

**Maria Mínguez Domènech**

**Izaro Pascal Gil**

**Maria Valls Casas**

**EFFECTOS DE LOS PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN LOS  
SÍNTOMAS DE ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y ESTRÉS: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Dirigido por el Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle**

**Grado de Nutrición Humana y Dietética**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Reus**

**2022**



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % de la nota total del treball escrit (salvo excepcionalitat per la pandèmia).

**ENSENYAMENT:** Grau de Nutrició Humana i Dietètica

**NOM DE L'ALUMNE:** Maria Valls Casas

**TÍTOL DEL TREBALL:** Efectos de los probióticos y prebióticos en los síntomas de ansiedad, depresión y estrés: Una revisión sistemática.

| <b>SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)</b>  |             |
|---|-------------|
| Ha mostrat capacitats d'anàlisi, síntesi i raonament al llarg del treball   | 10          |
| El seu grau d'implicació durant el desenvolupament del treball ha estat elevat  | 10          |
| El procés d'elaboració del treball ha estat continuat   | 10          |
| Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació   | 10          |
| Ha mostrat capacitat d'organització i planificació  | 10          |
| Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball   | 10          |
| El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida  | 9           |
| Els resultats del treball són originals   | 8           |
| El treball presentat supera les expectatives del tutor  | 8           |
| <u>Comentaris del tutor</u>   |             |
| <p>La Maria ha desenvolupat el treball amb diligència i gran dedicació, en un tema sens dubte difícil i que ha exigint que abordés temàtiques noves i desenvolupés la seva capacitat d'anàlisi per tal d'obtenir conclusions que puguin millorar la pràctica clínica i alhora, incrementar el coneixement científic</p> |             |
| <b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>  | <b>9.44</b> |

**AVALUACIÓ:** FAVORABLE

NO FAVORABLE

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*:**

Francesc Xavier Sureda Batlle -  
DNI 38088115T (SIG)  
Firmado digitalmente por Francesc Xavier Sureda Batlle - DNI 38088115T (SIG)  
Fecha: 2022.05.26 11:45:26 +02'00'

\_\_\_ Reus \_\_\_, a \_\_\_ 26 \_\_\_ de \_\_\_ maig \_\_\_ de 2022 \_\_\_

\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN .....   | 3  |
| ABSTRACT.....   | 4  |
| ABREVIATURAS .....  | 5  |
| INTRODUCCIÓN.....   | 6  |
| Eje intestino - cerebro.....  | 6  |
| Microbiota y su influencia en diferentes enfermedades mentales..... | 7  |
| Interleucinas y estado de ánimo.....                                | 8  |
| Restauración de la salud - posibles abordajes terapéuticos.....     | 8  |
| Justificación.....  | 10 |
| HIPÓTESIS.....  | 10 |
| MATERIAL Y MÉTODOS .....  | 11 |
| RESULTADOS .....  | 12 |
| Ensayos clínicos para síntomas de ansiedad .....                    | 14 |
| Ensayos clínicos para el estrés.....                                | 15 |
| Ensayos clínicos para síntomas de depresión.....                    | 16 |
| Ensayos clínicos para Trastorno Depresivo Mayor .....               | 16 |
| Ensayos clínicos de trasplante fecal.....                           | 18 |
| DISCUSIÓN .....   | 22 |
| LIMITACIONES.....   | 27 |
| CONCLUSIONES.....   | 27 |
| BIBLIOGRAFÍA.....   | 28 |

## RESUMEN

La depresión, los trastornos de ansiedad y estrés son las enfermedades mentales más comunes. Los costes sociales y personales de estas condiciones son considerables. El desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas es necesario para reducir la carga de estas patologías. Cada vez son más los estudios que indican que la microbiota intestinal puede regular la función cerebral a través del eje microbiota-intestino-cerebro, y que una desregulación de la microbiota intestinal se relaciona con alteraciones de los síntomas característicos de diversos trastornos del estado de ánimo. Aun así, todavía no hay suficiente evidencia científica para respaldar la regulación de la microbiota intestinal como finalidad terapéutica a estos trastornos.

Así pues, la hipótesis que se plantea es que existe suficiente información científica que indique que los probióticos y prebióticos pueden usarse para mejorar la sintomatología de los trastornos de estado de ánimo o la ansiedad o el estrés.

Y para su demostración, el objetivo principal de esta revisión es analizar la evidencia sobre el impacto que tiene la microbiota intestinal en personas que padecen trastornos mentales como la ansiedad o depresión, o bien sintomatología asociada a los mismos.

Se revisaron las publicaciones de ensayos clínicos que evaluaban los efectos de los probióticos y prebióticos, además de artículos que trataban temas relacionados con el estado de ánimo, como el estrés, depresión, ansiedad y trastorno del sueño, relacionado con la microbiota. Todos los artículos fueron extraídos de las bases de datos "PubMed" y "Google Académico".

Se incluyeron 18 estudios de riesgo de sesgo bajo o moderado según la escala de Jadad. En la mayoría de los ensayos clínicos hubo diferencias significativas entre la intensidad de los síntomas de los individuos del grupo control y del grupo de intervención. Los estudios demostraron una mejora en la puntuación de los cuestionarios en los grupos de intervención. Con ello, se concluye que existen resultados prometedores sobre la administración de determinados probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, para mejorar algunos de estos síntomas. Sin embargo, hay controversia en la efectividad de algunas cepas microbianas y de los prebióticos, por lo que se sugiere más evidencia sobre la especificidad de cada cepa microbiana a cada tipo de sintomatología.

**Palabras clave:** ansiedad, trastorno de ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor, estrés, microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, eje intestino-cerebro, eje microbiota intestino-cerebro.

## ABSTRACT

Depression, anxiety disorders and stress are the most common mental illnesses. The social and personal costs of these conditions are considerable. The development of new therapeutic methods are necessary to reduce the burden of these pathologies. Increasing number of studies indicate that the gut microbiota can regulate brain function, through the microbiota-gut-brain axis, and that a dysregulation of the gut microbiota is related to changes in the symptoms of various mood disorders. Even so, there is insufficient scientific evidence to support the regulation of the intestinal microbiota as a therapeutic purpose for these disorders.

Thus, the hypothesis is that has proposed that there is sufficient scientific information to indicate that probiotics and prebiotics can be used to improve the symptomatology of mood disorders or anxiety or stress.

In order to demonstrate, the main objective of this review is to analyze the evidence of the impact of the intestinal microbiota on people suffering from mental disorders such as anxiety or depression, or symptoms associated with them.

This was done by reviewing clinical trial publications, that evaluate the effects of probiotics and prebiotics, as well as articles dealing with mood-related topics such as stress, depression, anxiety, and sleep disorder, that are related to the microbiota. All articles were extracted from the "PubMed" and "Google Scholar" databases.

There were 18 studies of low or moderate risk of bias, according to the Jadad scale, that were included. In most clinical trials, there were significant differences between the intensity of symptoms of individuals in the control groups and the intervention groups. The studies demonstrated an improvement in questionnaire scores in the intervention groups. As a result, it can be concluded, that there are promising results on the administration of certain probiotics such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, to improve some of these symptoms. However, it is controversial as to how effective some microbial strains and prebiotics are. Therefore, more evidence is required on the specificity of each microbial strain to each type of symptomatology.

**Keywords:** anxiety, anxiety disorder, depression, major depressive disorder, stress, microbiota, gut microbiota, probiotics, prebiotics, gut-brain axis, gut-brain microbiota axis.

## ABREVIATURAS

### ABREVIATURAS

- UFC: Unidad formadora de colonias
- IL: Interleucinas
- IFN: Interferones
- TDM: Trastorno Depresivo Mayor
- TF: Trasplante fecal
- TNF: Tumor necrosis factor
- SNC: Sistema nervioso central
- AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta
- BCAA: *Branched-Chain Amino Acids*

### ABREVIATURAS TESTS

- AA: Alfa amilasa
- ACQ-R: *Anxiety Control Questionnaire*
- BAI: *Beck Anxiety Inventory*
- BDI: *Beck Depression Inventory*
- BIA: *Bioelectric Impedance Analysis*
- BUT: *Body Uneasiness Test*
- BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*
- CBB: *CogState Brief Battery*
- CCL: *Coping Checklist*
- DASS-42: *Depression Anxiety Stress Scales*
- DXA: *Dual-energy X-ray Absorptiometry*
- ESS: *Epworth Sleepiness Scale*
- GSRS: *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*
- HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*
- HAM-A: *Hamilton Anxiety Rating Scale*
- HAM-D: *Hamilton Depression Scale*
- HRV: *Heart Rate Variability*
- HSCL-90: *Hopkins Symptom Checklist*
- LEIDS-r: *Leiden Index of Depression Sensitivity Revised*
- MADRS: *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*
- MAST: *Maastricht Acute Stress Test*
- PANAS: *Positive and Negative Affect Schedule*
- PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*
- PSS: *Perceived Stress Scale*
- PSWQ: *Penn State Worry Questionnaire*
- SCL-90-R: *Symptom Checklist-90-R*
- SRI-39: *Stress Reactivity Index*
- STAI: *State-Trait Anxiety Index*
- TSST: *Trier social stress test*
- VAS: *Visual Analogue Scale*

## INTRODUCCIÓN

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan de forma simbiótica en nuestro intestino, y está compuesta por miles de especies microbianas diferentes y más de 15.000 tipos de bacterias, siendo así uno de los sistemas de protección del aparato gastrointestinal (GI). La presencia de la microbiota varía dentro del tracto intestinal, y representadas en su mayoría por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. También es posible reconocer el reino de *Archaea* y eucariotas, y diversos virus y bacteriófagos. <sup>[1]</sup>

