

# TRABAJO DE FIN DE GRADO NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

*Curso 2023/2024*



---

**Universidad de Valladolid**

## DIETA CON PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS SOBRE LA ANSIEDAD Y EL ESTRÉS

ALUMNA: ANA PEIX DEL RÍO

TUTORES ACADÉMICOS: ÁLVARO DIEZ REVUELTA Y

ROSA MARÍA BEÑO RUIZ DE LA SIERRA

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
<u>1.1. Probióticos</u>	4
1.1.1. Definición e información general	4
1.1.2. Clasificación y denominación	4
1.1.3. Características y condiciones	5
1.1.4. Localización	6
1.1.5. Utilidad y seguridad	6
<u>1.2. Prebióticos</u>	7
1.2.1. Definición	7
1.2.2. Clasificación y localización	7
1.2.3. Efectos	8
1.2.4. Características y condiciones	8
<u>1.3. Ansiedad y estrés</u>	8
1.3.1. Conceptos	8
1.3.2. Mecanismos fisiológicos	9
1.3.3. Patologías de estrés y ansiedad	10
1.3.4. Tratamiento	10
<b>2. Justificación</b>	<b>12</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>13</b>
<u>3.1. Objetivo general</u>	13
<u>3.2. Objetivos específicos</u>	13
<b>4. Metodología</b>	<b>13</b>
<u>4.1. Citas</u>	13
<u>4.2. Búsqueda</u>	14
<u>4.3. Criterios de inclusión</u>	14
<u>4.4. Criterios de exclusión</u>	14
<u>4.5. Valoración de la calidad de los artículos</u>	14
<u>4.6. Extracción y presentación de datos</u>	15
<b>5. Resultados</b>	<b>16</b>
<u>5.1. Selección de artículos</u>	16
<u>5.2. Resultados de la valoración de calidad de artículos</u>	17
<u>5.3. Resultados principales de los estudios incluidos</u>	17
5.3.1. Cepas probióticas	23
5.3.2. Cepas prebióticas	25
<u>5.4. Uso de probióticos para ansiedad y estrés en embarazadas, lactantes y recién nacidos</u>	25
<u>5.5. Uso de probióticos y prebióticos para ansiedad y estrés en población general</u>	25
<b>6. Discusión</b>	<b>27</b>
<u>6.1. Hallazgos sobre la ansiedad y el estrés</u>	27
<u>6.2. Limitaciones</u>	28
<u>6.3. Futuras líneas de investigación</u>	29
<b>7. Conclusiones</b>	<b>30</b>
<b>8. Bibliografía</b>	<b>31</b>
<b>9. Anexos</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Los probióticos y prebióticos son microorganismos capaces de regular la composición de la microbiota intestinal, jugando un papel fundamental en la salud psicológica al conectarse con el SNC mediante el denominado “eje intestino-cerebro”. Esta es identificada como un componente clave en la regulación de procesos cerebrales lo que podría explicar los efectos positivos en la salud mental. La presencia de “disbiosis” podría ser revertida a partir del uso de probióticos y prebióticos y, por tanto, favorecer el control de los niveles de ansiedad y estrés.

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática que incluya una recopilación de la última evidencia científica acerca de la influencia y la eficacia de la regulación de la microbiota intestinal mediante una dieta rica en probióticos y prebióticos sobre el desarrollo de ansiedad y estrés.

**Metodología:** se realizó una búsqueda en la base de datos de literatura científica “Pubmed”. Se seleccionaron revisiones en inglés o español, publicadas en los últimos 7 años y con intervención únicamente humana, en los que se utilice un dieta rica en probióticos y/o prebióticos para el manejo de la ansiedad y el estrés.

**Resultados:** Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, además de realizar una lectura crítica de los mismos, se incluyeron un total de 8 artículos de revisión sistemática previos. Estos artículos estudian las mejoras en el del desarrollo, sintomatología y prevención de la ansiedad y el estrés a partir de la intervención probiótica y/o prebiótica .

**Conclusiones:** En términos generales, la intervención probiótica y prebiótica resultó ser eficaz en la mejora de la sintomatología y los niveles de ansiedad y estrés, así como en su prevención. A pesar de los prometedores resultados, es necesario continuar con la investigación en este campo para confirmar estos hallazgos y extraer conclusiones definitivas.

**Palabras clave:** Probióticos, Prebióticos, Ansiedad, Estrés, Microbiota intestinal, Eje intestino-cerebro.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Probióticos

#### Definición e información general

La definición inicial de probiótico (1965), hace referencia a *“sustancias secretadas por los microorganismos que estimulan el crecimiento de otros”* (1)(2). Dicho término ha evolucionado a lo largo de los años. hasta que, en 2002, el conjunto de expertos internacionales de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron la definición actual del término **probiótico**: *“microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”* (2)

Entre los beneficios mencionados destaca su actuación sobre el aparato digestivo, lo que permite facilitar el equilibrio del microbioma intestinal al inhibir la colonización de bacterias dañinas, potenciar la síntesis y eficacia en la absorción de nutrientes, favorecer una digestión óptima, etc.

Además de proporcionar otros beneficios fuera de dicho aparato, como disminuir los niveles de colesterol o mejorar el sistema inmunológico del huésped (3), todo ello ha desembocado en su creciente utilización sobre el tratamiento y prevención de ciertas enfermedades gracias al avance médicos a partir de estudios sobre dichos microorganismos (4).

#### Clasificación y denominación

A pesar de la existencia de estudios sobre mohos y levaduras (4), los principales probióticos son grupos bacterianos, cepas bacterianas o especies de microorganismos vivos. Entre ellos los más empleados en estudios son **lactobacilos y bifidobacterias** (5).

- Lactobacillus rhamnosus
- Lactobacillus plantarumm
- Lactobacillus sporogens
- Lactobacillus reuteri
- Lactobacillus casei
- Bifidobacterium bifidum
- Bifidubacterium lactis

En menor medida se encuentran Saccharomyces boulardii, Streptococos, Enterococcus, Escherichia y Bacilos (6).

Los microorganismos probióticos reciben su nombre por su género, especie y cepa a través de un código identificativo mediante una nomenclatura alfanumérica, por ejemplo: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus* indica el género, *rhamnosus* la especie y GG la cepa (también conocido por su abreviatura, LGG).

La identificación de las diferentes cepas de un mismo probiótico mediante métodos (como la electroforesis en gel de campo pulsado (7)), resulta fundamental debido a los posibles diferentes efectos sobre el ser humano aun perteneciendo a la misma especie, en función de la persona y su condición de salud (8).

### Características y condiciones

Los probióticos son microorganismos que fomentan la salud de aquellos que los ingieren como consecuencia de su crecimiento y actividad en el cuerpo humano (7). Para llegar a ser comercializados, se requiere que se incluya información sobre: Identificación del género, especie (de acuerdo con las reglas de nomenclatura) y cepa, mínima dosis de microorganismos vivos al final de su vida útil, cantidad necesaria para alcanzar la dosis efectiva, beneficios esperados, condiciones de almacenamiento recomendadas e información de contacto para atención al cliente.

Además, han de reunir las siguientes características que han de permanecer inalteradas (5):

- Deben ser capaces de llegar vivos al intestino, sobrevivir y adaptarse al entorno epitelial gracias a su tolerancia a las condiciones del tracto gastrointestinal (resistencia al pH gástrico, enzimas digestivas y la acción de las sales biliares entre otros), confiriendo así la posibilidad de colonizar otra mucosa intestinal.
- Deben tener efecto barrera y capacidad de producción de sustancias antimicrobianas, otorgando protección ante microorganismos patógenos.
- Su seguridad y beneficios han de ser valorados a partir de ensayos clínicos, siendo necesaria la verificación de que el consumo de dicho microorganismo produce un efecto beneficioso sobre el ser humano a través de evidencia científica (9).
- Deben de tener estabilidad durante su vida útil reduciendo al mínimo la entre los distintos lotes del producto.
- Además, deben poseer suficiente número de microorganismos para garantizar el efecto beneficioso esperado.
- El etiquetado debe ser correcto y especificar de forma clara posibles componentes añadidos.

Las características mencionadas no son las únicas que deben recoger dichos microorganismos. El 18 de diciembre de 2009, fueron publicadas las declaraciones consensuadas sobre “probióticos y salud”, en un documento en el que se recogen las diversas condiciones que deben reunir. Entre ellas encontramos las siguientes (9):

- Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador.
- Las sustancias “constituyentes de” o “producidas por” microorganismos no deben considerarse probióticos, aun cuando tengan efectos biológicos saludables
- Para que un microorganismo sea calificado de probiótico es imprescindible demostrar científicamente que produce efectos beneficiosos en la salud del hospedador, mediante estudios de laboratorio o en modelo animal que proporcionan información sobre mecanismos de acción, previos a estudios en población humana.
- Los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables a otras cepas de la misma especie.
- Una cepa microbiana con categoría de probiótico por haber demostrado eficacia en una indicación concreta no es necesariamente válida para otras indicaciones. Existen cepas probióticas con eficacia demostrada para indicaciones concretas sobre el sistema inmune (por ejemplo, prevención de alergia)
- Las observaciones sobre un tipo de población no son extrapolables a otra población que varía en edad (niños y ancianos) o en estado fisiológico (por ejemplo, gestación y lactancia).

### Localización

El uso de probióticos está asociado a alimentos funcionales, *“alimentos naturales o procesados industrialmente que, cuando se consumen regularmente dentro de una dieta diversa en niveles eficaces, tienen efectos potencialmente positivos en la salud más allá de la nutrición básica”* (10) entre los que se incluyen los yogures, el kéfir y otros productos alimenticios, o suplementos dietéticos que confieren una mejora en la salud humana.

El uso de probióticos en alimentación está sujeto a los requisitos establecidos en el Reglamento (CE) nº 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria, en el que se establece, que no se comercializarán los alimentos que no sean seguros (11).

### Utilización y seguridad

El empleo de probióticos en el tratamiento de diferentes enfermedades se encuentra cada vez más extendido en el ámbito de la medicina, convirtiéndose en un método alternativo para el tratamiento de algunas enfermedades. A pesar de que su empleo se considera una alternativa terapéutica segura, la posible aparición de efectos secundarios (desconocidos a largo plazo) como consecuencia de su utilización, concluye en la necesidad y obligatoriedad de verificar previamente su seguridad mediante ensayos clínicos que evalúen su eficacia (12).

