



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Eficacia de los probióticos en tratamiento de ansiedad y estrés

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2024

Autor: Martina Mikhail Banoud

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Ansiedad.....	5
1.2 Estrés.....	7
1.3 Tratamiento farmacológico	8
1.3.1 Tratamiento de la ansiedad	8
1.3.2 Tratamiento del estrés.....	11
1.4 Administración de probióticos.....	12
2. OBJETIVO	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1 Diseño	14
3.2 Fuente de obtención de datos	14
3.3 Tratamiento de la información	14
3.4 Selección final de los artículos	16
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIÓN	33
7. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la eficacia de la suplementación de probióticos en los trastornos de ansiedad generalizada y estrés agudo frente a grupos placebo, con el fin de considerar si los probióticos podrían suponer una alternativa en el tratamiento de dichas patologías.

METODOLOGÍA: Para esta revisión se ha consultado la base de datos relacionada con las ciencias de la salud MEDLINE (vía PubMed), además de diversas guías clínicas de tratamiento farmacológico actual de los trastornos de ansiedad y estrés. Aplicamos como filtros “ensayos clínicos” y “estudios observacionales”, “adultos” y “humanos”.

RESULTADOS: Se obtuvieron un total de 168 artículos, de los cuales seleccionamos finalmente 11 artículos para completar la revisión.

CONCLUSIONES: En los artículos seleccionados se comprobó la eficacia de la administración de diversos tipos de probióticos como tratamiento en casos de población sometida a situaciones de estrés o generadoras de ansiedad. Sin embargo, también se consideró el “efecto techo”, consistente en el uso de probióticos como herramienta para personas sometidas a altos niveles de angustia, ya que en algunos casos no se observaron cambios significativos respecto a los grupos control.

PALABRAS CLAVE: Eficacia, Probióticos, Ansiedad, Estrés.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Compare the effectiveness of probiotic supplementation in generalized anxiety and acute stress disorders versus placebo groups, in order to consider whether probiotics could be an alternative in the treatment of these pathologies.

METHODOLOGY: For this review, the health sciences-related database MEDLINE (via PubMed) was consulted, as well as various clinical guidelines for current pharmacological treatment of anxiety and stress disorders. We applied “clinical trials” and “observational studies”, “adults” and “humans” as filters.

RESULTS: A total of 168 articles were obtained, of which we finally selected 11 articles to complete the review.

CONCLUSIONS: In the selected articles, the effectiveness of the administration of various types of probiotics as treatment in cases of population subjected to stressful or anxiety-generating situations was verified. However, the “ceiling effect” was also considered, consisting of the use of probiotics as a tool for people subjected to high levels of distress, since in some cases no significant changes were observed with respect to the control groups.

KEYWORDS: Efficacy, Probiotics, Anxiety, Stress.

1. INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal consiste en un conjunto de microorganismos en los que incluimos bacterias, virus, protozoos y hongos, y podemos definirlo como la totalidad de esos microbios y sus componentes genómicos.

Muchos estudios afirman que el microbiota intestinal humano está íntimamente relacionado con la salud mental a través de una serie de interacciones bidireccionales dentro del eje cerebro-intestino-microbioma (BGM). Los probióticos contienen una variedad de dichos microbios y son capaces de ejercer diferentes efectos sobre diversas afecciones psiquiátricas, como la ansiedad y el estrés.

1.1 Ansiedad

La ansiedad, tal y como la conocemos, consiste en una respuesta emocional o un patrón de estas, que recoge varios aspectos cognitivos negativos, en los que el organismo adquiere una respuesta consistente en tensión y/o aprensión, lo que desencadena la activación de nuestro sistema nervioso autónomo.

Dicha respuesta de ansiedad puede ser generada, bien por estímulos externos (situaciones en las que el cuerpo se ve afectado o el entorno que nos rodea es difícil de asimilar) como por estímulos internos en los cuales la propia persona adopta una respuesta defensiva ante ciertas imágenes, pensamientos..., que percibimos como peligrosos o amenazantes. Estos estímulos capaces de desencadenar la respuesta final que conocemos como “ansiedad” suelen ser muy variables entre unas personas y otras, ya que dependen en cierta medida de las características de cada uno. ⁽¹⁾

Existen varios tipos de trastornos de ansiedad, como, por ejemplo:

- **Trastorno de ansiedad generalizada:** Es la forma de ansiedad más común que existe y en la que nos centraremos en esta revisión, ya que en este caso la preocupación principal suele ser debida a aspectos vitales, como la salud, el dinero, el trabajo o la familia. Sin embargo, estas preocupaciones son excesivas y suelen perdurar de manera diaria hasta casi 6 meses.

- **Trastorno de pánico:** Este trastorno se caracteriza porque las personas que lo padecen sufren de ataques de pánico repentinos y repetidos, a pesar de que no hay una causa objetiva que explique el miedo. Los ataques se producen de manera rápida y tienen una duración de algunos minutos.
- **Fobias:** Al igual que en el caso anterior, en estas personas hay presente un peligro que puede no ser real, pero que les produce algún tipo de fobia (miedo intenso). Por ejemplo, fobias a algunos insectos e incluso a ciertos alimentos o situaciones, tales como socializar o los ambientes muy concurridos. ⁽²⁾

Los signos y síntomas más comunes que podemos encontrar en casos de ansiedad son: ⁽³⁾

- Sentirse nervioso, emocionado o al límite.
- Sensación de peligro inminente, pánico o desastre.
- Aumento del ritmo cardíaco.
- Dificultad para respirar (hiperventilación)
- Sudoración
- Temblor
- Sentirse débil o cansado
- Incapacidad para concentrarse o pensar en otra cosa que no sean las preocupaciones o peligros actuales
- Insomnio
- Problemas gastrointestinales, como hinchazón y dolor abdominal o gases.
- Dificultad para controlar las preocupaciones.
- Necesidad de evitar situaciones que conllevan ansiedad.

Actualmente, podemos afirmar que la ansiedad es el problema de salud mental más común, afectando al 88,4‰ de las mujeres y al 45,2‰ de los hombres. Si añadimos los signos y síntomas relacionados con la ansiedad, las cifras ascienden a 138 y 70‰, respectivamente. Se trata de un problema recurrente y constante en todas las edades adultas, con tasas de entre el 82 y el 122‰ en mujeres y el 46 y 63‰ en hombres de 25 a 80 años.

Los casos nuevos anuales son alrededor del 19,9‰ en mujeres y 10,4‰ en hombres. ⁽⁴⁾

1.2 Estrés

Podríamos definir el estrés como un mecanismo que se activa cuando una persona se ve rodeada de una serie de situaciones que superan sus recursos o escapan de su control y, como consecuencia, se sienten abrumadas al tratar de satisfacer las demandas necesarias para superarlas. Todo esto da lugar a una sobrecarga tanto personal como mental y física.

Para los afectados, el estrés puede tener un efecto estimulante ante circunstancias importantes, como por ejemplo en la pérdida de un ser querido, la ruina económica o una boda.

Según la Sociedad Española para el Estudio del Estrés y la Ansiedad (SEAS) existen 3 fases cuando una persona es sometida a un estímulo nuevo: en la primera fase de activación o preparación de la persona ante el estímulo es cuando se manifiesta el estrés, seguido de un periodo de mantenimiento de un estado de alta actividad, y finalmente, cuando se supera o controla la situación, hay una fase de agotamiento en la que la alta actividad desciende notoriamente.

Para poder adaptarnos a las demandas o necesidad activamos dichos procesos de estrés, que nos permiten adaptarnos y expresarnos a través de respuestas (como pensar más rápido, adoptar conductas más enérgicas y aumentar la eficiencia con el fin de superar con éxito determinadas situaciones).

El estrés no siempre se manifiesta de manera negativa, a veces puede ser positivo, potenciando la autoestima y mejorando el rendimiento, o superando retos y objetivos marcados.

Sin embargo, se vuelve negativo o perjudicial cuando esta energía o los recursos consumidos no se reciclan, desencadenando un desgaste grave en el cuerpo. Un ejemplo muy claro y común de estrés es aquel generado entre los estudiantes cuando comienza la época de exámenes, tienden a dormir menos de lo que el cuerpo necesita y acaban experimentando cambios, como el envejecimiento celular, entre otros.

El estrés puede causar un amplio abanico de síntomas, tanto a nivel físico, como psicológico o emocional. A menudo, los pacientes no asocian dichos síntomas con el estrés, siendo los más frecuentes:

- Migrañas o dolores de cabeza: es el síntoma más común.
- Incapacidad de retener información o mala memoria
- Problemas gastrointestinales.
- Sensación de cansancio o falta de concentración.
- Cambios de comportamiento
- Variación del peso (que a su vez puede derivar en problemas de autoestima)
- Incapacidad de conciliar el sueño o sueño excesivo.
- Deterioro y envejecimiento a nivel celular. ⁽⁵⁾

1.3 Tratamiento farmacológico

1.3.1 Tratamiento de la ansiedad

El tratamiento de la ansiedad generalizada (TAG) y del trastorno del pánico en atención primaria tiene como objetivo aliviar los síntomas, prevenir futuras secuelas, brindar apoyo y/o asesoramiento para abordar problemas psicosociales, logrando al mismo tiempo una rentabilidad en términos de coste-beneficio. Se debe proporcionar un enfoque integral del tratamiento, considerando no solo medidas biológicas y farmacológicas, sino también medidas psicosociales.

En primer lugar, ofrecemos tratamiento psicológico, de la mano de un profesional. La psicoterapia es un proceso en el que un especialista (psicólogo o psiquiatra) y una persona afectada por un problema de salud mental (paciente) se comunican interpersonalmente para realizar cambios que tengan como fin mejorar la salud mental de la otra persona, con el objetivo de eliminar o solucionar los problemas existentes. Esta alternativa alivia los síntomas, reduce o cambia los patrones de comportamiento y promueve el crecimiento y desarrollo positivo de la personalidad. Dentro de la psicoterapia se puede encontrar la

terapia cognitivo conductual; psicoterapias de origen psicodinámico y otros métodos, como la terapia familiar breve (TFB) o el *counselling* (consejo asistido).

