

# **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

## **GRADO EN ENFERMERÍA**



**UNIVERSIDAD  
DE ALMERÍA**

### **RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS TRASTORNOS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD**

RELATIONSHIP BETWEEN GUT MICROBIOTA AND DEPRESSIVE AND  
ANXIETY DISORDERS

**AUTORA**

**D.<sup>a</sup> Carolina Fernández Fernández**

**DIRECTORA**

**Prof.<sup>a</sup> Lola Rueda Ruzafa**



Facultad de  
**Ciencias de la Salud**  
Universidad de Almería

**Curso Académico**  
2021/2022  
**Convocatoria**  
Junio

## **Resumen**

**Introducción:** La depresión y la ansiedad son afecciones psiquiátricas que suponen un problema a nivel mundial. Su alta incidencia y dificultad para encontrar un tratamiento efectivo justifican la necesidad de encontrar nuevos enfoques terapéuticos. Las investigaciones sobre el eje intestino-cerebro iluminan la idea de que la modulación de la microbiota intestinal a través de medidas como la ingesta de probióticos puede ser clave para mejorar los síntomas de depresión y ansiedad.

**Metodología:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica mediante el análisis de una serie de artículos. Los artículos fueron localizados en las bases de datos PubMed y CINAHL, y posteriormente se seleccionaron aquellos más relevantes que respondían la pregunta de investigación. Finalmente fueron seleccionados un total de 10 artículos (n=10).

**Resultados:** Los probióticos mostraron ser efectivos para la disminución de la ansiedad, del estrés mental y crónico, de los síntomas depresivos, y consiguieron una mejora general del sueño. Estas cepas provocaron además el aumento de la cantidad de las bacterias beneficiosas *Streptococcus* y *Akkermansia*, y la disminución de las bacterias patógenas *Fusobacterium*, *Clostridium* y *Proteobacteria*.

**Conclusiones:** La composición de la microbiota intestinal se ve alterada ante la presencia de síntomas depresivos y ansiosos. Los probióticos resultan ser beneficiosos para reducir los síntomas relacionados con la depresión y ansiedad. Cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las más utilizadas en preparados de probióticos, y tienen propiedades antiinflamatorias. No obstante, se requieren futuros estudios que profundicen en el grado de depresión que experimentan los sujetos, y si consumen o no antidepresivos durante el estudio. Y en cuanto al efecto combinado de probióticos y antidepresivos, aún existe una evidencia limitada.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal, Probióticos, Depresión, Ansiedad, Salud mental, Estado de ánimo, Revisión bibliográfica

## **Abstract**

**Background:** Depression and anxiety are psychiatric conditions that are a worldwide problem. Their high incidence and difficulty in finding effective treatment justify the need to find new therapeutic approaches. Research on the gut-brain axis illuminates the idea that modulation of the gut microbiota through measures such as probiotic intake may be key to improving symptoms of depression and anxiety.

**Methods:** A literature review was carried out by analysing a series of articles. The articles were located in the PubMed and CINAHL databases, and subsequently underwent a selection process to answer the research question. Finally, 10 articles were selected (n=10).

**Results:** Probiotics were shown to be effective in reducing anxiety, mental and chronic stress, depressive symptoms, and achieved an overall improvement in sleep. These strains also caused an increase in the amount of beneficial bacteria *Streptococcus* and *Akkermansia*, and a decrease in pathogenic bacteria *Fusobacterium*, *Clostridium* and *Proteobacteria*

**Conclusions:** The composition of the gut microbiota is altered in the presence of depressive and anxious symptoms. Probiotics are beneficial in reducing symptoms related to depression and anxiety. Strains of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are the most commonly used in probiotic preparations, and have anti-inflammatory properties. However, future studies are required to delve deeper into the degree of depression experienced by the subjects, and whether they consume antidepressants during the study. And as for the combined effect of probiotics and antidepressants, there is still limited evidence.

**Key words:** Gut microbiota, Probiotics, Depression, Anxiety, Mental health, Mood status, Literature review

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>2</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>3</b>
3.1 <i>Diseño</i> .....	3
3.2 <i>Pregunta de investigación</i> .....	3
3.3 <i>Bases de datos</i> .....	3
3.4 <i>Descriptorios y estrategias de búsqueda</i> .....	3
3.5 <i>Proceso de selección</i> .....	3
3.6 <i>Análisis de resultados</i> .....	4
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>4</b>
4.1 <i>Estudios incluidos</i> .....	4
4.2 <i>Características de los estudios incluidos</i> .....	4
4.3 <i>Efecto de los probióticos en los síntomas depresivos y estado de ánimo</i> .....	14
4.4 <i>Efecto de los probióticos en los síntomas de ansiedad y estrés</i> .....	14
4.5 <i>Probióticos y sueño</i> .....	15
4.6 <i>Cambios en la diversidad y composición de la microbiota intestinal</i> .....	16
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
5.1 <i>Limitaciones</i> .....	19
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>19</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>21</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en cada base de datos .....	3
Tabla 2. Síntesis de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica .....	6

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo adaptado de PRISMA 2020.....	5
--	---

## 1. INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad común y compleja que disminuye la calidad de vida. Es causada por una combinación de factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos (Evans-Lacko et al., 2018). Se cree que una de las bases biológicas de la depresión es la neurodegeneración en el hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala, el hipotálamo y otros núcleos del sistema de recompensa (Liu et al., 2017). Desde el punto de vista neuroquímico, la teoría monoaminérgica que involucra una disminución de noradrenalina, serotonina y dopamina ha sido bien establecida en el desarrollo de síntomas de tipo depresivo (Liu et al., 2017). Actualmente se estima que afecta a un 3,8% de la población mundial, siendo aproximadamente 280 millones de personas las que tienen depresión (Evans-Lacko et al., 2018).