Fundamentalmente se utilizan ante patologías gastrointestinales, entre ellas:

- El tratamiento de la “diarrea asociada a antibióticos” como efecto secundario a la utilización de los mismos, fue verificada en 2019 en el estudio Prodeggio. La mejora en la consistencia de las heces de aquellos sujetos que recibieron el simbiótico supuso una disminución en la incidencia de diarrea desde las primeras 24 horas (13).
- La prevención y disminución en la incidencia de “Diarrea asociada a clostridium difficile” mediante el uso de Lactobacillus (14).
- La mejora significativa en la motilidad intestinal en pacientes con estreñimiento crónico (15).
- Sobre la “Colitis Ulcerosa” se demostró la capacidad de inhibir su recurrencia en pacientes en remisión clínica (16).

Además, diversos estudios verifican la utilidad del tratamiento sobre vulvovaginales, mastitis y enfermedades alérgicas (6). A pesar de su alta seguridad en adultos sanos, se requiere de elevada precaución en su utilización en poblaciones de alto riesgo (pacientes con acceso venoso central, bebés prematuros, pacientes postoperatorios, hospitalizados, en estado crítico o inmunocomprometidos (17)(18)(19).

## **1.2. Prebióticos**

### Definición

La definición inicial del término **prebiótico** fue propuesta en 1995 por Gibson y Roberfroid (20) esta hace referencia a *“los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon”* (1).

Organismos internacionales como la FAO (7) y la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) (8) consideran a los prebióticos como *“un ingrediente fermentado selectivamente que produce cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficio(s) a la salud del huésped”*. Por otro lado, La World Gastroenterology Organization define a los prebióticos como *“sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino y favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas”* (9).

### Clasificación y localización

Los prebióticos se encuentran principalmente en **hidratos de carbono**, tanto en oligosacáridos no digeribles como polisacáridos. Los principales del primero grupo son: los fructanos / FOS (oligofructosa e inulina), galactooligosacáridos / GOS, oligosacáridos de la leche materna, oligosacáridos derivados del almidón y la glucosa, todos ellos evidenciados científicamente en humanos (21). Además de ciertos **compuestos no clasificados como carbohidratos** pero sí como prebióticos, como los flavanoles derivados del cacao (22).

Los prebióticos se encuentran en bajas concentraciones de forma natural en ciertos productos alimenticios como ajo, cebada, cebolla, tomate, espárragos, etc (23) Debido a ello, se fabrican de forma industrial a partir de lactosa, sacarosa y almidón.

### Efectos

Los probióticos ejercen efectos beneficiosos para la salud a través de la estimulación del crecimiento de determinadas especies bacterianas de la microbiota (Bifidobacterium y Lactobacillus entre otras), capaces de modificar el entorno intestinal. Lo que permite una en la modulación de la microbiota mediante el descenso de pH, además de una disminución en la duración del tránsito intestinal.

Algunas de las afecciones donde se indican especialmente es: Prevención de la diarrea asociada a Clostridium, Síndrome intestino irritable y estreñimiento funcional entre otros (21).

### Características y condiciones

Los ingredientes o alimentos considerados prebióticos deben cumplir con las siguientes características:

- Ser resistentes a la hidrólisis y absorción en las primeras etapas del tracto gastrointestinal superior, así como a sus condiciones (soportar la acidez gástrica, resistir la acción de las enzimas digestivas y evitar la absorción en el intestino delgado)
- Ser capaces de inducir efectos fisiológicos positivos para la salud.
- Ser fermentado selectivamente por bacterias beneficiosas presentes en la microbiota.

### **1.3. Ansiedad y estrés**

La definición más influyente respecto a lo que se entiende por salud, es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta indica que: «La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades» (24). Respecto al aspecto mental, diferentes trastornos o patologías dificultan al individuo a alcanzar dicho estado de bienestar (25).

### Conceptos

El estrés y la ansiedad son términos frecuentemente utilizados en el lenguaje cotidiano y que debido a sus similitudes (en su mayoría sintomáticas), suelen ser confundidos. Ambos afectan a millones de personas en el mundo, pero es crucial entender las diferencias entre ambos para una correcta identificación de estos.



El **estrés**, es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como *“el conjunto de reacciones fisiológicas que preparan el organismo para la acción, dependiente del estado físico y psíquico de cada individuo”* (26). Estas respuestas fisiológicas son normales y se producen de forma innata en el organismo con el objetivo de restablecer el equilibrio homeostático (27) que se encuentra amenazado por los factores estresantes. No obstante, el estrés prolongado y/o excesivo puede dar origen a diversas psicopatologías.

Como consecuencia del estrés patológico, puede derivar en la aparición de efectos adversos en el organismo, entre los que se encuentran: asma, eccemas o urticaria, depresión y antojos, pérdida de sueño e insomnio, sintomatología gastrointestinal, dolor de cabeza y fatiga, náuseas, etc (28).

La **ansiedad** por su parte se define como la persistencia de miedo o preocupación ante determinadas situaciones de amenaza o estrés. Se produce de manera incontrolable y desproporcionada a la situación real, que no suponen un peligro real para la persona o de forma anticipada al peligro (29)(30). La mayoría de las personas sienten un grado moderado de ansiedad en algún momento de su vida y, al igual que ocurre con el estrés, el exceso o desadaptación a la misma puede dar origen a trastornos de ansiedad.

### Mecanismos fisiológicos

El **estrés** actúa como mecanismo de respuesta fisiológica corporal al entrar en contacto con los denominados “estresores”. Estos, de naturaleza interna o externa activan dicha respuesta al superar una determinada gravedad, pudiendo ocurrir de forma única o repetirse de forma consecutiva a lo largo del tiempo.

La respuesta ante una situación estresante se produce a través de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y el sistema nervioso vegetativo. Ambos permiten la liberación de hormonas a la sangre, excitando, inhibiendo o regulando la actividad de los órganos (mediadores del estrés), generando así una “activación” o “estado de alerta”(26).

- La activación del eje hipofisario-suprarrenal permite la liberación de la hormona adrenocorticotropa, que actúa sobre la corteza suprarrenal, estimulando la producción de andrógenos y glucocorticoides, destacando dentro de este último grupo el cortisol u “hormona del estrés”.
- El sistema nervioso vegetativo permite el mantenimiento de la homeostasis del organismo, a través de la secreción de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).

La **ansiedad** es un estado perceptivo anticipatorio que se correlaciona con una respuesta fisiológica adaptativa producida por una excitación del sistema nervioso simpático, caracterizada por una reacción psicológica que aparece como mecanismo de defensa (preocupación, irritabilidad, inquietud) (25) posterior al cese del factor estresante (31). Como consecuencia se produce sintomatología corporal como enrojecimiento, mareos, dificultad para respirar, temblores, marcas e imperfecciones en la piel, espasmos musculares, dolores, etc (32).

## Patologías de estrés y ansiedad

Las patologías relacionadas con el estrés surgen como resultado a una respuesta inadecuada ante estrés crónico o traumático y tienen un impacto negativo sobre la vida cotidiana y el bienestar.

Entre ellos se encuentran los **trastornos de ansiedad**, estos son los trastornos mentales con mayor prevalencia, afectando del 3,8 al 25% de la población mundial, pudiendo ser incapacitantes, habitualmente generando complicaciones en el desarrollo psicosocial, académico o laboral (29). Dentro de la Unión Europea, en Suiza, Islandia, y Noruega, las personas entre 14 y 65 años, los desarrollan más comúnmente que cualquier otra enfermedad mental (33).

En el concepto de “trastornos de ansiedad” se incluyen otras afecciones específicas, cuya clasificación se realiza en base al DMS-V y la ICD-10 a partir de criterios específicos de diagnóstico de trastornos mentales (25) (29). Los efectos adversos más comunes son ataxia, sedación, discontinuación y su posible sintomatología de abstinencia, alteraciones cognitivas, etc (25)(34).

DSM-V	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trastorno de ansiedad por separación</li><li>• Mutismo selectivo</li><li>• Trastorno de Pánico</li><li>• Agorafobia</li><li>• Fobia Especifica</li><li>• Trastorno de Ansiedad Social</li><li>• Trastorno por Ansiedad Generalizada</li><li>• Trastorno de Ansiedad inducida por sustancias</li><li>• Trastorno de Ansiedad atribuibles a condiciones medicas</li><li>• Trastorno de Ansiedad No Especifica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trastornos de Ansiedad</li><li>• Trastorno Generalizado de Ansiedad Trastorno de Pánico</li><li>• Trastorno de Ansiedad Fóbica</li><li>• Agorafobia</li><li>• Fobia Social</li><li>• Fobias Especificas</li><li>• Trastorno Obsesivo-Compulsivo Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación</li></ul>

**Tabla 1.** Clasificación trastornos mentales DMS-V y ICD-10.

También encontramos otras patologías asociadas como: “**Trastorno de estrés postraumático**” o el “**Trastorno de estrés agudo**”.

## Tratamiento

En el tratamiento del **estrés**, se han utilizado diversas alternativas a lo largo de los años, en busca de una mejora en la salud física, además d en el funcionamiento cognitivo y emocional. Por ejemplo, la aplicación de técnicas de meditación, como “mindfulness”, produjo una reducción significativa en los niveles de estrés (35) o programas de reducción del estrés basado en la atención plena (MBSR), beneficiosos para las personas que experimentan estrés o dificultad para manejarlo al actuar sobre los circuitos neuronales (36).

Respecto a la **ansiedad**, se puede abordar de forma farmacológica y no farmacológica en función de la presentación y la gravedad de los síntomas (29). Ambos permiten una mejora en la sintomatología y el manejo emocional del paciente (37).

Dentro del tratamiento no farmacológico, la terapia cognitivo conductual (TCC) y las terapias psicodinámicas se consideran la primera línea de tratamiento (38).

- La *terapia cognitivo conductual* (10 a 20 semanas). A pesar de su lento tiempo de acción, es la terapia más recomendada y con mayor evidencia para los TA (33).
- Las *terapias psicodinámicas* no contemplan tanta evidencia científica como la TCC, tienen su origen en el psicoanálisis, la motivación, el manejo de mecanismos de defensa como estrategias para modular la ansiedad o los miedos(39).

