

► Implementation of prebiotics and probiotics in individuals with anxiety or stress: a systematic review

IMPLEMENTACIÓN DE

prebióticos y probióticos

EN INDIVIDUOS CON

ansiedad o estrés: revisión sistemática

Por:  Daniel Armando Villarreal Portillo · Miriam Chavarría Suárez · Edgar Farias Cano
· David Gustavo Rodríguez Ramos · Erika Palacios Rosas



Villarreal Portillo, D., Chavarría Suárez, M., Farias Cano, E., Rodríguez Ramos, D. y Palacios Rosas, E. (2025). Implementación de prebióticos y probióticos en individuos con ansiedad o estrés: revisión sistemática. *Entorno UDLAP*, 24

 **Recibido:** 13 de junio de 2024  **Aceptado:** 29 de noviembre de 2024

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es ofrecer una recopilación actualizada de la evidencia científica más reciente sobre las vías de comunicación entre el sistema nervioso y el sistema digestivo, así como la influencia de la microbiota intestinal en el trastorno de ansiedad generalizada.

Se recopiló información sobre ensayos preclínicos y clínicos que evalúan el uso de probióticos para el tratamiento de la ansiedad, analizando su eficacia y seguridad. Asimismo, se discuten las ventajas de la administración de probióticos mediante presentaciones farmacéuticas en comparación con la suplementación por vía alimentaria. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos científicas, considerando únicamente artículos publicados en revistas de prestigio internacional, con especial atención en aquellos difundidos en los últimos años.

Cabe destacar que los pacientes suelen mostrar resistencia a cambiar sus hábitos alimentarios; por ello, la administración de probióticos mediante presentaciones farmacéuticas puede facilitar dicho proceso.

PALABRAS CLAVE

Ansiedad · Bifidobacterium · Lactobacillus · Microbiota · Probiótico

ABSTRACT

The aim of this paper is to provide an updated compilation of the most recent scientific evidence on the communication pathways between the nervous system and the digestive system, as well as the influence of gut microbiota on generalized anxiety disorder.

Information was gathered from preclinical and clinical trials evaluating the use of probiot-

ics for the treatment of anxiety, analyzing their efficacy and safety. In addition, the advantages of administering probiotics through pharmaceutical formulations, as opposed to dietary supplementation, are discussed.

To this end, a literature search was conducted in scientific databases, including only articles published in internationally recognized journals, with a particular focus on studies from recent years.

It is worth noting that patients are often reluctant to change their eating habits; therefore, the use of probiotics in pharmaceutical forms may help facilitate this process.

KEYWORDS

Anxiety · Bifidobacterium · Lactobacillus · Microbiota · Probiotic

INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos veinte años, la influencia de la microbiota intestinal (MI) en la salud humana había sido subestimada, en parte debido a la imposibilidad de detectar muchas especies bacterianas con las metodologías microbiológicas disponibles hasta entonces (Roca *et al.*, 2018). En el año 2010, gracias a la investigación de Filippo y colaboradores, se demostraron las diferencias entre la microbiota intestinal de niñas y niños de Europa y la de África rural, en un momento en que los estudios en este campo aumentaron exponencialmente (Filippo *et al.*, 2010). De la gran variedad de microorganismos que habitan en el cuerpo humano, solo una pequeña cantidad de bacterias podían ser cultivadas mediante ciertos métodos, por lo que existía un gran vacío en el conocimiento sobre la actividad, cantidad y

calidad de las bacterias que habitan en el organismo (Cryan y Dinan, 2012).

Tanto la MI como las modificaciones en su composición desempeñan un papel relevante en diversas patologías, como la enteritis, el cáncer, la diabetes, la obesidad, los trastornos digestivos, entre otras (Schippa y Conte, 2014; Garcia-Mantrana *et al.*, 2018). Entre sus múltiples funciones, se ha identificado que ciertos componentes de la MI tienen capacidad para influir en el estado del ánimo y cambiar el comportamiento del ser humano en algunos aspectos, como la respuesta ante la ansiedad (Macedo *et al.*, 2017; Merkouris *et al.*, 2024).

El concepto de prebiótico es más reciente que el de probiótico. Los aspectos clave de un prebiótico son su resistencia a la digestión por parte del huésped y su capacidad para generar beneficios en la salud del consumidor, al favorecer el desarrollo de microorganismos beneficiosos residentes. El consumo de prebióticos o probióticos busca modificar el entorno intestinal, habitado por billones de microbios, en favor de la salud humana. Si bien se ha demostrado que tanto los probióticos como los prebióticos tienen efectos benéficos que se extienden más allá del intestino, estas directrices se centran exclusivamente en los efectos intestinales (Sanders *et al.*, 2023).

Por otra parte, la ansiedad se define como una reacción del organismo a una situación persistente de estrés (Jian *et al.*, 2018). Por ello, los acontecimientos de estrés recurrentes generan un estado de ansiedad prolongado que, si no se trata adecuadamente, puede derivar en trastornos mentales, como la depresión (Akyol *et al.*, 2018). Una de las consecuencias de la ansiedad a largo plazo, así como de las patologías mentales asociadas, es el aumento en los niveles de glucocorticoides. Si estos niveles se mantienen elevados durante un tiempo prolongado, pueden activar de forma sostenida una activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y generar alteraciones en la estructura del hipocampo. Esto provoca, en última instancia, aberraciones en la neurogénesis, cambios en la configuración neuronal e incluso la muerte celular de las neuronas (Pirbaglou *et al.*,

2016; Fort *et al.*, 2023). Desde el punto de vista neuroanatómico, la ansiedad se explica como la percepción de un estímulo condicionado de amenaza, procesado inicialmente por el tálamo anterior. Esta señal se dirige luego al núcleo lateral de la amígdala y, posteriormente, al núcleo central, responsable de coordinar la respuesta autonómica y conductual, al diseminar la información recibida de la siguiente manera:

1. Núcleo hipotalámico: activación del sistema nervioso simpático.
2. Núcleo parabraquial: aumento de la frecuencia respiratoria.
3. Región gris periacueductal: comportamiento defensivo y posturas de congelamiento.
4. Locus cerúleo: liberación aumentada de noradrenalina.
5. Núcleo dorsal del vago (también recibe señales del locus cerúleo y del hipotálamo): incrementa el tono del sistema parasimpático, que da lugar al aumento de la frecuencia defecatoria y miccional, úlceras gastrointestinales y bradicardia.
6. Núcleos trigémino y facial motor: se genera la expresión facial característica de miedo y ansiedad.