A su vez, el trastorno de ansiedad es una condición psiquiátrica grave que afecta hasta al 6% de la población a lo largo de su vida, y si no se trata, puede complicarse hasta llegar a ser incapacitante para los que la padecen (Maron & Nutt, 2017).

Ambas patologías tienen como tratamiento las terapias psicológicas y farmacológicas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o benzodiazepinas entre otros (Evans-Lacko et al., 2018; Maron & Nutt, 2017). Sin embargo, existe un gran número de pacientes sin un tratamiento efectivo, lo que justifica la necesidad de encontrar nuevas perspectivas terapéuticas (Karakula-Juchnowicz et al., 2019).

Recientemente se ha observado que el intestino está más relacionado con el cerebro de lo que se creía, pues la microbiota intestinal sintetiza neurotransmisores, aminoácidos esenciales y productos metabólicos que participan en la función de los sistemas inmune y endocrino (Simpson et al., 2020). Esto es lo que se conoce como eje intestino-cerebro, una comunicación bidireccional entre estos dos órganos que incluye interacciones con el nervio vago, mediadores inmunitarios como las citoquinas, hormonas intestinales y moléculas derivadas de la microbiota intestinal (Tran et al., 2019). Por ello, la microbiota afecta en la función cerebral y está implicada en el desarrollo de trastornos mentales como la depresión y la ansiedad (Bremner et al., 2020).

La alteración en la composición de la microbiota intestinal conocida como disbiosis intestinal afecta a la permeabilidad intestinal y genera un ambiente inflamatorio (Karakula-Juchnowicz et al., 2019). Una activación inmunitaria sostenida involucra a los sistemas de estrés del cerebro de manera negativa, especialmente al cortisol y adrenocorticotropina (ACTH), hormonas del eje hipotálamo hipofisario adrenal (HPA).

(Simpson et al., 2020). Merece la pena destacar que se ha observado que pacientes deprimidos presentan una composición bacteriana intestinal alterada que incluye reducciones de los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y en comparación con los individuos sanos (Jiang et al., 2015; Kelly et al., 2016).

Actualmente, las estrategias basadas en el microbioma intestinal como los prebióticos, los probióticos y los trasplantes de microbiota fecal, tienen como objetivo promover una microbiota normal y equilibrada, llamada eubiosis, para favorecer la salud metabólica y mental. De acuerdo con la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” (Petrova & Terhaar, 2019). Actualmente el uso de probióticos se utiliza para conseguir modular la microbiota intestinal inhibiendo la adhesión de cepas patógenas y produciendo sustancias antimicrobianas, por lo que capacita su aplicación en enfermedades como el síndrome del intestino irritable (SII) (Simpson et al., 2021). También se utilizan en el tratamiento y prevención de otras afecciones como la diarrea aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, estreñimiento y enfermedad hepática (Olveira & González-Molero, 2016).

## **2. OBJETIVO**

Este estudio tiene como objetivo determinar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la depresión y ansiedad, así como en conocer si existe un efecto reductor de los síntomas depresivos y ansiosos tras la ingesta de probióticos.

La hipótesis estaba basada en el hecho de que la composición de la microbiota afecta directamente sobre la salud mental mediante el eje intestino-cerebro, y por ello influye en el estado de ánimo y sensación de ansiedad. Además, el empleo de probióticos que modulan la composición de la microbiota intestinal podría ser beneficioso para conseguir bienestar mental y la mejora de los síntomas depresivos y ansiosos.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Diseño

En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica sobre la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la depresión y ansiedad. Para la elaboración de este estudio se realizó una búsqueda computarizada desde noviembre hasta febrero de 2022.

#### 3.2 Pregunta de investigación

La pregunta de investigación fue estructurada con la tipología Pregunta-Intervención-Objetivo (PIO): ¿Las personas diagnosticadas con depresión y ansiedad (P) pueden prevenir o mejorar la sintomatología de sus enfermedades (O) teniendo una microbiota intestinal equilibrada (I)?

#### 3.3 Bases de datos

Para la búsqueda de artículos y elaboración de esta revisión bibliográfica se hizo uso de la base de datos biomédica de libre acceso PubMed, y de la base de datos de enfermería y biomedicina CINAHL.

#### 3.4 Descriptores y estrategias de búsqueda

Con el fin de identificar los estudios potenciales en las bases de datos electrónicas, se ha utilizado una estrategia de búsqueda combinando el lenguaje natural y estructurado a través de los descriptores Medical Subject Headings (MeSH) (Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en cada base de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	(((((gut microbiota[Title/Abstract]) OR (gastrointestinal microbiome[MeSH Terms])) OR (eubiotics[Title/Abstract])) OR (dysbiosis[Title/Abstract])) OR (dysbiosis[MeSH Terms])) AND (((((((depressive disorder[MeSH Terms]) OR (depression[MeSH Terms])) OR (anxiety[MeSH Terms])) OR (mental health[Title/Abstract])) OR (mental health[MeSH Terms])) OR (mood[Title/Abstract])) OR (mood disorders[MeSH Terms]))
CINAHL	(gastrointestinal microbiome OR gut microbiota OR eubiotics) AND (depressive disorder OR depression AND anxiety)

#### 3.5 Proceso de selección

Los estudios incluidos en esta revisión fueron elegidos en función de los siguientes criterios de inclusión:

- “Estudio comparativo”; “Ensayo clínico controlado”; “Estudio observacional”; “Ensayo controlado aleatorizado”.
- Publicados en inglés o español.
- Centrados en la relación entre la microbiota y la depresión y/o ansiedad.
- Año de publicación igual o superior a 2012.
- Disponibilidad de texto completo.

Aquellos estudios con descripciones inadecuadas de las intervenciones y que no seguían los criterios de inclusión fueron excluidos.

### *3.6 Análisis de resultados*

El proceso de selección de artículos constó de tres fases: lectura de títulos, lectura de resúmenes y lectura de los textos completos. Se realizó un análisis de los artículos para llevar a cabo la selección, de los cuales se obtuvieron los siguientes de datos: referencia, diseño del estudio, medidas empleadas, herramientas de datos, población y principales resultados.