El tratamiento farmacológico reduce significativamente la ansiedad, mejorando la calidad de vida. Su utilización requiere la información previa al paciente sobre prescripción, tratamiento, efectos adversos, etc. Este se realiza principalmente con antidepresivos y benzodiazepinas (40).

- Los *antidepresivos* ayudan a aliviar los síntomas actúan sobre el sistema de neurotransmisores (principalmente la dopamina, la serotonina y la noradrenalina) aumentando su disponibilidad en la hendidura sináptica y generando cambios adaptativos. Su efecto clínico será notable tras mínimo 2 semanas del inicio de su uso (25).

Dentro de la clasificación de estos fármacos, se encuentran:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN)
- Antidepresivos tricíclicos (TCA)
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Los más utilizados son los inhibidores ISRS y los IRSN (41) y los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, dispepsia, sequedad en la boca, aumento de peso, insomnio o cefalea, siendo más tendentes a ellos los pacientes con trastornos de Ansiedad (40).

- Las *benzodiazepinas* actúan sobre el sistema límbico (SNC) lo que permite reducir la sintomatología debido a su efecto ansiolítico, hipnótico, miorrelajante, anticonvulsivantes y amnésico (42).

Las BZP se pueden clasificar en función de su semivida de eliminación en:

- Benzodiazepinas de acción larga: > 24 horas = Diazepam, Clonazepam y Flurazepan
- Benzodiazepinas de acción intermedia: 6-24 horas = Lorazepam, Alprazolam y Lormetazepam
- Benzodiazepinas de acción corta: <6 horas = Bentazepam, Bromazepam y Midazolam

## 2. JUSTIFICACIÓN

La ansiedad y el estrés patológico conforman trastornos mentales que afectan a un significativo número de personas en el mundo. Su incremento actual como consecuencia de la pandemia, (43), lleva consigo el sufrimiento de los efectos secundarios sobre la salud de quien los padece (44).

El aumento de interés e investigaciones sobre el eje intestino-cerebro y su relación con la salud y la enfermedad cerebral ha sido considerable durante los últimos años. El **eje intestino-cerebro**, es un complejo bidireccional encargado de conectar el SNC con el sistema digestivo, lo que provoca que las situaciones que afecten a uno de los dos sistemas, repercuta a su vez sobre el restante. Este eje está formado por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo y los sistemas neuroendocrino y neurohumoral (45). Numerosas investigaciones han demostrado la existencia de una asociación significativa entre la composición de la microbiota intestinal y la salud mental (46).

La microbiota se define como *“el conjunto de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal”* (47), el equilibrio en su composición junto a una correcta permeabilidad intestinal resulta fundamental para un óptimo funcionamiento del eje intestino-cerebro. Factores internos y externos como el estrés (calidad del sueño, sustancias químicas, factores estresantes físicos y psicológicos), la nutrición (alimentación saludable o no saludable) y la medicación, entre otros, pueden generar alteraciones la composición y el equilibrio de la microbiota.

El desequilibrio en la composición microbiana se conoce como “disbiosis”, está relacionada con la aparición de enfermedades gastrointestinales (intestinales y extraintestinales) (45) , además de producir alteraciones en las células neuroendocrinas y del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores jugando un papel fundamental en la aparición de trastornos mentales como la depresión o ansiedad (46).

La capacidad de los probióticos para actuar sobre la barrera intestinal, fortaleciendo y favoreciendo su permeabilidad al dificultar el paso de patógenos por la barrera mucosa mediante la producción de moco. Este proceso evita posibles alteraciones en la microbiota y como consecuencia, una notable disminución de las patologías digestivas, lo que repercutirá positivamente sobre el SNC (eje intestino-cerebro) (48).

Debido a ello, el presente Trabajo de Fin de Grado pretende revisar la literatura científica en búsqueda de evidencia de cómo los probióticos y prebióticos pueden ser efectivos o tener un efecto coadyuvante sobre la salud mental, más concretamente en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y estrés. Se trata dde un campo de trabajo que ya ha sido revisado desde diversas perspectivas, por lo que se realizará una revisión sistemática de revisiones previas, con el objetivo de aglutinar conclusiones globales en esta área específica de conocimiento.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

- Revisar de forma sistemática la literatura más actualizada (últimos 7 años) centrada en analizar la influencia, así como la eficacia de una dieta rica en probióticos y prebióticos sobre el desarrollo y curso de ansiedad y estrés.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Revisar las evidencias de cuanto a la influencia que tienen los probióticos y prebióticos sobre los niveles de estrés y ansiedad
- Analizar los mecanismos biológicos a través de los cuales los probióticos y prebióticos intestinal influyen en la ansiedad y el estrés.
- Investigar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la gravedad de los síntomas de ansiedad y estrés.
- Identificar posibles estrategias de modulación de la microbiota del intestino que pueden utilizarse como tratamiento preventivo y terapéutico de la ansiedad y el estrés.

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1. Citas

Las referencias bibliográficas de todos los artículos empleados en esta revisión fueron gestionadas mediante el programa Mendeley, especializado en la gestión, organización y citación bibliográfica, utilizando la norma Vancouver para citar los artículos del texto y redactar las referencias bibliográficas.

#### 4.2. Búsqueda

En primer lugar, se realizó un diseño de revisión sistemática a partir de la estrategia PICO, esta ha sido utilizada para facilitar la construcción de la pregunta PICO e investigación: ¿cómo afecta el uso de probióticos y prebióticos a la ansiedad y el estrés? (*Tabla 2*).

<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
<u>POBLACIÓN</u>	<u>INTERVENCIÓN</u>	<u>COMPARACIÓN</u>	<u>RESULTADOS</u>
Adultos / Niños / Ancianos	Uso de probióticos y prebióticos	Placebo sin uso de probióticos / prebióticos Comparación diferentes géneros o cepas	Niveles de estrés y ansiedad Presentación o no de estrés patológico o de trastorno de ansiedad

**Tabla 2.** Resumen estrategia PICO.

Para dar respuesta, se realizó una búsqueda de información escogiendo principalmente el motor de búsqueda de literatura científica PubMed para encontrar artículos científicos. Para ello, se utilizó el sistema de búsqueda basado en MeSH (Medical Subject Headings) con el siguiente algoritmo:

- (("Prebiotics"[Mesh]) OR ("Probiotics"[Mesh])) AND (("Stress, Psychological"[Mesh]) OR ("Anxiety"[Mesh]))

Para completar la búsqueda e identificar otros artículos de interés adicionales, se empleó "Google Scholar", MDPI y ResearchGate, con las mismas palabras clave para la realización de la búsqueda. Además de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados para obtener información adicional.

#### **4.3. Criterios de inclusión**

Para obtener una muestra de artículos con los que poder llevar a cabo la revisión sistemática se ha tenido en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Revisión sistemática de estudios realizados en humanos.
- Texto completo en inglés o español.
- Antigüedad menor de 7 años (2017-2024), con el objetivo de que la revisión fuera lo más actualizada posible.

#### **4.4. Criterios de exclusión**

Tras la realización de una revisión del título y resumen de cada artículo, se descartaron aquellos que:

- Se alejaban en exceso del objetivo principal del estudio.
- Utilizaran cualquier otro microorganismo para la mejora de dichos trastornos psicológicos.
- Fueron publicados hace más de 7 años.
- Revisión sistemática realizada en animales.
- No cumplen el control de calidad propuesto.

#### **4.5. Valoración de la calidad de los artículos**

Para la valoración de calidad de los artículos seleccionados (en este caso revisiones sistemáticas), se utiliza la "Lista de verificación de criterios de calidad" (**Quality Criteria Checklist**), ver Anexo 1. Esta lista es una herramienta objetiva obtenida del "Manual de Análisis de la Evidencia", creado por la Academia de Nutrición y Dietética con el objetivo de facilitar el proceso de análisis de evidencia y determinación de la calidad de los artículos a través de preguntas de Sí/No.

El contenido de esta lista se basa en los dominios identificados por la AHRQ (Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud). Consta de una primera parte con cuatro preguntas de relevancia que evalúan la aplicabilidad a la práctica, seguidas de diez preguntas de validación que evalúan la solidez científica. La respuesta a estas podrá ser: Sí, No, Poco claro/incierto, N/A (no disponible, no corresponde). A partir de ellas se podrán asignar ciertos símbolos:

- **Positivos:** El informe ha abordado claramente cuestiones de inclusión/exclusión, sesgo, generalización y recopilación y análisis de datos. Si la mayoría de las respuestas a las preguntas de validez son "Sí" (debe incluir los criterios 1, 2, 3 y 4).
- **Negativo:** Los problemas no se han abordado adecuadamente. Si la mayoría (6 o más) de las respuestas a las preguntas de validez anteriores son No.
- **Neutral:** El informe no es ni excepcionalmente fuerte ni débil. Si la respuesta a cualquiera de las primeras cuatro preguntas de validez (1-4) es No.

Para la utilización de esta herramienta será necesaria una lectura inicial de los artículos seleccionados, para extraer y resumir la información de mayor relevancia de cada uno de ellos. Esto permite dar respuesta a las preguntas de relevancia y validez, y se crea una tabla a modo resumen a partir de los resultados obtenidos de cada uno de los artículos (*Tabla 4*). Este resumen permite ver de forma rápida y cómoda la respuesta a las preguntas, sirviendo como soporte a la hora de determinar el grado de evidencia (49).

#### **4.6. Extracción y presentación de datos**

Por último, se procede a la extracción y exposición de la información contenida en cada uno de los artículos seleccionados. Para ello, se diseña la tabla expuesta en el apartado de resultados (*Tabla 3*), que se configura en torno a los siguientes ítems: autor y año, tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, cepa probiótica/prebiótica utilizada, resultados principales y conclusiones. Estos datos se extraen a través de la lectura crítica de los artículos seleccionados y se presentan en el apartado siguiente.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Selección de artículos

Tras la búsqueda bibliográfica inicial (15-22 mayo aproximadamente), la selección de artículos se realizó mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Se contabilizaron un total de 12 artículos potencialmente relevantes para ser incluidos en la revisión sistemática.

Se descartaron diversos artículos por no cumplir los criterios de inclusión: 83 artículos por no ser publicados en los años 2017/2024 y 183 artículos por no ser revisiones sistemáticas. De los 15 artículos restantes, 3 fueron excluidos por desarrollarse en animales, 1 por incumplimiento del control de calidad propuesto, 1 por incluir aspectos no relevantes en la revisión s y 4 de ellos por imposibilidad de acceso al texto completo.