Por lo tanto, en la ansiedad tenemos hiperactividad adrenérgica, disfunción serotoninérgica, disfunción dopaminérgica, hiperactividad del factor liberador de corticotropinas e hipersensibilidad de los receptores de colecistoquinina (Vázquez, 2023).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente el 3.6 % de la población mundial experimenta trastorno de ansiedad generalizada en un año específico, mientras que el 6.6 % presenta algún tipo de trastorno de ansiedad (Domínguez *et al.*, 2024). Asimismo, algunos autores estipulan que los tratamientos medicamentosos actuales no son totalmente efectivos para tratar enfermedades mentales como la ansiedad y la depresión (Pirbaglou *et al.*, 2016; Jian *et al.*, 2018). En este sentido, la mayoría de las medicaciones se basan en antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Jian *et al.*, 2018; Heruc *et al.*, 2018). Sin embargo, este grupo de medicamentos tienen efectos y reacciones adversas, como la reducción del apetito sexual, el aumento de peso e incluso trastornos en el sueño (Pirbaglou *et al.*, 2016). De esta manera, entre el 30 % y el 60 % de los pacientes que se tratan con ansiolíticos y antidepresivos experimentan síntomas residuales, y



LOS ASPECTOS CLAVE DE UN PREBIÓTICO SON SU RESISTENCIA A LA DIGESTIÓN POR PARTE DEL HUÉSPED Y SU CAPACIDAD PARA GENERAR BENEFICIOS EN LA SALUD DEL CONSUMIDOR, AL FAVORECER EL DESARROLLO DE MICROORGANISMOS BENEFICIOSOS RESIDENTES. EL CONSUMO DE PREBIÓTICOS O PROBIÓTICOS BUSCA MODIFICAR EL ENTORNO INTESTINAL, HABITADO POR BILLONES DE MICROBIOS, EN FAVOR DE LA SALUD HUMANA.



entre el 10 % y el 20 % experimentan recaídas frecuentes (Jian *et al.*, 2018) que pueden derivar en el abandono prematuro del tratamiento (Pirbaglou *et al.*, 2016). Además, otro resultado de la ansiedad es que frecuentemente se manifiesta con una activación persistente del apetito (Heruc *et al.*, 2018).

Una de las estrategias terapéuticas desarrolladas en los últimos años consiste en abordar los síntomas de la ansiedad a través de la modificación de los factores ambientales que inciden en ella (Foster y McVey, 2013). En este sentido, la MI se ha propuesto como una vía relevante de intervención (Wang y Kasper, 2014; Bibbò *et al.*, 2022).

METODOLOGÍA

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos que evaluaron la respuesta de individuos, tanto humanos como animales, con ansiedad o expuestos a situaciones de estrés, a quienes se les administraron prebióticos y probióticos.

P (Población): individuos humanos y animales con ansiedad o sometidos a situaciones de estrés.

I (Intervención): administración de prebióticos y probióticos.

C (Comparación): no administración de prebióticos y probióticos.

O (Resultado): evaluación de la mejoría o no de los estados de ansiedad y estrés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos MeSH: *Anxiety OR stress AND Bifidobacterium AND Lactobacillus AND microbiota AND probiotic*.

Se seleccionaron artículos publicados desde 2015 hasta junio de 2024, tanto en inglés como en español, en las siguientes bases de datos: Scielo, Medigraphic, Pubmed, Google Scholar y Embase. En dicha búsqueda, se obtuvo un resultado inicial de 207 artículos, los cuales fueron revisados por dos lectores de manera independiente, seleccionando veintisiete artículos.

Los artículos seleccionados debían mencionar una condición de ansiedad o una situación de estrés en los sujetos de estudio, quienes debían haber recibido prebióticos o probióticos. Se conformó una base de datos para verificar si cumplían con los criterios de inclusión.

Resultados: en los artículos analizados se encontró una asociación entre la microbiota y la actividad del sistema nervioso central (SNC).

Conclusión: la evidencia sugiere que la microbiota podría influir en el SNC de individuos expuestos a situaciones de estrés o ansiedad.

Regulación del trastorno de ansiedad generalizada

Los síntomas clínicos de la ansiedad responden a un estímulo del sistema nervioso autónomo (SNA), particularmente el sistema simpático. Como resultado, este estímulo genera diversos síntomas cardiorrespiratorios y gastrointestinales, entre otros. En pacientes con trastornos de ansiedad, la respuesta del SNA es anormal y desproporcionada frente a diferentes estímulos, incluso en situaciones de reposo, en comparación con los sujetos de control (Zvolensky *et al.*, 2018). La regulación de la ansiedad es compleja y en ella intervienen múltiples sistemas, como el sistema noradrenérgico, el sistema serotoninérgico, el ácido gaminobutírico (GABA), el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y un gran número de neurotransmisores como el neuropéptido Y (NPY) y la colecistoquinina (CCK) (Sherwinet *et al.*, 2018).

De igual manera, se ha demostrado que la MI puede influir en múltiples funciones cerebrales, entre ellas la regulación de la ansiedad (Cryan y Dinan, 2012). Existen diversas vías de comunicación entre el intestino y el cerebro, tales como los aferentes vagales, las hormonas intestinales, las citoquinas y la comunicación mediada por exosomas. Estos últimos son membranas lipopolisacáridas que no necesariamente circulan solo por las rutas anteriormente mencionadas; sin embargo, son capaces de alcanzar cualquier localización dentro del organismo (Kim y de La Serre, 2018; Lew *et al.*, 2019).

Actualmente, se ha observado que las lesiones cerebrales también son capaces de alterar la composición de la MI y provocar un estado de disbiosis, es decir, un estado de la MI que se aleje del equilibrio que se considera saludable (Roca *et al.*, 2018).

Además, se ha demostrado que la MI desempeña un papel clave en la activación de la microglía (Westfall *et al.*, 2017). Por ello, su manipulación —especialmente mediante bacterias capaces de fermentar sustratos y producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en el intestino grueso— puede modular la activación neuroinmune (Sampson *et al.*, 2016; Fort *et al.*, 2023).



Figura 1. Flujograma de proceso de la revisión sistemática.

Fuente: elaboración propia.

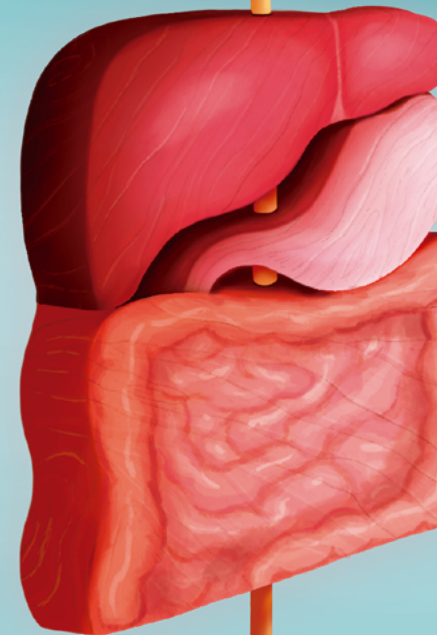
¿Por qué es importante la microbiota intestinal?