El cuerpo humano desde el nacimiento está en contacto inmediato con una gran cantidad de comunidades microbianas por la microbiota fecal, vaginal y cutánea de la madre. <sup>[2]</sup>

Posteriormente, la composición de la flora sufre cambios y varía a lo largo de su vida. En los primeros años de vida se condiciona por el tipo de parto (natural o cesárea) o de lactancia (materna o artificial). En ese momento, predominan las bacterias del filo *Actinobacteria* (especialmente del género *Bifidobacterium*). En la edad adulta, la composición se verá afectada por factores como la dieta los estilos de vida, el ejercicio, el consumo de drogas y tabaco, el consumo de antibióticos, además de variar con la edad, el sexo o zona geográfica. <sup>[3]</sup> Aquí la microbiota padecerá una sustitución por bacterias del filo *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Además, la composición de la microbiota se modifica según el órgano donde se encuentra. <sup>[2]</sup>

Esta es de gran importancia por las múltiples funciones que desempeña: contribuye al establecimiento de la barrera intestinal, proporciona nutrientes como las vitaminas, protege contra patógenos, interacciona para una función inmunitaria adecuada, entre otras funciones. <sup>[1] [4]</sup>

Es por ello, que la microbiota intestinal ha recibido cada vez más atención a lo largo de los años. Inicialmente, ésta se estudió debido a su asociación con enfermedades infecciosas clásicas, como las infecciones intestinales (por *Escherichia coli* o *Shigella*), con la colitis aguda, la enfermedad de Crohn o la enfermedad inflamatoria intestinal. Actualmente, se está haciendo más hincapié en la influencia que puede tener en la maduración y desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC). <sup>[5]</sup>

### Eje intestino - cerebro

El eje intestino - cerebro se define como la señalización bioquímica bidireccional y dinámica entre el tracto gastrointestinal y el Sistema Nervioso Central (SNC). <sup>[6]</sup>

Más recientemente, dada la importancia de la microbiota en la modulación de la salud, el concepto de eje cerebro-intestino se extendió al denominado eje microbiota - intestino - cerebro que representa una compleja red de comunicación con capacidad para modular el sistema inmunológico, el tracto gastrointestinal y las funciones del SNC. <sup>[7]</sup>

Esta comunicación se lleva a cabo por múltiples vías. La más conocida es la constituida por el nervio vago, que estimula directamente el sistema nervioso entérico. Otra de las vías, es la que forma el sistema circulatorio y endocrino y que implica la producción de metabolitos como neurotransmisores, hormonas o ácidos grasos de cadena corta (AGCC). La última vía es la del sistema inmune activada por la microbiota mediante la liberación de citocinas. <sup>[7]</sup>

Debido a esta relación, la alteración en la composición bacteriana intestinal podría afectar las funciones neurológicas y viceversa. <sup>[8]</sup>

### **Microbiota y su influencia en diferentes enfermedades mentales**

La literatura existente indica que los microorganismos intestinales también pueden estar involucrados en el desarrollo y la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que coordina la respuesta adaptativa al estrés en el cuerpo. La señalización desregulada de este eje está implicada en la ansiedad y los trastornos depresivos, típicamente asociados con niveles más altos de cortisol y mediadores inflamatorios que conducen a un estado proinflamatorio sostenido. <sup>[9]</sup>

Es necesario resaltar que los trastornos de ansiedad y la depresión son los dos trastornos de salud mental más comunes. Los costes sociales y personales de estas son considerables. Por esa razón, el desarrollo de nuevos tratamientos es necesario para reducir la carga de estas enfermedades. <sup>[10]</sup>

Se define como ansiedad el estado emocional caracterizado por sentimientos de tensión, preocupación y/o miedo, y cambios físicos, como tensión muscular, malestar gastrointestinal, respiratorio y del sistema circulatorio. Su prevalencia puntual en la población mundial es del 3,6% según la Organización Mundial de la Salud, siendo más alta en los países desarrollados.

Además de la carga que suponen los trastornos de ansiedad clínica, la prevalencia de los síntomas de esta es aún mayor. Los síntomas de ansiedad subclínica, aunque no son tan intensos como los de los trastornos clínicos, también pueden resultar en un riesgo prominente para la salud, ya que pueden aumentar significativamente el riesgo de trastornos mentales o enfermedades psicosomáticas. <sup>[11]</sup>

Por lo que se refiere a los trastornos relacionados con el estado de ánimo, el más importante es el TDM. Éste se define según el DSM-V como una tristeza de intensidad o una duración suficiente como para interferir en la funcionalidad y, en ocasiones, por una disminución del interés o del placer despertado por las actividades. Tanto en el TDM como en el inicio de síntomas de la depresión la microbiota comienza a alterarse. Estas alteraciones aumentarían la permeabilidad de la barrera intestinal permitiendo una translocación bacteriana, es decir, el paso de las bacterias intestinales a sitios extraintestinales lo que podría causar inflamación. Estos procesos inflamatorios pueden estar implicados en el desarrollo de síntomas depresivos o TDM. Así pues, parece ser que la inflamación promueve la depresión y el TDM facilita las reacciones inflamatorias. <sup>[12]</sup>

## Interleucinas y estado de ánimo

Las citocinas son proteínas que son cruciales en la inflamación. Dentro del grupo de las citocinas se incluyen las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN), y las quimiocinas. Los microorganismos patógenos, así como diferentes patologías provocan la liberación de metabolitos y el aumento de citocinas. Este aumento de la liberación de citocinas puede producir que incremente la coagulabilidad de la sangre, la frecuencia cardiaca y la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares. <sup>[13]</sup>

Se han publicado metaanálisis en humanos que apuntan hacia el aumento de las moléculas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  y IL-6 en sujetos deprimidos. Estas citocinas y otras como la IL-1 $\beta$  y el IFN- $\gamma$ , han demostrado estar relacionadas en procesos como la neuroplasticidad, la neurotransmisión, el estrés oxidativo y funciones neuroendocrinas consideradas importantes en el desarrollo de la depresión y variaciones en el estado de ánimo. <sup>[13]</sup>

De hecho, las citocinas también se han relacionado con el estrés crónico ya que produce una variación en la concentración de éstas. Además, si el estrés es continuado, se produce una disminución de la sensibilidad al cortisol de las células inmunes y su capacidad de inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-6 o TNF- $\alpha$ .

Asimismo, el aumento de IL-1  $\beta$  se ha identificado claramente como un actor importante en el inicio y la progresión de varias enfermedades neurodegenerativas. <sup>[14]</sup>

La relación entre el estrés psicofísico y el aumento de las citocinas proinflamatorias se lleva a cabo a través del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, lo que afecta la integridad de la barrera intestinal y causa disbiosis relacionada con el trastorno de ansiedad. <sup>[13]</sup>

## Restauración de la salud - posibles abordajes terapéuticos

Como ya se ha mencionado anteriormente, la dieta tiene un papel importantísimo en la diversidad microbiana, junto al estilo de vida y otros factores, relacionándose con el desarrollo de diferentes enfermedades. Al mismo tiempo, estas enfermedades se relacionan estrechamente con la disbiosis, por lo que una estrategia nutricional que evite la formación excesiva de metabolitos tóxicos microbianos y la pérdida de la microbiota intestinal podrían constituir un nuevo enfoque terapéutico. Además, los probióticos y prebióticos también serían valiosos para la restauración de bacterias beneficiosas y su diversidad de manera que, podrían influir en la mejora de enfermedades y restauración de la salud. <sup>[15]</sup>

También se ha demostrado la efectividad del trasplante fecal (TF) como terapia para remodelar la microbiota intestinal.

## 1. Prebióticos y probióticos

Los probióticos se pueden definir como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. El término probióticos generalmente se refiere a las bacterias productoras de ácido láctico y se introducen mediante la dieta a través de la ingestión de alimentos fermentados, como el yogur y otros productos lácteos fermentados, varios quesos, y subproductos cárnicos curados fermentados. Algunos de los microorganismos probióticos pertenecen a los géneros de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* y especies como *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) o *Saccharomyces boulardii*, si bien otros organismos también se consideran probióticos, como *Streptococcus*, *Pediococcus* y *Leuconostoc*. Los prebióticos son sustratos que son utilizados de forma selectiva por los microorganismos del huésped y que confieren un beneficio para la salud. En general, los agentes prebióticos beneficiosos se clasifican como polioles (alcoholes de carbohidratos), oligosacáridos y fibra soluble, y están presentes en legumbres, frutas y verduras. La combinación sinérgica de probióticos y prebióticos que se encuentra en alimentos, medicamentos y suplementos es conocido como simbióticos. En comparación con los probióticos o los prebióticos utilizados de forma aislada, los simbióticos pueden tener una mayor eficacia. Su administración afecta beneficiosamente al huésped al mejorar la supervivencia y la implantación de suplementos dietéticos microbianos vivos en el tracto gastrointestinal al estimular selectivamente el crecimiento y/o activar el metabolismo de una o un número limitado de bacterias promotoras de la salud. Por ejemplo, un metaanálisis mostró que los probióticos, prebióticos y simbióticos podrían aliviar o mejorar la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente la colitis ulcerosa, y aumentar significativamente la cantidad de bacterias beneficiosas (concretamente las bifidobacterias) en el tracto intestinal de los pacientes. <sup>[6]</sup>