Al realizar la búsqueda de información en otros gestores bibliográficos con los mismos criterios de selección, el resultado final incluye 7 artículos en la revisión sistemática. Todo este proceso se plasma en el diagrama de flujo siguiente (Figura 1).

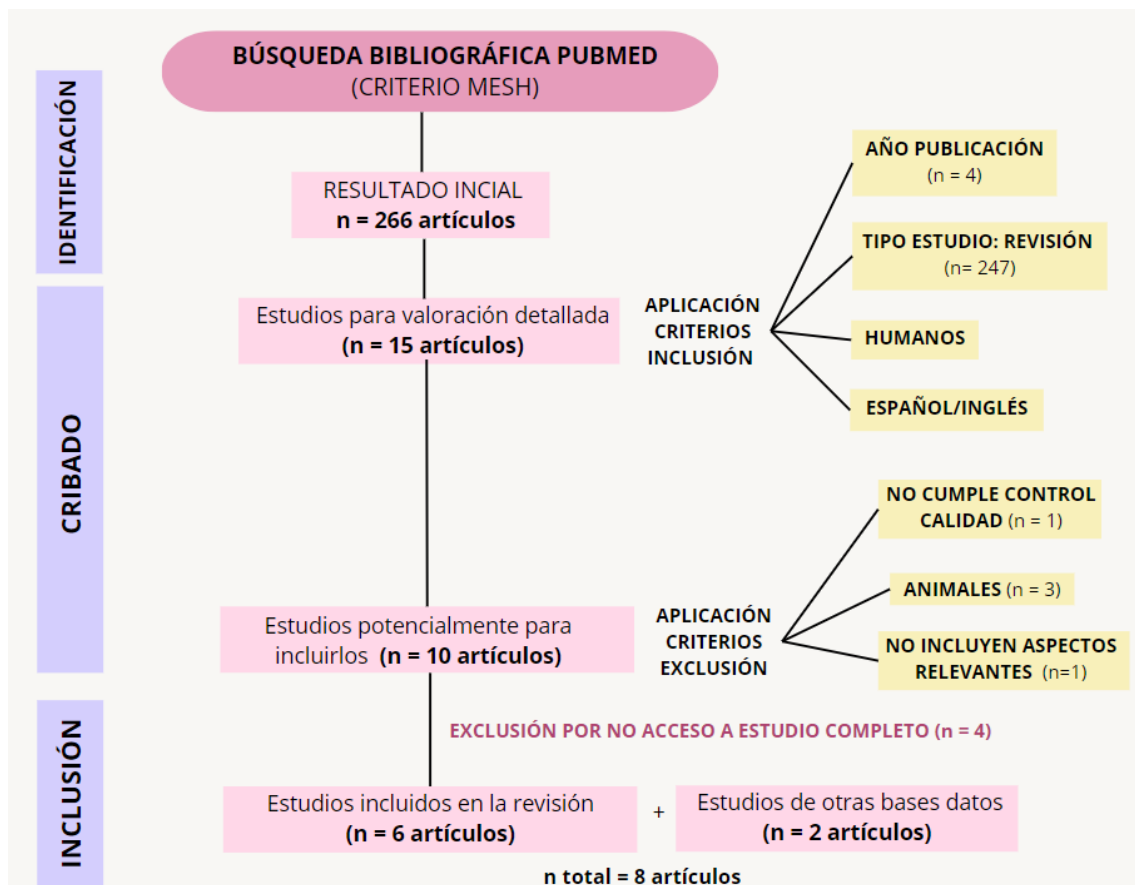


Figura 1. Proceso selección artículos mediante diagrama de flujo.



## 5.2. Resultados de la valoración de calidad de artículos

Una vez realizada la búsqueda y la lectura crítica de los artículos seleccionados se elaboró la “Lista de verificación de criterios de calidad” de los artículos seleccionados. Este método se utilizó como verificación de la calidad de los artículos seleccionados, en caso de que alguno de ellos no cumpliera con este “cribaje” fue eliminado de la lista de artículos.

ESTUDIOS SELECCIONADOS									
PREG. VALIDACIÓN	Zhao et al., 2023 (50)	Halemani et al., 2023 (51)	Jun et al., 2023 (52)	Basso et al., 2022 (53)	Minayo et al., 2021 (54)	Vitellio et al., 2020 (55)	Peñafiel et al., 2023 (56)	Cooke et al et al., 2022 (57)	Liu et al., 2019 (58)
1	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
3	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NC	NC	SÍ
4	SÍ	SI	SI	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
5	SÍ	SI	SI	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
6	SI	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
7	SÍ	SI	SI	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
8	SÍ	SI	SI	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ
9	SÍ	SI	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
10	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	N/A	NO	SÍ
	+	+	+	+	+	+	-	+	+

**Tabla 3.** Valoración de calidad d ellos artículos seleccionados.

El estudio número 7 de la “Tabla 3” (56), no será utilizado en esta revisión sistemática, debido a que no cumple los criterios de calidad propuestos para pasar el “cribaje”. En él no se refleja de forma clara la metodología utilizada, el control de calidad de los estudios, la intervención realizada ni un resumen de los resultados obtenidos, entre otros.

## 5.3. Resultados principales de los estudios incluidos

Una vez verificada la calidad de los estudios, se proporciona un análisis descriptivo y comparativo de los artículos seleccionados para el desarrollo de la revisión sistemática. Para ello se utilizan una tabla comparativa (Tabla 4), donde se recogen las principales características y resultados de los artículos incluidos. Para obtener información adicional sobre esta tabla consultar página 36 (Anexo 2), en el que se recogen los criterios de inclusión y exclusión aplicados a cada uno de ellos.

AUTOR Y AÑO	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	ESPECIE / CEPA PRINCIPAL PREB/PROB	DISEÑO Y VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>Zhao et al., 2023</b> (50)	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados	<u>Edad</u> = 18 años <	Probióticos Prebióticos Simbióticos	<p>Comparación del placebo, con el grupo intervención (probióticos, prebióticos y simbióticos) en paciente con SII</p> <p>Comparación un tratamiento de larga duración con un tratamiento de corta duración</p> <p>Comparación múltiples cepas de flora con la cepa única y sin cepa</p> <p>Comparación probióticos en dosis altas con los probióticos en dosis bajas</p>	<p>Las intervenciones probióticas, prebióticas y simbióticas, tuvieron un efecto positivo en la reducción de puntuaciones de ansiedad</p> <p>Dichos efectos positivos se dieron en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Múltiples cepas</b> respecto a <u>cepa única</u></li> <li><b>2. Simbióticos</b> respecto a los <u>probióticos</u></li> <li><b>3. Probióticos en dosis altas</b> respecto a <u>dosis bajas</u></li> <li><b>4. El tratamiento de larga duración</b> respecto al de corta duración</li> </ol>	<p>Simbióticos y probióticos redujeron las puntuaciones de ansiedad. Sin embargo, debido al número limitado de estudios serán necesarias más investigaciones en el futuro para explorar más concretamente la eficacia de dichos microorganismos sobre el alivio de la ansiedad.</p>
<b>Halemani et al., 2023</b> (51)	Revisión sistemática y metaanálisis	46 embarazadas, 524 lactantes y 1678 recién nacidos	<b>Probióticos:</b> Una cepa Lactobacillus/ Bifidobacterium o combinación doble cepa de ambas	Comparación niveles de ansiedad, depresión y la microbiota neonatal entre el grupo de probióticos y placebo	Los probióticos disminuyeron la ansiedad y depresión, además del riesgo de padecerlo en embarazadas y lactantes.	Las terapias con probióticos no invasivos son útiles para las mujeres embarazadas, lactantes y recién nacidos.

AUTOR Y AÑO	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	ESPECIE / CEPA PRINCIPAL PREB/PROB	DISEÑO Y VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>Jun et al., 2023</b> (52)	Revisión sistemática de alcance	3907 participantes <u>Edad</u> = 26 – 45 años <u>Profesión</u> = trabajadores de la salud, trabajadores por turnos de fábrica, trabajadores de oficina y personal militar.	<b>Probióticos:</b> Lactobacillus y Bifidobacterium y/o S. thermophilus	Grupo probiótico vs grupo control  <b>Variables identificativas de estrés:</b> Biomarcadores de estrés Infecciones respiratorias comunes Salud emocional y mental Susentismo/presentismo	En 4 de los 8 estudios sobre <b>biomarcadores de estrés</b> , se observan valores más bajos de células NK (2 y cortisol salival (2) en los grupos probióticos  En 1 de los 4 estudios sobre <b>salud mental y emocional</b> , se observan resultados menores en ansiedad y depresión en el grupo probiótico	Existen beneficios de los probióticos, pero debido a las heterogeneidad de resultados, es necesario mayor número de investigaciones para que la evidencia sea consistente.
<b>Basso et al., 2022</b> (53)	Revisión sistemática	<u>Edad</u> = 6-25 años Muestras clínicas y sanas muy heterogéneas	<b>Probióticos:</b> Saccharomyces boulardii , L. casei Shirota , L. plantaru, L. rhamnosus o combinación de Lactobacillus , Bifidobacterium y/o Streptococcus	Comparación tratamiento activo (prebióticos o probióticos) respecto al grupo placebo  <b>Herramientas de evaluación ansiedad</b> (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, Inventario de Ansiedad de Beck, Lista de Comportamiento Infantil)	Cuatro estudios con <b>probióticos</b> lograron resultados significativos sobre la ansiedad o estrés  Dos estudios informaron mejoras en intervención <b>prebiótica</b>	A pesar de los efectos beneficiosos de las intervenciones con psicobióticos sobre la ansiedad y el estrés, los resultados no fueron concluyentes debido a la heterogeneidad de resultados