## **4. RESULTADOS**

### *4.1 Estudios incluidos*

Un diagrama de flujo adaptado de PRISMA 2020 muestra el proceso de selección de artículos seguido en este estudio (Figura 1).

De las 244 publicaciones identificadas tras realizar la búsqueda, 62 fueron localizadas en PubMed y 182 en CINAHL. 7 duplicados se eliminaron. Se analizaron los 237 artículos restantes, y se seleccionaron los 22 que cumplían los criterios de elegibilidad: relevancia y disponibilidad del texto completo. Finalmente, 10 estudios fueron seleccionados.

### *4.2 Características de los estudios incluidos*

Las características de los estudios se encuentran en la Tabla 2. En total, 10 ensayos controlados aleatorizados fueron seleccionados.

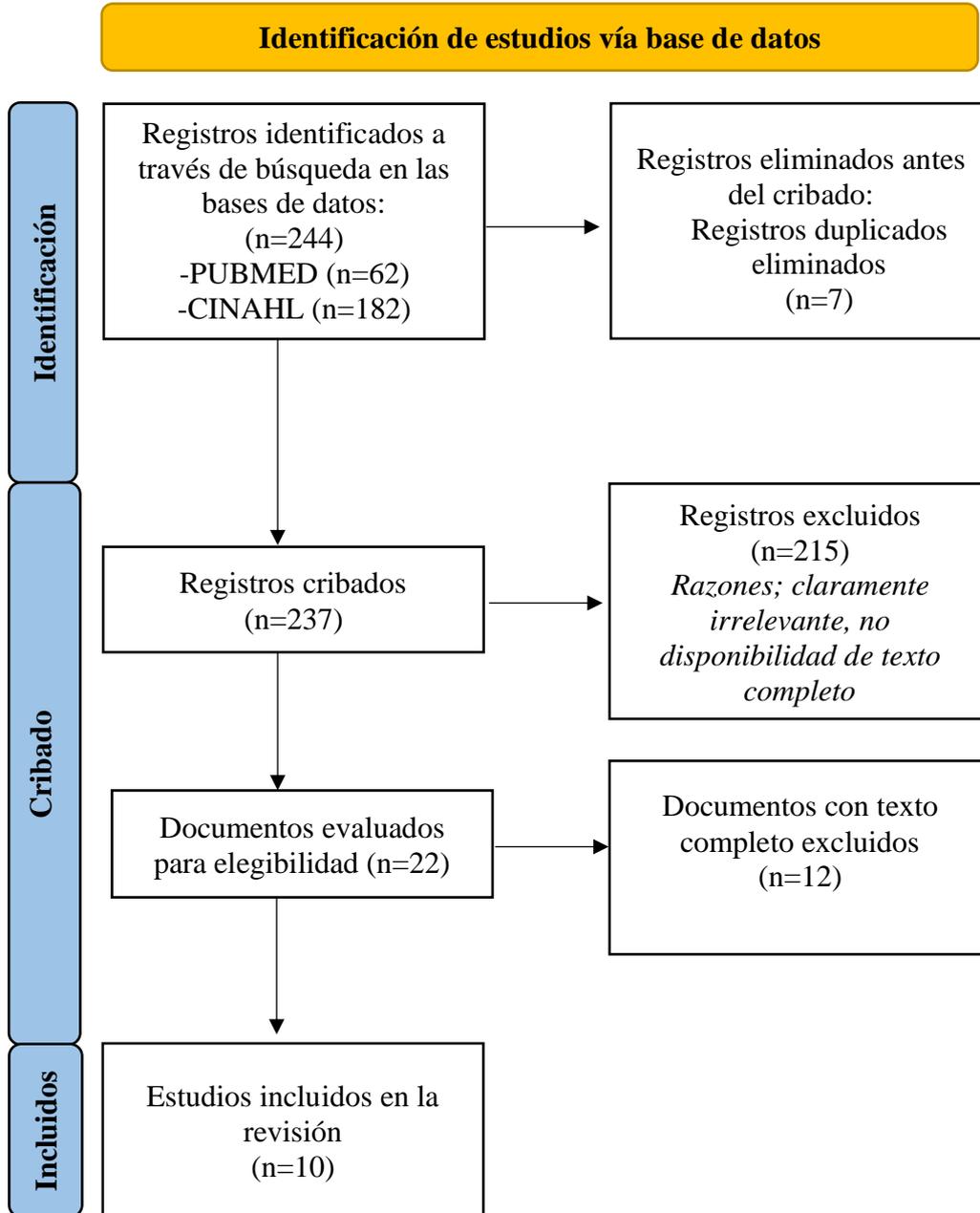


Figura 1. Diagrama de flujo adaptado de PRISMA 2020.

Tabla 2. Síntesis de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica

Referencia	Diseño	Población	Intervención	Medida	Herramienta	Principales resultados
Ho et al, 2021	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios sanos con insomnio, de 20-40 años (n=40)	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (3 × 10 <sup>10</sup> UFC)	-Constantes vitales y parámetros durante el sueño -Relajación, fatiga y calidad del sueño -Depresión y ansiedad -Ritmo circadiano	-ECG, PA, pulsioxímetro -PSG -VAS -PSQI -ISI -ESS -BDI, BAI -SAI -MEQ	-La administración diaria de PS128 mostró una disminución de los síntomas depresivos, nivel de fatiga, excitación cortical y una mejora de la calidad del sueño profundo. -La administración de PS128 no mostró un efecto significativo sobre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