Los efectos beneficiosos más comunes de los probióticos son restaurar la microbiota intestinal y mejorar la homeostasis intestinal e inmunológica. Además, se ha informado que los probióticos pueden tener efectos moduladores en los trastornos del SNC, incluida la normalización de la ansiedad y los comportamientos similares a la depresión y la reducción del trastorno espectro autista. <sup>[16]</sup>

A este efecto, los psicobióticos se definen como probióticos que cuando se toman en una cantidad particular confieren beneficios para la salud mental del huésped a través de la interacción con bacterias intestinales comensales. <sup>[17]</sup>

## 2. Trasplante fecal

La depresión es un trastorno debilitante y al menos un tercio de los pacientes no responde al tratamiento farmacológico convencional, lo que ha permitido hipotetizar que determinadas estrategias, como el TF podrían ser útiles. <sup>[18]</sup>

El TF consiste en introducir una comunidad intestinal microbiana beneficiosa mediante la transferencia de microbiota intestinal de un donante sano a un paciente. La evidencia clínica ha mostrado que los roedores adultos libres de gérmenes que recibieron muestras fecales de ratones con características relacionadas a la depresión mostraron un comportamiento depresivo mayor en comparación con los controles. Por lo tanto, se puede hipotetizar que trasplantar un microbioma fecal sano a pacientes con depresión podría mejorar los síntomas depresivos. <sup>[18]</sup>

## **Justificación**

Según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria Española, hay más de un 60% de la población española que padece síntomas de ansiedad, un 50% ha padecido o padece trastorno del sueño y más de un 35% de la población padece síntomas depresivos a lo largo de su vida, lo que empeora significativamente su calidad de vida. <sup>[19]</sup>

Además, las estrategias de tratamiento actuales no son muy satisfactorias a pesar de la alta prevalencia y la gran carga sanitaria y social que suponen estos trastornos. El tratamiento farmacológico (que suele implicar el tratamiento con antidepresivos y ansiolíticos) se aplica a entre el 11 y el 81% de los pacientes. Además, los efectos adversos de los medicamentos actuales son comunes y a menudo limitantes. Estos incluyen reacciones gastrointestinales, sedación, alteraciones cognitivas y disfunción sexual. Por lo tanto, es urgente la investigación sobre intervenciones efectivas para estos trastornos, con menos efectos adversos y una mejor adherencia. <sup>[11]</sup>

En los últimos años, se ha demostrado que la microbiota intestinal tiene una fuerte comunicación bidireccional con el SNC y modulándola puede influir de forma beneficiosa o perjudicial en el estado de ánimo.

Una de las maneras menos invasivas que se está investigando para modificarla es mejorando la alimentación, introduciendo probióticos y/o prebióticos junto con una alimentación saludable. Los probióticos tienen la capacidad de restablecer el equilibrio microbiano normal y, así pues, tienen un papel potencial en el tratamiento y la prevención de la ansiedad y la depresión.

## **HIPÓTESIS**

Por lo tanto, la hipótesis que planteamos es que, en la actualidad, existe suficiente información científica que indique que los probióticos o los prebióticos pueden usarse para mejorar la sintomatología de los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad o el estrés.

## OBJETIVO/S

El objetivo principal de esta revisión es analizar la evidencia bibliográfica disponible sobre el impacto que tiene la microbiota en personas que padecen trastornos mentales como la ansiedad o depresión, o bien sintomatología asociada a los mismos. Como objetivo secundario, se han identificado y analizado aquellos artículos que describen cómo puede ser modificada la microbiota en humanos con finalidades terapéuticas con probióticos o prebióticos u otras técnicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda se realizó en las bases de datos de "PubMed" y "Google Académico" y se completó a través de "ClinicalTrials.gov".

La estrategia de búsqueda fue: "anxiety AND microbiota", "depression AND microbiota", "anxiety AND microbiota gut-brain axis", "depression AND microbiota gut-brain axis", "Major depressive disorder AND microbiota", "Psychobiotics AND anxiety", "Psychobiotics AND depression", "Microbiota AND Mental Disorders" en título y resumen.

Tras los resultados de búsqueda todos los artículos fueron clasificados teniendo en cuenta si correspondían con los filtros establecidos y estaban relacionados con los aspectos que se querían analizar, además de ser revisados por las tres autoras de manera independiente. También se hizo un análisis de la calidad de los artículos seleccionados según la escala de Jadad. (Tabla 1).

| Item                       | Maximum points | Description   | Examples   |
|----------------------------|----------------|---|--|
| Randomization              | 2              | 1 point if randomization is mentioned   | "The patients were randomly assigned into two groups"  |
|                            |                | 1 additional point if the method of randomization is appropriate                          | The randomization was accomplished using a computer-generated random number list, coin toss or well-shuffled envelopes                                     |
|                            |                | Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate (minimum 0)                | The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week   |
| Blinding                   | 2              | 1 point if blinding is mentioned  | "The trial was conducted in a double-blind fashion"  |
|                            |                | 1 additional point if the method of blinding is appropriate                               | Use of identical tablets or injectables, identical vials<br>Use of tablets with similar looks but different taste  |
|                            |                | Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (minimum 0)                     | Incomplete masking   |
| An account of all patients | 1              | The fate of all patients in the trial is known. If there are no data the reason is stated | "There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol" |

**Tabla 1. Escala de Jadad.** La primera columna evalúa la aleatorización (+1 punto si es aleatorio, +1 punto si la aleatorización es adecuada y 0 puntos si no es aleatorio); La segunda columna evalúa el cegamiento (+1 punto si se menciona que hay cegamiento, +1 punto si el cegamiento es adecuado y 0 puntos si no hay cegamiento); La tercera columna evalúa si se especifica el número de participantes del estudio y se especifica el motivo de abandono de los participantes (+1 punto si especifica y 0 puntos si no especifica).

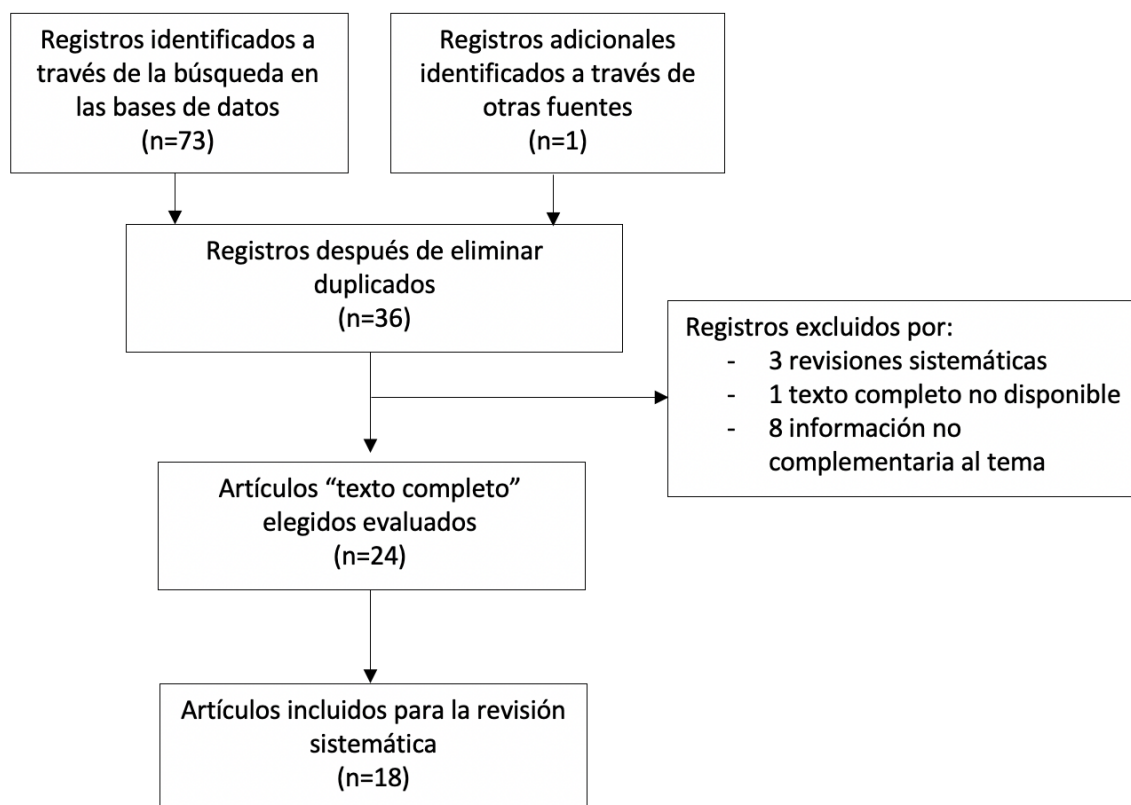
En la revisión sistemática se incluyeron los artículos sobre ansiedad y/o depresión y/o TDM relacionados con la microbiota y/o el eje microbiota intestino-cerebro. La búsqueda se realizó de artículos publicados desde el año 2015 hasta febrero del 2022. Pero se incluyeron también otros artículos de interés a raíz de la lectura de estos. Además de los que trataban otros temas relacionados con el estado de ánimo, como el estrés y trastorno del sueño, siempre y cuando estuviera relacionado con la microbiota. Se incluyeron de cualquier rango de edad ya que, en su totalidad eran en adultos. Se excluyeron de la búsqueda aquellos artículos en que los sujetos padecieran enfermedades como: cáncer, enfermedades gastrointestinales, fibromialgia, autismo, VIH. Se excluyeron los estudios en pacientes de edad avanzada con deterioro cognitivo y mujeres gestantes o embarazadas. También se excluyeron los estudios no clínicos y sólo realizados en animales.