La constitución de la MI en un ser humano adulto depende de múltiples factores que influyen a lo largo de la vida (Conlon y Bird, 2014). Entre ellos, destaca el tipo de nacimiento —ya sea parto natural o cesárea—, la alimentación durante la lactancia, las condiciones higiénicas del entorno, el uso de antibióticos, la actividad física, la edad, entre otros (Roca *et al.*, 2018). Sin embargo, el principal agente modulador es la dieta, la cual puede variar su composición de manera rápida (de La Serre *et al.*, 2015).

Una dieta rica en grasas, típica de los países occidentales, contribuye a la obesidad, en parte por la modificación de la MI y el deterioro de la conducta, lo que incrementa el comportamiento ansioso (Bruce-Keller *et al.*, 2015; Tae *et al.*, 2024). Por el contrario, una alimentación abundante en fibra ayuda a disminuir el índice de masa corporal y, además, puede modular el desarrollo de la MI, favoreciendo la colonización de bacterias beneficiosas como *Bifidobac-*

terium spp. (Conlon y Bird, 2014; Cani y Everard, 2016). Adicionalmente, una dieta rica en proteínas y baja en fibra aumenta la producción de ácidos grasos de cadena larga y otros metabolitos tóxicos como el amonio, indol, fenol y derivados (Roca *et al.*, 2018).

La disbiosis intestinal inducida por una dieta con alto contenido en grasas también puede generar una MI proinflamatoria, lo que conduce a una mayor creación de mediadores proinflamatorios, como el lipopolisacárido (LPS) (Sen *et al.*, 2017). Los metabolitos asociados a esta MI proinflamatoria pueden alterar tanto la integridad como la permeabilidad de los enterocitos, lo que favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α y la interleukina- 1β (Kim y De la Serre, 2018). Estas citoquinas, a su vez, son capaces de comprometer la integridad de las uniones entre las células epiteliales, lo que incrementa la permeabilidad del epitelio colónico (Sen *et al.*, 2017). Por lo tanto, uno de los factores clave para la prevención de los trastornos metabóli-



cos es evitar el aumento de la permeabilidad del intestino grueso.

Eje intestino-cerebro

La MI y el SNC se comunican a través de un conjunto de vías diferentes de señalización, llamadas de manera colectiva como «eje intestino-cerebro» (Dinan *et al.*, 2018). Se trata de un sistema bidireccional, donde las señales neurológicas directas, señales endocrinas y factores inmunológicos tienen participación (Dryman y Heimberg, 2018). Así, la MI transmite al SNC información específica, según los alimentos y nutrientes que atraviesan el tracto gastrointestinal. Cuando el SNC recibe esta información, se crea una respuesta sistémica (Foster y McVey, 2013). De esta forma, al existir un estado de disbiosis, la información que viaja desde el intestino hasta el cerebro transmite señales de estrés proinflamatorio, un aumento del estrés oxidativo, un desequilibrio en la homeostasis energética y una mayor degeneración celular (Westfall *et al.*, 2017).

Hay autores que afirman que la disbiosis conduce al desarrollo de enfermedades neurológicas como la depresión, la ansiedad y la neurodegeneración (Westfall *et al.*, 2017; Dinan *et al.*, 2018). Con esto, se llegó a la conclusión de que la MI y el cerebro se comunican en cuatro formas de conexión: autónoma, neuroendocrina, entérica e inmunológica (Dinan *et al.*, 2018; Merkouris *et al.*, 2024).

Aun cuando se plantean diversos mecanismos de comunicación en los que podrían interrelacionarse el intestino y el SNC, en los últimos años se ha postulado que la vía más importante de comunicación entre ambos es el nervio vago (Dinan *et al.*, 2018). Gracias a este nervio, la información sobre la cantidad y calidad de los nutrientes es transmitida a los centros encargados de regular el comportamiento alimentario, los cuales se encuentran principalmente en el núcleo del tracto solitario, ubicado en el tronco encefálico (Hamilton *et al.*, 2015; O'Loughlin *et al.*, 2017). Uno de los mediadores más relevantes que actúa a través de este nervio es el LPS, el cual incluso puede modificar la sensibilidad de las neuronas vagales (O'Loughlin *et al.*, 2017).

Ciertas bacterias comensales del sistema digestivo pueden transformar múltiples nutrientes en neurotransmisores como la serotonina, el GABA, la dopamina y la noradrenalina, los cuales pueden activar posteriormente las terminales vagales (Mayer *et al.*, 2014; Merkouris *et al.*, 2024).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Bacterias con efectos negativos en la ansiedad

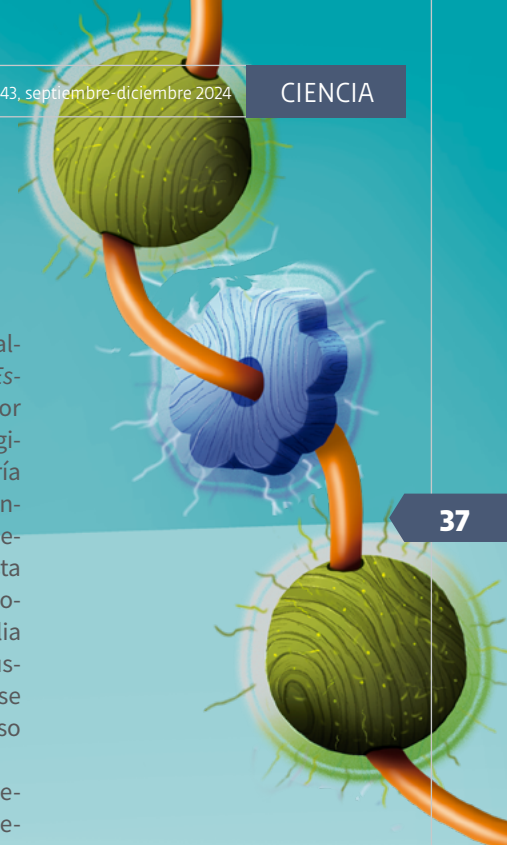
En la última década, se ha evidenciado que algunos microorganismos negativos, como *Escherichia* spp. o *Shigella* spp., tienen una mayor presencia en personas con trastornos psicológicos (Jian *et al.*, 2018). Por lo general, la mayoría de las exotoxinas se encuentra en mayor concentración cuando, además de haber una menor diversidad en la microbiota intestinal, esta se halla dominada por bacterias del filo proteobacteria, en especial por miembros de la familia Gammaproteobacteria (Kriss *et al.*, 2018). Justamente esta familia es la que comúnmente se ve más favorecida como consecuencia del uso de antibióticos de amplio espectro.

