma específica a los psicobióticos; esta fragmentación dificulta interpretar la evidencia disponible como un cuerpo coherente y limita la posibilidad de establecer conclusiones

proporcionales sobre su verdadero potencial inmunomodulador.

A partir de este vacío, la revisión se plantea como pregunta: ¿Los psicobióticos ejercen un efecto inmunomodulador consistente sobre la neuroinflamación y en qué medida dicho efecto preclínico se traduce en beneficios clínicos verificables?, y como objetivo analizar los efectos inmunomoduladores y terapéuticos de los psicobióticos en la neuroinflamación, mediante una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2020 y 2025, con énfasis en los mecanismos celulares y moleculares que vinculan la microbiota con la respuesta inflamatoria central, así como en la evidencia clínica disponible sobre su aplicación en trastornos neurológicos y psiquiátricos..

Materiales y Métodos

Diseño y protocolo de la revisión

La investigación se desarrolló mediante una revisión sistemática de la literatura científica centrada en el uso de los psicobióticos como intervención en enfermedades neuroinflamatorias, para lo cual se siguieron las directrices de la declaración PRISMA 2020, un marco que garantiza transparencia y rigor metodológico en cada una de las fases del proceso (Page, M. et al., 2021). A partir de este protocolo se estructuró la búsqueda, la selección y el análisis de los estudios incluidos, con el propósito de ofrecer una síntesis confiable sobre los mecanismos inmunológicos implicados y su relevancia clínica.

Búsqueda inicial exploratoria

Entre finales de agosto e inicios de septiembre de 2025 se realizó una búsqueda exploratoria orientada a revisar narrativas previas sobre el uso de probióticos como terapia adyuvante en distintas patologías; de este ejercicio surgió un panorama en el que los psicobióticos se

perfilaban como una alternativa terapéutica prometedora frente a enfermedades neuroinflamatorias, aunque las revisiones sistemáticas identificadas tendían a abordar el eje intestino-cerebro de forma general, sin relacionar de manera directa los biomarcadores inmunológicos, los modelos preclínicos y los resultados clínicos en un mismo cuerpo de evidencia. Este vacío de integración, más que una ausencia total de revisiones previas, justificó el desarrollo de la presente revisión.

Fuentes de información

Con base en este diagnóstico inicial se seleccionaron cuatro bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, PubMed, Scopus, Taylor & Francis y Cochrane Library, elegidas por su cobertura en ciencias de la salud y por la calidad metodológica de los estudios que indexan.

Estrategia de búsqueda sistemática

La búsqueda bibliográfica se realizó el 19 de octubre de 2025 y comprendió publicaciones correspondientes al período 2020–2025. Posteriormente, se efectuó el proceso de cribado, evaluación de elegibilidad y selección de los estudios incluidos de acuerdo con los criterios previamente establecidos. En una primera aproximación se restringió la búsqueda a estudios realizados en humanos, sin embargo, esta estrategia arrojó apenas 8 artículos, un número insuficiente para sustentar un análisis de calidad, por lo que ese mismo día se decidió ampliar los criterios e incorporar estudios en animales y ensayos in vitro, con el fin de contar con una base documental más robusta.

Para construir la ecuación de búsqueda se emplearon los descriptores MeSH (Medical Subject Headings) más pertinentes al tema, identificándose “psychobiotics”, “neuroinflammation”, “microglia activation” y

“cytokines” como los tesauros de mayor relevancia. Estos términos se combinaron mediante operadores booleanos en las siguientes ecuaciones, aplicadas de forma idéntica en cada motor de búsqueda: (Psychobiotics) AND (neuroinflammation), (Psychobiotics) AND (microglia activation), (Psychobiotics) AND (cytokines). Como resultado de esta estrategia se recuperaron 201 registros en total, distribuidos de la siguiente manera: 35 en PubMed, 73 en Scopus, 5 en Cochrane Library y 88 en Taylor & Francis.

Definiciones operativas

Para reducir la ambigüedad detectada en la aplicación de los criterios de elegibilidad, se establecieron las siguientes definiciones antes del cribado final: se consideró psicobiótico a todo microorganismo vivo, o a sus componentes y metabolitos derivados, con evidencia directa de acción sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y beneficio medible en salud mental, quedando excluidas sustancias no microbianas con efecto indirecto sobre la microbiota; se aceptó como evidencia de neuroinflamación cualquier biomarcador inflamatorio con relación demostrada al sistema nervioso central, ya fuera periférico, glial (Iba1, GFAP), central o mediante neuroimagen, mientras que las citocinas periféricas sin ningún marcador de conexión con el sistema nervioso central no se consideraron suficientes por sí solas; se incluyeron poblaciones con patología neurológica, psiquiátrica o del neurodesarrollo, y se excluyeron poblaciones sanas o de estrés físico sin componente neuroinflamatorio explícito; y se admitieron prebióticos, posbióticos, simbióticos y metabolitos aislados únicamente cuando el estudio demostrara de forma previa su vínculo funcional con una cepa o consorcio de propiedad psicobiótica reconocida.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se consideraron ensayos clínicos y estudios observacionales realizados en humanos y animales, así como estudios experimentales in vitro; artículos que evaluaran biomarcadores inflamatorios relacionados con el sistema nervioso central conforme a la definición operativa anterior; publicaciones con intervención directa de psicobióticos, y artículos difundidos entre 2020 y 2025. Además, las revisiones sistemáticas y metaanálisis se consideraron únicamente como evidencia secundaria complementaria y se analizaron de forma diferenciada respecto de los estudios primarios. No se utilizaron para sustituir ni duplicar los resultados derivados de los estudios experimentales o clínicos incluidos.

Criterios de exclusión

Se descartaron las revisiones no sistemáticas o narrativas, los artículos con acceso restringido cuyo texto completo no estuviera disponible, los registros duplicados, los estudios sin evaluación inmunológica específica, estudios cuyo título, resumen o texto completo no guardara relación directa con la pregunta de investigación, y aquellos informes cuyo texto completo no pudo recuperarse pese a la búsqueda activa.

Proceso de selección de estudios

Los 201 registros recuperados se gestionaron mediante Rayyan, una plataforma gratuita especializada en revisiones sistemáticas que facilita el cribado y la depuración de duplicados (Ouzzani, M. et al., 2016), de este conjunto, Rayyan marcó 125 registros como posibles duplicados, de los cuales 75 se confirmaron y eliminaron de forma efectiva tras la revisión manual par por par, ya que varios registros marcados formaban parte de agrupaciones de tres o más copias del mismo artículo y solo se contabilizó una eliminación por cada duplicado

confirmado; esto dejó 126 registros disponibles para el cribado por título y resumen. Sobre estos 126 registros se excluyeron 83 revisiones narrativas sin un método de investigación definido, 3 estudios que no abordaban de forma directa la pregunta de investigación, 5 que se encontraban fuera del rango temporal establecido y 1 editorial, formato que refleja opiniones de expertos sin datos que las respalden y que por lo tanto aporta un nivel de evidencia bajo; quedaron así 34 informes buscados para su recuperación a texto completo, de los cuales 11 no pudieron recuperarse pese a la búsqueda activa, dejando 23 informes evaluados de forma completa.