## **RESULTADOS**

De los 74 artículos seleccionados en la búsqueda inicial, se excluyeron 50 en función del tema que trataban, duplicados y por falta de resultados. Después de hacer una lectura completa de cada uno de ellos y ser revisados y debatidos por las diferentes personas del grupo, un conjunto final de 18 publicaciones se incluyó en la revisión cumpliendo los criterios de elegibilidad. En la figura 1 se describe el diagrama de flujo para la selección de los artículos de interés. Seguidamente, en la tabla 2 se clasifican los artículos según la puntuación de la escala de Jadad y en la tabla 3, se detallan las características de los artículos finales.

Dos de los ensayos clínicos utilizan la administración de probióticos como herramienta para la mejora de la depresión, ansiedad y estrés produciendo un cambio en la microbiota intestinal. Siete ensayos clínicos consideran la utilización de probióticos sólo en la ansiedad y dos ensayos clínicos planean su uso únicamente en la depresión. Siete ensayos clínicos tratan de utilizar probióticos por separado o junto al tratamiento establecido del TDM para su mejora.

El número de participantes de los ensayos clínicos fue de 1287 sujetos, mayores de edad entre 18 y 60 años.



**Figura 1: Diagrama de flujo.** La figura representa el proceso de búsqueda y selección de los artículos.

| Artículo                          | Aleatorización | Cegamiento | Recuento de pacientes | Puntuación total |
|-----------------------------------|----------------|------------|-----------------------|------------------|
| Lew LC. et al., 2018. [21]        | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Tran N. et al., 2019. [22]        | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Messaoudi M. et al., 2010. [23]   | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Qin Q et al., 2021. [24]          | 2              | 0          | 1                     | 3                |
| Colica C et al., 2017. [25]       | 2              | 0          | 1                     | 3                |
| Lee HJ et al., 2021. [26]         | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Gualtieri P et al., 2020. [27]    | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Ho YT et al., 2021. [28]          | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Dalile B et al., 2020. [29]       | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Patterson E et al., 2020. [30]    | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Kazemi A et al., 2018. [31]       | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Reininghaus EZ et al., 2020. [32] | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Rudzki L et al., 2018. [33]       | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Steenbergen L et al. 2015. [34]   | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Tian P et al. 2022. [35]          | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Jiang H et al. 2015. [36]         | 0              | 0          | 1                     | 1                |
| Akkasheh G et al. 2016. [37]      | 2              | 2          | 1                     | 5                |
| Miyaoka T et al., 2018. [38]      | 2              | 0          | 1                     | 3                |

**Tabla 2. Escala de Jadad.** Evaluación del sesgo: Se evaluaron los tres elementos sobre riesgo de sesgo en los 18 artículos incluidos en la revisión. Dieciséis artículos se clasificaron como de "bajo riesgo de sesgo" ( $\geq 3$  puntos). Un artículo se clasificó como de "alto riesgo de sesgo" ( $\leq 2$  puntos).

## Ensayos clínicos para síntomas de ansiedad

Las especies de probióticos evaluados en los ensayos incluyeron mayoritariamente *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Lactococcus*.

En el estudio de Messaoudi M y colaboradores <sup>[23]</sup> se ha demostrado que la administración de una combinación de los probióticos *Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175 durante 30 días, produce una mejora de la puntuación según HAM-A.

En otro estudio <sup>[21]</sup> se demostró que la intervención con *Lactobacillus plantarum* P8 redujo la puntuación de ansiedad de niveles moderados a normales, mientras que en el placebo se redujo de moderados a leves. El tiempo influyó en la reducción de las puntuaciones.

Otros autores <sup>[22]</sup> han evidenciado que administrar probióticos puede reducir significativamente la ansiedad por pánico y el afecto negativo (irritabilidad, culpabilidad, angustia, molestia, etc.) según el cuestionario de PANAS. Se observó que las UFC y el recuento de especies de los probióticos pueden ser los factores determinantes de la eficacia de estos. Tanto en la intervención A (50 mil millones de UFC y 18 especies por toma) como en la intervención B (50 mil millones de UFC y 10 especies por toma), se observó que los participantes tenían un aumento significativo en el afecto positivo y el control de la ansiedad, mientras que exhibían una disminución significativa en la preocupación. No se observó ningún cambio significativo en la condición de control. En comparación, se observó que los participantes en la intervención D (15 mil millones de UFC y 18 especies) tenían una disminución significativa en la ansiedad neurofisiológica, mientras que los de la intervención E (10 mil millones de UFC y 10 especies) exhibieron una disminución significativa en el afecto negativo.

En el estudio de Colica C y colaboradores <sup>[25]</sup> se demostró que administrar suspensión oral con probióticos que contenían *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium lactis*, junto con una alimentación habitual o alimentación hipocalórica, permitía disminuir la puntuación total de HAM-A independientemente de la dieta. En cambio, el grupo que realiza una alimentación hipocalórica sin tomar ningún tipo de probióticos, no tuvieron mejoras en los síntomas de ansiedad según HAM-A.

El estudio de Lee HJ y otros autores <sup>[26]</sup> tuvo como objetivo demostrar la eficacia y seguridad del probiótico NVP-1704, una mezcla de *Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98, para mejorar el estrés, la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño, junto con la medición de algunos biomarcadores sanguíneos. Se observó que el grupo intervención exhibió una mayor disminución en la puntuación de BAI y aumentó significativamente la población de *Bifidobacteriaceae* y la de *Lactobacillaceae*. Este grupo también tendió a reducir las poblaciones de *Enterobacteriaceae* (perteneciente a *Preotebacteria*), *Muribaculaceae*, *Peptostrptococcaceae* y *Yeilonellaceae*.

En otro estudio incluido <sup>[27]</sup> uno de los objetivos fue evaluar el posible efecto beneficioso de una nueva formulación probiótica que contiene *Bifidobacterium animalis*, *B. bifidum*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri* y *Lactococcus lactis* en la ansiedad y los síntomas relacionados según el gen IL-1  $\beta$ . Otro de los objetivos fue investigar la relación de este gen en el desarrollo de ansiedad. Los resultados fueron que la población portadora del alelo A del gen IL-1  $\beta$ , tenían un riesgo significativamente mayor de ansiedad en comparación con los no portadores. El tratamiento con probióticos redujo significativamente la puntuación en la escala HAM-A en individuos portadores del alelo A del gen IL-1  $\beta$ , pero no en los no portadores.

Otro estudio <sup>[28]</sup> administró dos cápsulas al día de *Lactobacillus plantarum* PS128 en pacientes sanos con insomnio primario crónico según la escala DSM-5. Los resultados fueron que el grupo intervención mostró disminuciones significativas en las puntuaciones de los cuestionarios BAI desde el inicio después de tomar el tratamiento durante 30 días, en comparación con el grupo de control.

En un estudio <sup>[30]</sup> se administró durante 5 semanas una cápsula al día de *Lacticaseibacillus paracasei* Lpc-37 30 minutos antes del desayuno o comida. Las puntuaciones en el inventario BAI aumentaron en el grupo de placebo y disminuyeron en el grupo intervención desde el inicio hasta el final del estudio.

Por último, en el estudio de Dalile B y colaboradores <sup>[29]</sup> B se administró AGCC como prebiótico. Se observó que tanto dosis bajas como altas de AGCC atenúan la respuesta del cortisol al estrés psicosocial en comparación con el placebo. Aun así, los AGCC no influyeron en los procesos que subyacen al desarrollo de los trastornos de miedo y ansiedad, es decir, la adquisición, extinción y retorno del miedo, ni las calificaciones subjetivas del estado de ánimo.

### Ensayos clínicos para el estrés

De los estudios mencionados anteriormente dos de ellos también evaluaron el estrés. Ambos comprobaron una mejora en la sintomatología con probióticos de la familia *Lactobacillaceae*.

En el estudio de Patterson E y otros autores <sup>[30]</sup> se demostró una reducción en la escala PSS-10 a lo largo de la intervención. Sin embargo, no hay una mejora significativa en cuanto al estrés en los cuestionarios DASS-42 o VAS y tampoco tuvo efecto sobre el cortisol salival o AA.

En el segundo estudio <sup>[21]</sup> disminuyeron los niveles de cortisol en el grupo intervención mientras que aumentó en el grupo placebo, aunque estas diferencias fueron poco significativas. En cambio, las citocinas proinflamatorias como el IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , mostraron una mayor reducción en comparación con el placebo. La intervención de P8 redujo los niveles de estrés después de la semana 4 en comparación con el placebo según DASS-42, pero el resultado fue insignificante en el test PSS-10.

## Ensayos clínicos para síntomas de depresión

En varios ensayos clínicos se estudió como los probióticos, mayoritariamente de la familia *Lactobacillaceae*, pudieron reducir la sintomatología de depresión en individuos sanos, exceptuando un estudio que comprobó la mejoría de los síntomas de depresión en adultos con estrés crónico.

El estudio de Lew LC y colaboradores <sup>[21]</sup> también demuestra que la administración de *L. Plantarum* P8 no proporciona mejora en los síntomas de la depresión respecto al grupo placebo evaluado con DASS-42. Sin embargo, los niveles plasmáticos de cortisol disminuyeron en todos los sujetos al administrar P8 mientras que aumentó en el grupo placebo.

Otro estudio <sup>[28]</sup> que corroboró el efecto beneficioso de *L. Plantarum*, pero esta vez de la variante PS128 durante 4 semanas a individuos con insomnio primario crónico según la escala DSM-V. El grupo PS128 mostró disminuciones significativas en las puntuaciones BDI-II, los niveles de fatiga, la actividad de las ondas cerebrales y los despertares durante la etapa de sueño profundo. La mejoría en la sintomatología depresiva al parecer estaba relacionada con cambios en las ondas cerebrales y el mantenimiento del sueño.