En segundo lugar, existe el tratamiento farmacológico, que persigue los mismos objetivos que las demás técnicas, y todo ello con la mejor tolerabilidad hacia la medicación.⁽⁶⁾

Unas de las alternativas más comunes de farmacoterapia son las siguientes:

- Antidepresivos: Algunos de los medicamentos más relevantes de este grupo son la imipramina, paroxetina o trazodona. En el caso del tratamiento agudo de la TAG existe una eficacia comparable entre los antidepresivos y el grupo de las benzodiacepinas. Al realizar la revisión de la eficacia de fármacos como la imipramina, venlafaxina o paroxetina frente al placebo y su grado de aceptación en los pacientes, se observó que existía mayor respuesta al tratamiento a corto plazo con antidepresivos que en el grupo placebo, sin contar con diferencias mayores respecto al abandono entre ambos, aunque los efectos secundarios sean más frecuentes en los grupos tratados con antidepresivos que en el grupo placebo.

Por otro lado, al comparar los antidepresivos tricíclicos con la nueva generación de antidepresivos, los resultados en cuanto a eficacia y tolerabilidad fueron similares tanto para la paroxetina como para la imipramina. Aunque generalmente la venlafaxina y la paroxetina suelen asociarse con un mejor perfil de aceptación, no se hallaron diferencias con la imipramina en términos de abandonos, lo que podría ser el indicador más relevante del grado de aceptación.⁽⁶⁾

- Benzodiacepinas (BZD): Estos fármacos tienen varias funciones, entre las que destaca su acción depresora del sistema nervioso, promoviendo la relajación física y mental (gracias a su mecanismo gabaérbico). Su eficacia las incluye

en el grupo de fármacos con mayor efectividad en el tratamiento de los TAG (como es el caso del alprazolam, diazepam, lorazepam o bromazepam).

A pesar de que las benzodiacepinas producen un alivio inicial rápido de los síntomas de ansiedad, suelen ser más efectivos en el caso de los síntomas somáticos, y en menor medida de los psíquicos (preocupación), que son los que realmente definen el TAG. ⁽⁶⁾

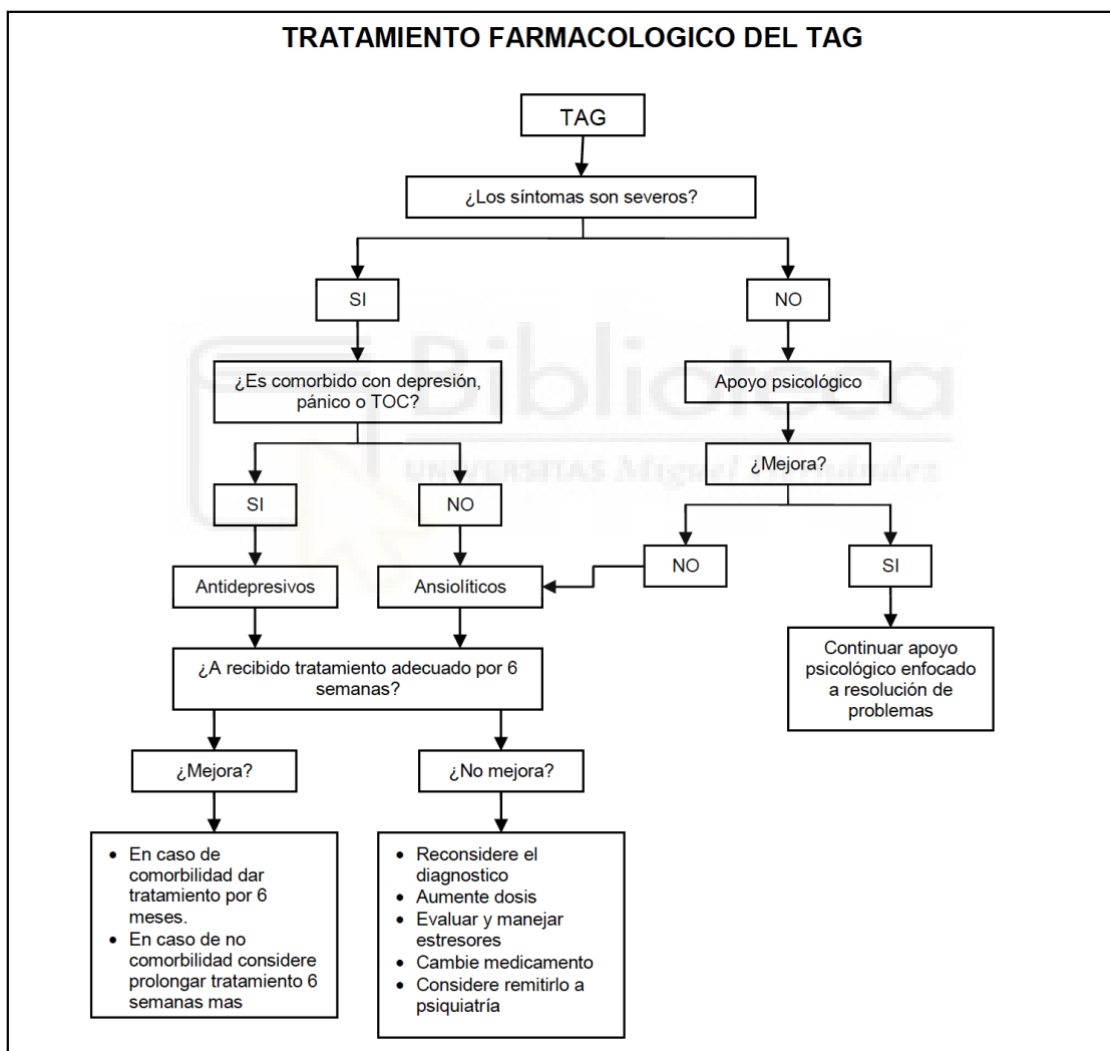


Diagrama 1. Tratamiento farmacológico del TAG

1.3.2 Tratamiento del estrés agudo

El TEA se caracteriza por incluir síntomas graves de ansiedad, de síntomas disociativos (temblores, sentimientos de irrealidad), irritabilidad, soledad, dificultad para dormir y “embotamiento” relacionados con ciertos eventos traumáticos. Los síntomas varían y su duración se comprende entre 2 a 4 semanas.⁽⁷⁾ Existen 2 alternativas de tratamiento.

- Tratamiento no farmacológico: Es el tratamiento más importante, teniendo como objetivo detener el proceso agudo para que el paciente pueda ordenar sus pensamientos, se establezca su estado de ánimo, pueda manejar los síntomas depresivos y prevenir más problemas mentales. El manejo abarca unos primeros auxilios psicológicos, apoyo o *debriefing* (en casos más avanzados).
- Tratamiento farmacológico: Suele ser parecido al tratamiento farmacológico del TAG debido a la similitud de los síntomas. Optamos por el uso de benzodiazepinas de vida media corta para manejar el insomnio y la sensación de ansiedad.

Otra opción que puede resultar útil son los betabloqueantes, aunque se utilizan con menos frecuencia.

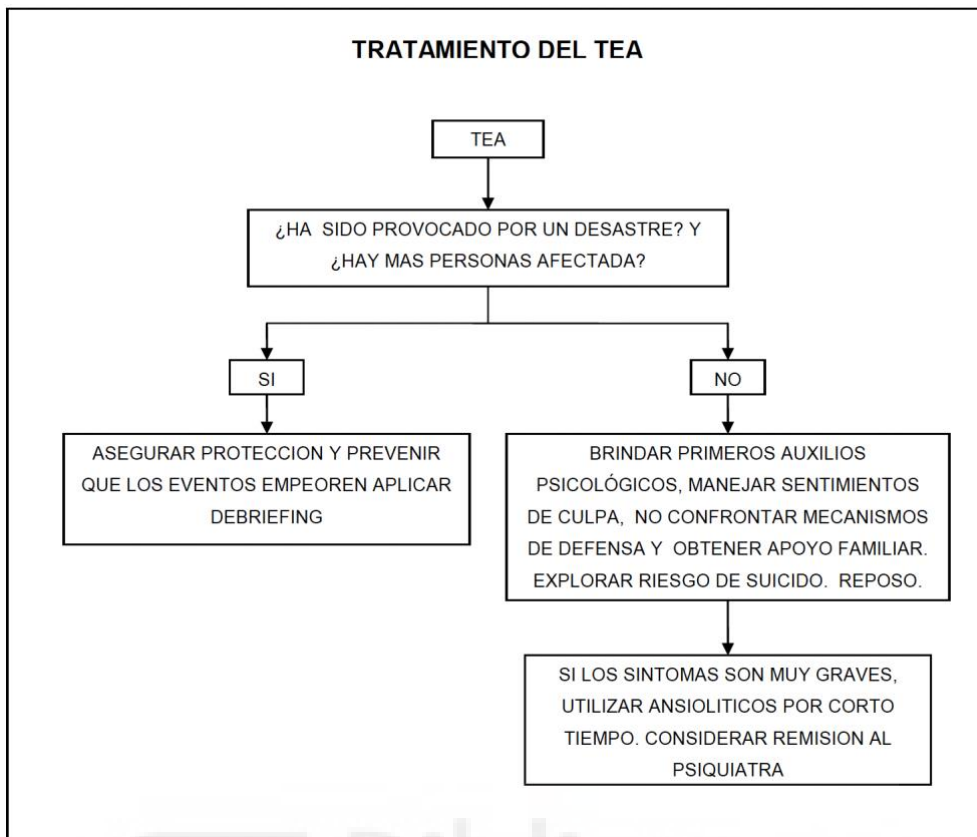


Diagrama 2. Tratamiento del TEA

1.4 Administración de probióticos

A pesar de la existencia de los tratamientos mencionados anteriormente, se ha planteado otra alternativa de tratamiento, que consiste en la administración de probióticos como tratamiento en casos de estrés y/o ansiedad aplicado a diversos grupos de población diferentes.

2. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo consiste en revisar y analizar la literatura científica, con el fin de realizar una revisión sistemática de la eficacia del consumo de probióticos en pacientes con ansiedad o estrés.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se trata de un estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recopilados mediante una revisión bibliográfica sistemática.

Población: Para esta revisión bibliográfica se tomó como población a pacientes con ansiedad o que padecen estrés agudo o generado por situaciones rutinarias.

Intervención: Se estudia la eficacia clínica del uso de probióticos como tratamiento en situaciones de estrés o ansiedad.

Resultados: Valorar y verificar las posibles ventajas del uso y eficacia clínica de probióticos en estas situaciones.

3.2. Fuente de obtención de datos

Para la elaboración y obtención de datos de esta revisión bibliográfica se han consultado las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed).

3.3. Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine.

Se consideró adecuado el uso de los Términos “Anxiety”, “Stress”, “Probiotics” y “Efficacy”, tanto como Descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen.

Tabla 1. Tabla de descriptores

Tabla de descriptores	
Término	Descriptor DeCS
Ansiedad	Anxiety
Estrés	Stress
Probióticos	Probiotics
Eficacia, eficacia clínica	Efficacy, Clinical Efficacy

La ecuación de búsqueda final fue:

((Anxiety[MeSH Terms]) OR (Anxiety[Title/Abstract]) OR (Anxiousness[Title/Abstract]) OR (Stress, Physiological[MeSH Terms]) OR (Stress Physiological[Title/Abstract]) OR (Abiotic Stress[Title/Abstract]) OR (Metabolic Stress[Title/Abstract]) OR (Biological Stress[Title/Abstract])) AND ((Probiotics[MeSH Terms]) OR (Probiotics[Title/Abstract])) AND ((Efficacy[MeSH Terms]) OR (Efficacy[Title/Abstract]) OR (Treatment Outcome[MeSH Terms]) OR (Treatment Outcome[Title/Abstract]) OR (Clinical Effectiveness[Title/Abstract]) OR (Treatment Effectiveness[Title/Abstract]) OR (Treatment Efficacy[Title/Abstract]) OR (Clinical Efficacy[Title/Abstract]))

La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando los filtros: «Humans», «Adult» y «Comparative Study», «Clinical Trial», «Randomized Controlled Trial» o «Observational Study», es decir, una vez obtenidas la ecuación de búsqueda se definieron una serie de criterios de inclusión y de exclusión para la selección de artículos.

Los criterios de inclusión para la selección fueron que los artículos fuesen ensayos clínicos o estudios observacionales en humanos que sufren cualquier tipo de ansiedad o estrés (pero centrándonos en casos de ansiedad y estrés agudos o generalizados) sin restricción de edad y/o sexo y redactados en inglés o español.

En cuanto a los criterios de exclusión, no fueron seleccionados artículos que fuesen revisiones o revisiones sistemáticas, en animales, pacientes con otras patologías diferentes a la ansiedad o el estrés y artículos inaccesibles, como por ejemplo aquellos en los que no hayamos podido conseguir el texto completo.

3.4. Selección final de los artículos

La búsqueda se realizó en diciembre de 2023 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Los estudios se agruparon según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: el nombre del artículo/estudio, el diseño, apellido del primer autor, el año, el país, los participantes (reflejando la edad media y el número total de participantes, así como el número de participantes por grupo y la desviación), el objetivo del estudio, el tipo de probiótico utilizado y los resultados medidos.

4. RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda descritos se recuperaron un total de 168 referencias.

De los 168 artículos inicialmente seleccionados se descartaron 61, obteniendo un total de 107, de los cuales se eliminaron 90 por no estar centrados en el tema que escogimos inicialmente, y 2 por no tener acceso al texto completo, con lo que quedaron un total de 15 artículos.

Durante una lectura más detallada de estos últimos, se descartaron 4 artículos. Con una selección final de 11 artículos, los cuales cumplían los criterios de inclusión y exclusión, y además estaban centrados en el tema a tratar.

Los trabajos revisados fueron 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados y 1 erratum publicado (procedente de un ensayo clínico aleatorizado). Los artículos procedían de diversos países: Malasia ⁽⁸⁾, Corea ⁽⁹⁾, Japón ^(10,12), EEUU ⁽¹¹⁾, Italia ^(13,16), Alemania ⁽¹⁾, Canadá ⁽¹⁴⁾, Suecia ⁽¹⁵⁾ y China ⁽¹⁷⁾.

Todos los artículos estaban redactados en inglés.

La fecha de publicación de los estudios comprende desde la primera fecha publicada hasta la actualidad, siendo de los seleccionados el más antiguo del 2015 ⁽¹⁴⁾ y el más reciente del año 2023 ⁽¹⁶⁾. El año con mayor número de artículos fue 2019 con tres publicaciones (27,3%) ^(10,11,17).

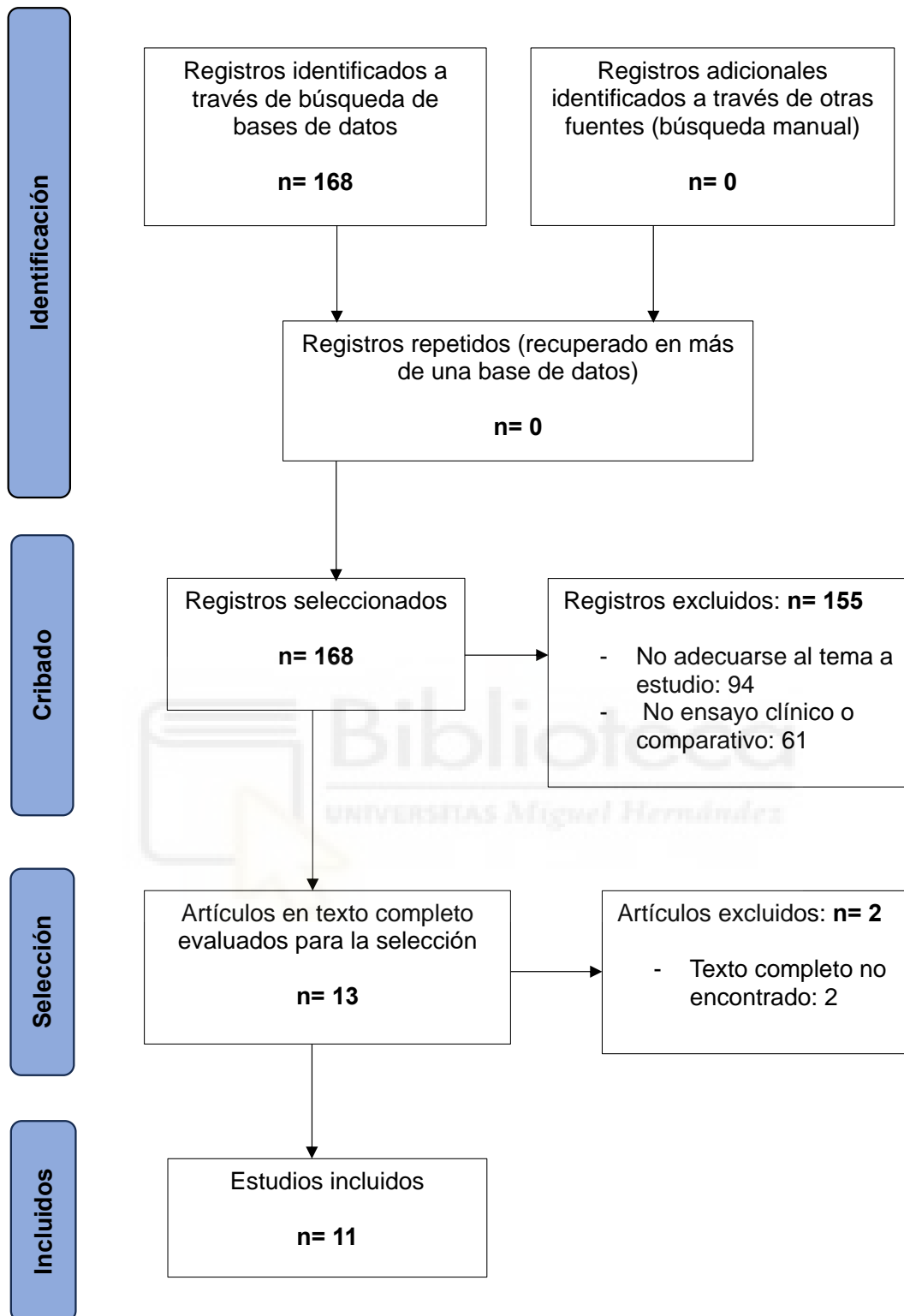


Diagrama 3. Diagrama de flujo de las referencias recuperadas.

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados.