Resultado de la selección

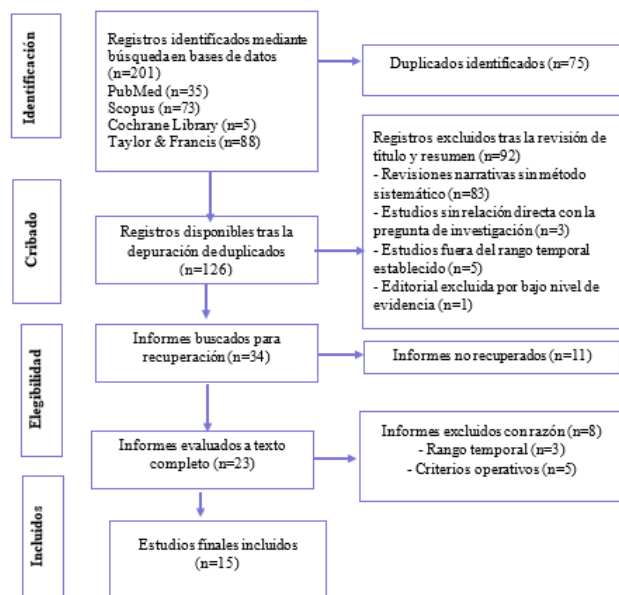
De los 23 informes evaluados a texto completo se excluyeron 8, con las siguientes razones documentadas: 3 por no cumplir el criterio temporal establecido; y 5 por no cumplir las definiciones operativas de psicobiótico o biomarcador inflamatorio fijadas en el apartado anterior. Con ello, el proceso de selección culminó en 15 estudios finalmente incluidos para la lectura crítica y el análisis final, un conjunto compuesto por 2 ensayos clínicos en humanos, 8 estudios preclínicos en modelos animales, 3 estudios in vitro, 1 metaanálisis y revisión paraguas, y 1 diseño que integra evidencia preclínica, clínica e in vitro en un mismo trabajo; dada la heterogeneidad de diseños, poblaciones e intervenciones, no fue posible aplicar un metaanálisis convencional, por lo que se optó por una síntesis narrativa que agrupa los resultados por diseño, población, intervención, mecanismo inmunológico y desenlace, según recomiendan las guías PRISMA 2020 (Figura 1).

Evaluación del riesgo de sesgo

No se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo mediante una herramienta

metodológica estandarizada. Esta limitación debe considerarse al interpretar los resultados, dado que impide valorar de manera estructurada la calidad metodológica de los estudios individuales y limita la certeza de las conclusiones derivadas del conjunto de la evidencia.

Figura 1. Diagrama PRISMA



Fuente: Elaboración propia

Resultados

La Tabla 1 reúne los hallazgos de 15 estudios que abordan, desde distintos niveles de evidencia, el efecto de los psicobióticos sobre la neuroinflamación: 8 estudios preclínicos en modelos animales, 3 estudios in vitro, 2 ensayos clínicos en humanos, 1 metaanálisis y revisión paraguas, y 1 diseño que integra evidencia preclínica, clínica e in vitro en un mismo trabajo. Esta diversidad metodológica permite observar cómo los mecanismos inmunológicos descritos a nivel celular y molecular se proyectan, con matices, hacia desenlaces clínicos medibles en poblaciones humanas, aunque conviene precisar que el corpus depurado no incluye estudios observacionales puros y que la mayor parte de la evidencia proviene de modelos preclínicos, lo cual condiciona el alcance de las conclusiones clínicas que pueden extraerse (Tabla 1).

Tabla 1. Características y principales hallazgos de los estudios incluidos

Autor/ Año/ País	Tipo de estudio	Biomarcadores evaluados	Mecanismo inmunológico	Potencial terapéutico	Conclusión principal	Análisis del aporte
Qian et al./ 2024/ China	Estudio experimental en animales (ratones, modelo CUMS), con validación en dos cohortes clínicas humanas y ensayos in vitro.	Ácido indol-3-láctico (ILA), IL-22, IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, corticosterona, AhR, CYP1A1, Iba1.	La cepa <i>Bifidobacterium breve</i> con gen <i>Aldh</i> sintetiza ILA a partir de triptófano, el cual activa el receptor AhR en el hipocampo y así suprime la hiperactivación microglial, reduce IL-1β e IL-6, y aumenta IL-22, mientras el eje microbiota-intestino-cerebro conecta la producción intestinal de ILA con la respuesta inflamatoria cerebral.	Reducción de conductas depresivas y ansiosas, normalización de corticosterona, disminución de la activación microglial en CA3 y giro dentado, restauración de ILA en colon, suero e hipocampo.	El estudio demuestra que la capacidad de producir ILA mediada por el gen <i>Aldh</i> distingue a las bifidobacterias con efecto antidepressivo, y que dicho metabolito activa AhR para aliviar la neuroinflamación, ofreciendo un mecanismo molecular concreto para el efecto psicobiótico.	Aporta evidencia mecanística sólida (gen específico, metabolito y receptor) que vincula microbiota, metabolismo del triptófano y neuroinflamación, fortaleciendo la comprensión de los mecanismos inmunológicos de los psicobióticos.
Alonazi et al./ 2022/ Arabia Saudita	Estudio experimental en animales (ratas, modelo de autismo inducido por ácido propiónico).	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, IFN-γ.	La combinación de polen de abeja y probióticos modula la síntesis de citocinas cerebrales, con posible participación de la glía en el eje intestino-cerebro, atenuando la respuesta proinflamatoria inducida por ácido propiónico.	Disminución significativa de IL-1β, IL-8 e IFN-γ, junto con elevación de IL-10 en los grupos terapéutico y protector frente al grupo intoxicado con ácido propiónico.	La combinación de prebiótico y probiótico atenúa la neurotoxicidad e inflamación cerebral inducidas por ácido propiónico, sugiriendo un papel protector de la glía y un potencial abordaje para trastornos del espectro autista.	Refuerza la evidencia sobre biomarcadores inflamatorios modulables por intervenciones psicobióticas combinadas, en un modelo animal de relevancia neuropsiquiátrica.