A pesar de que las proteobacterias representan en un individuo adulto sano alrededor del 15 % de la MI (Hu *et al.*, 2013), estas poseen aproximadamente el 35 % de los genes y transposones codificantes de resistencia a los distintos tipos de antibióticos que están incluidos en el microbioma (Roca *et al.*, 2018). De forma contraria, el filo bacteroidetes (que debería ser el predominante en la MI de los adultos sanos), solo acumula el 6 % de los elementos genéticos que codifican mecanismos de resistencia a los antibióticos (Russell *et al.*, 2012; Hu *et al.*, 2013). Precisamente, esta familia es la que suele verse más favorecida como consecuencia del uso de antibióticos de amplio espectro.

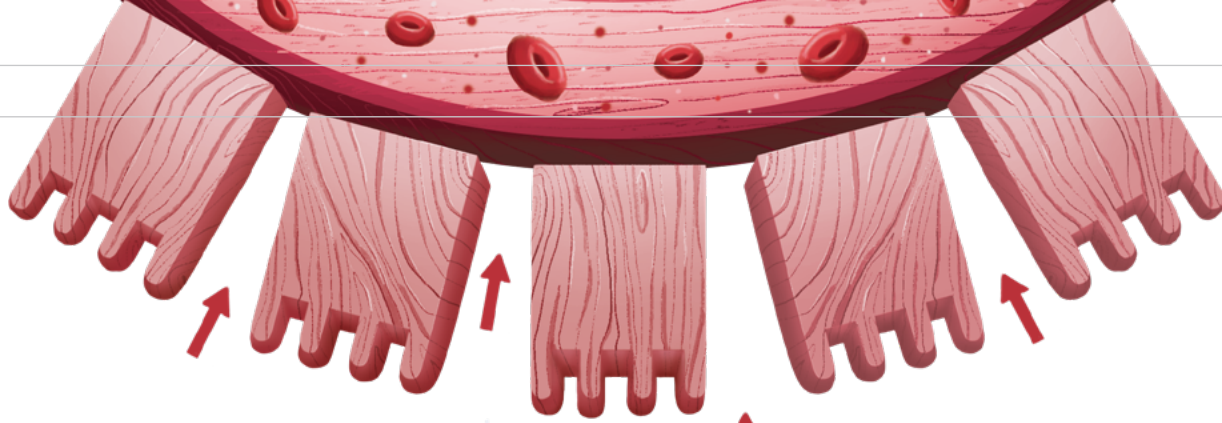
Dentro de los grupos bacterianos más estudiados como agentes disbióticos por su capacidad para alterar la mucosa intestinal, destacan algunas especies del género *Clostridium*, en concreto las especies *difficile*, *histolyticum*, *bolteae* y *tetani* (Ma *et al.*, 2023).

Bacterias con efectos positivos en la ansiedad

Basándonos en los ya mencionados mecanismos de comunicación entre la MI y el SNC, se puede deducir que tendrán un efecto positivo todas aquellas especies que estimulen la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), esenciales en el mantenimiento de la barrera intestinal. Por otro lado, se ha encontrado una disminución significativa de la abundancia de cinco géneros productores de AGCC (*Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Butyrivococcus* y *Sutterella*) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (Stilling *et al.*, 2016).



LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) ESTIMA QUE APROXIMADAMENTE EL 3.6 % DE LA POBLACIÓN MUNDIAL EXPERIMENTA TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA EN UN AÑO ESPECÍFICO, MIENTRAS QUE EL 6.6 % PRESENTA ALGÚN TIPO DE TRASTORNO DE ANSIEDAD.



En el SNC, los AGCC tienen un destacado efecto neuroprotector. El ácido butírico, en forma de butirato de sodio, aumenta la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, mejorando así las actividades relacionadas con la memoria (Kim y de La Serre, 2018; Fort *et al.*, 2023).

Por esta razón, el consumo de probióticos que estimulan la fermentación bacteriana de los alimentos tiene efectos beneficiosos en la salud mental del paciente. En conjunto con los AGCC, existen numerosos neurometabolitos producidos directamente por la MI y generados por la acción estimulante de la MI sobre las células epiteliales secretoras (Bach Knudsen *et al.*, 2018).

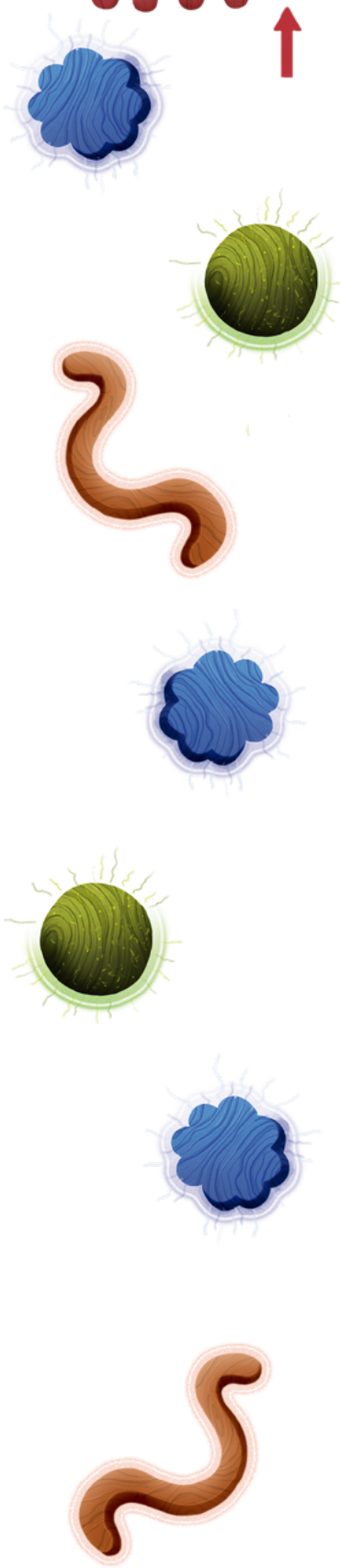
Efectos positivos de los probióticos en el tratamiento de la ansiedad

Entre las características más importantes que deben tener los probióticos se encuentran la seguridad, la resistencia a los ácidos y sales biliares, así como la capacidad de colonizar el tracto digestivo. Las bacterias ácido-lácticas (LAB) son los probióticos más estudiados por sus efectos positivos, y entre ellas se incluyen especies de los géneros *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium* (Belguesmia *et al.*, 2016).