ARTÍCULO/ESTUDIO	Tipo de estudio	Primer autor	Año	País	Número de pacientes	Edad, media y desviación	Hombres	Mujeres	Objetivo	Tipo de probiótico	Resultado medido
34073684 , "Effects of Probiotics on Anxiety, Stress, Mood and Fitness of Badminton Players"	Ensayo clínico aleatorizado	Salleh et al	2021	Malasia	30	19,7 (1,15)	30	0	Estudio de los efectos del consumo diario de probióticos sobre la ansiedad competitiva, el estrés percibido y el estado de ánimo entre jugadores universitarios de bádminton, además de su condición física como la capacidad aeróbica, la fuerza, la velocidad, la potencia de las piernas y la agilidad.	<i>Lactobacillus casei</i>	Después de seis semanas, los jugadores de PG registraron una reducción significativa de la ansiedad y estrés, pero no para el estado de ánimo.
34444820 , "Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial"	Ensayo clínico aleatorizado	Lee et al	2021	Corea	156	38,26 (10,94)	156	0	Verificar la eficacia y seguridad del probiótico NVP-1704, una mezcla de <i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 y <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98, para mejorar el estrés, la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño.	Probiótico NVP-1704, una mezcla de <i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 y <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98	El probiótico NVP-1704 puede ser útil para aliviar los síntomas subclínicos de depresión y ansiedad en adultos sanos. El tratamiento con NVP-1704 también mejoró la calidad del sueño
31405122 , "Health Benefits of <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study"	Ensayo clínico aleatorizado	Nishida et al	2019	Japón	60	25,1 (0,54)	41	19	Evaluar si el uso a largo plazo de una tableta que contiene inactivados por calor, lavados y secos <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 tendría beneficios para la salud de los adultos jóvenes que se preparan para el examen nacional de médicos.	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	Concluimos que el uso prolongado de tabletas que contienen CP2305 puede mejorar el estado mental, la calidad del sueño y la microbiota intestinal de adultos sanos en condiciones estresantes.
30991255 , "The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults"	Ensayo clínico aleatorizado	Tran et al	2019	EEUU	86	20,59	65	21	Comprender el efecto terapéutico de la microbiota intestinal en la salud, particularmente en la salud mental.	4 condiciones de probióticos diferentes	En conjunto, los probióticos pueden reducir significativamente la ansiedad de pánico y el afecto negativo, que representaron el 35,41% de la variación de la ansiedad
27208120 , "Fermented Milk Containing <i>Lactobacillus casei</i> Strain Shirota Preserves the Diversity of the Gut Microbiota and Relieves Abdominal Dysfunction in Healthy Medical Students Exposed to Academic Stress"	Ensayo clínico aleatorizado	Kato-Kataoka et al	2016	Japón	49	22,8 (0,35)	27	22	Examinar los efectos de una leche fermentada que contiene el probiótico <i>L. casei</i> cepa Shirota sobre las respuestas al estrés psicológico, fisiológico y físico de estudiantes de medicina sanos que realizan un examen autorizado a nivel nacional.	<i>Lactobacillus Casei</i> cepa Shirota	El consumo diario de probióticos, como <i>L. casei</i> cepa Shirota, preserva la diversidad de la microbiota intestinal y puede aliviar las respuestas psicológicas, fisiológicas y físicas asociadas al estrés para prevenir la aparición de disfunción abdominal común y mantener la calidad de vida en sujetos sanos expuestos a factores estresantes.

32323706, "The alteration of stress-related physiological parameters after probiotics administration in oral surgeons with different degrees of surgical experience"	Ensayo clínico aleatorizado	Pacifici et al	2020	Italia	40	33,3 (4)	40	0	Evaluar la eficacia de fórmulas de cepas de probióticos específicas sobre los niveles de estrés en cirujanos orales y maxilofaciales, para mejorar su calidad de vida.	Hiperbióticos PRO-15 FUERZA AVANZADA, que contiene 15 colorantes patentados de probióticos diferentes	Los resultados resaltaron que una ingesta de diez semanas de probióticos seleccionados representa un enfoque útil en procedimientos relacionados con el estrés ocupacional.
3385020, "Lactocaseibacillus paracasei Lpc-37* improves psychological and physiological markers of stress and anxiety in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel clinical trial (the Sisu study)"	Ensayo clínico aleatorizado	Patterson et al	2020	Alemania	117	23,49 (4,2)	59	58	Se investigó si Lactocaseibacillus Paracasei Lpc-37*(Lpc-37*) podría modular el estrés, el estado de ánimo y el bienestar	Lactocaseibacillus Paracasei Lpc-37*(Lpc-37*)	La ingesta de Lpc-37 durante cinco semanas redujo significativamente el estrés percibido. Además, Lpc-37 tendió a mejorar muchos otros biomarcadores relacionados con el estrés en la población general.
26839075, "Bifidobacterium bifidum R0071 decreases stress-associated diarrhoea-related symptoms and self-reported stress: a secondary analysis of a randomised trial"	Ensayo clínico aleatorizado	Culpepper et al	2015	Canadá	581	19,9 (0,1)	210	371	Determinar si tres microbios potencialmente probióticos diferentes podrían normalizar la disfunción gastrointestinal asociada al estrés y reducir los niveles de estrés autoinformados en estudiantes universitarios que se someten a exámenes finales.	Lactobacillus helveticus R0052, Bifidobacteria largasp. infantil R0033, Bifidobacterium bifidum R0071	La ingesta diaria de B. bifidum R0071 dio como resultado puntuaciones DS más bajas, que pueden haber contribuido a una reducción del estrés general en el sentido de que los niveles de estrés autoinformados también fueron más bajos con B. Bifidum.

27612653, "Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial"	Ensayo clínico aleatorizado	Östlund-Lagerström et al	2016	Suecia	307	73,1 (5,7)	155	152	Evaluar el efecto de la Cepa probiótica Lactobacillus reuteri sobre la salud y el bienestar digestivo en adultos mayores.	Lactobacillus reuteri	12 semanas de tratamiento no lograron mostrar ninguna mejora significativa en el bienestar, el estrés o la ansiedad.
37630704, "Beneficial Effects of Limosilactobacillus reuteri PBS072 and Bifidobacterium breve BB077 on Mood Imbalance, Self-Confidence, and Breastfeeding in Women during the First Trimester Postpartum"	Ensayo clínico aleatorizado	Vicariotti et al	2023	Italia	190	32,54 (4,16)	0	190	Evalúa el efecto de la suplementación con probióticos que contiene Limosilactobacillus reuteri PBS072 y Bifidobacteria Breve BB077 sobre el estado de ánimo de la madre y la calidad de la lactancia materna durante el primer trimestre después del parto.	Limosilactobacillus reuteri PBS072 y Bifidobacteria Breve BB077	El tratamiento con probióticos mejoró significativamente el estado de ánimo de las madres en comparación con el tratamiento de control. Asimismo, la calidad de la lactancia materna y el llanto del bebé mejoraron significativamente en el grupo de probióticos.
31539684, "Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: Severity and early treatment response"	Erratum publicado	Chen et al	2019	China	60	43,9 (13,01)	26	34	Investigamos el papel de la flora intestinal en el desarrollo del TAG comparando los perfiles de microbiota fecal de pacientes con TAG y sujetos de control sanos.	Microbiota fecal	Un perfil alterado del microbioma intestinal contribuye a la patogénesis y la remisión del TAG.

5. DISCUSIÓN

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en la cantidad adecuada, pueden resultar de gran ayuda al hospedador debido a sus incontables propiedades. Son bien conocidos sus beneficios a nivel intestinal e inmunitario (entre otros), sin embargo, en esta revisión se han centrado los posibles efectos de la suplementación de probióticos sobre la salud mental, concretamente en el tratamiento de la ansiedad generalizada y el estrés agudo, ya que son temas muy actuales en el ámbito de las ciencias de la salud y, según la OMS, son definidos como “la epidemia sanitaria del siglo XXI”, debido a que pueden causar cambios intestinales y alterar el GM, desencadenando una mala comunicación en el eje intestino-cerebro.

Eje intestino-cerebro (GBA)

El eje intestino-cerebro-microbioma es un eje de comunicación bidireccional entre el SNC y entérico, permitiendo unir los centros cognitivos y emocionales del cerebro con las funciones periféricas intestinales. Esta interacción se realiza a través de las redes neuronales, endocrinas, inmunes y humorales. La alteración de este eje conduce a respuestas y conductas alteradas al estrés, implicándolo en varios trastornos psiquiátricos, tales como la ansiedad, depresión o insomnio.

Como la actividad y composición de la microbiota del intestino se puede modular a través de la ingesta dietética, las mejoras inducidas por la dieta tienen el potencial de mejorar la salud mental al afectar al eje intestino-cerebro. Así es como la ingesta oral de probióticos puede tener efectos terapéuticos positivos sobre los síntomas psiquiátricos. ^(8,9)

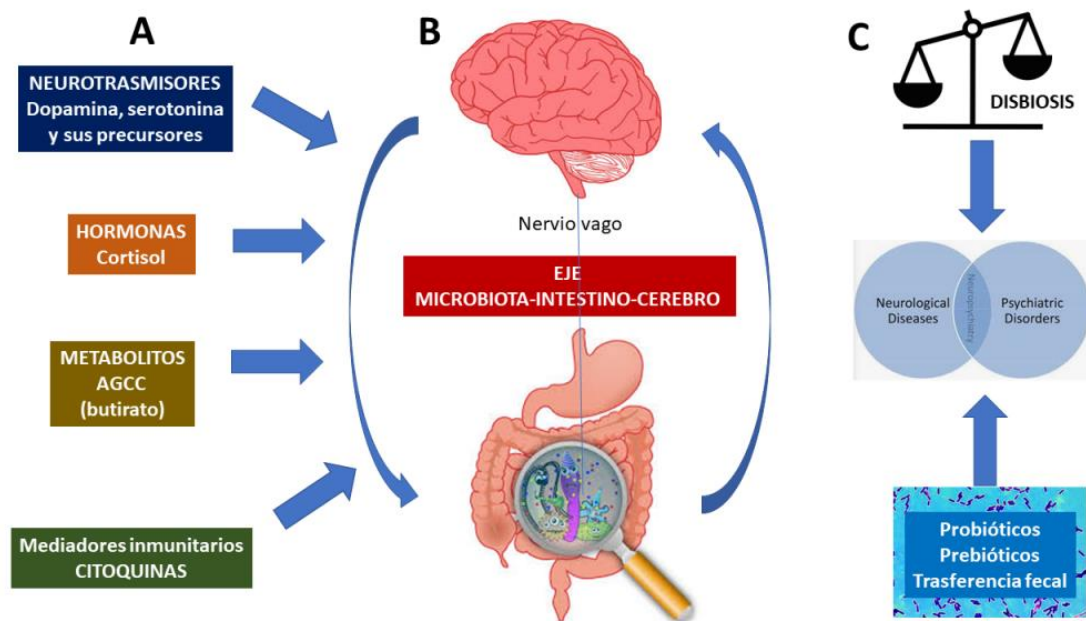


Figura 1. Eje microbiota-intestino-cerebro

Tal y como podemos observar en la imagen, la microbiota intestinal surge como un regulador fundamental de la señalización intestino-cerebro. Como bien demuestran los artículos seleccionados, la composición y funciones de esta microbiota pueden verse alterada en los trastornos psiquiátricos asociados con el estrés.⁽¹⁸⁾

Los resultados de los estudios presentan una baja obsolescencia debido a que la mayoría han sido realizados en la actualidad, y algunos siguen vigentes. Además, el diseño de los estudios tiene una alta evidencia al tratarse de ensayos clínicos. Dichos resultados se engloban entre el año 2015 hasta el 2023, y se llevaron a cabo en varios países, destacando Japón^(10,12) e Italia^(13,16).