Işık et al./ 2025/ Turquía	Estudio experimental en animales (ratas, modelo de estrés crónico impredecible).	BDNF, NLRP3, MC4R, Ki-67 (actividad glial), caspasa-3, número de neuronas rojas y satelitosis neuronal.	El probiótico Bactolac reduce la activación del inflammasoma NLRP3 y la expresión de MC4R, lo que previene la sobreactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y limita la liberación de citocinas proinflamatorias asociadas, disminuyendo también la actividad glial medida por Ki-67.	Aumento de BDNF, reducción de neurodegeneración cortical (menor número de neuronas dañadas y satelitosis), disminución de la actividad glial, mejora de conductas depresivas y ansiosas en las pruebas conductuales.	Bactolac ejerce un efecto antidepresivo asociado a la protección neuronal, el aumento de BDNF y la reducción de NLRP3 y MC4R, apoyando su papel en la modulación del eje intestino-cerebro durante el estrés crónico.	Añade evidencia sobre la vía NLRP3/MC4R como mecanismo inmunológico relevante, complementando los hallazgos sobre neuroinflamación e inflamasomas en la literatura de psicobióticos.
Gao et al./ 2024/ China	Estudio experimental en animales (ratones envejecidos).	IL-1β, IL-6, TNF-α, BDNF maduro, 5-HT, 5-HTP, metabolitos de triptófano circulantes.	Las cepas de <i>Lactococcus</i> promueven la secreción de 5-HTP intestinal, restauran el metabolismo del triptófano y normalizan la composición de la microbiota (<i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidota</i> , <i>Actinobacteriota</i>), lo que reduce las citocinas proinflamatorias hipocampales mediante el eje microbiota-intestino-cerebro.	Mejora de la memoria y el aprendizaje, reducción de conductas depresivas y ansiosas, disminución de IL-1β, IL-6 y TNF-α en el hipocampo, aumento de BDNF, 5-HT y 5-HTP, y recuperación de neuronas hipocampales.	Las cepas <i>L. lactis</i> WHH2078 y <i>L. cremoris</i> WHH2080 revierten alteraciones cognitivas y del ánimo asociadas al envejecimiento mediante la restauración del metabolismo serotoninérgico y la microbiota, con reducción concomitante de la neuroinflamación.	Fortalece la evidencia sobre biomarcadores inflamatorios e implicación del metabolismo del triptófano como vía inmunológica común entre distintos psicobióticos.
Liao et al./ 2020/ Taiwán	Estudio experimental en animales (ratones, modelo MPTP de enfermedad de Parkinson).	TNF-α, IL-1β, IL-6, GFAP, Iba1, BDNF maduro, NGF, SOD, GSH, catalasa, GPx, corticosterona, <i>Enterobacteriaceae</i> (biosíntesis de LPS y peptidoglicano).	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 reduce la hiperactivación glial (GFAP e Iba1) y las citocinas proinflamatorias en estriado y encéfalo, aumenta la capacidad antioxidante, y intermite el incremento de <i>Enterobacteriaceae</i> y de <i>Proteobacteria</i> asociados con LPS y peptidoglicano inducido por MPTP.	Atenuación de los déficits motores, protección de neuronas dopaminérgicas nigroestriales, reducción de neuroinflamación y estrés oxidativo, aumento de BDNF y NGF estriales.	PS128 ejerce un efecto neuroprotector en un modelo de Parkinson mediante la reducción de la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la disbiosis proinflamatoria intestinal, sin depender de la restauración de ácidos grasos de cadena corta.	Aporta evidencia robusta sobre el vínculo entre disbiosis intestinal, biosíntesis de LPS y neuroinflamación, ampliando el alcance de los psicobióticos hacia enfermedades neurodegenerativas.
Yousuf et al./ 2025/ Canadá	Estudio experimental in vitro (genómico, metabolómico y ensayos celulares).	Tnf-α, Il-1β, Il-6, Il-10, Tgf-β1, Tph1, Maoa.	<i>Bacteroides finegoldii</i> UO.H1052 y sus vesículas extracelulares fortalecieron la barrera intestinal al aumentar la TEER y modularon la respuesta de los macrófagos, promoviendo un equilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que favorece la homeostasis inmune sin daño celular.	En condiciones basales se observó fuerte inducción de Il-6 (hasta 20000 veces), Il-1β e Il-10; en macrófagos estimulados con LPS, tanto el sobrenadante libre de células (CFS) como las EVs suprimieron Tnf-α y aumentaron Il-10 y Tgf-β, además de incrementar la expresión de Tph1 hasta 6,6 veces, sugiriendo estimulación serotoninérgica.	<i>B. finegoldii</i> UO.H1052 se presenta como un candidato psicobiótico de nueva generación, con capacidad para reforzar la barrera intestinal, regular la respuesta inflamatoria y estimular la vía serotoninérgica, sin comprometer la seguridad genómica de la cepa.	El estudio aporta evidencia directa de un mecanismo dual (barrera intestinal más inmunomodulación) y vincula la producción de GABA y triptófano con la regulación de citocinas, fortaleciendo la evidencia sobre biomarcadores inflamatorios específicos en el eje microbiota-intestino-cerebro.
De Oliveira et al./ 2023/ Brasil	Estudio experimental en modelo dinámico de microbiota (SHIME) con cocultivo celular Caco-2/THP1.	IL-6, IL-10, TNF-α, GABA, SCFA, NH4+.	La combinación de <i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> R0175 moduló la microbiota colónica, aumentando bacterias beneficiosas y reduciendo <i>Escherichia-Shigella</i> , además de disminuir el amoníaco y aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta y GABA.	El tratamiento probiótico incrementó la secreción de citocinas antiinflamatorias (IL-6 e IL-10) y disminuyó la citocina proinflamatoria TNF-α tras la exposición a LPS, junto con una tendencia a mejorar la integridad de la barrera epitelial (TEER).	La combinación probiótica moduló el eje microbiota-intestino-cerebro mediante la producción de GABA y ácidos grasos de cadena corta, reduciendo mediadores proinflamatorios y mostrando un posible mecanismo beneficioso como tratamiento adyuvante de los trastornos de ansiedad.	Este trabajo refuerza la evidencia sobre biomarcadores inflamatorios concretos (TNF-α, IL-6, IL-10) y su relación con metabolitos neuroactivos, siendo un estudio en modelo dinámico que conecta la microbiota colónica con la modulación inmune relevante para la neuroinflamación.