Otro estudio <sup>[24]</sup> comprobó la eficacia de un suplemento probiótico con *Bifidobacterium longum*, *B. lactis*, *B. adolescentis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus acidophilus* y *L. delbrueckii*, administrado a estudiantes con ansiedad según el test HAM-A. Se demostró que la administración de probióticos alivió notablemente los síntomas de depresión. También se observaron cambios en la microbiota, tomar el suplemento redujo la abundancia de *Fusobacterium* y *Clostridium*, y aumentó la cantidad de *Streptococcus*.

El estudio ya mencionado <sup>[30]</sup> demostró que no hubo efecto significativo respecto el grupo placebo en los cuestionarios medidores de depresión.

Por último, otro de los estudios <sup>[34]</sup> administró un probiótico multiespecie con *Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24 y *Lactococcus lactis* (W19 y W58) durante 4 semanas a individuos sanos con estado de ánimo triste sin diagnóstico de TDM. La intervención probiótica redujo los pensamientos agresivos y cavilaciones (pensamientos negativos continuos típicos en depresión y ansiedad) en respuesta al estado de ánimo triste. Disminuyeron las puntuaciones de LEIDS-r, BDI-II y BAI en el grupo de intervención comparado con placebo.

## Ensayos clínicos para Trastorno Depresivo Mayor

Uno de los estudios clínicos revisados <sup>[36]</sup> demostró que pacientes diagnosticados de TDM que responden o no al tratamiento tienen cambios en la microbiota por causa de la enfermedad. En episodios depresivos ésta microbiota cambia su diversidad, modificando los grupos de bacterias que

lo conforman antes y después del brote. El nivel de *Bacteroidetes* (*Parabacteroides* y *Alistipes*, de las familias *Porphyromonadaceae* y *Rikenellaceae*), *Proteobacteria* y *Actinobacteria* aumentó considerablemente, mientras que el de *Firmicutes* se redujo significativamente en el grupo con respuesta a los antidepresivos y en el grupo con TDM activo sin tratamiento, comparado con el grupo control.

Con ello, otro estudio<sup>[35]</sup> administró a personas con TDM *Bifidobacterium breve* CCFM1025 durante 4 semanas. Observaron que, al aumentar la cantidad de esta bacteria en su microbiota tenía efecto en la modulación microbiana intestinal y, un cambio en el triptófano intestinal. Además, en el grupo intervención, se disminuyeron las puntuaciones en los cuestionarios que miden tanto los síntomas psiquiátricos (HAM-D, MADRS y BPRS) como gastrointestinales (GRGS).

El estudio de Rudzki L y colaboradores<sup>[33]</sup> también indica que administrar *Lactobacillus Plantarum* 299v tiene efectos en el TDM. En un periodo de 8 semanas demostró que junto al tratamiento de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) disminuía la concentración de quinurenina medida mediante análisis sanguíneos, mejorando así las funciones y el rendimiento cognitivo.

Otros autores<sup>[31]</sup> han investigado en pacientes con TDM la administración de la combinación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, junto a prebióticos como oligosacáridos. Se observó una mejora en la puntuación de los síntomas depresivos en la escala BDI. También midieron la relación entre quinurenina y triptófano, y sólo hubo cambios que disminuyeron en el grupo de probióticos.

Un estudio muy completo<sup>32</sup> en el que administraban un suplemento dietético de probióticos con diferentes cepas (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W22, *L. casei* W56, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. salivarius* W24 y *L. Lactis* W19) durante 28 días en pacientes con TDM, demostró una mejora significativa en la sintomatología psiquiátrica según diferentes escalas (HAM-D, BDI-II, SCL-19 y escala de Likert). También, observaron un aumento de bacterias como *R. gausvreauii* y *Coprococcus* 3.

Además de los probióticos mencionados, otro de los estudios<sup>[38]</sup> administró progresivamente *Clostridium butyricum* junto a antidepresivos para el tratamiento del TDM durante 8 semanas, y demostraron una reducción de la puntuación en la escala de HAM-D significativa respecto al grupo placebo.

Por último, en otro estudio<sup>[37]</sup> realizado con pacientes adultos jóvenes con TDM según DSM-IV, se administró durante 8 semanas un probiótico con *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* y *Bifidobacterium bifidum*. Se observó una mejora significativa en la puntuación del cuestionario de depresión BDI-II en el grupo intervenido con probióticos, respecto al grupo placebo.

## Ensayos clínicos de trasplante fecal

A pesar de incluir el TF a nuestra revisión sistemática como terapia para atenuar los síntomas de depresión, ansiedad, estrés o mejorar los síntomas de la enfermedad de TDM, no se han encontrado estudios que lo demuestren como tratamiento terapéutico. Los estudios que presentan el TF como posible solución de regeneración de la microbiota, se relacionan mayoritariamente con enfermedades gastrointestinales como puede ser la enfermedad de Crohn. Aunque estas enfermedades también tengan relación con el estado de ánimo y puedan padecer estos síntomas, no se encuentran estudios que relacionan directamente el TF como tratamiento a depresión, ansiedad o estrés.

| Autor, Año.<br>Patología analizada.   | Tamaño de la muestra<br>Individuos por grupo (I: intervención; C: control)  | Duración de la intervención | Sujetos   | Intervención (Probiótico /Prebiótico)   | Dosis  | Variable de análisis (Cuestionarios y pruebas) | Observaciones  |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|---|---|--|--|--|
| <b>Lew LC et al., 2018.</b> [21]      | N: 103<br>I (52)<br>C (51)  | 12 semanas                  | Adultos estresados moderadamente según la escala PSS-10.  | Probiótico:<br><i>Lactobacillus plantarum</i> P8  | 2g con 10 log CFU/sobre/día  | PSS, DASS-42, CBB y muestra de heces.          | Eficaz para aliviar síntomas de estrés y ansiedad. También ayuda en la memoria y a los síntomas cognitivos.            |
| <b>Tran N et al., 2019.</b> [22]      | N: 86   | 4 semanas                   | Estudiantes universitarios sanos de 18 a 31 años.   | Productos de venta libre.<br>5 condiciones<br>A)16-20 especies en 40-50 billones UFC<br>B) 10-15 especies en 40-50b UFC<br>C) Control<br>D) 16-20 especies en 10-20b UFC<br>E) 10-15 especies en 10-20b UFC                               | 40-50 billones de UFC o 10-20 billones de UFC.                       | BAI, ACQ-R, PANAS, RMN, PSWQ.                  | Eficaz para aliviar síntomas de ansiedad.<br>Se observó mayor número de mejoras en los grupos con mayor número de UFC. |
| <b>Messaoudi M et al., 2010.</b> [23] | N: 55<br>I (26)<br>C (29)   | 4 semanas                   | Adultos sanos. Puntuación de $\leq 20$ en HAM-D y $\leq 12$ en HAM-A.                             | Probiótico:<br><i>L. helveticus</i> R0052<br><i>B. longum</i> R0175   | 1.5g/d de probióticos (3 x 10 <sup>9</sup> UCF/por producto).        | HSCL-90, HADS, PSS, CCL y análisis de orina.   | Eficaz para mejorar la puntuación de los cuestionarios de ansiedad.  |
| <b>Qin Q et al., 2021.</b> [24]       | N: 120<br>I (60)<br>C (60)  | 2 semanas                   | Grupo control: sin ansiedad ante los exámenes.<br>Grupo intervención: ansiedad ante los exámenes. | Mezcla de probióticos:<br><i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>Streptococcus thermophiles</i> , <i>L. acidophilus</i> , y <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>                        | 2 cápsulas al día durante 15 días.                                   | HAM-D y HAM-A.                                 | Eficaz para aliviar los síntomas de depresión  |
| <b>Colica C et al., 2017.</b> [25]    | N: 33<br>I1. Probióticos orales (11)<br>I2. Dieta hipocalórica (11)<br>I3. Probióticos orales + dieta hipocalórica (11) | 3 semanas                   | Adultos sanos de 20-75 años. Clasificados según la puntuación de HAM-A.                           | Psicobióticos orales:<br><i>Streptococcus thermophilus</i><br><i>S. thermophiles</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. Acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> | Tanto el grupo 1 como el 3: 3g de psicobióticos orales 1 vez al día. | HAM-A, medidas antropométricas y BIA-DXA.      | Las mejoras de los síntomas de ansiedad sólo se observaron en los grupos en que se administraron probióticos.          |