La población estudio presenta una edad media de 32,06 años. Este dato puede considerarse coherente debido a que la prevalencia de los problemas de salud mental (refiriéndonos a la ansiedad y el estrés) en el grupo de población de infancia y adolescente es notablemente más elevada que en el resto. En cuanto al género, podemos observar que el 51,7% de la población de estudio son mujeres, y el 48,3% son hombres. Este dato también tiene mucho sentido, ya que los trastornos de estrés y ansiedad son más comunes

en mujeres que en hombres, ya que éstas tienen un riesgo mayor de padecerlas.

Todos los estudios que fueron seleccionados compararon la eficacia de la administración de un probiótico o un conjunto de probióticos frente a un grupo control.

Efecto de los probióticos en población general de adultos sanos

Se realizaron tres ensayos clínicos cuyo tamaño muestral eran adultos sanos (refiriéndose a la falta de patologías distintas a las estudiadas) ^(9,1,17)

En el estudio de **Lee et al** ⁽⁹⁾ se observó que los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* eran útiles para aliviar los síntomas subclínicos de depresión y ansiedad en la población muestral. Además, también mejoraba la calidad del sueño, siendo seguro y bien tolerado. Dicha mejora era debida a una reducción significativa de los niveles séricos de IL-6, asociándose con efectos antiinflamatorios. En la figura 2 podemos ver cómo están representados los efectos de NVP-1704 (probiótico utilizado) sobre los parámetros del estado de ánimo como la puntuación SRI (A); la puntuación BDI-II (B); la puntuación BAI (C), y la suma de las puntuaciones BDI-II y BAI (D). Dichas puntuaciones se muestran como cambios medios de 4 a 8 semanas desde el inicio durante el período de estudio.

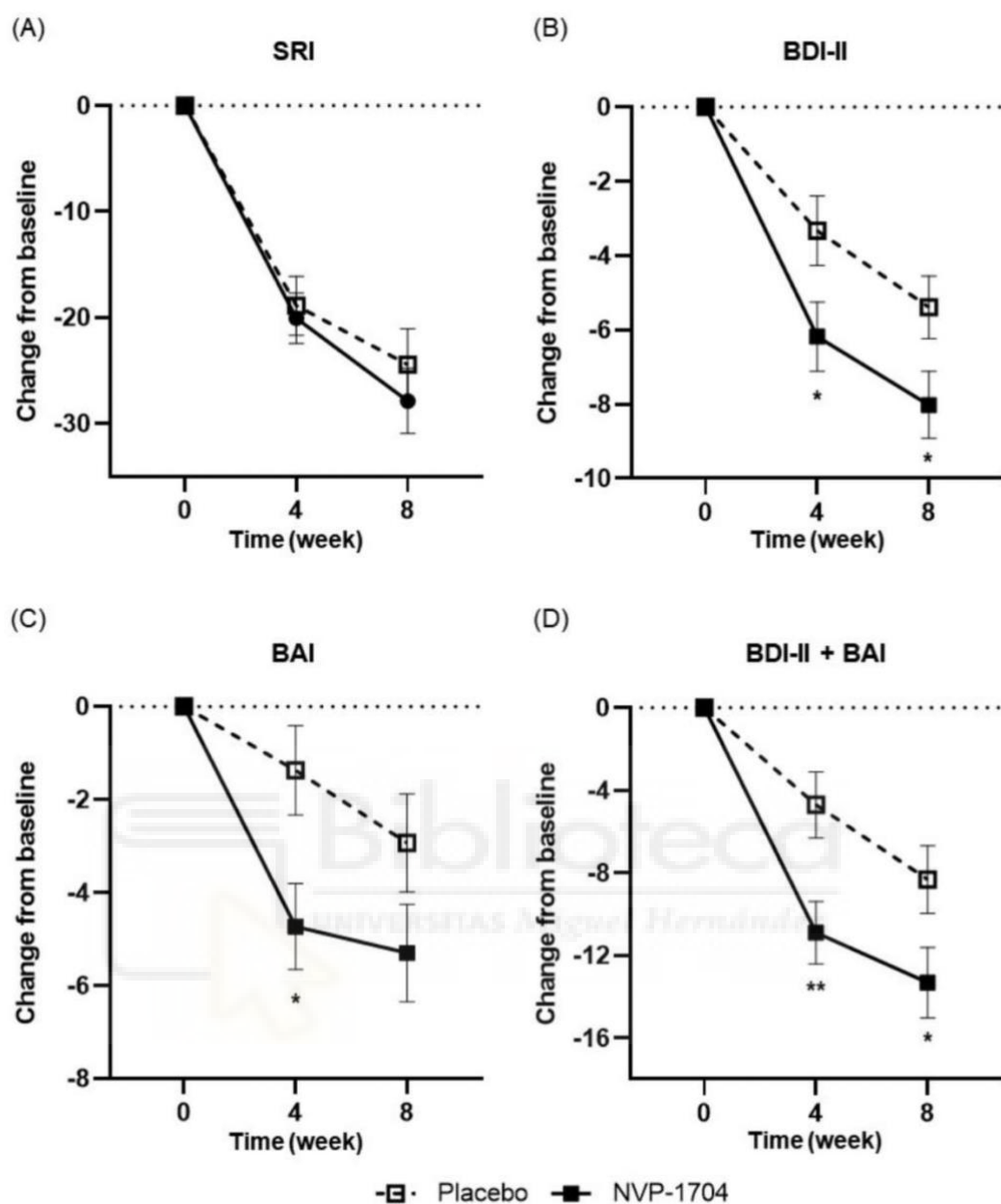


Figura 2. Efectos de NVP-1704 sobre los parámetros del estado de ánimo.

En el estudio de **Patterson et al** ⁽¹⁾ se evaluó la eficacia antes, durante y tras someter a los adultos a un TSST (protocolo para inducir estrés agudo y fisiológico) de *Lacticaseibacillus paracasei*. Tal y como podemos observar en la figura 3, la frecuencia cardíaca dependía en gran medida del estrés crónico, teniendo más eficacia en el grupo de población con bajos niveles de estrés crónico (a) que en el grupo de población con elevados niveles de estrés crónico (b). Sin embargo, resultó en una disminución de la presión arterial, especialmente en las mujeres (c). También se obtuvo resultados

similares para el agotamiento y la fatiga, en los que hubo mayores beneficios en el grupo de bajo estrés crónico (d).

No obstante, no se registraron efectos adversos, por lo que el probiótico era de alta seguridad.

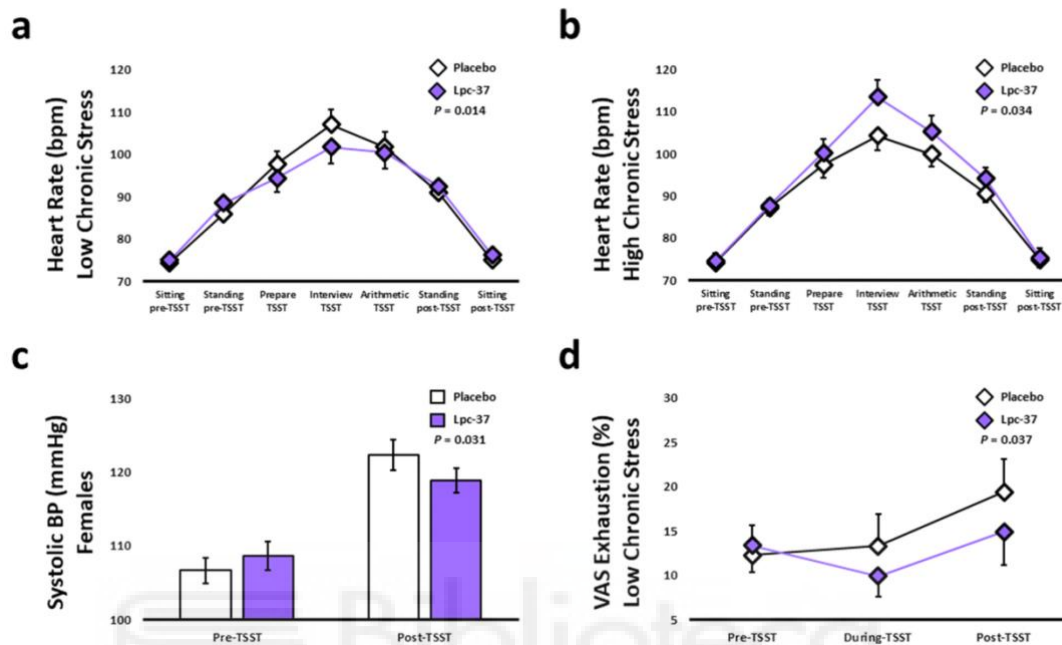


Figura 3. Resultados seleccionados con la prueba de estrés social de Trier (TSST)

En el estudio de **Chen et al** ⁽¹⁷⁾ se estudió desde una perspectiva diferente a los anteriores, analizando las muestras de microbiota fecal de pacientes que padecían TAG, en los que descubrieron que el microbioma intestinal se encontraba alterado. Aun así, los resultados no fueron muy significativos, ya que solo se tomaron muestras al inicio del experimento y podían influir muchos factores externos (tales como el tamaño muestral, el tabaquismo, sexo, ingesta de alcohol, etc.).

En la figura 4, se muestra el mapa de calor que muestra los coeficientes de correlación entre la gravedad de los niveles de ansiedad y los taxones bacterianos a nivel de género al inicio. Los cuadrados rojos y verdes indican correlaciones positivas y negativas, respectivamente, y las intensidades de los colores son proporcionales al grado de correlación.