Rahim et al./ 20223/ Irak	Metaanálisis y revisión paraguas (umbrella review) de ensayos clínicos aleatorizados.	TNF- α , poder frontopolar EEG en bandas beta y gamma, síntomas conductuales (ABC).	Los psicobióticos ejercen su efecto principal a través de la conectividad cerebral, con una correlación inversa entre la coherencia frontopolar en banda gamma y los niveles de TNF- α , sugiriendo una vía mediada por citocinas más que un efecto conductual directo.	No se halló mejora significativa en síntomas conductuales del espectro autista, pero sí una reducción del poder frontopolar en bandas beta y gamma, junto con perfiles de seguridad favorables y ausencia de efectos adversos graves.	La evidencia sugiere que los psicobióticos pueden influir en la conectividad cerebral mediante citocinas como el TNF- α , aunque sus efectos sobre los síntomas conductuales del trastorno del espectro autista aún no son consistentes.	Este metaanálisis aporta el biomarcador TNF- α como puente entre inflamación y función cerebral en humanos, evidenciando la necesidad de más ensayos controlados que evalúen mecanismos inmunológicos junto con desenlaces clínicos.
Yousuf et al./ 2025/ Canadá	Estudio experimental in vitro con edición genómica (CRISPR/Cas12a) y multiómica.	GABA, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TGF- β , GSH/GSSG.	Cepas de <i>Bacteroides</i> producen GABA de forma específica según la cepa, y las vesículas extracelulares transportan este y otros metabolitos neuroactivos hacia el hospedero, modulando la respuesta de macrófagos RAW264.7 frente a LPS mediante la vía dependiente de GABA.	El GABA producido por <i>B. finegoldii</i> mostró un efecto antiinflamatorio al reducir TNF- α y aumentar IL-10 y TGF- β . La ausencia de GABA incrementó el estrés oxidativo y redujo la respuesta antiinflamatoria, sugiriendo un papel principalmente inmunomodulador más que sobre la integridad de la barrera.	La producción de GABA por <i>Bacteroides</i> constituye un mecanismo específico de modulación inflamatoria, con impacto limitado sobre la barrera intestinal pero significativo sobre la respuesta inmune, respaldando su desarrollo como psicobiótico de próxima generación.	El uso de un mutante knockout permite aislar el efecto puntual del GABA en la inflamación, aportando evidencia mecanicista sólida sobre cómo un metabolito neuroactivo específico regula biomarcadores inflamatorios clave.
Wang et al./ 2021/ China	Estudio experimental en animales (ratones C57BL/6J, modelo de estrés por restricción).	Se evaluaron corticosterona sérica, permeabilidad e inflamación intestinal, integridad de las uniones estrechas, memoria y neuroplasticidad, y apoptosis.	Modulación del eje microbiota-intestino-cerebro mediante fortalecimiento de la barrera intestinal y reducción de la permeabilidad, con atenuación secundaria de la inflamación hipocampal y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.	Prevención de la disfunción de memoria inducida por estrés, reducción de corticosterona, mejora de la integridad intestinal y aumento de citocinas antiinflamatorias.	<i>L. johnsonii</i> BS15 previno la disfunción de memoria asociada al estrés mediante la modulación de la inflamación y permeabilidad intestinal, lo cual respalda su efecto psicoactivo a través del eje intestino-cerebro.	Fortalece la evidencia mecanicista sobre cómo un psicobiótico específico actúa sobre biomarcadores inflamatorios intestinales para proteger la función cognitiva.
Heidarzadeh-Rad et al./ 2020/ Irán/Turquía	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, análisis post hoc.	BDNF sérico, puntuaciones del Inventario de Depresión de Beck (BDI).	Modulación del eje microbiota-intestino-cerebro mediante el incremento de neurotrofinas, sin evaluación directa de citocinas inflamatorias.	Aumento de BDNF y reducción de síntomas depresivos en el grupo con probiótico.	Los probióticos <i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> R0175, administrados durante 8 semanas, aumentaron el BDNF sérico y mejoraron los síntomas depresivos, lo que sugiere un posible efecto neurotrófico.	Aporta evidencia clínica sobre un biomarcador neuroinmune ligado a psicobióticos, complementando los mecanismos inflamatorios descritos en otros estudios.
Tian et al./ 2020/ China	Estudio experimental en animales (ratones C57BL/6J con estrés crónico impredecible).	Corticosterona sérica, CRF hipotalámico, IL-1 β e IL-6 hipocampales, TNF- α sérico, receptores Nr3c1 y Nr3c2, T-bet, GATA3, Ror- γ t, BDNF/proBDNF, pCREB/c-Fos, SCFAs, 5-HTP y 5-HT.	<i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 restaura la diversidad de la microbiota intestinal, incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta y favorece la síntesis intestinal de 5-HTP; esto normaliza la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, reduce la sobreexpresión de T-bet y Ror- γ t y modula la vía pCREB-BDNF/c-Fos en el cerebro.	Disminución de conductas tipo depresivo y ansioso, reducción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6), normalización de receptores glucocorticoides y aumento de BDNF maduro.	El tratamiento con CCFM1025 revierte la disbiosis intestinal inducida por estrés crónico y ejerce un efecto antidepresivo, mediado por la regulación del eje HPA, la inflamación y la vía BDNF-c-Fos, lo que respalda su uso como estrategia psicobiótica terapéutica.	Aporta evidencia mecanicista sólida sobre la vía microbiota-SCFA-5-HTP-cerebro, conectando la modulación inmunológica intestinal con la neuroinflamación y la neuroplasticidad.
Gualtieri et al./ 2020 / Italia	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo.	Polimorfismo IL-1 β rs16944, escalas HAM-A, BUT y SCL-90R.	La variante rs16944 se asocia a mayor producción de IL-1 β , y la suplementación probiótica modularía la respuesta inflamatoria vinculada a esta citocina a través del eje microbiota-intestino-cerebro.	Reducción significativa de los síntomas de ansiedad en portadores del alelo A tras la intervención probiótica.	El consumo de probióticos mitigó los síntomas de ansiedad, en especial en los adultos portadores del alelo A de rs16944, sugiriendo una interacción entre la genética inflamatoria y la respuesta a los psicobióticos.	Refuerza la relación entre biomarcadores genéticos ligados a IL-1 β y la eficacia terapéutica de los psicobióticos, aportando una perspectiva de medicina personalizada.