AUTOR Y AÑO	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	ESPECIE / CEPA PRINCIPAL PREB/PROB	DISEÑO Y VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			<b>Prebióticos:</b> GOS, FOS, AGPI, FG y PUFA (DHA y EPA)	<b>Herramientas de evaluación estrés</b> (cortisol, metanefrina, estrés autoinformado, frecuencia cardíaca)		
<b>Minayo et al., 2021</b> (54)	Revisión sistemática	<u>Edad</u> = 16-65 años	<b>Probióticos:</b> Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus y/o Lactococcus	Cuestionarios y escalas para evaluar los síntomas de depresión y/o ansiedad en los pacientes (DASS-42, BDI)  Medición biomarcadores inflamatorios, hormonales y neurohormonales	5 de los 8 estudios que evaluaban el <b>estrés y/o ansiedad</b> informaron una mejoría en los síntomas	A pesar de la mejoría en los indicadores de ansiedad y estrés, es necesaria la ejecución de más estudios y ensayos para verificar y consensuar los efectos de los probióticos sobre estas afecciones psicológicas
<b>Vitellio et al., 2020</b> (55)	Revisión sistemática	1521 participantes <u>Edad</u> = 16-65 años	<b>Probióticos:</b> Lactobacillus y/o bifidobacterias, Streptococcus y lactococcus	Comparación y control niveles ansiedad y estrés con grupo placebo  <b>Herramientas de evaluación del estrés:</b> escala general para dolor o malestar (EVA) o un método indirecto (STAI)  <b>Herramientas evaluación estrés y ansiedad:</b> a Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS), Cuestionario de Salud General (GHQ) asociada con STAI, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) asociada con STAI o la Escala	1 de los 3 estudios relacionados con el <b>estrés</b> mostraron mejoras significativas  3 de los 4 estudios relacionados con la <b>ansiedad</b> mostraron mejoras significativas  De los 5 estudios relacionados con <b>ambos</b> (ansiedad y estrés), solamente 1 encontró modificaciones en el estado de ánimo	La intervención probiótica puede mejorar los síntomas asociados con la ansiedad, y es necesario realizar más estudios para determinar la eficacia de los probióticos sobre el estrés.

AUTOR Y AÑO	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	ESPECIE / CEPA PRINCIPAL PREB/PROB	DISEÑO Y VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
				de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAMA) asociada con DASS  <b>Las herramientas de evaluación ansiedad:</b> HAD o HAMA		
Cooke et al., 2022 (57)	Revisión sistemática	Edad = 18-60 años	<b>Probióticos:</b> Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus  <b>Prebióticos:</b> GOS, inulina, oligofruktosa y fibra de polidextrosa (PDX)	Comparación suplementación con probióticos (cepa única, multicepa y paraprobióticos) y prebióticos, respecto al grupo control/placebo	<b>PROBIÓTICOS</b>  <u>L. plantarum DR7:</u> redujo síntomas de estrés y ansiedad, además de reducir niveles de cortisol y citocinas proinflamatorias. Todo ello respaldado por la prevención de alteraciones microbianas  <u>Suplementación de vitamina D y probióticos:</u> reducción niveles de depresión (BDI), cuestionario de salud general (GHQ-28) y puntuaciones DASS  <u>Probiótico de múltiples cepas:</u> 28 días, reducción significativamente del estrés moderado (PSS-10 y DASS) y niveles de ansiedad (STAI) y cortisol en estudiantes	La microbiota intestinal está relacionada con la conectividad cerebral y el rendimiento cognitivo. La manipulación de la microbiota intestinal podría ser una vía prometedora para mejorar la cognición y el bienestar emocional en situaciones estresantes y no estresantes en personas sanas. Por ello es necesario impulsar mayores avances significativos en este ámbito.

AUTOR Y AÑO	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	ESPECIE / CEPA PRINCIPAL PREB/PROB	DISEÑO Y VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
					<i>Lactobacillus gasseri</i> (CP2305) inactivada por calor: alivió la ansiedad, el estado depresivo (HADS) y los niveles del marcador de estrés salival, calidad del sueño	
Liu et al., 2019 (58)	Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados	Edad: adolescentes o adultos	<p><b>Prebióticos:</b> Bimuno-galactooligosacárido (B-GOS), fructooligosacárido (FOS), GOS y FOS de cadena corta (scFOS)</p> <p><b>Probióticos:</b> Lactobacilos solos o en combinación con Bifidobacterium</p> <p>Bifidobacterium longum y Bacillus coagulans</p>	Comparación grupos intervención (prebióticos y probióticos) respecto al grupo control	<p>No se observaron efectos significativos en ninguno de los cuatro ensayos de <b>prebióticos</b> para la <u>ansiedad</u>, ni en los cinco ensayos para la <u>depresión</u></p> <p>De los 23 ensayos para <b>probióticos</b> y depresión, se obtuvo menor índice de esta en condiciones con probióticos</p> <p>De los 232 ensayos para probióticos y ansiedad, se observó menor índice de esta en condiciones con probióticos en relación al placebo</p>	<p>Al contrario que los probióticos, los prebióticos no se condujeron a una mejora de la depresión o ansiedad</p> <p>A pesar del resultado, el nº de ensayos es limitado siendo necesarios estudios futuros que evalúen eficazmente el potencial de estos microorganismos para las afecciones mencionadas.</p>

**Tabla 4.** Artículos y variables de interés incluidos en la revisión sistemática.

La información de la tabla anterior permite profundizar en el tipo de especie y cepa, probióticas y prebióticas analizadas en las diferentes revisiones, tipo de población sobre el que se ha investigado, así como los resultados principales y las conclusiones a las que se ha llegado.

### 5.3.1. Cepas probióticas

Dentro del estudio de las cepas probióticas encontramos los géneros; Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus y Lactobacoccus, entre estos destacan Lactobacillus y Bifidobacterium como predominantes entre las muestras. El primero de ellos aparece en 6 de los 8 estudios consultados, mientras que el segundo género en 3 de los 8 artículos consultados. Ambos pueden aparecer de forma aislada o combinada.

1. La forma de cepa única o aislada abarca:

- El género “**Bifidobacterium**”, más concretamente las siguientes cepas: Bifidobacterium lactis (51), Bifidobacterium longum (50)(51)(57)(58), Bifidobacterium adolescentis (57), *Bacillus coagulans* (58), *Bifidobacterium* Largo (55)(58).
- El género “**Lactobacillus**”, más concretamente las siguientes cepas: *L. rhamnosus* (51) (53) (54)(58), *L. reuteri* (51) (52)(58), *L. casei* (52)(58), *L. casei* Shirota (50)(53)(54) (55) (58), *L. plantarum* (50)(53)(55)(57), *Lactobacillus gasseri* inactivada (57) y activada (50)(58), *Bacillus coagulans* inactivada (57) y activada (50)(58), *Lactobacillus helveticus* (58), *Lactobacillus paracasei* (58), *Lactobacillus acidophilus* (50)(58), *Lactobacillus pentosus* (58).

2. Ambos géneros probióticos juntos, conforman la opción más común de cepa combinada dentro de los artículos seleccionados. Encontramos las siguientes combinaciones:

	BIFIDOBACTERIUM	LACTOBACILLUS
Zhao et al., 2023 (50)	B. longum	L. helveticus
	B. Bifidus	L. Rhamnosus, L. Casei y L. Acidófilo
	B. bifidum W23, B. lactis W51 y lactis W52	L. lactis ( W19 y W58 )
	B. Bifidu	L. Acidophilus, L. fermentum y L. reuteri
	B. bifidum, B. lactis, B. longum	L. Acidophilus
	B. adolescentis	L. reuteri
	B. longum	L. helveticus
	B. Bb12	L. para casei ssp paracasei y L. acidophilusla

<b>Halemani et al., 2023 (51)</b>	<b>Embarazadas:</b> B. animalis	<b>Embarazadas:</b> L. rhamnosus y L. brevis
	<b>Recién nacido:</b> B. breve, B. longum y B. animalis	<b>Recién nacido:</b> L. acidophilus, L. delbrueckii subsp, L. plantarum, L. reuteri
<b>Jun et al., 2023 (52)</b>	B. animalis ssp	L. rhamnosus
	B. lactis	L. acidophilus
<b>Basso et al., 2022 (53)</b>	B. longum ssp y B. bifidum R0071 placebo	L. helveticus
	B. bifidum W23, B. lactis W51 y W52	Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19 y W58
<b>Minayo et al., 2021 (54)</b>	B. longum	L. helveticus
	B. bifidum	L. acidophilus y L. casei
	B. bifidum W23 y B. lactis W52	L. acidophilus W37, L. brevis W63, L. casei W56, L. salivarius W24 y Lactococcus lactis W19 y W58
<b>Vitellio et al., 2020 (55)</b>	B. largo	L. acidófilo
	B. bifidum R0071, B. largosp. Infantil	L. helveticus
	B. lactis	L. paracasei y L. acidófilo
<b>Cooke et al., 2022 (57)</b>	B. lactis W51, Lactococcus lactis W19, B. lactis W52 y B. bifidum W23	L. acidophilus W22, L. paracasei W20, L. salivarius W24, L. plantarum W62
	B. bifidum	L. acidophilus, L. reuteri y L. fermentum
	B. lactis, B. breve, B. infantis	Bacillus coagulans, L. rhamnosus, L. plantarum
<b>Liu et al., 2019 (58)</b>	B. bifidum,	L. acidophilus, L. casei
	B. longum	L. helveticus
	B. bifidum	L. acidophilus, L. casei, L. fermentum
	B. longum	L. helveticus
	B. longum	L. gasseri
	B. bifidum,	L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus

**Tabla 5. Combinaciones probióticas.**



A pesar de ser menos comunes en los estudios seleccionados, en algunos casos se combinan otros géneros de bacterias, algunas de estas combinaciones son:

- Bifidobacterium con Lactobacillus y S. Thermophilus(50)(52)(58).
- Bifidobacterium con Lactobacillus y Streptococcus (50)(53).
- Bifidobacterium con Lactobacillus y Lactococcus (50)(54)(58).
- Lactobacillus y Streptococcus (50)(58).
- Bifidobacterium con Lactobacillus, Lactococcus y S. Thermophilus (58).

### **5.3.2. Cepas prebióticas**

Respecto al estudio de los componentes prebióticos, destaca la menor utilización e investigación de dichos microorganismos respecto a sus efectos sobre la ansiedad y el estrés. Los prebióticos que abarcan los estudios seleccionados aparecen en forma de combinación de diferentes prebióticos: galactooligosacáridos (GOS), lactosa, glucosa y galactosa (50) y FOS, B-GOS (53)(58) o de forma única o aislada:

- GOS (53)(57)(58).
- W3 (53).
- Fibra dietética (57).
- Inulina (50)(57)(58).
- BGOS (53) (58) y BFOS (58).
- Ginseng fermentado (53).