|   |   |            |   |   |   |   |  |
|---|---|------------|---|---|---|---|--|
| <b>Lee HJ et al., 2021.</b> [26]        | N: 156<br>I (76)<br>C (76)                                  | 8 semanas  | Adultos 18-65 años con TDM, ansiedad e insomnio.                      | Intervención:<br>Probiótico NVP-1704 mezcla de <i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 y <i>Bifidobacterium adolescentia</i> NK98.  | 500 mg/cápsula<br>2 cápsulas/día  | SRI-39, BDI-II, BAI, IL-6, muestra de heces y análisis sanguíneo.   | En ambos grupos hay una mejora en la puntuación de los cuestionarios de ansiedad y estrés.   |
| <b>Gualtieri P et al., 2020.</b> [27]   | N: 97<br>I (65)<br>C (32)                                   | 12 semanas | Personas portadoras del alelo A del gen IL-1 β.                       | Mezcla de:<br><i>Streptococcus thermophiles</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Lactococcus lactis subsp. Lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. bulgaricus</i> . | 3g al día   | HAM-A, BUT, SCL90R y genotipo de ADN.   | Eficaz para mejorar la ansiedad, especialmente en los sujetos con ansiedad portadores del gen IL-1 β.  |
| <b>Ho YT et al., 2021.</b> [28]         | N: 40<br>I (21)<br>C (19)                                   | 4 semanas  | Pacientes sanos, con insomnio primario crónico según la escala DSM-5. | Probiótico: <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128  | 2 cápsulas de 3 x10 <sup>10</sup> UFC/cada una.   | BDI-II, electrocardiograma, electromiograma y HRV.  | Eficaz para mejorar el insomnio, ansiedad, depresión y niveles de fatiga.  |
| <b>Dalile B et al., 2020.</b> [29]      | N: 66<br>I. Dosis baja (22)<br>I. Dosis alta (22)<br>C (22) | 1 semana   | Únicamente hombres sanos y con IMC normal.                            | Prebiótico: Ácidos grasos de cadena corta.  | Se administran en cápsulas directamente al colon.<br>Dosis baja: 10g<br>Dosis alta: 20g             | MAST, PANAS, PSS, DASS-21 y GSRS.   | La administración de AGCC atenúa la respuesta del cortisol al estrés psicosocial agudo. No hubo mejora en las puntuaciones de los cuestionarios de ansiedad.                             |
| <b>Patterson E et al., 2020.</b> [30]   | N: 118<br>I (59)<br>C (59)                                  | 5 semanas  | Pacientes entre 18-45 años con estrés.                                | Probiótico:<br><i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Lpc-37® (Lpc-37®)  | Dosis Lpc-37= 1,75 x 10 <sup>10</sup> UFC.<br>1 cápsula por día.                                    | TSST, STAI, PSS, DASS, VAS, BAI, AA, presión arterial y frecuencia cardiaca.                              | Eficaz para reducir el estrés y ansiedad.  |
| <b>Kazemi A et al., 2018.</b> [31]      | N: 81<br>I.Probióticos (28)<br>I.Prebióticos (27)<br>C (26) | 8 semanas  | Adultos con TDM.  | Probióticos: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Bifidobacterium longum</i> R0175<br><br>Prebióticos: galactooligosacaridos  | 1 producto /día con >10x10 <sup>9</sup> CFU por 5 g producto.<br>1 producto /día                    | BDI-II, cromatografía y kit: proporción de quinurenina y triptófano y la proporción de triptófano y BCAA. | Mejóro la puntuación en BDI comparado con los suplementados con prebióticos que no hubo efectos significativos.  |
| <b>Reininghaus E et al., 2020.</b> [32] | N: 61<br>I (28)<br>C (33)                                   | 4 semanas  | Pacientes hospitalizados en psiquiatría.                              | Probióticos:<br><i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24 y <i>L. lactis</i> W19.                               | Intervención: 3g de suplemento dietético multicepa.<br>Placebo e intervención: 125 mg de D-Biotina. | HAM-D, BDI-II, SCL90R, Likert scale, IMC, análisis de zonulina y muestra de heces.                        | Mejoras significativas en los diferentes test psicológicos con la intervención. La zonulina no tuvo cambios en ningún grupo. La diversidad microbiana varió en el grupo de intervención. |

|  |  |           |   |   |   |  |  |
|--|--|-----------|---|---|---|--|--|
| <b>Rudzki L et al., 2018.</b> [33]     | N: 60<br>I (30)<br>C (30)                    | 8 semanas | Adultos con TDM tratados con ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).                         | Probiótico: <i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v (LP299v)  | 2 cápsulas por día (mañana y noche).<br>10 × 10 <sup>9</sup> UFC de bacterias/ cápsula.   | HAM-D 17, SCL-90, PSS-10 y análisis de sangre.                         | No hubo cambios significativos en los diferentes test por tiempo. En los parámetros analíticos sí que hubo cambios y disminuciones significativas.       |
| <b>Steenbergen L et al. 2015.</b> [34] | N: 40<br>I (20)<br>C (20)                    | 4 semanas | Adultos sanos.  | Probióticos: <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24 y <i>Lactococcus lactis</i> (W19 y W58). | 1 sobre diario con 2g de probióticos.   | LEIDS-r, BDI- II y BAI.  | Las puntuaciones de los test LEIDS-r, BDI-II y BAI disminuyeron, aunque no muy significativamente.   |
| <b>Tian P et al. 2022.</b> [35]        | N: 45<br>I (20)<br>C (25)                    | 4 semanas | Pacientes con TDM.  | <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025.  | 10 <sup>10</sup> UFC.   | HAM-D 24, MADRS, BPRS, GSRS y medidas séricas: cortisol, TNF-α e IL-β. | Disminuyó la puntuación de HAM-D, MADRS y BPRS en los dos grupos, más significativamente en el de intervención.  |
| <b>Jiang H et al. 2015.</b> [36]       | N: 46<br>MDD-A (29)<br>MDD-R (17)<br>HC (30) | 4 semanas | Pacientes con TDM mediante DSM-IV. Grupos: Responden al tratamiento antidepresivo y con TDM activo sin tratamiento. | No se administra probióticos.   | -   | HAM-D, MADRS, muestras fecales y análisis sanguíneo.                   | Se encontraron diversidad alfa y niveles de taxones bacterianos específicos en microbiomas intestinales asociados a TDM. Mayor diversidad en TDM activo. |
| <b>Akkasheh, G, et al. 2016.</b> [37]  | N: 40<br>I (20)<br>C (20)                    | 8 semanas | Pacientes con TDM según DSM-IV.   | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i>  | 1 cápsula/día.<br><i>L. acidophilus</i> (2 × 10 <sup>9</sup> CFU/g), <i>L. casei</i> (2 × 10 <sup>9</sup> CFU/g) y <i>B. bifidum</i> (2 × 10 <sup>9</sup> CFU/g). | BDI-II.  | Se observó una mejora significativa de la depresión en BDI-II en el grupo intervenido respecto al grupo placebo.   |
| <b>Miyaoka T et al., 2018</b> [38]     | N: 40<br>I (20)<br>C (20)                    | 8 semanas | Pacientes con TDM en tratamiento con antidepresivos.  | Intervención: <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 + Antidepresivos (flvoxamina, paroxetina, escitalopram, duroxetina y sertralina)<br>Placebo: Antidepresivos + Placebo  | Antidepresivos: Según el paciente<br>-Probiótico:<br>Sem. 1: 40 mg/d<br>Sem. 2-8: 60 mg/d   | HAM-D.   | El probiótico en combinación con antidepresivos proporcionó una mejora significativa en la puntuación de HAM-D.  |

**Tabla 3. Clasificación de artículos.** Conceptos clave y breve descripción de los artículos seleccionados.

En color rojo los artículos que tratan de las tres patologías (ansiedad, estrés y depresión), en amarillo los artículos que tratan de depresión, en verde los que tratan de ansiedad y en azul los que tratan de trastorno depresivo mayor (TDM).

## DISCUSIÓN

La exposición a la ansiedad, estrés, depresión y TDM puede afectar en el perfil microbiano intestinal, y a su vez, la alteración experimental de la microbiota intestinal puede influir en la respuesta a las patologías. La manipulación de esta a través de la intervención probiótica sería, por lo tanto, un enfoque novedoso para influir en el estado de ánimo y el bienestar. Este hecho nos abre una vía de investigación sobre la modulación de la microbiota para el beneficio de la sintomatología de estas enfermedades.

La revisión realizada muestra que existen estudios clínicos sobre los efectos de los probióticos y prebióticos en la ansiedad, depresión, estrés y trastorno depresivo mayor. Cabe destacar que ninguno de los estudios seleccionados fue multicéntrico, y además ningún estudio abarcó gran número de participantes (n<100 personas por grupo).

En primer lugar, los nueve estudios incluidos en este trabajo sobre la ansiedad mostraron que la regulación de la flora intestinal puede mejorar eficazmente los síntomas. De los nueve estudios, seis utilizaron probióticos como intervención y obtuvieron una mejora en la sintomatología de ansiedad. Uno de ellos probó la dieta hipocalórica para mejorar la ansiedad y otro probó los prebióticos como tratamiento, pero ninguno de estos dos obtuvo mejoras significativas en las puntuaciones de la ansiedad. Como se ha mencionado anteriormente, la calidad de los resultados no fue muy buena debido a que no fueron multicéntricos y no se realizaron en un amplio número de personas.

De los ensayos que tratan la ansiedad, se demostró <sup>[21]</sup> que administrar *Lactobacillus plantarum* P8 durante 12 semanas en pacientes adultos sanos podía ser eficaz para aliviar síntomas de estrés y ansiedad. Además, de ayudar a mejorar la memoria y síntomas cognitivos. En el estudio de Ho YT y colaboradores <sup>[28]</sup> también se observa el mismo efecto de *Lactobacillus plantarum* PS128, pero en un plazo de 30 días. En ese período hay una mejora de la sintomatología de la depresión, ansiedad y calidad del sueño.

Otros estudios parecidos <sup>[23] [26] [30]</sup> también evidencian que la administración de *L. helveticus* R0052 y *B. longum* R0175, *Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium* NK98, *Lactocaseibacillus paracasei* Lpc-37® podían ser útiles para aliviar los síntomas subclínicos de depresión y ansiedad. Este beneficio indica provenir de la restauración de una microbiota saludable.