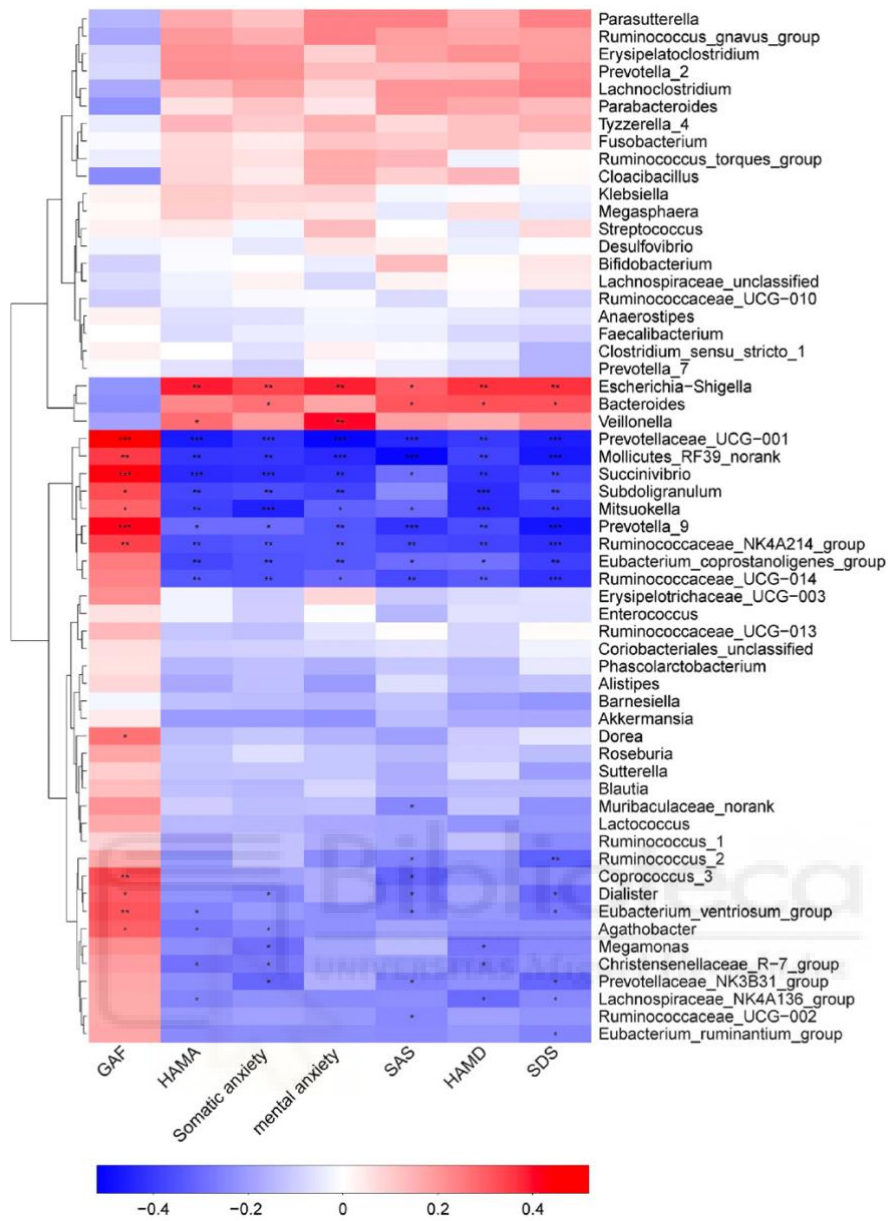


Figura 4. Correlación entre la microbiota intestinal y la gravedad de ansiedad en pacientes con TAG

Efecto de probióticos en población de estudiantes

El estrés académico es un problema de salud mental muy común entre los estudiantes, sobre todo cuando están en época de exámenes o en la universidad, y está directamente relacionado con el malestar gastrointestinal. Por ello, es muy importante destacar los resultados que se obtuvieron en los ensayos clínicos realizados en estudiantes.

En el estudio de **Nishida et al** ⁽¹⁰⁾ demostraba una mejora de los síntomas asociados al estrés y la calidad del sueño administrando una tableta de *Lactobacillus gasseri* (CP2305). En la figura 5 podemos ver que, los valores de las puntuaciones del estado STAI se mantenían en unos valores normales en ambos grupos, es decir, no hubo diferencias significativas en la elevación de dicha puntuación (a); sí que mejoró significativamente la calidad del sueño según lo evaluado mediante el cuestionario PSQI en comparación con el grupo placebo (b). Además de lo anterior, la administración de CP2305 mejoró la sensación subjetiva de irritabilidad (c) y el malestar abdominal (d).

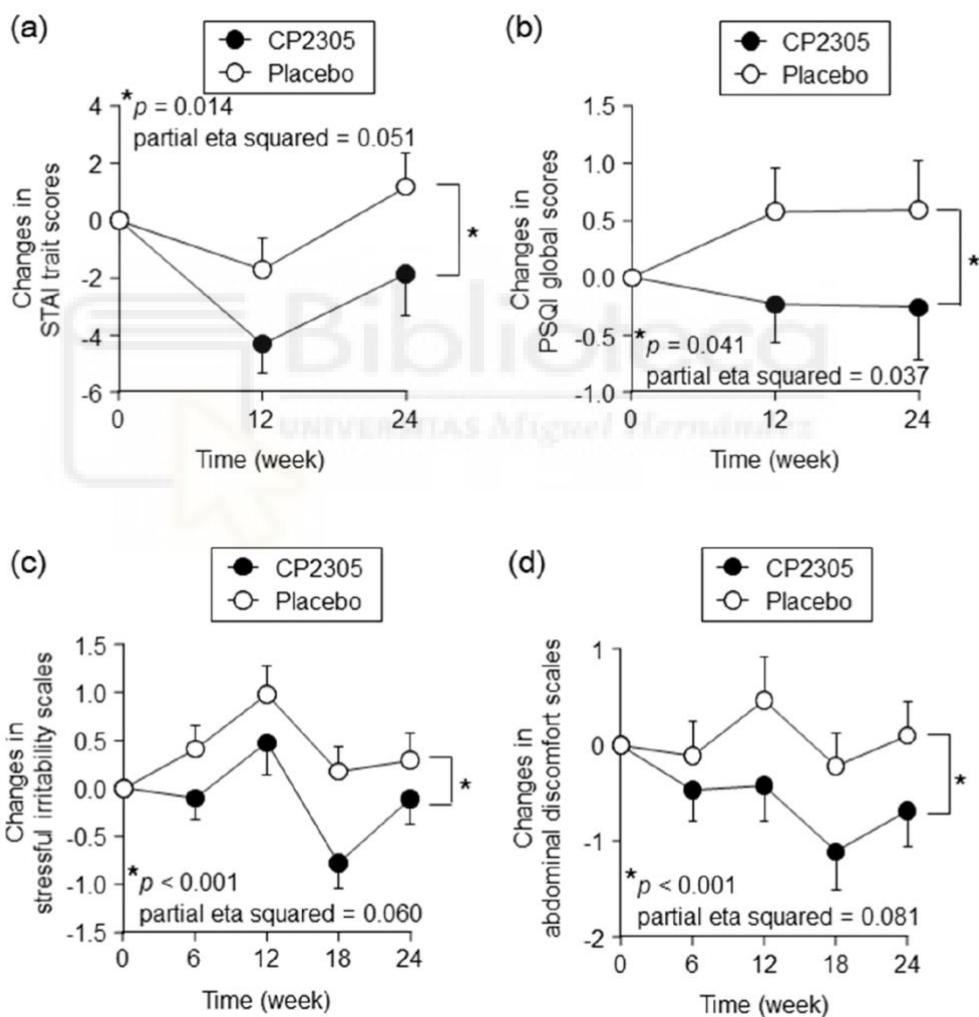


Figura 5. Efectos de la ingesta de CP2305 sobre los cambios dependientes del tiempo y las puntuaciones analógicas visuales.

En el estudio de **Tran et al** ⁽¹¹⁾ se administró un compuesto formado por cuatro probióticos diferentes, dividiendo el estudio en 5 condiciones (cada una con una cantidad de especies probióticas y UFC distintas), en las cuales se observó que, de manera general, coincidían en la disminución de la ansiedad de pánico, la ansiedad neurofisiológica y el afecto negativo. Sin embargo, en este estudio se menciona el “efecto techo”, que defiende que los probióticos podrían ser una buena herramienta para la ansiedad, pero únicamente en personas que padezcan un alto nivel de angustia, y que factores como la raza o el sexo podrían ser covariantes potenciales.

En el estudio de **Kato-Kataoka et al** ⁽¹²⁾ se analizó la eficacia de la administración de una cepa de *Lactobacillus casei* en leche fermentada, y se obtuvo que reducía gradualmente la disfunción abdominal y la EVA que medía la sensación de estrés. Además, también preservaba la diversidad de la microbiota intestinal. En la figura 6 podemos observar gráficamente la puntuación del estado STAI (A), en las que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos; la escala visual analógica o EVA mide la sensación de estrés (B); el cortisol salival (C) y la actividad de la alfa-amilasa salival (D). Tanto la sensación de estrés como el cortisol salival se vieron disminuidos respecto al placebo.