Lee et al, 2021	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios sanos con estrés y síntomas de depresión y ansiedad, de 19-65 años (n=156)	-Probiótico NVP-1704* (2.5 × 10 <sup>9</sup> UFC)	-Respuesta al estrés -Síntomas de depresión y ansiedad -Calidad del sueño -IL-6 -TNF-α -ACTH -Cortisol -BDNF	-SRI -BDI y BAI -PSQI -Análisis clínico	-NVP-1704 demostró ser útil para aliviar los síntomas de la depresión y ansiedad en adultos sanos. -NVP-1704 mejoró la calidad del sueño, especialmente la inducción del sueño. -NVP-1704 tuvo efectos antiinflamatorios, al restaurar el equilibrio saludable de la microbiota intestinal. -No se encontraron diferencias significativas entre los niveles séricos de cortisol.
Qin et al, 2021	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios estudiantes de 18-24 años (n=60)	Probiótico Hengxin**	-Síntomas depresivos y de ansiedad -Gravedad de los síntomas depresivos	-HAMD-17 -HAMA-14 -Secuencia ción del ADNr 16S	-Los probióticos redujeron significativamente la ansiedad ante los exámenes. -Los probióticos redujeron los niveles de <i>Fusobacterium</i> y <i>Clostridium</i> en el grupo intervención. -Los probióticos aumentaron los niveles de <i>Akkermansia</i> y <i>Streptococcus</i> , que son

						beneficiosos para la inflamación, diabetes, infecciones, cáncer, y otras afecciones.
--	--	--	--	--	--	--

Referencia	Diseño	Población	Intervención	Medida	Herramienta	Principales resultados
Kim et al., 2021	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios sanos de más de 65 años (n=53)	2 cápsulas de cada probiótico (total de $1 \times 10^9$ UFC)***	-Marcador de bioquímica cerebral -Función cognitiva -Satisfacción de la calidad de vida -Depresión	-GHQ -CERAD-K -SWLS -GDS-K -PANAS -BDNF -Secuenciación del ARNr 16S	-La suplementación con probióticos influyó beneficiosamente en la salud intestinal y en las comunidades de microbios intestinales -La suplementación con probióticos mejoró la función cognitiva y el estrés mental -Los niveles de BDNF aumentaron, el cual es crucial para el aprendizaje, memoria y estrés.
Tran et al., 2019	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios sanos de 18-31 años (n=81)	Probióticos con 10-50 billones de UFC. Probióticos que contenían 10-20	-Control sobre situaciones de ansiedad -Capacidad de regular el estado de	-BAI -ACQ-R -PANAS -NMR -PSWQ	-Los probióticos disminuyeron significativamente la ansiedad por pánico y el afecto negativo. -La combinación de especies y el número pudo ser el factor determinante de la eficacia del probiótico para regular la ansiedad y los factores que influyen en ella.

			especies diferentes	ánimo negativo -Preocupación inespecífica		-Los probióticos aumentaron significativamente el afecto positivo, el control de la ansiedad y la regulación del estado de ánimo en aquellos con alto nivel de estrés. -Posible efecto techo en cuanto a la reducción de la ansiedad.
Chahwan et al., 2019	Ensayo controlado aleatorizado	Pacientes con síntomas depresivos, mayores de 18 años (n=71)	Ecologic® Barrier**** (2.5×10 <sup>9</sup> UFC/g)	-Depresión y ansiedad -Reactividad cognitiva -ADN microbiano en heces	-DASS-21 -LEIDS-R -BDI y BAI -Secuenciación del ARNr 16S	-No hubo efectos significativos sobre la ansiedad, depresión y estrés. -Llevar una rutina y participar en una actividad programada con fines de mejorar, tuvo impactos positivos en el estado de ánimo. -Estos probióticos por sí solos no son una opción de tratamiento eficaz para reducir los síntomas. -La administración de probióticos disminuyó la reactividad cognitiva en la depresión.

Referencia	Diseño	Población	Intervención	Medida	Herramienta	Principales resultados
Nishida et al., 2019	Ensayo controlado aleatorizado	Estudiantes de medicina de sexto grado (n=68)	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 (1×10 <sup>10</sup> Células bacterianas por 2 comprimidos)	-Estado de salud general -Depresión y ansiedad -Calidad del sueño -Cortisol y CGA -Actividad cerebral nocturna.	-STAI -GHQ -HADS -PSQI -EEG	-CP2305 mejoró significativamente la calidad del sueño. -CP2305 mejoró la ansiedad y los estados de ánimo depresivos en relación con el placebo. -CP2305 mejoró significativamente los sentimientos subjetivos de irritabilidad y malestar abdominal. -El cortisol no mostró diferencias significativas entre los grupos de intervención y control.
Lew et al, 2019	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios de 18-60 años, con IMC sano y sin enfermedades graves (n=110)	<i>L. plantarum</i> P8 (2 × 10 <sup>10</sup> UFC por bolsa al día)	-Depresión y ansiedad -Estrés -Cortisol -IL-1β, 4 y 10 -TNF-α -IFN-γ -Memoria -Función	-IPSS -DASS-42 -CBB	-El tratamiento con <i>Lactobacillus plantarum</i> P8 redujo el estrés y la ansiedad junto con una mejora de la cognición y la memoria, principalmente a través de sus propiedades antiinflamatorias. -El cortisol se asoció significativamente con el estrés, pero no con la ansiedad.

				cognitiva		
Bagga et al., 2018	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios sanos de 20-40 años (n=45)	Ecologic®825 ***** (7.5×10 <sup>6</sup> UFC/g) Sobres	-Estado de ánimo -Toma de decisiones -Memoria de reconocimiento -ADN microbiano	-PANAS -SCL-90 -ADS -LEIDS -fMRI -Secuencia del ARNr 16S	-Las medidas conductuales del afecto positivo y la reactividad cognitiva mejoraron significativamente tras la administración con probióticos. -Los probióticos mejoraron el rendimiento de la memoria y alteraron los patrones de activación cerebral. -La administración de probióticos modificó significativamente las puntuaciones en el cuestionario PANAS.
Mohammedi et al, 2015	Ensayo controlado aleatorizado	Voluntarios trabajadores del sector petroquímico de 20-60 años (n=75)	-Yogur convencional ***** (4'21 UFC) -Yogur probiótico ***** (4.03 × 10 <sup>7</sup> UFC)	-Salud general -Depresión, ansiedad y estrés -Marcadores del eje HPA	-GHQ -DASS	-La administración de yogur probiótico y de suplementos probióticos tuvo un efecto positivo en su salud mental, pero no afectó al eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