Gao et al./ 2023/ China	Estudio experimental en modelo animal (ratones envejecidos).	IL-1 β , IL-6, TNF- α (hipocampales), BDNF, 5-HT, 5-HTP.	La cepa <i>Lactobacillus helveticus</i> WHH1889 modula el eje microbiota-intestino-cerebro al modificar la abundancia relativa de <i>Bacteroidota</i> y <i>Firmicutes</i> , restaurando géneros bacterianos asociados con la producción de metabolitos triptofánicos y reduciendo la neuroinflamación hipocampal.	La administración de WHH1889 durante doce semanas restauró los niveles de BDNF, 5-HT y 5-HTP en el hipocampo, redujo la producción de citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) y mejoró el desempeño cognitivo en pruebas de memoria y aprendizaje en ratones envejecidos.	WHH1889 ejerce un efecto neuroprotector y antiinflamatorio en el envejecimiento, asociado con la modulación de la microbiota intestinal y el metabolismo del triptófano, lo que sustenta su potencial terapéutico frente al deterioro cognitivo relacionado con la edad.	Este estudio aporta evidencia preclínica robusta sobre la reducción directa de citocinas hipocampales (IL-1 β , IL-6, TNF- α) tras la intervención probiótica, vinculando de forma clara biomarcadores inflamatorios con mejoras cognitivas medibles.
Oppenheimer et al./ 2025 / Estados Unidos	Estudio experimental en animales (ratones C57BL/6, modelo de retiro prolongado de morfina).	Citocinas amigdalinas (vía RNA-seq e IPA), genes de señalización serotoninérgica (Htr2c, Htr5b, Htr6, Htr1b), kynurenato, 5-HIAA, serotonina sulfatada, diversidad microbiana (16S rRNA).	La disbiosis intestinal inducida por el retiro de morfina altera la señalización serotoninérgica amigdalina y desvía el metabolismo del triptófano hacia la vía de la kinurena; el tratamiento con VSL#3 contrarresta la expansión de flora disbiótica y restaura poblaciones bacterianas asociadas a la producción de neurotransmisores.	Reducción de la conducta tipo ansiosa en el laberinto elevado, corrección parcial de la transcripción serotoninérgica amigdalina y normalización de genes dopaminérgicos y serotoninérgicos en el panel RT2 PCR.	La administración de un probiótico multiespecie durante el retiro protraído de morfina atenúa la ansiedad asociada, sugiriendo que la disbiosis intestinal es causal en el desarrollo de este síntoma y que su corrección mediante probióticos representa una vía terapéutica viable en contextos de abstinencia opioide.	Extiende el análisis inmunomodulador hacia el eje microbiota-amígdala en un contexto de adicción, mostrando que la corrección de la disbiosis puede revertir alteraciones neuroinmunes asociadas a la abstinencia.

Fuente: Elaboración propia

Estudios en modelos animales

Ocho de los quince estudios incluidos corresponden a diseños experimentales en animales, sobre todo en modelos murinos de estrés crónico, envejecimiento, enfermedad de Parkinson y retiro de opioides (Alonazi et al., 2022; Işık et al., 2025; Gao et al., 2024; Liao et al., 2020; Gao et al., 2023; Wang et al., 2021; Tian et al., 2020; Oppenheimer et al., 2025). De los seis estudios de este subgrupo que evaluaron TNF- α , cuatro reportaron reducción explícita asociada a la intervención (Gao et al., 2024; Liao et al., 2020; Gao et al., 2023; Tian et al., 2020) y dos la midieron sin reportar un cambio significativo (Alonazi et al., 2022; Wang et al., 2021); el mismo patrón se repite para IL-6, evaluada también en seis estudios, de los cuales cuatro documentaron reducción (Gao et al., 2024; Liao et al., 2020; Gao et al., 2023; Tian et al., 2020) y dos no especificaron cambio (Alonazi et al., 2022; Wang et al., 2021). Los dos estudios restantes de este subgrupo aportan mecanismos complementarios que no pasan por estas citocinas: Işık et al. (2025) documenta reducción de la activación del inflammasoma

NLRP3 y de la actividad glial junto con aumento de BDNF, mientras que Oppenheimer et al. (2025) describe una corrección parcial de la señalización serotoninérgica amigdalina tras revertir la disbiosis inducida por morfina.

Estudios in vitro

Los tres estudios in vitro incluidos evalúan biomarcadores inflamatorios en condiciones controladas de cultivo celular o de simulación intestinal dinámica (Yousuf et al., 2025a; De Oliveira et al., 2023; Yousuf et al., 2025b), y aportan uno de los hallazgos que más matiza la narrativa antiinflamatoria del conjunto: en condiciones basales, *Bacteroides finegoldii* UO.H1052 indujo un aumento marcado de IL-6, de hasta 20000 veces respecto al control, junto con incrementos de IL-1 β e IL-10, mientras que ese mismo microorganismo, en macrófagos ya estimulados con LPS, suprimió TNF- α y aumentó IL-10 y TGF- β (Yousuf et al., 2025a); este contraste muestra que la respuesta inmunológica de un psicobiótico depende del contexto celular en el que actúa, y no puede describirse como una simple supresión

inflamatoria. Los otros dos estudios in vitro sí reportan reducción de TNF- α asociada al tratamiento, ya sea mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta y GABA en un modelo dinámico de microbiota (De Oliveira et al., 2023) o mediante la síntesis específica de GABA por cepas de *Bacteroides*, cuyo efecto desaparece en un mutante incapaz de producir este metabolito (Yousuf et al., 2025b).

Ensayos clínicos

Los dos ensayos clínicos incluidos evalúan poblaciones humanas mediante diseños aleatorizados, uno con análisis post hoc centrado en depresión (Heidarzadeh-Rad et al., 2020) y otro controlado con placebo centrado en ansiedad y en un polimorfismo específico de IL-1 β (Gualtieri et al., 2020); ninguno de los dos mide citocinas inflamatorias circulantes como desenlace principal. Heidarzadeh-Rad et al. (2020) reporta un aumento de BDNF sérico tras 8 semanas de suplementación con *L. helveticus* R0052 y *B. longum* R0175, correlacionado de forma inversa con la mejoría depresiva, mientras que Gualtieri et al. (2020) documenta una reducción significativa de los síntomas de ansiedad en portadores del alelo A del polimorfismo rs16944, lo que sugiere una interacción entre la carga genética inflamatoria y la respuesta clínica, sin que esto equivalga a una medición directa del cambio en IL-1 β circulante. Con solo dos ensayos disponibles, no es posible establecer un patrón cuantificado equivalente al de los estudios preclínicos, y la evidencia clínica sobre biomarcadores inflamatorios específicos continúa siendo limitada.

Revisión sistemática y metaanálisis

El corpus incluye una única revisión con metaanálisis, un diseño de tipo umbrella review que sintetiza ensayos clínicos aleatorizados centrados en el trastorno del espectro autista

(Rahim et al., 2023); este trabajo no encontró mejora significativa en los síntomas conductuales evaluados mediante la escala ABC, aunque sí reportó una reducción del poder frontopolar en bandas beta y gamma, junto con una correlación inversa entre la coherencia frontopolar en banda gamma y los niveles de TNF- α , lo que sugiere una vía mediada por citocinas más que un efecto conductual directo. Al ser la única revisión del corpus final, este hallazgo se presenta como síntesis de apoyo sobre conectividad cerebral y no como evidencia equivalente en jerarquía a los estudios primarios de la tabla.