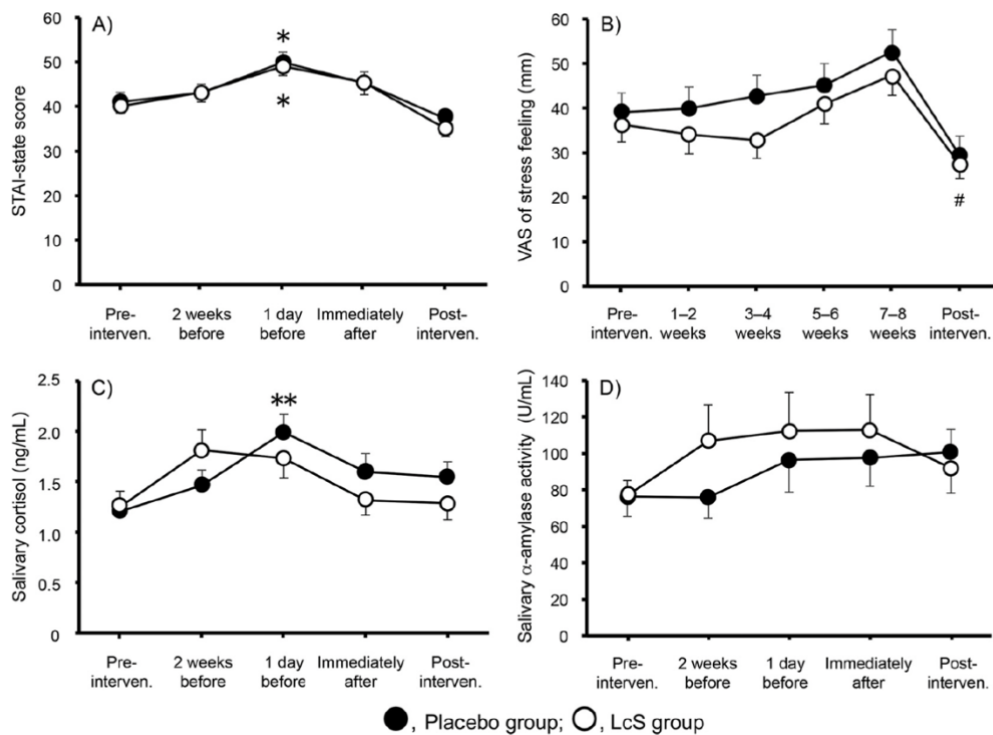


Figura 6. Efecto sobre los cambios dependientes del tiempo de los marcadores de estrés psicológico y fisiológico durante el estudio.

En el estudio de **Culpepper et al** ⁽¹⁴⁾, al controlar el sexo, el IMC y el sueño diario se corroboró que la ingesta de *Bifidobacterium bifidum* disminuía las puntuaciones de síndrome de diarrea (incluso en presencia de antibióticos). Dicho síndrome podía modularse a través del eje GBA, siendo bidireccional en el sentido de que un aumento de la diarrea puede aumentar el estrés psicológico, ya que este estrés hacía que se liberase la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que luego estimulaba la corteza suprarrenal para liberar cortisol.

Aparte, en la figura 7 se representa la asociación entre el sueño y el nivel de estrés autoinformado, que obtuvo una puntuación (0=sin estrés a 10=estrés extremo) durante la semana 4 del estudio en mujeres (A y B) y hombres (C y D). Los datos se informan como medias previstas.

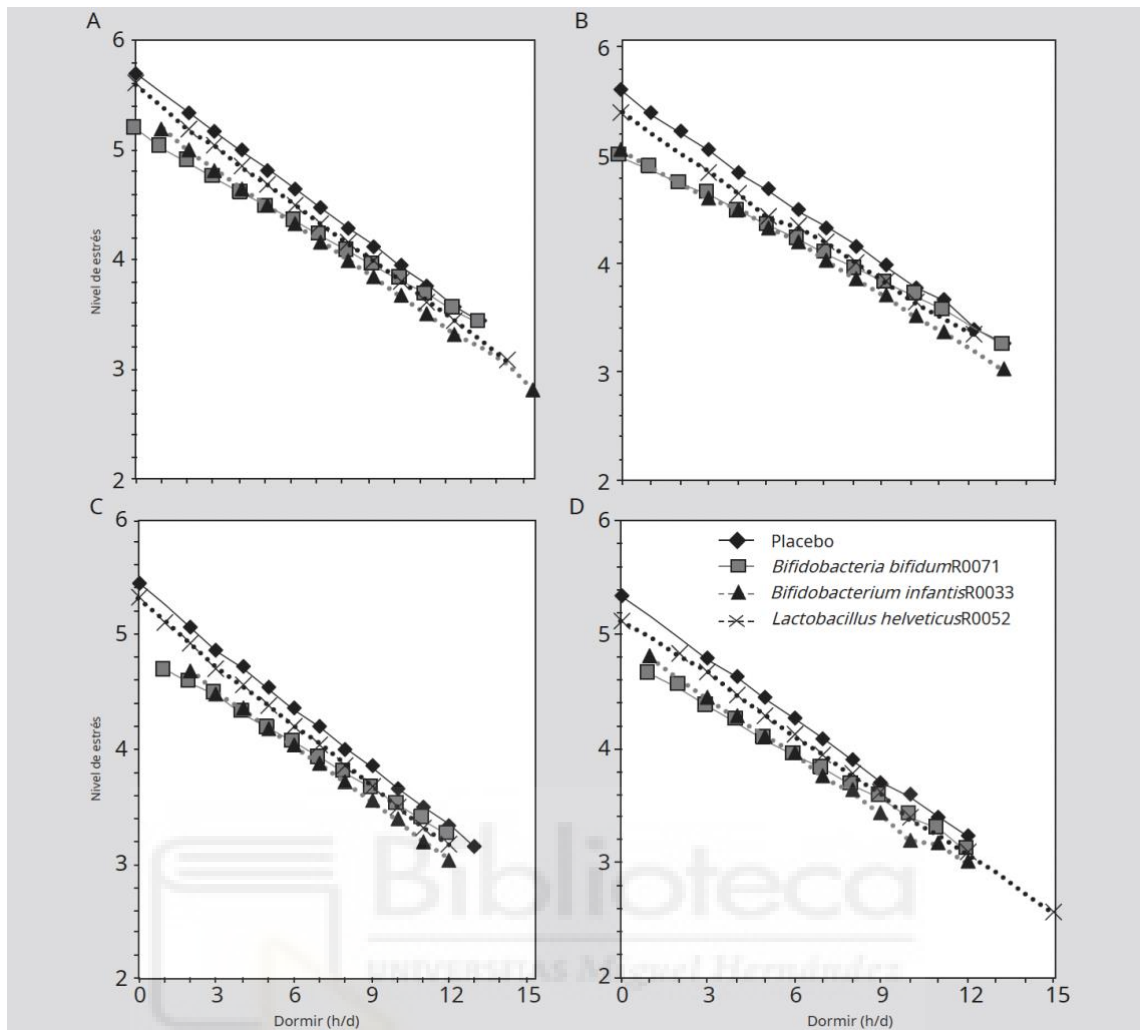


Figura 7. Estrés y niveles de sueño autoinformados por sexo e IMC

Así mismo, otra población que sufre niveles similares de estrés son los profesionales de la salud, tales como los cirujanos con diferente grado de experiencia quirúrgica, que en el estudio de **Pacífico et al** ⁽¹³⁾ se les administró un complejo de 15 probióticos diferentes y se analizaron las respuestas hormonales, inmune y cardiovascular. El resultado fue una disminución de los niveles de cortisol (hormona del estrés) y un aumento significativo de los niveles de IgA (que ayuda a combatir esos procesos inflamatorios que genera el estrés).

Efecto de probióticos en deportistas

Por otro lado, otro grupo que también se encuentra sometido a altos niveles de estrés debido a sus hábitos de vida, son los deportistas.

En el estudio de **Salleh et al** ⁽⁸⁾ la administración de probióticos proporcionó una reducción significativa en los niveles de ansiedad y estrés, pero no fue igual de efectiva para el estado de ánimo, ya que los valores no se vieron muy alterados, tal y como podemos observar en la tabla 3:

Tabla 3. Comparación de ansiedad, estrés y estado de ánimo entre PG (grupo con probiótico) y CG (grupo control) antes y después de la intervención.

Momento	variables	PG (norte=15)	CG (norte=15)	* pag-Valor
Preintervención (Semana 0)	Ansiedad	26,47±2.33	27,87±1,64	0.067
	Estrés	23.27±2.15	23.53±2.45	0,754
	Ánimo	51,27±1.44	52,40±1,76	0.064
Post-intervención (Semana 6)	Ansiedad	22.27±2.40	26.33±2.50	<0,001 *
	Estrés	18.60±1,40	23.47±2.20	<0,001 *
	Ánimo	50,60±1,76	51,80±1,70	0.068

Nota. Significar±DE, significativa en pag<0,05*.

Efecto de probióticos en embarazadas

En este grupo de población la ansiedad y el estrés se manifiestan de diversas maneras, y su consecuencia puede ser negativa para el feto.

La mayoría de las nuevas madres experimentan una “tristeza posparto” que provoca una fragilidad psíquica, estrés y ansiedad, junto a un sentimiento de culpa derivado de la incapacidad para cuidar a su bebé.

En el estudio de **Vicariotti et al** ⁽¹⁶⁾ se administró a un grupo de embarazadas una cápsula que contenía tanto *Limosilactobacillus reuteri* como *Bifidobacteria breve* acompañado de un compuesto multivitamínico, y se encontró que, aparte de mejorar el estado de ánimo en el primer trimestre, daba resultados positivos en la inmunidad de los bebés (prevenía ciertas alergias) y producía una mejora significativa en los eventos de llanto/inquietud del bebé. Por lo tanto, en este caso, se reducía notablemente

la posibilidad de estrés y ansiedad, previniendo la aparición de depresión post-parto. Como podemos ver en la figura 8, se representó la comparación entre el grupo activo y el control en T1 (a) y T2 (b). Las parcelas muestran el mínimo, la mediana y el máximo de los valores recopilados.