			-Suplemento probiótico con 7 cepas diferentes			
--	--	--	--	--	--	--

Tabla 2. *UFC*: Unidades Formadoras de Colonias; *ECG*: Electrocardiograma; *PA*: Presión arterial; *PSG*: Polisomnografía; *VAS*: Escala análoga visual; *ISI*: Índice de gravedad del insomnio; *ESS*: Escala de somnolencia de Epworth; *BDI*: Inventario de depresión de Beck; *BAI*: Inventario de ansiedad de Beck; *STAI*: Índice de ansiedad estado-rasgo de Spielberger; *MEQ*: Cuestionario matutino-vespertino; *IL-6*: interleucina-6; *TNF- $\alpha$* : Factor de necrosis tumoral alfa; *ACTH*: Hormona adrenocorticotropa; *BDNF*: Factor neurotrófico derivado del cerebro; *SRI*: Inventario de la respuesta al estrés; *PSQI*: Índice de la calidad de sueño de Pittsburgh; *HAMD-17*: Escala de valoración de la depresión de Hamilton; *HAMA-14*: Escala de la ansiedad de Hamilton; *ADNr*: ácido desoxirribonucleico ribosómico; *GHQ*: Cuestionario de salud general; *CERAD-K*: Escala de la enfermedad de Alzheimer; *SWLS*: Escala de satisfacción con la vida; *GDS-K*: Escala de depresión geriátrica; *PANAS*: Programa de afecto positivo y negativo; *ACQ-R*: Cuestionario de control de la ansiedad revisado; *NMR*: Regulación de la emoción negativa; *PSWQ*: Cuestionario de preocupación de Pensilvania; *DASS-21*: Escalas abreviadas de ansiedad, depresión y estrés -21 ítems; *LEIDS*: Índice de gravedad de la depresión de Leiden; *ARNr*: ácido ribonucleico ribosómico; *EEG*: Electroencefalograma; *CGA*: Cromogranina A; *IL-1 $\beta$* : Interleucina-1 beta; *IFN- $\gamma$* : Interferón-gamma; *HADS*: Escala hospitalaria de ansiedad y depresión; *IPSS*: Escala de estrés percibido; *DASS-42*: Escala de depresión, ansiedad y estrés percibidos; *CBB*: CogState Brief Battery; *SCL-90*: Lista de comprobación de síntomas-90; *ADS*: Escala de depresión general; *fMRI*: Imagen por resonancia magnética funcional; *HPA*: Hipotálamo-pituitario-adrenal

\* *Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98.

\*\*1:2 $\times$ 10<sup>10</sup> UFC de *Bifidobacterium longum subsp. Longum* BAMA-B05/Bau- B1024, 1:9 $\times$ 10<sup>10</sup> UFC de *B. lactis* BAMA-B06/Bau-B0111, 1:5 $\times$ 10<sup>10</sup> UFC de *B. adolescentis*, 3:2 $\times$ 10<sup>9</sup> UFC de *Streptococcus thermophiles*, 4:6 $\times$ 10<sup>9</sup> UFC de *Lactobacillus acidophilus*, y 3:0 $\times$ 10<sup>9</sup> UFC de *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* por 100 gramos de producto.

\*\*\* *Bifidobacterium bifidum* BGN4 y *Bifidobacterium longum* BORI en aceite de soja.

\*\*\*\*Formulación que contenía *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 and *Lactococcus lactis* W58

\*\*\*\*\*Formulación que contenía *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus plantarum* W62 and *Bifidobacterium bifidum* W23.

\*\*\*\*\**Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*

\*\*\*\*\**Lactobacillus acidophilus* LA5 y *Bifidobacterium lactis* BB12

#### 4.3 Efecto de los probióticos en los síntomas depresivos y estado de ánimo

La administración de *Lactobacillus plantarum* PS128 durante 4 semanas redujo los síntomas depresivos en pacientes con depresión leve-moderada, en comparación con el grupo control (Ho et al., 2021). Las puntuaciones obtenidas en el inventario de depresión de Beck (BDI-II) mejoraron a lo largo del periodo del estudio en el grupo de intervención (Ho et al., 2021).

En un estudio con una muestra mayor (n=156), se encontró una reducción significativa de los niveles de la citoquina proinflamatoria IL-6 tras el tratamiento con el probiótico multiespecie NVP1704, además de una composición de microbioma con una baja cantidad de *Enterobacteriaceae* a *Bifidobacteriaceae* y *Enterobacteriaceae* a *Lactobacillaceae* (Lee et al., 2021).

El probiótico Ecologic® Barrier mostró una disminución de la reactividad cognitiva, que es un marcador de la depresión (Chahwan et al., 2019). En cuanto a las puntuaciones en el cuestionario ansiedad (BAI), y depresión, ansiedad y estrés (DASS-21), no mostraron efectos significativos ( $p>0,05$ ) (Chahwan et al., 2019).

Nishida y colaboradores (2019) observaron en los resultados del cuestionario de escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) que la ingesta de *Lactobacillus gasseri* CP2305 mejoró la ansiedad y los estados de ánimo depresivos en relación con el placebo (Nishida et al., 2019).

En el estudio de Bagga y colaboradores (2018) donde se intervino con Ecologic®825, el probiótico influyó en los cuestionarios de depresión, aumentando significativamente el afecto positivo y disminuyendo la vulnerabilidad a la depresión en términos de desesperanza y aversión al riesgo (Bagga et al., 2018). Además, el probiótico aumentó significativamente la precisión de la respuesta a los estímulos desagradables (RAU) en comparación con el placebo y la no intervención ( $p<0,001$ ), y mejoró el rendimiento de la memoria (Bagga et al., 2018).