La razón principal por la que las LAB se consideran como probióticos es por su capacidad para adherirse a las paredes intestinales, colonizarlas y generar la liberación de ciertas hormonas que participan en la regulación del apetito, como la colecistoquinina (CCK) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Algunos estudios han señalado que las cepas de *Lactobacillus* spp. son las que mejor resisten las condiciones del sistema digestivo, destacándose la especie *L. gasseri* (Belguesmia *et al.*, 2016). De este modo, las cepas probióticas que muestran mayor capacidad de adherencia a las paredes intestinales son *L. casei* y *L. fermentum* (Holder y Chassaing, 2018).

Podemos ver un resumen de los resultados de los estudios específicos del uso de probióticos para el control de la ansiedad en la tabla 1.

Uno de los probióticos que ha demostrado tener efectos ansiolíticos es *L. rhamnosus*, el



cual actúa a través de un mecanismo de inhibición de la activación vagal (Bravo *et al.*, 2011; Tae *et al.*, 2024). Asimismo, se han observado efectos reguladores del estrés y la ansiedad, mediante cambios neuroquímicos en animales, tras la suplementación con bacterias probióticas del grupo de las bifidobacterias, como el *Bifidobacterium longum* 1714 y el *Bifidobacterium breve* 1205 (Savignac *et al.*, 2014).

Estudios en animales

La mayoría de las investigaciones publicadas sobre el uso de probióticos en el manejo y control de la ansiedad se han realizado en modelos animales, como ratones, y son escasos los estudios en seres humanos. Esto se debe al principio de prudencia que rige los ensayos clínicos, ya que, por razones éticas, es necesario demostrar primero la ausencia de efectos adversos en modelos animales antes de llevar a cabo pruebas en personas (Belguesmia *et al.*, 2016). No obstante, los mecanismos fisiológicos difieren entre animales y humanos, por lo que los resultados no son siempre extrapolables (Messaoudi *et al.*, 2012).

El uso de un probiótico a base de *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 mostró una mejora en las crisis de ansiedad y el comportamiento antisocial en ratones (Dinan *et al.*, 2018). Este probiótico también demostró la capacidad de reducir la secreción de cortisol inducida por el estrés. Sin embargo, se ha observado que la administración de leche fermentada con diferentes probióticos alteró la actividad cerebral de las regiones asociadas con la emoción en voluntarias sanas, lo que sugiere una posible acción potencial psicobiótica (Dinan *et al.*, 2018).

De igual manera, en otro estudio realizado en ratones sometidos a estrés crónico durante cuatro semanas, se observó que la administración de *Lactobacillus plantarum* WLPL04 puede mejorar las conductas ansiosas, revertir el cambio anormal en la microbiota intestinal y modificar los niveles reducidos de 5-HT, BDNF y TrkB inducidos por el estrés crónico. Estos hallazgos proporcionan una base para la aplicación terapéutica de *L. plantarum* en el tratamiento de la ansiedad (Sun *et al.*, 2021).

Tabla 1. Resultados de estudios sobre probióticos para tratamiento de ansiedad que registraron efectos positivos.

Autor	Año	Cepa probiótica	Tipo de ensayo	Efecto observado
Dinan <i>et al.</i>	2018	<i>L. rhamnosus</i> JB-1	Ensayo en animales	Mejoría en crisis de ansiedad y comportamiento antisocial, así como reducción de la secreción de cortisol inducida por estrés.
Belguesmia <i>et al.</i>	2016	<i>L. gasseri</i> CMUL34 y <i>L. acidophilus</i> CMUL67	Ensayo experimental <i>in vitro</i>	Capacidad de modular <i>in vitro</i> la expresión de los GLP y de la CCK.
Messaoudi <i>et al.</i>	2012	<i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> R0175	Ensayo en animales y experimentación en humanos	Disminución del estrés y la ansiedad en animales de experimentación y adultos hospitalizados, mediante diversas escalas.
Bravo <i>et al.</i>	2011	<i>L. rhamnosus</i>	Ensayo en animales	Efectos ansiolíticos a través de la inhibición del reflejo vagal.
Savignac <i>et al.</i>	2014	<i>B. longum</i> 1714 y <i>B. brevis</i> 1205	Ensayo en animales	Disminución de la ansiedad en ratones con ansiedad inducida mediante la inhibición de vías neuronales específicas.
Mohammadi <i>et al.</i>	2015	Combinación de cepas aisladas de yogur	Ensayo en setenta adultos sanos	Mejoría de los síntomas de ansiedad mediante el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal.
Akkasheh <i>et al.</i>	2016	Mezcla de <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> y <i>B. Bifidum</i>	Ensayo en setenta adultos sanos	Mejora de los síntomas de ansiedad, depresión y estado de ánimo en general.
Yang <i>et al.</i>	2016	<i>Cl. butyricum</i>	Ensayo en treinta pacientes recién operados de cáncer	Disminución estadísticamente significativa en los niveles de ansiedad en el grupo tratado con probióticos, comparado con el grupo de control.
Steenbergen <i>et al.</i>	2015	Combinación de probióticos (<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. 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>L. lactis</i> W19 y W58)	Ensayo en cuarenta personas adultas sanas	Mejoría de los síntomas de ansiedad, depresión y estado de ánimo en general.

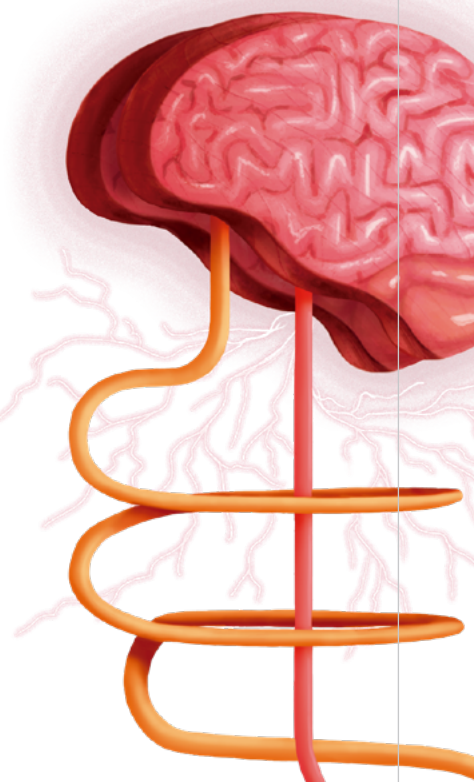
Estudios en humanos

En cuanto a los ensayos clínicos en humanos, algunos estudios han demostrado que la suplementación probiótica mejoró significativamente los síntomas de ansiedad. Por ejemplo, en un ensayo se utilizaron cápsulas que contenían un grupo de agentes bacterianos aislados a partir de yogur, las cuales contribuyeron a reducir la sintomatología ansiosa mediante la modulación del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (Mohammadi *et al.*, 2016).