Por otro lado, en el estudio de Tran N y colaboradores <sup>[22]</sup> se demuestra que los efectos beneficiosos de los probióticos en la sintomatología de ansiedad y depresión puede observarse mediante la modulación de la cantidad de UFC y la diversidad de especies microbianas. Se describe que los grupos con más cantidad de UFC y mayor variedad de especies tuvieron una mejora de los síntomas de ansiedad y depresión. Los resultados sugieren que un alto nivel de UFC puede ser el factor

determinante en la efectividad del probiótico para regular la ansiedad y los factores que influyen en la ansiedad. Además, parece indicar que la combinación de especies, no el recuento de estas, puede ser un factor crítico para determinar su efectividad. Por este motivo, podría ser interesante y se necesitaría más investigación para determinar con precisión la conexión entre el número de UFC y diversidad de especies microbiana en la eficacia de los probióticos.

El estudio de Colica C y colaboradores <sup>[25]</sup> además de tener en cuenta la administración de probióticos también tuvieron en cuenta la alimentación. Se administró una suspensión oral probiótica junto con una dieta hipocalórica. Se observó que los grupos que tomaron probióticos mejoraron la sintomatología de ansiedad, independientemente de seguir una dieta habitual o hipocalórica. Estos resultados podrían asociarse a los efectos de probióticos en el SNC, que también podrían actuar sobre la microbiota intestinal. No se observaron diferencias significativas en los síntomas de ansiedad en los que hicieron sólo dieta hipocalórica sin tomar probióticos. Esto confirma que los probióticos podrían haber contribuido a atenuar los síntomas de ansiedad.

Sólo en uno de los estudios <sup>[29]</sup> se administraron AGCC como prebiótico para la mejora de los síntomas de ansiedad. Se demostró que la administración de AGCC varió los niveles de cortisol, de modo que al aumentar los niveles de AGCC séricos, disminuyó la respuesta del cortisol al estrés psicosocial agudo. Aun así, se ha observado como los AGCC no influyeron en las puntuaciones de ansiedad ni en los procesos del desarrollo de los trastornos del miedo. La absorción del prebiótico fue comprobada a través de las heces, ya que su administración no afectó las concentraciones fecales de AGCC, lo que confirma que se absorbieron de manera eficiente, en lugar de excretarse en las heces.

Por último, el estudio de Gualtieri P y colaboradores <sup>[27]</sup> además de demostrar la eficacia de los probióticos para mitigar la sintomatología de ansiedad, lo relaciona con los pacientes portadores del alelo A del gen IL-1 $\beta$  en presencia del polimorfismo rs16944. Se demuestra que los pacientes portadores de dicho gen tienen un riesgo significativamente mayor de ansiedad en comparación con los no portadores (los sujetos ansiosos fueron 43.24% portadores y 11.43% no portadores) y que, por lo tanto, el tratamiento con probióticos fue más eficaz en los sujetos portadores. De esta manera, este estudio también fomenta el uso de probióticos en los trastornos de ansiedad y sugieren estudios de asociación genética para la terapia de probióticos personalizada.

Por todo ello, los estudios revisados sugieren que los probióticos podrían ser una buena medida preventiva y una herramienta terapéutica para ayudar a combatir la ansiedad y los factores relacionados con la misma, como la preocupación, afecto negativo, regulación del estado de ánimo y control de la ansiedad.

De los estudios revisados no hay ninguno que trate el estrés, sólo existen dos <sup>[21]</sup> <sup>[30]</sup>, ya mencionados, que lo tratan junto con otra sintomatología.

En ambos estudios no se observaron diferencias significativas en los niveles de cortisol entre el grupo intervención y grupo control. Aun así, el estudio de Lew LC y colaboradores <sup>[21]</sup> sí que mostró una reducción de citocinas proinflamatorias en plasma.

Asimismo, el estudio de Patterson E y otros autores <sup>[30]</sup> no registró una reducción en la puntuación del cuestionario DASS-42, que mide ansiedad, estrés y depresión. En este estudio la administración de probióticos se llevó a cabo durante 4 semanas en pacientes con estrés cónico. Sin embargo, en el estudio de Lew LC y colaboradores <sup>[21]</sup>, se administró durante 12 semanas y sí que se redujo la puntuación y, además, se observó una notable mejora de los síntomas de los participantes. Lo que podría indicar la influencia de la duración de la administración con la mejora del estrés.

En cuanto al cuestionario PSS-10, que sólo mide los parámetros de estrés percibido, hubo mejoras significativas en el estudio con pacientes con estrés crónico, pero no las hubo en el estudio de estudiantes con estrés.

Estos resultados, aunque no nos dan una información muy específica de la eficacia, indican que en ambos casos hay una mejora general de la sintomatología. La especie *Lactocaseibacillus paracasei* podría ser más efectiva para mejorar los síntomas del estrés a pacientes con un grado de estrés permanente, mientras que la cepa *Lactobacillus plantarum* podría ser más efectiva para reducir un conjunto de sintomatología general menos específica como estrés, ansiedad y depresión en un periodo de tiempo determinado a individuos sanos.

De todas formas, puesto que en ambos estudios el número de participantes fue reducido, no se puede concluir que realmente la administración de probióticos sea eficaz en estas situaciones, así que se sugiere seguir investigando en este campo para poder obtener más datos.

Revisamos seis estudios que tratan la depresión como síntoma asociado a otros trastornos del estado de ánimo como estrés crónico, insomnio crónico, estado de ánimo triste o simplemente síntomas depresivos de pacientes sanos. En todos ellos administraron las cepas bacterianas *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* o *Streptococcus*.

El probiótico que contenía *Lactobacillus Plantarum* no resultó ser efectivo en adultos con estrés para reducir los niveles de depresión, sin embargo, redujo los niveles de depresión en pacientes con insomnio crónico debido a que hubo una mejora del descanso.

La administración de *Lactocaseibacillus paracasei* a pacientes con estrés cónico, no resultó efectivo para atenuar los síntomas de la depresión.

Tanto en el estudio de adultos con estrés <sup>[21]</sup> como el de estrés crónico <sup>[30]</sup>, utilizaron el test de DASS-42, mientras que en el estudio de pacientes con insomnio crónico <sup>[28]</sup>, evaluaron con el BDI-II, más específico para la depresión. Esto da a entender que administrar una única cepa bacteriana en un probiótico puede mejorar la sintomatología siempre y cuando se utilice un cuestionario muy específico, pero también depende de la gravedad de la enfermedad u otros síntomas al estado de ánimo del individuo. De todas formas, el estudio de Ho YT y colaboradores <sup>[28]</sup> abarcó pocos participantes.

Hay otros estudios <sup>[24]</sup> <sup>[34]</sup> que administraron un probiótico con gran variedad de familias de cepas bacterianas. En ambos estudios se redujeron los síntomas de depresión tanto en individuos con ansiedad como con estado de ánimo depresivo. Por lo tanto, parece ser que administrar variedad de cepas bacterianas y no sólo una cepa, puede ser más adecuado en pacientes con alteraciones del estado de ánimo.

En el estudio con individuos con ansiedad <sup>[24]</sup> se observó que con la administración de probióticos había variación en la microbiota intestinal. Al haber mejora de estos síntomas, se puede relacionar la abundancia de la especie de *Streptococcus* con una mejora del estado de ánimo. En contraste, podemos relacionar las especies de los géneros *Fusobacterium* y *Clostridium* como bacterias no beneficiosas para estos síntomas.

Durante la búsqueda, se encontró un estudio que trataba de la relación entre flavonoides y síntomas depresivos. Aunque el número de participantes en el estudio fue reducido (N=40), se consideró interesante incluirlo en la discusión ya que fue uno de los pocos estudios en el que se evaluaba la variación de microorganismos en la microbiota intestinal. <sup>[20]</sup>

Según los resultados, la administración de flavonoides se asocia con una variación de las bacterias microbianas gastrointestinales y mejora de los síntomas depresivos. Los resultados del estudio indican que un crecimiento de las especies microbianas gastrointestinales de los géneros *Lactobacillus*, *Alistipes*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* y *Collinsella* ayudan a reducir la sintomatología depresiva, por lo contrario, la presencia de especies de los géneros *Faecalibacterium*, *Streptococcus* y *Eubacterium* no se asociaron a tener efectos beneficiosos ni perjudiciales. <sup>[20]</sup>

El TDM es diagnosticado cuando la sintomatología de la depresión es suficiente importante como para ser considerada una enfermedad clínica. Este diagnóstico se basa en la identificación de signos y síntomas suficientemente persistentes y que merecen el abordaje terapéutico adecuado. Los pacientes que sufren esta enfermedad presentan además de la sintomatología habitual de depresión,

disfunción psicomotora, deterioro cognitivo, escasa concentración, insomnio, cansancio, y más comorbilidades.

Las nuevas vías de investigación sobre la microbiota y el TDM evalúan la relación que tiene el triptófano o su metabolito, la quinurenina. Este aminoácido es el único precursor de la serotonina y tiene diversas funciones moduladoras en diferentes niveles en el eje intestino-cerebro. De los siete estudios incluidos en la revisión que tratan el TDM, tres de ellos miden estos parámetros <sup>[31]</sup> <sup>[33]</sup> <sup>[35]</sup> y concluyen que la toma de diferentes probióticos de los grupos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* reducen las relaciones de quinurenina y triptófano, o disminuyen las concentraciones de estos. Esta disminución ayuda a mejorar las funciones cognitivas alteradas por la TDM y a mejorar por lo tanto su sintomatología.

En cambio, en otro de los estudios revisados <sup>[36]</sup>, afirman que el hecho de padecer TDM activamente hace que aumenten géneros de bacterias perjudiciales como *Alistipes*, ya que influyen en la disponibilidad del triptófano, alterando el equilibrio intestinal y empeorando así, la enfermedad. Esto demuestra que en personas con TDM la microbiota esta alterada por la enfermedad, y qué con ayuda de los probióticos junto a la medicación se puede combatir esta alteración.