En este trabajo se examina también el impacto que los probióticos y prebióticos tienen sobre los sujetos de estudio que abarcan los artículos seleccionados. De acuerdo con los criterios establecidos para esta revisión bibliográfica, los estudios consultados se centran en la evaluación de dos aspectos: la ansiedad y el estrés.

### **5.4. Uso de probióticos para ansiedad en embarazadas, lactantes y recién nacidos**

Los resultados derivados del análisis de los datos recopilados indican que la administración de probióticos conduce a la reducción de los comportamientos y sintomatología vinculada a la depresión y la ansiedad en embarazadas y lactantes, así como el riesgo de padecerlos.

Respecto a los recién nacidos, los probióticos favorecen el desarrollo de su microbiota intestinal y la mejora de las digestiones, además de reducir la distensión abdominal, cólicos, estreñimiento, diarrea y duración del llanto (51).

### **5.5. Uso de probióticos y prebióticos para ansiedad y estrés en población general**

Los datos recopilados a partir de los 140 estudios incluidos en las 8 revisiones sistemáticas seleccionadas muestran que la administración de ciertas especies **probióticas** del género Lactobacillus y Bifidobacterium conducen a la reducción de los comportamientos y

sintomatología vinculada a la ansiedad (dificultad para respirar, latidos cardíacos anormales, etc), el estrés [ L. Casei Shirota (53)(54), L. Helveticus (53), B. bifidum + B. largosp. + L. Helveticus (55), Bifidobacterium longum y Bacillus coagulans (58) ] o ambos [ L. plantarum DR7 (53)(54)(57), L. plantarum P8 (54) ] evaluados a través del cuestionario DASS-42 (54)(55).

Otros elementos analizados son la mejora de los signos y síntomas de trastornos gastrointestinales, la calidad (mediante el índice de Calidad del Sueño de Pittsburg) (52) y los trastornos del sueño, perfil inflamatorio en adultos (54), etc. Todos ellos vinculados a los efectos positivos del consumo de probióticos.

Respecto a los probióticos cabe destacar la mejor efectividad de dosis altas, tratamientos de larga duración (50), número de UFC respecto al número de especies (54), etc, además de la falta de efectividad de L. rhamnosus(54), L. Casei Shirota (55), B. longum (57).

Diversos **prebióticos** administrados como GOS (53), W3 (53) y ginsen (53) producen una reducción sobre los niveles de ansiedad y estrés. Otros como inulina (57), GOS (57)(58), B-GOS, FOS y scFOS (58) no determinan resultados válidos.

A pesar de revelar efectos sobre la ansiedad y el estrés, la heterogeneidad de resultados y ensayos realizados (55) debido a la variabilidad de cepas utilizadas, duración de la intervención y muestra indefinida entre otros (53)(54), se concluye en la existencia de evidencia limitada debido a la mínima distinción respecto al grupo control (52) o a la dificultad de comparación de grupos (53).

## 6. DISCUSIÓN

El presente estudio consta de una revisión sistemática de revisiones previas, cuyo objetivo principal es describir la evidencia actual sobre la efectividad de las intervenciones basadas en prebióticos y probióticos en el manejo del estrés y la ansiedad, así como la reducción de su sintomatología y realizar recomendaciones para futuras líneas de investigación. Cabe destacar que a pesar de que la revisión actual encontró efectos fundamentalmente de mejora, estos hallazgos no son considerados como concluyentes considerarse el pequeño número de estudios elegibles incluidos en los análisis. Los indicadores psicológicos de ansiedad y estrés mostraron una buena evolución, sin embargo, los probióticos y prebióticos utilizados diferían en sus cepas, dosis, duración del tratamiento, además de la población a la que se administran.

El creciente foco de interés en el papel que desempeña la microbiota sobre la regulación cerebral (eje intestino-cerebro), además de la aparición de terapias alternativas como la administración de prebióticos y/o probióticos como tratamiento para diferentes trastornos mentales, ha producido un aumento exponencial en la publicación de estudios durante los últimos cuatro años (58).

En el artículo de revisión publicado por Basso et al. se hace referencia a la importancia del eje intestino-cerebro como un “mediador” entre el ambiente y el cerebro. De acuerdo con estos autores, las conexiones establecidas entre el intestino y el cerebro a través del dicho eje constituyen un elemento fundamental para comprender el modo en el que la microbiota intestinal puede influir en el SNC, regulando su expresión genética. Esta regulación será la que permita la aparición de los efectos positivos sobre la salud mental (53).

### **6.1. Hallazgos sobre la ansiedad y el estrés**

Como se ha comentado en apartados anteriores, los estudios seleccionados demuestran que tanto el uso de géneros probióticos (principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) como prebióticos (W3 y GOS), han logrado una mejora en la sintomatología y en los niveles de estrés y ansiedad. Estas mejoras se han medido a partir de escalas y parámetros inmunológicos y hormonales, entre otros.

El vínculo entre el eje intestino-cerebro y el papel de los prebióticos y probióticos en la regulación de la microbiota, da explicación a las conclusiones positivas obtenidas a partir de los estudios incluidos en esta revisión. Los mecanismos que permiten a los probióticos y prebióticos influir sobre la ansiedad y el estrés del huésped a través del eje son los siguientes:

#### 1) Modulación estrés y ansiedad con **probióticos**

- Modificación microbioma intestinal: se incrementa el nº de bacterias beneficiosas que generan metabolitos con efectos neuromoduladores (59).
- Síntesis neurotransmisores: Ciertas cepas probióticas pueden sintetizar neurotransmisores como el GABA y serotonina, fundamentales en la regulación del estado de ánimo (60).
- Disminución inflamación: La inflamación crónica está vinculada a la ansiedad y estrés. Estos microorganismos pueden reducir marcadores inflamatorios y fortalecer la barrera intestinal, disminuyendo así la inflamación (61).

- Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA): colaborando en la regulación de la respuesta al estrés (62).

## 2) Modulación estrés y ansiedad con **prebióticos**:

- Disminución inflamación: gracias a la fermentación y producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (63).
- Modificación microbioma intestinal: favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas, mejorando la salud intestinal y como consecuencia, la salud mental (64).
- Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA): colaborando en la regulación de la respuesta al estrés (65).

Aunque no se puede proporcionar información específica sobre la eficacia de dichos microorganismos debido a la heterogeneidad en los ensayos, se observa una mejora general de la sintomatología en ambos casos. Esto refuerza cada vez más la idea de que los prebióticos y probióticos puedan convertirse en una opción terapéutica adicional e incluso preventiva. A partir de ellos cabe la posibilidad de modificar o “manipular” la microbiota y, en consecuencia, generar un impacto positivo sobre la salud mental.

Aunque esta revisión se ha limitado a estudios en humanos, otros trabajos que emplean modelos **animales**, principalmente en ratones, han avanzado significativamente en comparación a la investigación humana, habiéndose demostrado varios hallazgos relevantes (66):

- Efectos reguladores y reducciones significativas sobre la ansiedad y el estrés mediante la administración de probióticos.
- Aumento de diversidad microbiana, reducción de cortisol y de las citoquinas proinflamatorias, así como una mejora en el comportamiento típico de ansiedad tras la administración de probióticos.

A pesar de carecer de evidencia sostenida en **humanos** debido a la falta de ensayos clínicos, muchos estudios adicionales respaldan las mismas conclusiones que esta revisión y promueven esta línea de investigación. Por ejemplo:

- Messaoudi y col. (67) , al demostrar mejoras en los niveles de ansiedad y estrés tras la suplementación probiótica de *L. helveticus* R0052 y *B. longum* R0175 durante seis semanas.
- De forma similar, Steenbergen y col. (68) observaron mejoras notables en los pacientes tras administrar una combinación probiótica durante cuatro semanas.
- Por su parte, Geurts y col. (69), encontraron una reducción de citoquinas proinflamatorias y de los niveles de cortisol tras la administración probiótica de galactooligosacáridos (GOS) durante tres semanas.

Lo que se sabe con certeza es la presencia de la disbiosis en estrés y ansiedad, lo que compromete y afecta a la microbiota intestinal y como consecuencia al equilibrio emocional. Esto sugiere que la microbiota podría ser una de las causas subyacentes de la aparición de ciertas enfermedades (70), de ahí la necesidad de investigación en este campo. Este hecho abre una vía prometedora para relacionar la modulación microbiana con la mejora de los síntomas y la prevención de ciertas enfermedades, en este caso concreto para los trastornos de estrés y ansiedad.

Pese al creciente interés en la investigación sobre el impacto de los probióticos y prebióticos en la salud mental, persisten muchos interrogantes. Es necesaria una mayor cantidad de investigación para comprender más a fondo su potencial terapéutico y obtener evidencia científica sólida sobre su efectividad.

## **6.2. Limitaciones**

En la revisión hemos encontrado una serie de limitaciones. En primer lugar, la cantidad de información disponible sobre el tema de la revisión. Hay mucha información acerca los probióticos en relación con la ansiedad y el estrés, pero el número de estudios que abordan la relación entre ambos con los prebióticos es reducido. En los estudios que abarcan los artículos seleccionados, se utilizan muestras pequeñas/medias con una alta variabilidad, resulta en conclusiones con baja potencia estadística, que no permiten obtener resultados significativos a pesar de ser beneficiosos.

La mayoría de los trabajos no tenían un seguimiento a largo plazo, derivando en resultados poco concluyentes. Estudios de mayor duración permitirían comprender mejor la relación causal entre los prebióticos y probióticos y los trastornos mentales, evaluando así los diferentes cambios en los síntomas de ansiedad y estrés.