Diseño mixto

Un estudio adicional integra los tres niveles de evidencia dentro de un mismo trabajo, al combinar un modelo animal de estrés crónico con la validación de los hallazgos en dos cohortes clínicas humanas y ensayos complementarios in vitro (Qian et al., 2024). Este diseño permitió describir un posible mecanismo mediante el cual la cepa *Bifidobacterium breve*, portadora del gen *Aldh*, sintetiza ácido indol-3-láctico a partir del triptófano. Este metabolito activa el receptor AhR en el hipocampo y modula la respuesta inflamatoria, reduciendo IL-1 β e IL-6 y aumentando IL-22, cambios que se asociaron con mejoras conductuales en el modelo animal. Debido a que el estudio combina diferentes niveles y aproximaciones experimentales, sus resultados deben interpretarse como un respaldo mecanístico transversal y complementario, más que como evidencia equivalente a la obtenida mediante un único tipo de diseño.

Discusión

Mecanismos inmunológicos convergentes

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que el eje microbiota-intestino-cerebro constituye una vía potencial mediante la cual

determinados psicobióticos pueden modular procesos relacionados con la respuesta inflamatoria. Sin embargo, las rutas moleculares implicadas difieren según la cepa, la intervención y el modelo experimental, por lo que estos mecanismos no pueden considerarse equivalentes ni generalizables a todos los psicobióticos. Aunque las rutas moleculares específicas difieren según la cepa y el modelo empleado: unas veces mediante metabolitos triptofánicos que activan el receptor AhR (Qian, X. et al., 2024), otras mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta y GABA (De Oliveira, F. et al., 2023; Yousuf, B. et al., 2025b), y otras mediante el fortalecimiento de la barrera intestinal o la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Wang, H. et al., 2021; Işık, M. et al., 2025). Esta convergencia hacia un eje común, pero con vías moleculares distintas, respalda la plausibilidad biológica del efecto psicobiótico sin que ello implique que todas las cepas actúen de forma equivalente ni que el mecanismo esté esclarecido.

Asociación, causalidad e inflamación periférica frente a neuroinflamación

Buena parte de la evidencia reunida describe asociaciones entre la administración de psicobióticos y cambios en biomarcadores inflamatorios, sin que el diseño de la mayoría de los estudios permita establecer una relación causal directa con la reducción de la neuroinflamación central; el trabajo de Yousuf, B. et al. (2025b), en el que un mutante Δ gadB pierde la capacidad antiinflamatoria de la cepa parental, es de los pocos que aísla de forma experimental el papel causal de un metabolito específico, mientras que en el resto del corpus la relación se infiere por correlación temporal entre la intervención y el desenlace. A esto se suma que la mayoría de los biomarcadores medidos corresponden a citocinas séricas o intestinales, es decir, a inflamación periférica, y

no a marcadores centrales, gliales o de neuroimagen que reflejen de forma directa el estado neuroinflamatorio; solo los estudios que incorporan medición glial o electroencefalográfica (Işık, M. et al., 2025; Liao, J. et al., 2020; Rahim, F. et al., 2023) se aproximan a una evidencia más específica de neuroinflamación central, por lo que extrapolar los hallazgos de citocinas periféricas hacia el compartimento cerebral exige cautela.

Distancia traslacional entre modelos animales y humanos, y especificidad de cepa

Ocho de los quince estudios incluidos, más el componente animal del diseño mixto de Qian, X. et al. (2024), se desarrollan en modelos murinos, frente a solo dos ensayos clínicos en humanos (Heidarzadeh, N. et al., 2020; Gualtieri, P. et al., 2020); esta proporción limita de forma considerable la traducción directa de los hallazgos preclínicos hacia la práctica clínica, ya que las diferencias en composición microbiana basal, metabolismo y duración de vida entre roedores y humanos pueden modificar tanto la magnitud como la dirección del efecto observado. A ello se añade que el beneficio descrito no es intercambiable entre cepas, puesto que *Lactobacillus plantarum* PS128 actúa sobre la vía dopaminérgica nigroestriatal en un modelo de Parkinson (Liao, J. et al., 2020), mientras que *Bifidobacterium breve* CCFM1025 opera sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en un modelo de estrés crónico (Tian, P. et al., 2020), de manera que los resultados de una cepa no pueden generalizarse a otra sin evidencia específica, incluso dentro del mismo género bacteriano.

Dosis, viabilidad y duración

La revisión evidencia una notable variabilidad en la dosis, la viabilidad de la cepa administrada y la duración de la intervención entre los estudios incluidos, que va desde protocolos de

pocas semanas en modelos animales hasta las 8 semanas de suplementación en el ensayo de Heidarzadeh, N. et al. (2020) y las doce semanas de administración continua en Gao, K. et al. (2023); esta variabilidad dificulta establecer una ventana terapéutica mínima eficaz y plantea la duda de si los efectos descritos se mantienen una vez suspendida la intervención, un aspecto que ningún estudio del corpus evalúa mediante un período de seguimiento posterior al tratamiento.

Discordancia entre biomarcadores y desenlaces clínicos

No todos los cambios biomarcadores se traducen en un beneficio clínico o conductual equivalente, tal como muestra Rahim, F. et al. (2023), donde la reducción del poder frontopolar en bandas beta y gamma y la correlación inversa con TNF- α no se acompañaron de una mejoría significativa en los síntomas conductuales del espectro autista medidos mediante la escala ABC. A esto se suma el hallazgo de Yousuf, B. et al. (2025a), en el que la misma cepa indujo un aumento marcado de IL-6 en condiciones basales y una supresión de TNF- α solo en presencia de estimulación con lipopolisacárido, lo que confirma que la relación entre biomarcador y desenlace depende del contexto inmunitario y no admite una lectura lineal entre menor citocina proinflamatoria y mayor beneficio clínico. Por otra parte, si bien varios estudios asocian el efecto psicobiótico con incrementos de BDNF o con mejoras conductuales (Gao, K. et al., 2024; Işık, M. et al., 2025; Tian, P. et al., 2020; Heidarzadeh, N. et al., 2020), estos cambios deben interpretarse como desenlaces neurotróficos o funcionales y no como evidencia directa de inmunomodulación, ya que en la mayoría de los casos no se acompañan de una medición simultánea de citocinas centrales

que confirme el vínculo mecanístico entre ambos procesos.