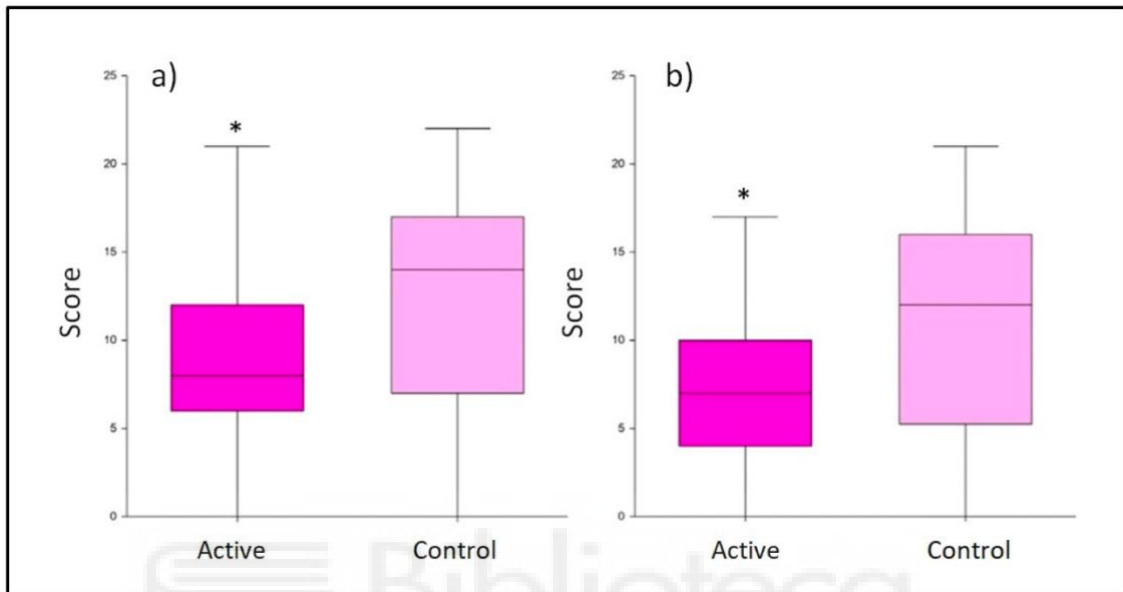


Figura 8. Puntuación obtenida del cuestionario de la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo

Efecto de probióticos en ancianos

En este grupo de población, el proceso de envejecimiento es caracterizado por una pérdida de funciones cognitivas y problemas gastrointestinales. Estos últimos restringen la vida cotidiana de los adultos mayores.

En el estudio de **Östlund-Lagerström et al** ⁽¹⁵⁾, se reclutó a un grupo de adultos ancianos para un ensayo en el que se les administró *Lactobacillus reuteri* para estudiar cómo afectaba a su malestar gastrointestinal, psicológico y su percepción del estrés. Además, fue una oportunidad para averiguar si generaban efectos adversos.

Los resultados no fueron significativos, ya que no hubo diferencias en las 12 semanas que duró el experimento (en gran parte a la tasa de abandono) y,

por otro lado, en este grupo de población los probióticos dieron lugar a efectos adversos, como estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, etc.

Este trabajo de fin de grado presenta ciertas limitaciones, algunos de los estudios que fueron revisados trabajaron con muestras pequeñas o la duración del ensayo fue insuficiente. Por otro lado, las intervenciones se realizaron con tipos de probióticos distintos, lo cual dificulta el hecho de homogeneizar los resultados clínicos. Otras de las limitaciones que se encontraron fue el hecho de aplicar criterios de inclusión y exclusión demasiado estrictos, evaluar a los pacientes mediante escalas solo al inicio⁽¹⁷⁾ o solo al final del tratamiento y no a lo largo del estudio. En muchos de los ensayos también pudieron influir factores como el sexo, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, etc.

Además, la presente revisión tuvo otra limitación considerable, ya que, pesar de que la mayoría de los resultados parecen concluyentes, los datos utilizados en este trabajo han sido extraídos únicamente de una base de datos (MEDLINE, vía PubMed).

Sin embargo, los resultados son muy alentadores e incitan a la continuación en la investigación de esta materia.

6. CONCLUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión fue averiguar la eficacia de los probióticos administrados a población sometida a trastornos de ansiedad generalizada y/o estrés agudo.

Para ello, se seleccionaron estudios cuyo tamaño muestral fueran distintos grupos de población, aleatorios, con hábitos diferentes y controlados con placebo.

En la mayoría de los estudios se observó que la administración de algunos probióticos mejoraba significativamente los síntomas asociados al estrés y la ansiedad en la población, ya que alivian específicamente estas situaciones estresantes al aliviar las emociones negativas y mejorar las capacidades cognitivas.

Los cambios observados en algunos parámetros bioquímicos, como la disminución en los niveles de citoquinas proinflamatorias o el aumento de las antiinflamatorias, la reducción de los niveles de cortisol o el aumento de las enzimas implicadas en la síntesis de dopamina, serotonina y norepinefrina indicaron una clara evidencia de la influencia de los probióticos en la modulación de las vías del eje intestino-cerebro.

Además, el uso de probióticos aseguró una reducción de efectos adversos notoria si lo comparamos con el tratamiento farmacológico actual, creando un efecto simbiótico en relación a la microbiota intestinal.

Sería deseable la realización continuada de estudios similares, con diferentes grupos de población y un tamaño muestral ampliado, como alternativa al tratamiento farmacológico que, hasta el día de hoy, es la primera opción en este tipo de trastornos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson, E., Griffin, S. M., Ibarra, A., Ellsiepen, E., & Hellhammer, J. (2020). Lactobacillus paracasei Lpc-37® improves psychological and physiological markers of stress and anxiety in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel clinical trial (the Sisu study). *Neurobiology of Stress*, 13(100277), 100277. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100277>
2. Ansiedad. (2002). *Mental Health and Behavior*. <https://medlineplus.gov/spanish/anxiety.html>
3. *Trastornos de ansiedad*. (2021, November 11). MayoClinic.org. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/anxiety/symptoms-causes/syc-20350961>
4. Nacional De Salud, S., Latorre, M. A., Fernando, J., Montalvo, M., Félix, M., García, M., Cruz, C., Reyes, I. R., Pérez Domínguez, F., Pablo, J., & Cuadrado, G. (n.d.). *Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria Base de Datos Clínicos de Atención Primaria-BDCAP*. Gob.Es. Retrieved January 4, 2024, from https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estM/inisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf
5. Ponce, I. G. (2016, October 4). *Estrés*. CuidatePlus. <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/psicologicas/estres.html>
6. De, G., Clínica, P., El, E. N., & Consumo, Y. (s. f.). *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria*. Guiasalud.es. Recuperado 5 de enero de 2024, de https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_430_Ansiedad_Lain_Entr_compl.pdf
7. Américo Reyes-Ticas, J. (s. f.). *TRASTORNOS DE ANSIEDAD GUIA PRACTICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO*. Sncpharma.com. Recuperado 5 de enero de 2024, de <http://sncpharma.com/wp-content/uploads/2018/01/Trastorno-ansiedad.pdf>
8. Salleh, R. M., Kuan, G., Aziz, M. N. A., Rahim, M. R. A., Rahayu, T., Sulaiman, S., Kusuma, D. W. Y., Adikari, A. M. G. C. P., Razam, M. S. M.,

- Radhakrishnan, A. K., & Appukutty, M. (2021). Effects of probiotics on anxiety, stress, mood and fitness of badminton players. *Nutrients*, 13(6), 1783. <https://doi.org/10.3390/nu13061783>
9. Lee, H. J., Hong, J. K., Kim, J.-K., Kim, D.-H., Jang, S. W., Han, S.-W., & Yoon, I.-Y. (2021). Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 13(8), 2660. <https://doi.org/10.3390/nu13082660>
10. Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., & Rokutan, K. (2019). Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, 11(8), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>
11. Tran, N., Zhebrak, M., Yacoub, C., Pelletier, J., & Hawley, D. (2019). The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of Affective Disorders*, 252, 271-277. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.043>
12. Kato-Kataoka, A., Nishida, K., Takada, M., Kawai, M., Kikuchi-Hayakawa, H., Suda, K., Ishikawa, H., Gondo, Y., Shimizu, K., Matsuki, T., Kushiro, A., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Miyazaki, K., Kuwano, Y., & Rokutan, K. (2016). Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut Microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(12), 3649-3658. <https://doi.org/10.1128/aem.04134-15>
13. Pacifici, A., Pacifici, L., Nuzzolese, M., Cascella, G., Ballini, A., Santacroce, L., Dipalma, G., Aiello, E., Amantea, M., Saini, R., Cantore, S., Inchingolo, F., & Scacco, S. (2020). The alteration of stress-related physiological parameters after probiotics administration in oral surgeons with different degrees of surgical experience. *La Clinica Terapeutica*, 171(3), e197-e208. <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2214>
14. Culpepper, T., Christman, M. C., Nieves, C., Jr, Specht, G. J., Rowe, C. C., Spaiser, S. J., Ford, A. L., Dahl, W. J., Girard, S. A., & Langkamp-Henken, B. (2016). *Bifidobacterium bifidum* R0071 decreases stress-

- associated diarrhoea-related symptoms and self-reported stress: a secondary analysis of a randomised trial. *Beneficial Microbes*, 7(3), 327-336. <https://doi.org/10.3920/bm2015.0156>
15. Östlund-Lagerström, L., Kihlgren, A., Repsilber, D., Björkstén, B., Brummer, R. J., & Schoultz, I. (2015). Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition Journal*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0198-1>
 16. Vicariotto, F., Malfa, P., Torricelli, M., Lungaro, L., Caio, G., & De Leo, V. (2023). Beneficial Effects of *Limosilactobacillus reuteri* PBS072 and *Bifidobacterium breve* BB077 on Mood Imbalance, Self-Confidence, and Breastfeeding in Women during the First Trimester Postpartum. *Nutrients*, 15(16), 3513. <https://doi.org/10.3390/nu15163513>
 17. Chen, Y.-H., Bai, J., Wu, D., Yu, S.-F., Qiang, X.-L., Bai, H., Wang, H.-N., & Peng, Z.-W. (2020). Corrigendum to 'Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: Severity and early treatment response' [Journal of Affective Disorders 259(2019) 56–66]. *Journal of Affective Disorders*, 260, 489. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.033>
 18. el Probiótico, E. (s. f.). *Eje microbiota-intestino-cerebro. Su relación en el binomio salud/enfermedad*. El Probiótico. Recuperado 15 de enero de 2024, de <https://www.elprobiotico.com/eje-microbiota-intestino-cerebro/>