Otro trabajo reportó mejoras en los niveles de ansiedad y estrés a través de la suplementación de *Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175 durante seis semanas (Messaoudi *et al.*, 2012). Asimismo, se ha evidenciado una mejora significativa en pacientes que recibieron, durante cuatro semanas, una combinación de probióticos que contenía *B.*

bifidum W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24 y *L. lactis* (W19 y W58) (Steenbergen *et al.*, 2015). En un ensayo clínico donde participaron cuarenta pacientes con depresión, la administración por ocho semanas de una mezcla probiótica a base de *L. acidophilus*, *L. casei*, y *B. bifidum* mejoró los síntomas relacionados con la depresión, en comparación con los sujetos que actuaron como controles (Akkasheh *et al.*, 2016).

Por otro lado, se evaluó el efecto de dos semanas de suplementación con *Cl. butyricum* en pacientes con ansiedad prequirúrgica. También se observó una disminución estadísticamente significativa en los niveles de ansiedad en comparación con los sujetos que no recibieron suplementación probiótica. Cabe destacar que los pacientes que recibieron placebo no solo mantuvieron intactos sus niveles de ansie-



dad, sino que los incrementaron de manera significativa (Yang *et al.*, 2016).

Un estudio con cincuenta y cinco participantes evaluó durante treinta días el efecto de un probiótico combinado (*Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175) frente a placebos, asignados aleatoriamente. Los resultados mostraron que quienes recibieron el probiótico experimentaron una mejoría significativa en los síntomas de ansiedad (Messaudi *et al.*, 2012).

Diversos ensayos con prebióticos y probióticos han evidenciado beneficios para la salud mental en personas con síntomas de depresión y ansiedad, medidos a través de herramientas clínicas y comparados con placebo (Merkouris *et al.*, 2024). Sin embargo, otros estudios advierten que aún no hay consenso sobre la dosis, la cepa ni la duración del tratamiento (Zhao *et al.*, 2023).

Por otro lado, investigaciones tempranas de la década del dos mil no hallaron efectos positivos de los probióticos en la ansiedad, aunque tampoco reportaron daños, lo que sugiere que su administración es segura, pese a que la tecnología de cultivo y las técnicas de análisis de la microbiota intestinal eran entonces menos precisas (Pirbaglou *et al.*, 2016).

Más recientemente, se ha explorado el uso concomitante de probióticos o simbióticos con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Estos estudios indican una reducción de los síntomas de depresión mayor y de trastorno de ansiedad generalizada, probablemente por el efecto antimicrobiano variable de cada fármaco ISRS (Fort *et al.*, 2023).

Ventajas de la administración de los prebióticos y probióticos a través de presentaciones farmacéuticas

Dado que la dieta es el principal factor modulador de la MI, debido a su capacidad de variar su composición de una manera rápida, existe la tendencia a considerar que la mejor manera de corregir los estados de disbiosis es mediante cambios en la dieta o incluyendo probióticos a través de los alimentos (de La Serre *et al.*, 2015; Tae *et al.*, 2024). Sin embargo, los consumidores pueden mostrarse reticentes a modificar sus hábitos alimentarios cuando se les solicita que dichos cambios sean mantenidos durante periodos prolongados (Miranda *et al.*, 2015). Por ello, en lugar de tratar de modificar totalmente la MI, se pueden conseguir efectos beneficiosos estimulando el crecimiento de especies bacterianas favorables al inocular especies probióticas. Los alimentos más comúnmente utilizados como vehículos para la administración de probióticos son los productos lácteos fermentados y las bebidas a base de frutas (Sanders y Marco, 2010). No obstante, es-

tos productos tienen la desventaja de requerir una refrigeración constante y, debido a su elevada actividad de agua, la supervivencia de los probióticos se limita (Sanders y Marco, 2010).

Para ejercer un efecto beneficioso sobre el organismo, los probióticos se deben administrar en dosis adecuadas, y resulta fundamental conservar su viabilidad hasta el momento de su consumo (Sanders y Marco, 2010). Por ello, una alternativa para su administración son las presentaciones farmacéuticas, donde el agente se mantiene generalmente de forma deshidratada. De este modo, los microorganismos probióticos conservan mejor su viabilidad y por más tiempo que cuando se encuentran en matrices con mayor actividad de agua, como los alimentos (El Enshasy *et al.*, 2016).

Por lo tanto, cada probiótico se debe ingerir en dosis específicas para aprovechar su efecto beneficioso de forma efectiva, lo cual resulta difícil de controlar mediante los alimentos, ya que cada consumidor los ingiere en diferente cantidad (Miranda *et al.*, 2015). Esta efectividad también depende de su supervivencia durante el camino por la parte anterior del sistema digestivo humano (Sanders y Marco, 2010).

La acidez del estómago humano representa un ambiente hostil para la mayoría de los microorganismos probióticos. Por esta razón, si se ingieren mediante alimentos, el pH gástrico, que varía según el volumen de ingesta, puede destruir una gran cantidad (Sanders y Marco, 2010). En cambio, al ser administrados mediante presentaciones farmacéuticas, es posible asegurar una ingesta más eficaz, lo que permite que los probióticos mantengan su actividad.

Algunos agentes probióticos relacionados con el tratamiento de la ansiedad precisan una atmósfera especial, como los *Bifidobacterium* o los *Clostridium*, que son anaerobios estrictos (El Enshasy *et al.*, 2016). Por tal motivo, su administración a través de los alimentos presenta mayores dificultades en comparación con las presentaciones farmacéuticas.

Por otro parte, dado que los tratamientos farmacológicos para la ansiedad deben suspenderse de forma gradual y pautada cuando los síntomas remiten (Jian *et al.*, 2018), resulta útil recomendar al paciente la suplementación probiótica al iniciar el proceso de retirada del medicamento, con el fin de reducir los efectos adversos asociados a la disminución de la dosis.