En otro ensayo controlado aleatorizado, el yogur probiótico mostró una mejora significativa del cuestionario de salud general (GHQ) y de las escalas abreviadas de depresión, ansiedad y estrés (DASS) ( $p=0,02$ ) (Mohammadi et al., 2016).

#### 4.4 Efecto de los probióticos en los síntomas de ansiedad y estrés

La administración del probiótico NVP-1704 hizo que los síntomas de ansiedad disminuyeran durante el transcurso del estudio, medidos con la escala BAI, además de la

intensidad de éstos, medidos con el Inventario de la respuesta al estrés (SRI) (Lee et al., 2021).

En cuanto a la ansiedad ante eventos concretos, un estudio investigó el efecto del probiótico comercial Hengxin en estudiantes con ansiedad ante los exámenes. Los resultados mostraron que la administración del probiótico alivió significativamente la ansiedad en los estudiantes ante los exámenes, con un resultado de 3,93 en la escala de ansiedad escala de la ansiedad de Hamilton (HAMA-14), frente al 10,85 que presentó el grupo que no lo consumió (Qin et al., 2021).

La función cognitiva y el estrés mental mejoraron con el consumo de los probióticos *Bifidobacterium bifidum* BGN4 y *Bifidobacterium longum* BORI (Kim et al., 2021).

Referente a las variables preocupación (PSWQ), afecto (PANAS), control de la ansiedad (ACQ) y regulación negativa del estado de ánimo (NMR), todas estuvieron conectadas con la de la ansiedad medida mediante el BAI, particularmente el afecto negativo, que mostró ser un predictor de la ansiedad ( $p=0,001$ ) (Tran et al., 2019). Además, los participantes mostraron una disminución significativa de la preocupación ( $p=0,0049$ ), lo que indicó que los probióticos proporcionaron este efecto (Tran et al., 2019). Acerca de los niveles de unidades formadoras de colonias (UFC), los participantes con el probiótico de UFC altas informaron de una disminución significativa ( $p=0,020$ ) de la ansiedad por pánico y de la preocupación ( $p=0,018$ ), además de un aumento del afecto positivo ( $p=0,007$ ) y del control de la ansiedad ( $p=0,0021$ ) (Tran et al., 2019). Respecto al efecto del recuento de especies, el grupo con bajo recuento de especies mostró una disminución significativa ( $p=0,002$ ) del afecto negativo, mientras que en el grupo con alto recuento de especies no se observó ningún cambio significativo (Tran et al., 2019).

En el estudio de Lew y colaboradores (2019), se mostró que el tiempo afectó significativamente al estrés ( $p<0,001$ ), pues el probiótico *L. plantarum* P8 redujo los niveles de estrés de moderados a normales en 12 semanas, y disminuyendo los niveles de cortisol. Además, redujo el estrés y ansiedad totales y mejoró la cognición y la memoria a través de sus propiedades antiinflamatorias (Lew et al., 2019).

#### 4.5 Probióticos y sueño

Los parámetros del sueño de un grupo de pacientes con depresión tras la administración de *Lactobacillus plantarum* PS128, indicaron un sueño más estable que en el grupo de control, además de menos fatiga, despertares, excitación y menos actividad de las ondas cerebrales de alta frecuencia (Ho et al., 2021). En otro estudio en el que se administró NVP-1704, se mostró una mejora de la calidad del sueño, y una disminución significativa

de los síntomas de insomnio, medidos con las herramientas índice de la calidad de sueño de Pittsburgh (PSQUI) e índice de la calidad de sueño de Pittsburgh (ISI) (Lee et al., 2021).

Nishida y colaboradores (2019) observaron que el probiótico CP2305 mejoró la calidad de sueño en los pacientes que padecían estrés crónico y estrés académico, pues aumentó la potencia delta del EEG en el primer ciclo de sueño, que es característica del sueño profundo (Nishida et al., 2019).

#### 4.6 Cambios en la diversidad y composición de la microbiota intestinal

La administración de NVP-1704 incrementó el número de las cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y disminuyó las de *Proteobacteria* (Lee et al., 2021).

El probiótico Hengxin tuvo poco impacto en la diversidad de la microbiota intestinal, y en la composición a nivel de filo (Qin et al., 2021).

En cuanto al género de bacterias, la ingesta del probiótico redujo la cantidad de los patógenos *Fusobacterium* y *Clostridium*, a la vez que aumentó la cantidad de las bacterias beneficiosas *Streptococcus* y *Akkermansia* (Qin et al., 2021).

Kim y colaboradores (2021), que utilizaron los probióticos *Bifidobacterium bifidum* BGN4 y *Bifidobacterium longum* BORI, observaron que influyeron beneficiosamente en la salud intestinal y en las comunidades de bacterias intestinales (Kim et al., 2021).

Por el contrario, la administración de Ecologic®825 no modificó la composición de la microbiota intestinal, aunque se identificaron especies afiliadas a *Bacteroides* que fueron indicativas de la administración de probióticos (Bagga et al., 2018).

## 5. DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se estudió la relación entre la composición de la microbiota intestinal y los síntomas depresivos y ansiosos en adultos sin enfermedades graves. De los estudios que fueron seleccionados, la mayoría requería que la muestra estuviese compuesta de personas que tuviesen síntomas depresivos, ansiosos o estrés mental. Se encontraron diferentes hallazgos que podrían dar un nuevo enfoque en el manejo de la depresión y ansiedad mediante el uso de probióticos.

En primer lugar, numerosos ensayos coincidieron en que los probióticos mejoraron los síntomas depresivos y el estado de ánimo (Ho et al., 2021; Lee et al., 2021; Nishida et al., 2019). Los resultados obtenidos coincidieron con los de otros trabajos que incluyen principalmente revisiones sistemáticas (Sanada et al., 2020; Simpson et al., 2020).