Como se ha mencionado anteriormente, la microbiota sufre muchos cambios a lo largo de la vida y las diferentes circunstancias pueden afectar en su composición. En el caso del TDM afecta en su composición empeorándola y así lo muestran los diferentes estudios incluidos en la revisión. En uno de ellos <sup>[32]</sup> la administración de una mezcla de probióticos con diferentes cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* la composición de la microbiota cambió aumentando la cantidad de *R. gausvreauii* y *Coprococcus 3* y esto se relaciona con una mayor calidad de vida. En otro estudio incluido <sup>[35]</sup> al administrar *Bifidobacterium breve* CCFM1025 aumentó la cantidad en la microbiota, mostrando un ligero efecto en la modulación microbiana intestinal y mejorando la sintomatología.

Tal y como se ha descrito anteriormente, la manera de evaluar las diferencias en las sintomatologías en enfermedades mentales es mediante diversos test psiquiátricos. En cuanto al TDM, en los estudios seleccionados en esta revisión se utilizaron test como HAM-D, BDI, BDI-II y PSS mayoritariamente. En este caso al ser pacientes con una enfermedad en qué las puntuaciones iniciales serán superiores comparando con ansiedad, depresión o estrés, sí que se demuestra una disminución en la puntuación por la administración de probióticos en los siete artículos escogidos sobre TDM, y por lo tanto una mejora en la sintomatología.

La evidencia sobre la utilización de prebióticos en pacientes con TDM al igual que las otras sintomatologías mencionadas, tampoco es muy amplia. De los artículos revisados sólo uno <sup>[31]</sup> lo trata, con galactoligosacaridos junto con probióticos, y se concluye que la administración únicamente de prebióticos no proporciona ningún efecto en la enfermedad.

Los ensayos clínicos revisados abarcan pocos participantes, aun así, la administración de probióticos podría reducir la sintomatología asociada a la alteración del estado de ánimo, especialmente al administrar probióticos de más de una cepa bacteriana. Además, se observa una correlación directa entre el tiempo de administración de probióticos y el efecto beneficioso de estos. Aunque la investigación con probióticos este en auge, se necesita mucha más investigación y evidencia científica sobre qué tipo de cepas microbianas podían ser efectivas para cada sintomatología.

## **LIMITACIONES**

Los resultados de esta revisión sistemática fueron bastante prometedores, sin embargo, ningún ensayo clínico fue multicéntrico ni el número de participantes fue representativo. Otra de las limitaciones fue la variabilidad de las escalas de valoración aplicadas y la imposibilidad de comparación entre diferentes estudios. Aunque muchos de los cuestionarios en los que se evaluaba el grado de sintomatología de los pacientes eran similares, había variación de resultados en aquellos estudios que lo median con cuestionarios distintos.

Otra limitación de los estudios deriva del tiempo de administración de los probióticos, que es bastante variable entre estudios, lo que dificulta la comparación entre ellos. Por otro lado, se necesitarían futuros estudios de duración prolongada, para poder observar los efectos de los probióticos a largo plazo.

También cabe tener en cuenta que la respuesta de los individuos a las intervenciones poder ser influenciada por varios factores, como podrían ser la dieta, la zona geográfica, la cultura y otras variables sociodemográficas.

## **CONCLUSIONES**

A partir de los datos analizados en esta revisión sistemática se ha podido concluir que mediante la administración de probióticos se consigue una modulación de la microbiota, y esta, podría favorecer la mejora de la sintomatología de los trastornos mentales. Además, podemos relacionar las especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como las cepas bacterianas más beneficiosas para mejorar la sintomatología.

De todos modos, aunque algunos resultados hayan sido prometedores, los estudios no son demasiados concluyentes y, se requieren más evidencias sobre la especificidad de cada cepa microbiana a cada tipo de sintomatología y del efecto de los probióticos a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mangiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361-368.
2. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* 2019; 68: 111-7.
3. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019-2040.
4. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836.
5. Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, Jukić T, Pavan Jukić D, Rotim C, Trebše P, Starc A. Prooxidant activities of antioxidants and their impact on health. *Acta Clin Croat*. 2019;58(4):726-736.
6. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, Fan JM. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021; 60(5):2855-2875.
7. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018; 7; 12:49.
8. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper E.P. Prebiotic effect of artichoke and its relationship with mental illness. *Rev Dis Clin Neuro*, 2017,4(2)52-58.
9. Carra A. Simpson, Carmela Diaz-Arteche, Djamila Eliby, Orli S. Schwartz, Julian G. Simmons, Caitlin S.M. Cowan. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 2021. Volume 83.
10. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebióticos y probióticos para la depresión y la ansiedad: una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos controlados. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 102:13-23.
11. Bangshan Liu MM, Yunan He MBBS, Mi Wang MM, Jin Liu MM, Yumeng Ju MBBS, Dr. Yan Zhang, Md. *Tiebang* Liu, Dr. Lingjiang Li, Qi Li PhD. Efficacy of probiotics on anxiety—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Depression & anxiety*. 2018.
12. Miller AH, Motivo CL. El papel de la inflamación en la depresión: del imperativo evolutivo al objetivo del tratamiento moderno. *Nat Rev Inmunol*. 2016; 16 :22–34.
13. Gualtieri P, Marchetti M, Cioccoloni G, De Lorenzo A, Romano L, Cammarano A, Colica C, Condò R, Di Renzo L. Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 $\beta$  Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mediators Inflamm*. 2020 7;2020:2346126

14. Treceño, B. Interleuquina 6 en modelos animales de depresión: metaanálisis de la evidencia. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco. 2018.
15. Requena T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C. Diet and microbiota linked in health and disease. *Food Funct.* 2018; 21;9(2):688-704.
16. Suganya K, Koo BS. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *Int J Mol Sci.* 2020; 13;21(20):7551.
17. Del Toro-Barbosa M, Hurtado-Romero A, Garcia-Amezquita LE, García-Cayuela T. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients.* 2020;12(12):3896.
18. Doll JPK, Vázquez-Castellanos JF, Schaub AC, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) as an Adjunctive Therapy for Depression-Case Report. *Front Psychiatry.* 2022;13:815422.
19. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria. 2017. [Consultado el 22 de febrero 2022] Disponible en:[https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud\\_mental\\_datos.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf)
20. Park M, Choi J, Lee HJ. Flavonoid-Rich Orange Juice Intake and Altered Gut Microbiome in Young Adults with Depressive Symptom: A Randomized Controlled Study. *Nutrients.* 2020 18;12(6):1815.
21. Lew LC, Hor YY, Yusoff NAA, Choi SB, Yusoff MSB, Roslan NS, Ahmad A, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2019; 38(5):2053-2064.
22. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *J Affect Disord.* 2019 1;252:271-277.
23. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-64.
24. Qin Q, Liu H, Yang Y, Wang Y, Xia C, Tian P, Wei J, Li S, Chen T. Probiotic Supplement Preparation Relieves Test Anxiety by Regulating Intestinal Microbiota in College Students. *Dis Markers.* 2021;20:5597401.

25. Colica C, Avolio E, Bollero P, Costa de Miranda R, Ferraro S, Sinibaldi Salimei P, De Lorenzo A, Di Renzo L. Evidences of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety. *Mediators Inflamm.* 2017;5:650-627.
26. Lee HJ, Hong JK, Kim JK, Kim DH, Jang SW, Han SW, Yoon IY. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021; 30;13(8):2660.
27. Gualtieri P, Marchetti M, Cioccoloni G, De Lorenzo A, Romano L, Cammarano A, Colica C, Condò R, Di Renzo L. Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 $\beta$  Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mediators Inflamm.* 2020;7:2346126.
28. Ho YT, Tsai YC, Kuo TBJ, Yang CCH. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients.* 2021; 13(8):2820.
29. Dalile B, Vervliet B, Bergonzelli G, Verbeke K, Van Oudenhove L. Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45(13):2257-2266.
30. Patterson E, Griffin SM, Ibarra A, Ellsiepen E, Hellhammer J. *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 improves psychological and physiological markers of stress and anxiety in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel clinical trial (the Sisu study). *Neurobiol Stress.* 2020; 24;13:100277.
31. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019;38(2):522-528.
32. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, Fellendorf FT, Lahousen-Luxenberger T, Leitner-Afschar B, Schögl H, Amberger-Otti D, Wurm W, Queissner R, Birner A, Falzberger VS, Painold A, Fitz W, Wagner-Skacel J, Brunnmayr M, Rieger A, Maget A, Unterweger R, Schwalsberger K, Reininghaus B, Lenger M, Bastiaanssen TFS, Dalkner N. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020; 8;12(11):3422.
33. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 100:213-222.

34. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015; 48:258-64.
35. Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, Zhao J, Zhang H, Qian L, Wang Q, Wang G, Chen W. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain Behav Immun.* 2022; 100:233-241.
36. Haiyin Jiang, Zongxin Ling, Yonghua Zhang, Hongjin Mao, Zhanping Ma, Yan Yin, Weihong Wang, Wenxin Tang, Zhonglin Tan, Jianfei Shi, Lanjuan Li, Bing Ruan. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity.* 2015;48, 186-194.
37. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, 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.* 2016;32(3):315-20.
38. Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Nagahama M, Okazaki S, Yamashita S, Miura S, Miki H, Matsuda H, Koike M, Izuhara M, Araki T, Tsuchie K, Azis IA, Arauchi R, Abdullah RA, Oh-Nishi A, Horiguchi J. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(5):151-155.