CONCLUSIONES

En vista de que la MI tiene influencia en la actividad del SNC a través de múltiples mecanismos, se ha demostrado que también tiene efectos sobre la ansiedad. Los cambios de la MI pueden abordarse mediante probióticos administrados en presentaciones farmacéuticas, las cuales tienen ventajas en comparación con la suplementación de alimentos,



Daniel Armando Villarreal Portillo
Licenciado en Médico Cirujano por la Universidad de las Américas Puebla. Egresó con mención *cum laude*, siendo el mejor promedio de su generación. Galardonado con el premio a la Excelencia Académica por el Instituto Científico Pfizer y la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina. Residente de tercer año en la especialidad en Psiquiatría del Hospital Psiquiátrico Dr. Rafael Serrano.
daniel.villarrealpo@udlap.mx



Miriam Chavarría Suárez
Médica cirujana por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Residente de tercer año en la especialidad en Psiquiatría del Hospital Psiquiátrico Dr. Rafael Serrano.
miriamchavarriasuarez@gmail.com



Edgar Farias Cano
Médico cirujano homeópata por el Instituto Politécnico Nacional. Médico residente de tercer año en la especialidad en Psiquiatría del Hospital Psiquiátrico Dr. Rafael Serrano.
drfce_5@hotmail.com



David Gustavo Rodríguez Ramos
Médico cirujano por la Universidad Autónoma de Guadalajara. Médico psiquiatra con alta especialidad en Sexualidad y Género por la Universidad Nacional Autónoma de México. Médico adscrito al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
davidgrramos@gmail.com



Erika Palacios Rosas
Doctora en Farmacología y Fisiología por la Universidad Autónoma de Madrid. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Además, es personal investigador en el Department of Biomedical Sciences, University of Copenhagen y en el ECCPS, Justus-Liebig Universitat Giessen, Alemania. Desde 2013 se desempeña como profesora de tiempo completo en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de las Américas Puebla.
erika.palacios@udlap.mx

como un mejor control de las dosis, un menor rechazo por parte del paciente y una menor probabilidad de abandono precoz de los tratamientos.

Adicionalmente, en algunas especies de probióticos como los *Bifidobacterium*, su uso es más sencillo, ya que, al ser anaerobios estrictos, su supervivencia en alimentos es más compleja. Si bien no todos los ensayos presentados han mostrado efectos positivos, en ninguno de ellos se encontró algún efecto negativo, por lo que puede concluirse que su administración es segura. Los probióticos más comunes con efectos sobre la ansiedad pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también algunas especies de *Clostridium* demuestran efectos positivos. Existen especies con efectos negativos, como *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum* o *Ruminococcus gnavus* que se deben evitar.

REFERENCIAS

- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z. y Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(3), 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.0031>
- Akyol, A., Ayaz, A., Inan-Eroglu, E., Cetin, C. y Samur, G. (2018). Impact of three different plate colours on short-term satiety and energy intake: a randomized controlled trial. *Nutrition journal*, 17(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0350-1>
- Bach Knudsen, K. E., Lærke, H. N., Hedemann, M. S., Nielsen, T. S., Ingerslev, A. K., Gundelund Nielsen, D. S., Theil, P. K., Purup, S., Hald, S., Schioldan, A. G., Marco, M. L., Gregersen, S. y Hermansen, K. (2018). Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*, 10(10), 1499. <https://doi.org/10.3390/nu10101499>
- Belguesmia, Y., Domenger, D., Caron, J., Dhulster, P., Ravallec, R. y Drider, D. (2016). Novel probiotic evidence of lactobacilli on immunomodulation and regulation of satiety hormones release in intestinal cells. *Journal of Functional Foods*, 24, 276-86. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.04.014>
- Bibbò S., Fusco S., Ianiro G., Settanni C., Ferrarese D., Grassi C., Cammarota, G. y Gasbarrini, A. (2022) Gut microbiota in anxiety and depression: Pathogenesis and therapeutics. *Front. Gastroenterol.* <https://doi.org/10.3389/fgstr.2022.1019578>
- Bravo, J., Forsythe, P., Chew, M., Escaravage, E., Savignac, H., Dinan, T., Bienenstock, J. y Cryan, J. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Bruce-Keller, A., Salbaum, J., Luo, M., Blanchard, E., Taylor, C., Welsh, D. y Berthoud, H. (2015). Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biological Psychiatry*, 77(7), 607-615. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.012>
- Cani, P. y Everard, A. (2016). Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(1), 58-66. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500406>
- Conlon, M. y Bird, A. (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17-44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
- Cryan, J. y Dinan, T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(10), 701-712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G. y Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691-14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- De La Serre, C., de Lartigue, G. y Raybould, H. (2015). Chronic exposure to low dose bacterial lipopolysaccharide inhibits leptin signaling in vagal afferent neurons. *Physiology & Behavior*, 139, 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.032>
- Dinan, T., Cryan, J. y Stanton, C. (2018). Gut Microbes and Brain Development Have Black Box Connectivity. *Biological Psychiatry*, 83(2), 97-99. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.005>

- Dominguez, J. et. al. (2024). Epidemiología de la ansiedad y su contexto en atención primaria. *Atención Primaria Clásica*, (6) <https://www.elsevier.es/index.php?i=03Drevista%026pRevista%03Dpdf-sim-p%026pii%03DS260507302400004X%026r%03D24>
- Dryman, M. y Heimberg, R. (2018). Emotion regulation in social anxiety and depression: a systematic review of expressive suppression and cognitive reappraisal. *Clinical Psychology Review*, 65, 17-42. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.004>
- El Enshasy, H., Malik, K., Malek, R., Othman, N., Elsayed, E. y Wadaan, M. (2016). Anaerobic Probiotics: The Key Microbes for Human Health. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 156, 397-431. https://doi.org/10.1007/10_2015_5008
- Forth, E., Buehner, B., Storer, A., Sgarbossa, C., Milev, R. y Chinn Meyyappan, A. (2023). Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. *Front Behav Neurosci*; 17:111349. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1111349
- Foster, J. y McVey, K. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Garcia-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C. y Collado, M. (2018). Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in Microbiology*, 9, 890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>
- Guarner, F., Sanders, M. y Szajewska, H. (2023). Prebióticos y probióticos. *Organización Mundial de Gastroenterología*. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2023.pdf>
- Hamilton, M., Boudry, G., Lemay, D. y Raybould, H. (2015). Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(10), G840-G851. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00029.2015>
- Heruc, G., Little, T., Kohn, M., Madden, S., Clarke, S., Horowitz, M. y Feinle-Bisset, C. (2018). Appetite Perceptions, Gastrointestinal Symptoms, Ghrelin, Peptide YY and State Anxiety Are Disturbed in Adolescent Females with Anorexia Nervosa and Only Partially Restored with Short-Term Refeeding. *Nutrients*, 11(1), 59. <https://doi.org/10.3390/nu11010059>
- Holder, M. y Chassaing, B. (2018). Impact of food additives on the gut-brain axis. *Physiology & Behavior*, 192, 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.025>
- Hu, Y., Yang, X., Qin, J., Lu, N., Cheng, G., Wu, N., Pan, Y., Li, J., Zhu, L., Wang, X., Meng, Z., Zhao, F., Liu, D., Ma, J., Qin, N., Xiang, C., Xiao, Y., Li, L., Yang, H., Wang, J. y Zhu, B. (2013). Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. *Nature Communications*, 4, 2151. <https://doi.org/10.1038/ncomms3151>
- Jiang, H., Zhang, X., Yu, Z., Zhang, Z., Deng, M., Zhao, J. y Ruan, B. (2018). Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 104, 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007>
- Kim, J. y de La Serre, C. (2018). Diet, gut microbiota composition and feeding behavior. *Physiology & Behavior*, 192, 177-181. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.03.026>
- Kriss, M., Hazleton, K., Nusbacher, N., Martin, C. y Lozupone, C. (2018). Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Current Opinion in Microbiology*, 44, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.003>
- Lew, L., Hor, Y., Yusoff, N., Choi, S., Yusoff, M., Roslan, N., Ahmad, A., Mohammad, J., Abdullah, M., Zakaria, N., Wahid, N., Sun, Z., Kwok, L., Zhang, H. y Liong, M. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(5), 2053-2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>
- Liu, R., Walsh, R. y Sheehan, A. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
- Ma, Y., Ci, C., Zhou, Y., Zhang, Z., Gu, Q., Yang, X., An, F., An, Y., Lan, Y. y Zhao, J. (2023). Analysis of gut microbiota diversity in healthy young adults in Sunan County, Gansu Province, China. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1007505. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1007505>
- Macedo, D., Filho, A., Soares de Sousa, C., Quevedo, J., Barichello, T., Júnior, H. y Freitas de Lucena, D. (2017). Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of Affective Disorders*, 208, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>
- Mayer, E., Knight, R., Mazmanian, S., Cryan, J. y Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(46), 15490-15496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>
- Merkouris, E., Mavroudi, T., Miliotas, D., Tsiptsios, D., Serdari, A., Christidi, F., Doskas, T. K., Mueller, C. y Tsamakidis, K. (2024). Probiotics' Effects in the Treatment of Anxiety and Depression: A Comprehensive Review of 2014-2023 Clinical Trials. *Microorganisms*, 12(2), 411. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020411>
- Messaoudi, S., Madi, A., Prévost, H., Feuilloley, M., Manai, M., Dousset, X. y Connil, N. (2012). In vitro evaluation of the probiotic potential of *Lactobacillus salivarius* SMXD51. *Anaerobe*, 18(6), 584-589. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.10.004>
- Miranda, J., Anton, X., Redondo-Valbuena, C., Roca-Saavedra, P., Rodríguez, J., Lamas, A., Franco, C. y Cepeda, A. (2015). Egg and egg-derived foods: effects on human health and use as functional foods. *Nutrients*, 7(1), 706-729. <https://doi.org/10.3390/nu7010706>