En un estudio realizado por Sanada y colaboradores (2020), se observó que el género *Bifidobacterium* se encontraba bajo en muestras fecales de pacientes con depresión, a diferencia de los pacientes no deprimidos. Y a su vez, el *Lactobacillus*, fue potencialmente beneficioso como protector contra los comportamientos inducidos por el estrés promoviendo la capacidad de adaptación del sistema inmune (Simpson et al., 2020). Al igual que en este trabajo, todos los probióticos usados en los artículos revisados contenían las cepas *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Ho et al., 2021; Lee et al., 2021; Qin et al., 2021).

Cabe destacar que la administración de probióticos redujo significativamente los niveles séricos de la citoquina proinflamatoria IL-6, relacionada con la permeabilidad intestinal, disbiosis y la presencia de bacterias patógenas en el intestino (Lee et al., 2021). Por ello, otra característica que se les atribuye a las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* es el de presentar actividad antiinflamatoria.

La inflamación, la activación inmunitaria sostenida y el incremento de los niveles de citoquinas proinflamatorias que se presenta en situaciones de disbiosis intestinal, pueden afectar de manera negativa en los sistemas de estrés del cerebro, especialmente en lo relacionado con el eje hipotálamo hipofisario adrenal (HPA) (Simpson et al., 2020). En relación con lo anterior, es ampliamente conocido que altos niveles de cortisol y de marcadores de inflamación están asociados al desarrollo y mantenimiento de la depresión (Simpson et al., 2020). Sin embargo, en ninguno de nuestros estudios analizados hubo diferencias significativas ante la presencia de cortisol, excepto en el de Lew y colaboradores (2019), en el que se mostró una asociación significativa entre el cortisol y el estrés (Lew et al., 2019).

En segundo lugar y de manera similar a los estudios seleccionados, otros estudios demostraron que la administración de cepas probióticas que contenían *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* resultan ser beneficiosas en la disminución de los síntomas de ansiedad, estrés mental y preocupación (Sanada et al., 2020). Además, mejoran la ansiedad ante eventos concretos y la función cognitiva (Qin et al., 2021). Todo esto se ha relacionado con el efecto antiinflamatorio de estos probióticos (Karakula-Juchnowicz et al., 2019; Simpson et al., 2021).

Sin embargo, uno de los estudios analizados, el de Chahwan y colaboradores (2019), no obtuvo efectos significativos en las puntuaciones de los cuestionarios de ansiedad, depresión y estrés con el probiótico Ecologic® Barrier (Chahwan et al., 2019). Esto justifica la necesidad de profundizar más en el estudio de este probiótico en concreto.

La mejora de la función cognitiva sugirió cambios cerebrales, es por ello que se analizaron los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en dos de los estudios (Kim et al., 2021; Lee et al., 2021). El BDNF es un factor neurotrófico crucial para el aprendizaje, la función de la memoria y el estrés, pues participa en la sinapsis, la plasticidad cerebral y las respuestas neuroinmunes (Kim et al., 2021). En el estudio de Kim y colaboradores (2021), sus niveles aumentaron en sangre, y se relacionó con la modulación de la microbiota intestinal, y mejora de la función cognitiva (Kim et al., 2021). Sin embargo, Lee y colaboradores (2021) no observaron una diferencia significativa en el cambio de los niveles de BDNF entre los dos grupos de estudio (Lee et al., 2021). Por ello, se necesitan más estudios que analicen los niveles séricos de BDNF, para conocer si realmente aumenta con la ingesta de probióticos.

En cuanto a las alteraciones del sueño, la depresión y ansiedad han sido fuertemente relacionadas con la aparición de insomnio, y a su vez, el insomnio puede conducir a la depresión y ansiedad en el futuro (Fang et al., 2019). Incluso algunos antidepresivos como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden empeorar la calidad del sueño (Fang et al., 2019).

De esta forma, la administración de probióticos ha demostrado conseguir numerosos beneficios en el sueño durante el curso de la depresión y ansiedad. Entre los beneficios se encuentra un sueño más estable, mejor calidad en la inducción del sueño, menos fatiga y despertares, y una disminución de la excitación y actividad de las ondas de alta frecuencia, que son características del sueño profundo. Además, mejoran la calidad del sueño en quienes tienen estrés crónico y también en el estrés académico (Kim et al., 2021; Nishida et al., 2019; Qin et al., 2021).

La composición y diversidad de la microbiota intestinal también se ven afectadas con la ingesta de probióticos. Aumentaron los géneros *Streptococcus* y *Akkermansia*, los cuales han mostrado ser beneficiosos para el síndrome del intestino irritable (SII), cánceres, infecciones, obesidad, diabetes e inflamación (Qin et al., 2021). Otra consecuencia beneficiosa fue la disminución de bacterias del filo *Proteobacteria*, al que pertenecen géneros bacterianos conocidos como *Echerichia*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Salmonella* (Simpson et al., 2020). *Proteobacteria* suele encontrarse en altos niveles en muestras fecales de pacientes con SII con trastornos psicológicos (Simpson et al., 2020).

Por otro lado, tras la ingesta de probiótico compuesto por *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, hubo una disminución de *Fusobacterium* y *Clostridium* en estudiantes con ansiedad. La presencia de estas cepas es mayor en personas con ansiedad y además,

se relaciona con varias enfermedades como el cáncer, el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (Qin et al., 2021).

### 5.1 Limitaciones

De esta forma, aunque los hallazgos alientan al potencial de la suplementación con probióticos para el manejo de la depresión y ansiedad, existen limitaciones. En primer lugar, el grado en el que los participantes experimentaban síntomas depresivos no estaba claro en ocasiones, lo que sugiere que en general, la población no haya sido homogénea. En segundo lugar, el estudio de Tran (2019) hizo alusión a un posible efecto techo en relación con los probióticos y la disminución de la ansiedad. Esto podría sugerir que el efecto reductor de la ansiedad de los probióticos sólo podrían percibirlo aquellas personas con un grado elevado de ansiedad (Tran et al., 2019).