Por último, los grupos y variables estudiadas son distintas entre los estudios, lo que dificulta la comparación y la obtención de conclusiones fácilmente generalizables, aunque los resultados de todos estos estudios se encuentran en la misma línea

## **6.3. Futuras líneas de investigación**

Como se ha citado anteriormente, esta revisión puede servir como punto de partida en futuras investigaciones relacionadas con la microbiología y la salud mental. Se debe continuar en prometedoras líneas de trabajo para conseguir:

- 1) Realizar revisiones sistemáticas en la que se incluya un número superior de estudios y trabajos de metaanálisis con una unificación de criterios y muestra, lo que permitirá obtener resultados realmente significativos.
- 2) Determinar la dosis y duración óptima del tratamiento con prebióticos y probióticos para obtener los beneficios de forma duradera.
- 3) La investigación de otros factores además de la suplementación, como son los factores ambientales, el estilo de vida o la dieta. La exposición a sustancias tóxicas puede interactuar con la microbiota y contribuir al desarrollo de ansiedad o estrés.
- 4) Realizar estudios donde comprueben la eficacia simultánea del tratamiento farmacológico junto con el tratamiento dietético con probióticos y prebióticos

## 7. CONCLUSIONES

La incorporación de nuevas alternativas para la modulación de la microbiota como modalidad terapéutica, en este caso la administración de probióticos y prebióticos, permite un nuevo enfoque en la investigación científica en la búsqueda de nuevos tratamientos para enfermedades y el desarrollo de intervenciones basadas en la nutrición para los trastornos de ansiedad y estrés.

Una vez revisada toda la bibliografía, hasta la fecha las intervenciones con probióticos y prebióticos han mostrado efectos beneficiosos tras la administración de los microorganismos mencionados, además de su contribución a la mejora de los niveles y sintomatología tanto de ansiedad como de estrés. Sin embargo, la literatura aún es muy pobre en este aspecto, lo que dificulta la extracción de datos realmente concluyentes o significativos.

A pesar de ello, el análisis conjunto de los ocho artículos demuestra que todos los estudios incluidos la revisión demostraron algún beneficio de la administración de microorganismos sobre la salud mental. Estos hallazgos son consistentes y prometedores en su uso futuro sobre trastornos mentales. Además, no se encontraron efectos adverso graves directamente asociado con la suplementación en los estudios incluidos. Por el contrario, los medicamentos a pesar de su efectividad conllevan el riesgo de provocar enfermedades, reacciones adversas o complicaciones para la salud. Lo que supone un punto a favor para continuar la investigación de probióticos y prebióticos como opción terapéutica segura y eficaz.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Oliveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp*. 2007 May;22(SUPPL. 2):26–34.
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug 10;11(8):506–14.
3. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. *Molecules*. 2021 Oct 8;26(19):6076.
4. Corrales Benedetti D, Arias Palacios J. Los probióticos y su uso en el tratamiento de enfermedades. *Revista Ciencias Biomédicas* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2024 Apr 16];9(1):54–66. Available from: <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/3043>
5. Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG. Actualización en probióticos, prebióticos y simbióticos para el médico de familia (I). *Medicina General y de Familia*. 2020 Oct 20;9(5):243–51.
6. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Apr 24];63(9):482–94. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-actualizacion-probioticos-prebioticos-simbioticos-nutricion-S1575092216301139>
7. Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42 Suppl 3 Pt 2.
8. Ellen M. 2008 Annual Report International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. [cited 2024 May 1]; Available from: [www.isapp.net](http://www.isapp.net)
9. Guarner F, Requena Rolanía T, Marcos Sánchez A. Consensus statements from the Workshop “Probiotics and Health: Scientific Evidence.” *Nutr Hosp*. 2010;25:700–4.
10. Granato D, Barba FJ, Bursać Kovačević D, Lorenzo JM, Cruz AG, Putnik P. Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020 Mar 25;11(1):93–118.
11. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/subdetalle/probiotico\\_s.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/probiotico_s.htm)
12. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011 Apr;(200):1–645.
13. Romeo A BCMMCJMBGSS almarza JNC. Efficacy of a 7-strain synbiotic mixture in combination with oral antibiotic treatment in preventing antibiotic-associated diarrhea

- (AAD): prodeggio study. Turkish journal of gastroenterology . 2019 Dec 31;30(12):30-(null).
14. Ma Y, Yang JY, Peng X, Xiao KY, Xu Q, Wang C. Which probiotic has the best effect on preventing <sc> Clostridium difficile </sc> -associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. J Dig Dis. 2020 Feb 16;21(2):69–80.
  15. Garzon Mora N, Jaramillo AP. Effectiveness of Probiotics in Patients With Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024 Jan 10;
  16. Wang X, Zhou C, Zhang S, Ma Y, Xiao W, Guo Y. Additive efficacy and safety of probiotics in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2024;
  17. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. Expert Opin Drug Saf. 2014 Feb 3;13(2):227–39.
  18. Carvour ML, Wilder SL, Ryan KL, Walraven C, Qeadan F, Brett M, et al. Predictors of Clostridium difficile infection and predictive impact of probiotic use in a diverse hospital-wide cohort. Am J Infect Control. 2019 Jan;47(1):2–8.
  19. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. Acta Paediatr. 2018 Jun 16;107(6):927–37.
  20. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. Journal of Nutrition. 1995;125(6):1401–12.
  21. Castañeda Guillot CD. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión. 2017 Dec 28;2(4, Dic):156–60.
  22. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JPE. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. American Journal of Clinical Nutrition. 2011 Jan 1;93(1):62–72.
  23. Qin YQ, Wang LY, Yang XY, Xu YJ, Fan G, Fan YG, et al. Inulin: properties and health benefits. Food Funct. 2023;14(7):2948–68.
  24. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates.
  25. Delgado EC, De la Cera. D. X., Lara. M. F., Arias RM. Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. Revista Cúpula. 2021;35(1):23–36.
  26. Torrades S. Estrés y burn out. Definición y prevención. Offarm [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Apr 24];26(10):104–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-estres-burn-out-definicion-prevencion-13112896>
  27. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. ENDOCRINOLOGY OF THE STRESS RESPONSE. Annu Rev Physiol. 2005 Mar 17;67(1):259–84.
  28. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol. 2009 Jul 2;5(7):374–81.



29. Chellappa SL, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2022;61:101583. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079221001684>
30. Dean E. Anxiety. *Nursing Standard*. 2016 Jul 13;30(46):15–15.
31. Camargo L, Herrera-Pino J, Shelach S, Soto-Añari M, Porto MF, Alonso M, et al. Escala de ansiedad generalizada GAD-7 en profesionales médicos colombianos durante pandemia de COVID-19: validez de constructo y confiabilidad. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2023 Jul;52(3):245–50.
32. Tyrer P. Why health anxiety needs to be recognised in hospital practice. *Clinical Medicine*. 2020 May;20(3):339–42.
33. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 Aug 24;20(8):63.
34. American Psychiatric Association. [cited 2024 May 1]; Available from: [www.appi.org](http://www.appi.org)
35. Franco Justo C. Reducción de los niveles de estrés y ansiedad en médicos de Atención Primaria mediante la aplicación de un programa de entrenamiento en conciencia plena (mindfulness). *Aten Primaria*. 2010 Nov;42(11):564–70.
36. Zhang Q, Zhao H, Zheng Y. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on symptom variables and health-related quality of life in breast cancer patients—a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2019 Mar 28;27(3):771–81.
37. Scarella TM, Boland RJ, Barsky AJ. Illness Anxiety Disorder: Psychopathology, Epidemiology, Clinical Characteristics, and Treatment. *Psychosom Med*. 2019 Jun;81(5):398–407.
38. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun 30;19(2):93–107.
39. Kar SK, Sarkar S. Neuro-stimulation Techniques for the Management of Anxiety Disorders: An Update. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016 Nov 30;14(4):330–7.
40. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *The Lancet*. 2016 Dec;388(10063):3048–59.
41. Goetter EM, Frumkin MR, Palitz SA, Swee MB, Baker AW, Bui E, et al. Barriers to mental health treatment among individuals with social anxiety disorder and generalized anxiety disorder. *Psychol Serv*. 2020 Feb;17(1):5–12.
42. Estrategias en la retirada de benzodiazepinas: otras alternativas; de VVAA - Primera Vocal [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://primeravocal.org/estrategias-en-la-retirada-de-benzodiazepinas-otras-alternativas-de-vvaa/>
43. Vallejo-Feria R, Gómez-Salgado J, Romero Ruiz A, Romero-Serrano R, Cruz-Salgado Ó, Guillén-Gestoso C, et al. Impact of covid-19 on stress, anxiety and depression in people with Obsessive-Compulsive Disorder: a systematic review. *Rev Esp Salud Publica*. 2023 Sep 13;97.

44. Espinosa MC, Orozco LA, Ybarra JL. Síntomas de ansiedad, depresión y factores psicosociales en hombres que solicitan atención de salud en el primer nivel. *Salud mental*. 2015 May 15;38(3):201–8.
45. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Rev Gastroenterol Peru*. 2022 Apr 1;42(2):106–16.
46. Baldó D. *Microbiota intestinal: clave de la salud mental*. 2021.
47. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017 Jun 1;474(11):1823–36.
48. Liu Q, Yu Z, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microb Cell Fact*. 2020 Dec 5;19(1):23.
49. Evidence Analysis Manual: Steps in the Academy Evidence Analysis Process Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library®. 2016 [cited 2024 May 1]; Available from: [www.eatrightpro.org](http://www.eatrightpro.org)
50. Zhao Z, Xiao G, Xia J, Guo H, Yang X, Jiang Q, et al. Effectiveness of probiotic/prebiotic/synbiotic treatments on anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. 2023;343:9–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032723011540>
51. Halemani K, Shetty AP, Thimmappa L, Issac A, Dhiraaj S, Radha K, et al. Impact of probiotic on anxiety and depression symptoms in pregnant and lactating women and microbiota of infants: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023 May 12;13:04038.
52. Jun J, Kasumova A, Tussing T, Mackos A, Justice S, McDaniel J. Probiotic supplements and stress-related occupational health outcomes: A scoping review. *J Occup Health*. 2023 Jan 4;65(1).
53. Basso M, Johnstone N, Knytl P, Nauta A, Groeneveld A, Cohen Kadosh K. A Systematic Review of Psychobiotic Interventions in Children and Adolescents to Enhance Cognitive Functioning and Emotional Behavior. *Nutrients*. 2022 Jan 30;14(3):614.
54. Minayo M de S, Miranda I, Telhado RS. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? *Cien Saude Colet* [Internet]. 2021 Sep 27 [cited 2024 May 1];26(9):4087–99. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-9136-3493>
55. Vitellio P, Chira A, De Angelis M, Dumitrascu DL, Portincasa P. Probiotics in Psychosocial Stress and Anxiety. A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2024 May 1];29(1):77–83. Available from: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/352>
56. Peñafiel MBP, Pinos KMN. Eje intestino-cerebro y su impacto en el estrés. *RECIAMUC* [Internet]. 2023 Jun 12 [cited 2024 May 2];7(2):576–84. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1144/1814>
57. Cooke MB, Catchlove S, Tooley KL. Examining the Influence of the Human Gut Microbiota on Cognition and Stress: A Systematic Review of the Literature. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(21). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/21/4623>

58. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jul;102:13–23.
59. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation ( *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2011 Mar 14;105(5):755–64.
60. Bravo JA, Forsythe P, Chew M V., Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. 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*. 2011 Sep 20;108(38):16050–5.
61. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Dec 20;16(1):14.
62. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014 Apr 30;26(4):510–20.
63. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11.
64. Cirici M, LR, LF, MAI, PFJ, RMP, RP, RCA, SML, & CA. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects [Prebiotics: concept, properties and beneficial effects]. . *Nutr Hosp*. 2015 Feb;31:99–118.
65. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PWJ. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 May 3;232(10):1793–801.
66. Cepeda-Vidal V, Mondragón-Portocarrero A, Lamas A, Miranda J, Cepeda A. Empleo de prebióticos y probióticos en el manejo de la ansiedad. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2019 Jun 28;11:30–40.
67. Messaoudi S, Madi A, Prévost H, Feuilloley M, Manai M, Dousset X, et al. In vitro evaluation of the probiotic potential of *Lactobacillus salivarius* SMXD51. *Anaerobe* [Internet]. 2012;18(6):584–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107599641200145X>
68. 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* [Internet]. 2015;48:258–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159115000884>
69. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes* [Internet]. 2014;5(1):3–18. Available from: [https://brill.com/view/journals/bm/5/1/article-p3\\_2.xml](https://brill.com/view/journals/bm/5/1/article-p3_2.xml)
70. Gómez-Eguílaz M RTJPLBJ. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*. 2019;68:111.

## 9. ANEXOS

### Anexo 1:

## Quality Criteria Checklist: Review Article

### Symbols Used

- + **Positive:** Indicates that the report has clearly addressed issues of inclusion/exclusion, bias, generalizability data collection and analysis.
- **Negative:** Indicates that these issues have not been adequately addressed.
- ∅ **Neutral:** Indicates that the report is neither exceptionally strong nor exceptionally weak.

### Quality Criteria Checklist: Review Articles

RELEVANCE QUESTIONS					
1.	Will the answer if true, have a direct bearing on the health of patients?	Yes	No	Unclear	N/A
2.	Is the outcome or topic something that patients/clients/population groups would care about?	Yes	No	Unclear	N/A
3.	Is the problem addressed in the review one that is relevant to dietetics practice?	Yes	No	Unclear	N/A
4.	Will the information, if true, require a change in practice?	Yes	No	Unclear	N/A
<i>If the answers to all of the above relevance questions are "Yes," the report is eligible for designation with a plus (+) on the Evidence Quality Worksheet, depending on answers to the following validity questions.</i>					
VALIDITY QUESTIONS					
1.	Was the question for the review clearly focused and appropriate?	Yes	No	Unclear	N/A
2.	Was the search strategy used to locate relevant studies comprehensive? Were the databases searched and the search terms used described?	Yes	No	Unclear	N/A
3.	Were explicit methods used to select studies to include in the review? Were inclusion/exclusion criteria specified and appropriate? Were selection methods unbiased?	Yes	No	Unclear	N/A
4.	Was there an appraisal of the quality and validity of studies included in the review? Were appraisal methods specified, appropriate, and reproducible?	Yes	No	Unclear	N/A
5.	Were specific treatments/interventions/exposures described? Were treatments similar enough to be combined?	Yes	No	Unclear	N/A
6.	Was the outcome of interest clearly indicated? Were other potential harms and benefits considered?	Yes	No	Unclear	N/A
7.	Were processes for data abstraction, synthesis, and analysis described? Were they applied consistently across studies and groups? Was there appropriate use of qualitative and/or quantitative synthesis? Was variation in findings among studies analyzed? Were heterogeneity issues considered? If data from studies were aggregated for meta-analysis, was the procedure described?	Yes	No	Unclear	N/A
8.	Are the results clearly presented in narrative and/or quantitative terms? If summary statistics are used, are levels of significance and/or confidence intervals included?	Yes	No	Unclear	N/A
9.	Are conclusions supported by results with biases and limitations taken into consideration? Are limitations of the review identified and discussed?	Yes	No	Unclear	N/A
10.	Was bias due to the review's funding or sponsorship unlikely?	Yes	No	Unclear	N/A
<b>MINUS/NEGATIVE (-)</b>					
<i>If most (six or more) of the answers to the above validity questions are "No," the review should be designated with a minus (-) symbol on the Evidence Quality Worksheet.</i>					
<b>NEUTRAL (∅)</b>					
<i>If the answer to any of the first four validity questions (1-4) is "No," but other criteria indicate strengths, the review should be designated with a neutral (∅) symbol on the Evidence Worksheet.</i>					
<b>PLUS/POSITIVE (+)</b>					
<i>If most of the answers to the above validity questions are "Yes" (must include criteria 1, 2, 3, and 4), the report should be designated with a plus symbol (+) on the Evidence Worksheet.</i>					

**Anexo 2:**

AUTOR Y AÑO	CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
<p><b>Zhao et al., 2023</b>  (50)</p>	<p>ECA publicados en revistas inglesas o chinas revisadas por pares que exploran los efectos de las intervenciones (pro/pre/simbióticos) sobre <u>los síntomas</u> de ansiedad</p> <p>Estudios con mismas condiciones entre el grupo de intervención y el placebo, los dos grupos recibieron tratamientos con los mismos sabores, exteriores, formas y olores</p> <p>Estudios donde la ansiedad se evaluó por separado mediante una escala de ansiedad sin aplicar restricciones</p> <p>Estudios que informaron datos continuos o calculables relacionados con las puntuaciones de ansiedad previas y posteriores a la intervención.</p>	<p>Estudios con muestras superpuestas o repetitivas (en este caso, solo se incluyó el estudio más grande)</p> <p>Estudios cuyas puntuaciones de la escala de ansiedad al inicio o al final de la intervención no se proporcionaron, o cuyos resultados no pudieron calcularse con base en la información proporcionada</p> <p>Estudio con sujetos menores de 18 años o mujeres en etapa perinatal.</p>
<p><b>Halemani et al., 2023</b> (51)</p>	<p>ECA publicados en inglés</p> <p>Probióticos como intervención principal</p> <p>Fecha: enero 2012 - octubre 2022</p> <p>Resultados primarios: la ansiedad y depresión de mujeres embarazadas y lactantes, así como la microbiota neonatal</p>	<p>Probióticos combinados con otros suplementos</p> <p>Artículos duplicados</p> <p>Depresión y ansiedad no evaluados</p> <p>Diferencia en el resultado primario</p>
<p><b>Jun et al., 2023</b>  (52)</p>	<p>Ensayos controlados aleatorios</p> <p>Intervención de suplementación con probióticos orales sobre trabajadores</p> <p>Fecha: noviembre 2021-enero 2022</p>	<p>Población de estudio: animales, niños o embarazadas</p> <p>Literatura gris</p> <p>Otros artículos de revisión</p>

	<p>Muestra de personas en entornos ocupacionales</p> <p>Información sobre medidas de estrés</p> <p>Indicadores/resultados de salud y revisados por pares</p> <p>Idiomas = inglés</p>	
<p><b>Basso et al., 2022</b> (53)</p>	<p>Edad de 6 a 25 años</p> <p>Muestras clínicas y sanas</p> <p>Medidas mínimas obtenidas antes y después de la intervención</p> <p>Intervención con pro o prebióticos</p> <p>Ansiedad o cognición medidas como resultados primarios o secundarios con indicadores de estrés cuando están presentes</p> <p>Empleo de instrumentos de medición validados</p> <p>Datos publicados y revisados por pares</p> <p>Cualquier fecha de publicación</p>	<p>Combinación de probióticos y prebióticos para evitar cualquier confusión debido a posible interacción</p> <p>Datos/publicaciones duplicados</p> <p>Datos no publicados para garantizar una buena calidad de la investigación.</p>
<p><b>Minayo et al., 2021</b> (54)</p>	<p>Fecha: enero 2015 - 31 de marzo de 2020</p> <p>Ensayos en humanos</p> <p>Idiomas: inglés, español y portugués</p> <p>Estudios dobles y triples, aleatorios y controlados por placebo realizados en humanos (edad media 16/65)</p> <p>Análisis efectos de suplemento probiótico sobre depresión, ansiedad, niveles cognitivos, estrés o estado de humor.</p>	<p>Estudios en animales, en niños (<math>\leq 16</math> años) o en adultos mayores (<math>&gt; 65</math> años) o gestantes</p> <p>Adultos no saludables (excepto los que presentan depresión, ansiedad o estrés)</p> <p>Estudios longitudinales</p> <p>Ausencia de escala de medición para ansiedad y depresión</p>

<p><b>Vitellio et al., 2020</b> (55)</p>	<p>Fecha: enero 1991 - noviembre 2019</p> <p>Idiomas: inglés</p> <p>Estudios doble ciego, prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo</p>	<p>Estudios en animales</p> <p>Estudios de investigación que se ocupan únicamente de la depresión</p> <p>Estudios en niños (<math>\leq 16</math> años), adultos mayores (<math>65 \geq</math> años) o mujeres embarazadas</p> <p>Probióticos que no viven en el momento de la administración</p> <p>Ensayos triple ciego, de un solo brazo y abiertos</p> <p>Ausencia de escala para medir la ansiedad y el estrés</p> <p>Estudios con resultados inconsistentes o nulos</p>
<p><b>Cooke et al., 2022</b> (57)</p>	<p>Investigación en humanos</p> <p>Revisión sistemática de la literatura</p> <p>Fecha: durante o después de 2017 (octubre 2018 - agosto 2021)</p>	<p>Publicación antes de 2017</p> <p>No relevante / inapropiado</p> <p>Artículo duplicado</p> <p>No se hable inglés</p> <p>Imposibilidad obtención de fuente</p> <p>Investigación con animales</p> <p>Publicaciones narrativas (reseñas, libros y literatura gris)</p> <p>Investigación en humanos</p> <p>Términos: "AD, Alzheimer, Parkinson, encefalitis hepática, ancianos, autismo"</p>