- Mohammadi, A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani-Doost, M., Hosseini, M. y Eghtesadi, S. (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, 19(9), 387-395. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
- O'Loughlin, E., Pakan, J., Yilmazer-Hanke, D. y McDermott, K. (2017). Acute in utero exposure to lipopolysaccharide induces inflammation in the pre- and postnatal brain and alters the glial cytoarchitecture in the developing amygdala. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0981-8>
- Pirbaglou, M., Katz, J., de Souza, R., Stearns, J., Motamed, M. y Ritvo, P. (2016). Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 36(9), 889-898. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.009>
- Roca, S., Méndez, V., Miranda, J. M., Nebot, C., Cardelle, C., Franco, C. y Cepeda, A. (2018). Food additives, contaminants and other minor components: Effects on human gut microbiota- a review. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 74(1), 69-83. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13105-017-0564-2>
- Russell, S., Gold, M., Hartmann, M., Willing, B., Thorson, L., Wlodarska, M., Gill, N., Blanchet, M., Mohn, W., McNagny, K. y Finlay, B. (2012). Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Reports*, 13(5), 440-447. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.32>
- Sampson, T., Debelius, J., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G., Ilhan, Z., Challis, C., Schretter, C., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M., Kes-havarzian, A., Shannon, K., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R. y Mazmanian, S. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Sanders, M. y Marco, M. (2010). Food formats for effective delivery of probiotics. *Annual Review of Food Science and Technology*, 1, 65-85. <https://doi.org/10.1146/annurev.food.080708.100743>
- Savignac, H., Kiely, B., Dinan, T. y Cryan, J. (2014). Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology and Motility*, 26(11), 1615-1627. <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>
- Schippa, S. y Conte, M. (2014). Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*, 6(12), 5786-5805. <https://doi.org/10.3390/nu6125786>
- Sen, T., Cawthon, C., Ihde, B., Hajnal, A., DiLorenzo, P., de La Serre, C. y Czaja, K. (2017). Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiology & Behavior*, 173, 305-317. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.02.027>
- Sherwin, E., Dinan, T. y Cryan, J. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1420(1), 5-25. <https://doi.org/10.1111/nyas.13416>
- Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. y Colzato, L. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>
- Stilling, R., van de Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. y Cryan, J. (2016). The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochemistry International*, 99, 110-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.06.011>
- Sun, X., Zhang, H., Ma, C., Wei, H., Li, B. y Luo, J. (2021). Alleviation of Anxiety/Depressive-Like Behaviors and Improvement of Cognitive Functions by *Lactobacillus plantarum* WLPL04 in Chronically Stressed Mice. *The Canadian Journal of Infectious Diseases y Medical Microbiology/ Canadian Journal Of Infectious Diseases y Medical Microbiology*, 2021, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/6613903>
- Tae, H. y Kim, T-S. (2024). The effect of prebiotic and probiotic food consumption on anxiety severity: a nationwide study in Korea. *Frontiers in Nutrition* 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1385518>
- Vázquez, M. (2024). Trastorno de ansiedad generalizada: fisiopatología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión sistemática. *Revista Electrónica de Portales Médicos.com*. <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/trastorno-de-ansiedad-generalizada-fisiopatologia-presentacion-clinica-diagnostico-y-tratamiento-revision-sistemica>
- Wang, Y. y Kasper, L. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.015>
- Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S., Singh, S. y Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 74(20), 3769-3787. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>
- Yang, H., Zhao, X., Tang, S., Huang, H., Zhao, X., Ning, Z., Fu, X. y Zhang, C. (2016). Probiotics reduce psychological stress in patients before laryngeal cancer surgery. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 12(1), e92-e96. <https://doi.org/10.1111/ajco.12120>
- Zhao, Z., Gui, X., Jieqiong, X., Honghua, G., Xiaoli, Y., Qian, J., Hu, W., Jiayi, H. y Caihong Z. (2018). Effectiveness of probiotic/prebiotic/synbiotic treatments on anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.09.018>
- Zvolensky, M., Jardin, C., Farris, S., Kauffman, B., Bakhshaie, J., Kara, L., Rogers, A. y Mayorga, N. (2018). Gut interpretations: how difficulties in emotion regulation may help explain the relation of visceral sensitivity with depression and anxiety among young adults with gastrointestinal symptoms. *Psychology, Health and Medicine*, 23(7), 840-845. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13548506.2018.1455984?journalCode=cphm20>