En tercer lugar, habría sido interesante conocer si los participantes deprimidos y ansiosos consumieron antidepresivos o ansiolíticos durante los estudios, para poder haber evitado los resultados enmascarados.

Por último, aunque la mayoría de las cepas bacterianas administradas fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, no todos los preparados contenían el mismo número de UFC de ambas.

Por lo tanto, futuras investigaciones deberían ir encaminadas en estudiar el efecto de la administración de probióticos para el tratamiento de la depresión y ansiedad prestando atención al posible efecto techo de los probióticos en relación con la disminución de la ansiedad, en conocer el tratamiento farmacológico de cada individuo durante el estudio, y las proporciones de cada cepa se deberían de incluir para conseguir los mayores beneficios posibles.

## 6. CONCLUSIONES

Con toda esta evidencia, podemos exponer las siguientes conclusiones. La composición de la microbiota intestinal se ve alterada ante la presencia de síntomas depresivos y ansiosos. Los probióticos resultan ser beneficiosos para reducir los síntomas relacionados con la depresión y ansiedad, así como para la mejora de la calidad del sueño, del estrés mental crónico, y del estrés académico. Las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las más utilizadas en preparados de probióticos, y tienen propiedades antiinflamatorias. Con la administración de probióticos, disminuyen las cantidades de bacterias proinflamatorias como *Fusobacterium*, *Clostridium* y las pertenecientes al filo *Proteobacteria*.

No obstante, se requieren futuros estudios que profundicen en el grado de depresión que experimentan los sujetos, y si consumen o no antidepresivos durante el estudio. Y en cuanto al efecto combinado de probióticos y antidepresivos, aún existe una evidencia limitada.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bagga, D., Reichert, J. L., Koschutnig, K., Aigner, C. S., Holzer, P., Koskinen, K., Moissl-Eichinger, C., & Schöpf, V. (2018). Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*, 9(6), 486–496. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015>
- Bremner, J. D., Moazzami, K., Wittbrodt, M. T., Nye, J. A., Lima, B. B., Gillespie, C. F., Rapaport, M. H., Pearce, B. D., Shah, A. J., & Vaccarino, V. (2020). Diet, stress and mental health. *Nutrients*, 12, 2428. <https://doi.org/10.3390/nu12082428>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., van Hemert, S., Burke, C., & Roberts, L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 253, 317–326. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2019.04.097>
- Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hu, C., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lund, C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., ... Wojtyniak, B. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychological Medicine*, 48(9), 1560–1571. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003336>
- Fang, H., Tu, S., Sheng, J., & Shao, A. (2019). Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), 2324–2332. <https://doi.org/10.1111/JCMM.14170>
- Ho, Y. T., Tsai, Y. C., Kuo, T. B. J., & Yang, C. C. H. (2021). Effects of lactobacillus plantarum PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*, 13, 2820. <https://doi.org/10.3390/NU13082820>
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186–194. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2015.03.016>
- Karakula-Juchnowicz, H., Rog, J., Juchnowicz, D., Łoniewski, I., Skonieczna-Ydecka, K., Krukow, P., Futyma-Jedrzejewska, M., & Kaczmarczyk, M. (2019). The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status,

- inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): A 12-week, randomized, double-blind. *Nutrition Journal*, *18*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S12937-019-0475-X>
- Kelly, J. R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., el Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, *82*, 109–118. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.07.019>
- Kim, C. S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D. M. (2021). Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community- dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *76*(1), 32–40. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA090>
- 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). <https://doi.org/10.3390/nu13082660>
- Lew, L.-C., Hor, Y.-Y., Yusoff, N. A. A., Choi, S.-B., Yusoff, M. S. B., Roslan, N. S., Ahmad, A., Mohammad, J. A. M., Abdullah, M. F. I. L., Zakaria, N., Wahid, N., Sun, Z., Kwok, L.-Y., Zhang, H., & Liong, M.-T. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, *38*(5), 2053–2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plasticity*, *2017*, 11. <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>
- Maron, E., & Nutt, D. (2017). Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(2), 147–158. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/DNUTT>
- Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani-Doost, M., Hosseini, M., & Eghtesadi, S.

- (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, *19*(9), 387–395. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
- 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*, 1859. <https://doi.org/10.3390/NU11081859>
- Olveira, G., & González-Molero, I. (2016). An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, *63*(9), 482–494. <https://doi.org/10.1016/J.ENDOEN.2016.10.011>
- Petrova, M. I., & Terhaar, J. (2019). The ISAPP quick guide to probiotics for health professionals: History, efficacy, and safety. In *A resource prepared by the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*. <https://isappscience.org/for-clinicians/resources/probiotics/#toggle-id-1>
- Qin, Q., Liu, H., Yang, Y., Wang, Y., Xia, C., Tian, P., Wei, J., Li, S., & Chen, T. (2021). Probiotic Supplement Preparation Relieves Test Anxiety by Regulating Intestinal Microbiota in College Students. *Disease Markers*, *2021*. <https://doi.org/10.1155/2021/5597401>
- Sanada, K., Nakajima, S., Kurokawa, S., Barceló-Soler, A., Ikuse, D., Hirata, A., Yoshizawa, A., Tomizawa, Y., Salas-Valero, M., Noda, Y., Mimura, M., Iwanami, A., & Kishimoto, T. (2020). Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *266*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102>
- Simpson, C. A., Diaz-Arteche, C., Eliby, D., Schwartz, O. S., Simmons, J. G., & Cowan, C. S. M. (2021). The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *83*, 101943. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
- Simpson, C. A., Mu, A., Haslam, N., Schwartz, O. S., & Simmons, J. G. (2020). Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *Journal of Affective Disorders*, *266*, 429–446. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.124>
- 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>