Seguridad y eventos adversos

La revisión encuentra escasa información sistematizada sobre seguridad y eventos adversos, un vacío que contrasta con la relevancia clínica que se atribuye a los psicobióticos; el estudio de Yousuf, B. et al. (2025a) es el único que evalúa de forma explícita la seguridad genómica de la cepa empleada, mientras que Rahim, F. et al. (2023) reporta perfiles de seguridad favorables y ausencia de eventos adversos graves en los ensayos clínicos sintetizados, sin que estos hallazgos se acompañen de un reporte sistemático de eventos adversos leves o moderados en el resto del corpus. Esta ausencia de datos, más que reflejar un perfil seguro comprobado, refleja una limitación en el reporte de los estudios primarios que futuras investigaciones deberían subsanar mediante el registro estandarizado de eventos adversos.

Limitaciones metodológicas generales

A pesar de la convergencia observada en los mecanismos descritos, la revisión enfrenta limitaciones metodológicas relevantes, entre ellas la heterogeneidad de cepas, dosis, duraciones de intervención y biomarcadores empleados entre los estudios analizados, lo cual dificulta comparar de forma directa la magnitud del efecto y extraer conclusiones generalizables; a esto se suma que ningún estudio del corpus evaluó de forma sistemática el riesgo de sesgo mediante herramientas estandarizadas, y que la certeza de la evidencia no fue graduada según marcos como GRADE, lo que limita la solidez de las conclusiones y señala la necesidad de protocolos de investigación más uniformes.

Conclusiones

La evidencia preclínica disponible sugiere que determinados psicobióticos pueden ejercer efectos inmunomoduladores relacionados con la neuroinflamación mediante mecanismos que integran la producción de metabolitos microbianos, la regulación de citocinas y la modulación de neurotransmisores, aunque la heterogeneidad de las intervenciones y el predominio de modelos animales impiden establecer un efecto terapéutico consolidado en humanos; los hallazgos señalan al eje microbiota-intestino-cerebro como la vía central donde se observaron señales de inmunomodulación, sostenida además por rutas complementarias como la producción de ácidos grasos de cadena corta, la síntesis de GABA y la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal junto con el inflammasoma NLRP3, cuya convergencia dentro de un mismo eje funcional refuerza la idea de que el efecto psicobiótico depende de la interacción entre varios sistemas y no de un mecanismo aislado.

Esta coexistencia de rutas respalda la plausibilidad biológica del efecto psicobiótico, sin embargo, la especificidad de cepa observada en el corpus impide generalizar los mecanismos descritos para una cepa hacia el conjunto del género bacteriano al que pertenece, por lo que cada resultado debe interpretarse dentro del contexto particular del microorganismo estudiado y de las condiciones experimentales en que fue evaluado; en cuanto a los biomarcadores, la reducción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α junto con el incremento de IL-10 aparece en varios de los estudios preclínicos analizados, aunque no de forma universal, ya que uno de los estudios in vitro incluidos documentó una inducción marcada de IL-6 en condiciones basales, lo cual introduce una excepción relevante dentro del patrón general observado en el resto del corpus revisado.

Este hallazgo puntual muestra que la respuesta inmunológica de los psicobióticos puede ser contextual y no constituye una respuesta antiinflamatoria uniforme entre los distintos modelos y condiciones experimentales revisados, ya que factores como la cepa utilizada, la dosis administrada, el tiempo de exposición y el estado basal del sistema inmunológico del modelo influyen de forma directa en el sentido de la respuesta obtenida; a esto se suma que los cambios en marcadores neurotróficos como el BDNF acompañan a varios de estos resultados sin que puedan interpretarse, por sí solos, como evidencia directa de inmunomodulación, mientras que la heterogeneidad en la selección de biomarcadores entre los estudios revisados confirma que todavía no existe un panel de referencia consolidado para este campo, lo que dificulta además la comparación directa entre estudios y limita la posibilidad de síntesis cuantitativas más robustas.

En consecuencia, la evidencia disponible no permite establecer en la actualidad la eficacia clínica de los psicobióticos para el tratamiento de trastornos asociados con neuroinflamación ni sustentar su recomendación como intervención terapéutica rutinaria, dado que los resultados provienen de fases experimentales tempranas cuya extrapolación a la práctica clínica todavía resulta prematura; por lo tanto, se requieren ensayos clínicos diseñados, con tamaños muestrales suficientes, seguimiento posterior a la intervención, evaluación estandarizada de seguridad y medición directa de biomarcadores relevantes de neuroinflamación, de manera que puedan confirmarse o descartarse con mayor solidez los mecanismos identificados en la fase preclínica y determinarse si estos efectos se traducen en beneficios clínicos reales, medibles y sostenidos en poblaciones humanas.

Referencias Bibliográficas

- Alonazi, M., Ben Bacha, A., Al Suhaibani, A., Almnaizel, A., Aloudah, H., & El-Ansary, A. (2022). Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Translational Neuroscience*, 13(1), 292-300. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0226>
- De Oliveira, F., Salgaço, M., de Oliveira, M., Mesa, V., Sartoratto, A., Peregrino, A., Ramos, W., & Sivieri, K. (2023). Exploring the potential of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 as promising psychobiotics using SHIME. *Nutrients*, 15(6), 1521. <https://doi.org/10.3390/nu15061521>
- Gao, K., Chen, C., Ke, X., Fan, Q., Wang, H., Li, Y., & Chen, S. (2023). Improvements of age-related cognitive decline in mice by *Lactobacillus helveticus* WHH1889, a novel strain with psychobiotic properties. *Nutrients*, 15(17), 3852. <https://doi.org/10.3390/nu15173852>
- Gao, K., Chen, C., Zheng, Z., Fan, Q., Wang, H., Li, Y., & Chen, S. (2024). *Lactococcus* strains with psychobiotic properties improve cognitive and mood alterations in aged mice. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1439094. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1439094>
- García, M. (2025). Glial cell dynamics in neuroinflammation: Mechanisms, interactions, and therapeutic implications. *Biomedicines*, 14(1), 115. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14010115>
- Gualtieri, P., Marchetti, M., Cioccoloni, G., De Lorenzo, A., Romano, L., Cammarano, A., Colica, C., Condò, R., & Di Renzo, L. (2020). Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 β gene: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators of Inflammation*, 2020, 2346126. <https://doi.org/10.1155/2020/2346126>
- Heidarzadeh, N., Gökmen-Özel, H., Kazemi, A., Almasi, N., & Djafarian, K. (2020). Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: A post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 26(4), 486-495. <https://doi.org/10.5056/jnm20079>
- Işık, M., Köse, F., Budak, Ö., Özbayer, C., Kaya, R., Aydın, S., Küçük, A., Demirci, M., Doğanay, S., & Bağcı, C. (2025). Probiotic Bactolac alleviates depression-like behaviors by modulating BDNF, NLRP3 and MC4R levels, reducing neuroinflammation and promoting neural repair in rat model. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 477(6), 797-814. <https://doi.org/10.1007/s00424-025-03084-6>
- Liao, J., Cheng, Y., You, S., Kuo, W., Huang, C., Chiou, J., Hsu, C., Hsieh, H., Wang, S., & Tsai, Y. (2020). *Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 90, 26-46. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.036>
- Oppenheimer, M., Tao, J., Moidunny, S., & Roy, S. (2025). Anxiety-like behavior during protracted morphine withdrawal is driven by gut microbial dysbiosis and attenuated with probiotic treatment. *Gut Microbes*, 17(1), 2517838. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2517838>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo, E., McDonald, S., ... Alonso, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

- Prame, K., Ooi, J., & Goldberg, R. (2023). The interplay between the microbiota, diet and T regulatory cells in the preservation of the gut barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1291724. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1291724>
- Qian, X., Li, Q., Zhu, H., Chen, Y., Lin, G., Zhang, H., Chen, W., Wang, G., & Tian, P. (2024). Bifidobacteria with indole-3-lactic acid-producing capacity exhibit psychobiotic potential via reducing neuroinflammation. *Cell Reports Medicine*, 5(11), 101798. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101798>
- Rahim, F., Toguzbaeva, K., Qasim, N., Dzhusupov, K., Zhumagaliuly, A., & Khozhankul, R. (2023). Probiotics, prebiotics, and synbiotics for patients with autism spectrum disorder: a meta-analysis and umbrella review. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1294089. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1294089>
- Savulescu, I., Benea, S., Căruntu, C., Nancoff, A., Homentcovschi, C., & Bucurica, S. (2025). Rewiring the brain through the gut: Insights into microbiota-nervous system interactions. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(7), 489. <https://doi.org/10.3390/cimb47070489>
- Tian, P., O'Riordan, K., Lee, Y., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., Cryan, J., & Chen, W. (2020). Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of Stress*, 12, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100216>
- Vasiliu, O. (2023). The current state of research for psychobiotics use in the management of psychiatric disorders-A systematic literature review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1074736. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1074736>
- Wang, H., He, S., Xin, J., Zhang, T., Sun, N., Li, L., Ni, X., Zeng, D., Ma, H., & Bai, Y. (2021). Psychoactive effects of *Lactobacillus johnsonii* against restraint stress-induced memory dysfunction in mice through modulating intestinal inflammation and permeability-a study based on the gut-brain axis hypothesis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 662148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662148>
- Woźniak, A., Dorotkiewicz-Jach, A., & Brzywczy-Włoch, M. (2025). Understanding probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics: A comprehensive review of the newest definitions, selected strains and products. *Advancements of Microbiology*, 64(3), 160-181. <https://doi.org/10.2478/am-2025-0013>
- Yousuf, B., Mottawea, W., Esmail, G., Nazemof, N., Bouhlel, N., Njoku, E., Li, Y., Zhang, X., Minic, Z., & Hammami, R. (2025a). Multi-omics unveils strain-specific neuroactive metabolite production linked to inflammation modulation by *Bacteroides* and their extracellular vesicles. *Current Research in Microbial Sciences*, 8, 100358. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2025.100358>
- Yousuf, B., Esmail, G., Nazemof, N., Bouhlel, N., Minic, Z., & Hammami, R. (2025b). Serotonergic and immunomodulatory properties of the psychobiotic candidate *Bacteroides finegoldii* UO.H1052 and its extracellular vesicles. *Applied and Environmental Microbiology*, 91(9), e00891-25. <https://doi.org/10.1128/aem.00891-25>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © Diana Jazmin Salto Escobar y Alicia Monserrath Zabala Haro.

Declaraciones éticas y editoriales del artículo

Contribución de los autores (Taxonomía CRediT)

Diana Jazmin Saltos Escobar: conceptualización de la investigación, diseño metodológico, desarrollo del proceso investigativo, análisis formal de los datos, redacción del borrador original del manuscrito, revisión crítica del contenido científico y supervisión general del estudio. Curación y organización de los datos, participación en la recolección de información, validación de los resultados obtenidos y elaboración de representaciones gráficas y visualización de los datos.

Alicia Monserrath Zabala Haro: provisión de recursos académicos y materiales para el desarrollo del estudio, apoyo en la administración del proyecto investigativo y revisión editorial del manuscrito antes de su publicación.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con la investigación presentada, la autoría del manuscrito ni la publicación del presente artículo.

Declaración de financiamiento

La presente investigación no recibió financiamiento específico de agencias públicas, comerciales o de organizaciones sin fines de lucro. En caso de existir financiamiento institucional o externo, este deberá ser declarado explícitamente por los autores en esta sección.

Declaración del editor

El editor responsable certifica que el proceso editorial del presente artículo se desarrolló conforme a los principios de integridad científica, transparencia y buenas prácticas editoriales. El manuscrito fue sometido a un proceso de evaluación mediante revisión por pares doble ciego, garantizando la confidencialidad de la identidad de los autores y revisores durante todo el proceso de dictamen académico. Asimismo, el editor declara que el artículo cumple con los criterios científicos, metodológicos y éticos establecidos por la revista.

Declaración de los revisores

Los revisores externos que participaron en la evaluación del presente manuscrito declaran haber realizado el proceso de revisión de manera objetiva, independiente y confidencial. Asimismo, manifiestan que no mantienen conflictos de interés con los autores ni con la investigación evaluada, y que sus observaciones y recomendaciones se fundamentan exclusivamente en criterios científicos, metodológicos y académicos.

Declaración ética de la investigación

Los autores declaran que la investigación se desarrolló respetando los principios éticos de la investigación científica, garantizando la confidencialidad de los datos y el respeto a los participantes del estudio. En los casos en que la investigación involucre seres humanos, los procedimientos deben ajustarse a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y a las normativas institucionales correspondientes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que el uso de herramientas de inteligencia artificial, en caso de haberse utilizado durante el proceso de investigación o redacción del manuscrito, se realizó únicamente como apoyo técnico para mejorar la claridad del lenguaje o el análisis de información, manteniendo siempre la responsabilidad intelectual sobre el contenido del artículo. Las herramientas de inteligencia artificial no fueron utilizadas como autoras del manuscrito ni sustituyen la responsabilidad académica de los investigadores.

Disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los resultados de esta investigación estarán disponibles previa solicitud razonable al autor de correspondencia, respetando las normas éticas y de confidencialidad establecidas por la investigación.

