



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE PUEBLA

FACULTAD DE NUTRICIÓN

*Psicobióticos como alternativa nutricia en enfermedades psiquiátricas:
una revisión sistemática actualizada*

TESIS

Para obtener el Grado de:

Maestría en Nutrición Clínica

Presenta:

América Moronatti Sánchez

Director:

MCA Diana Morales Koelliker

Puebla, Pue., México

Primavera 2022.



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

Resumen	4
1. Introducción	5
2. Objetivo	6
3. Metodología	6
4. Programa De Investigación	8
5. Resultados	9
PSICOBÍOTICOS Y ESTRÉS	14
PSICOBÍOTICOS Y DEPRESIÓN	17
PSICOBÍOTICOS Y ANSIEDAD	20
PSICOBÍOTICOS Y ESQUIZOFRENIA	22
6. Recomendaciones	25
7. Conclusión	25
8. Referencias Biblio-Hemerográficas	26

Índice de tablas y figuras

Figura1. Diagrama de flujo de revisiones sistemáticas y metaanálisis que detalla la revisión	7
Figura 2. (A) La interrelación de la microbiota intestinal y la fisiología e inflamación gastrointestinal en la salud. (B) En presencia de disbiosis intestinal.....	10
Tabla 1. Efecto de la composición de la microbiota sobre el estrés.....	16
Tabla 2. Alteraciones de la microbiota intestinal asociados a trastornos depresivos.....	19
Tabla 3. Efecto de la composición de la microbiota intestinal sobre la ansiedad.....	21
Tabla 4. Efecto de la composición de la microbiota intestinal sobre la esquizofrenia.....	24

Resumen

Los psicobióticos son microorganismos vivos con efectos beneficiosos para la salud mental, que pueden ser empleados como prevención y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas pues tienen participación en la comunicación entre la microbiota intestinal y los sistemas del organismo que confieren homeostasis al cuerpo (nervioso, endocrino e inmunitario). La intervención de los psicobióticos ocurre a través de distintas vías que se conectan con el cerebro e influye en el funcionamiento adecuado del organismo, dando como resultado la unión del eje intestino-cerebro, es decir; la relación entre microorganismos intestinales y la salud mental. Se reconocen distintos factores que afectan y alteran a dicho eje, tal como la oxidación y los procesos inflamatorios. En el intestino se observa una alteración de la fisiología gastrointestinal normal desestabilizando el hábitat, dando como resultado cambios en la composición de la microbiota o indirectamente al sistema nervioso central, lo que conlleva a la activación o el aumento de la sintomatología de distintas patologías relacionadas con el mal funcionamiento del cerebro. En el tratamiento con psicobióticos, de estas alteraciones, se retrasan, e incluso mejoran, los síntomas de algunas patologías estudiadas como: la depresión, la ansiedad, el estrés, la esquizofrenia. En este proceso interactúan la modulación de vías neurológicas, vías metabólicas, vías inmunológicas y vías hormonales que promueven el equilibrio conductual y detienen procesos de estrés oxidativo celular e inflamación que conllevan a las enfermedades psiquiátricas. Por tanto, estamos ante una alternativa de tratamiento nutricional por medio de dosis específicas de ciertas cepas de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* que actúan en el eje intestino-cerebro para el manejo de estas enfermedades.

1. Introducción

La microbiota intestinal está formada por millones de bacterias que confieren un beneficio a la salud del huésped (Castañeda, 2018). Existen otros microorganismos, que de igual forma pero en cantidades específicas, al ser ingeridos aportan un beneficio que se ha asociado con el alivio de enfermedades como depresión, (Benton et al., 2007; Desbonnet et al., 2010; Messaoudi et al., 2011), ansiedad (Whitehead et al., 2002; Bercik et al., 2011; Bravo et al., 2011) y estrés (Cryan et al., 2012; Dinan et al., 2015; Allen et al., 2016) y llevan por nombre psicobióticos. El término psicobióticos fue acuñado por Dinan y Cryan (2013) cuando determinaron una vertiente de los probióticos, que al consumirlos en dosis terapéuticas comprobadas, otorgan un efecto beneficio a nivel eje intestino-cerebro dando como resultado una mejora en la salud mental de los pacientes.

Los psicobióticos tienen utilidad sobre los procesos del sistema nervioso central al mejorar la salud mental de las personas, esto se debe a que contribuyen en la reparación de la microbiota, incrementando la funcionalidad de la barrera intestinal, equilibrio del sistema inmune, mayor actividad del tracto digestivo y asegurando el aporte de componentes nutricionales que tienen funcionalidad antioxidante y participan en los procesos antiinflamatorios del cuerpo humano. La acción de los psicobióticos se relaciona con la producción de neurotransmisores liberados por medio de sinapsis en el sistema nervioso, así como la productividad de hormonas de origen endocrino y citoquinas del sistema inmunitario (Etzold et al., 2014). Entre los psicobióticos se encuentran cepas de Bifidobacterias (Desbonnet et al., 2010; Bercik et al., 2011; Bravo et al., 2011; Allen et al., 2016) y Lactobacillus (Kelly et al., 2016) que secretan neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la serotonina, las catecolaminas y la acetilcolina (Khadijeh y Hedayat, 2018). Por tanto ha surgido interés por desarrollar un tratamiento alternativo a las enfermedades de origen psiquiátrico, diferente a los medicamentos que causan dependencia y que son de uso prolongado y, muchas veces, no garantizan el resultado deseado. Se ha demostrado que el uso de psicobióticos puede ayudar como alternativa para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

2. Objetivo

Analizar los resultados de la búsqueda exhaustiva de investigaciones sobre el uso de psicobióticos que han demostrado efectividad en la calidad y mejoramiento de la salud mental contribuyendo al aporte de una nueva vía en el tratamiento nutricional para los pacientes con patologías mentales.

3. Metodología

Para elaborar el presente artículo se ha revisado la literatura científica de los últimos 10 años, empleando los términos *Psicobióticos* [en título] y *Enfermedades Mentales*, con los siguientes filtros: *tipos de estudios*: Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Systematic Reviews, Guideline y Practice Guideline; *idioma*: en inglés y español utilizando las siguientes palabras clave: psychobiotics, microbiota, probiotics, nutrition, psychiatric illnesses, depression, anxiety and stress (psicobióticos, microbiota, probióticos, nutrición, enfermedades psiquiátricas, depresión, ansiedad y estrés).

Criterios de inclusión:

- Investigaciones originales sobre psicobióticos
- Investigaciones que evalúan el uso terapéutico de los psicobióticos.
- Documentos oficiales que describen aspectos sobre las dosis empleadas como tratamientos.

Criterios de exclusión:

- Artículos cuyos resultados no sean aplicables al estudio.
- Artículos cuya enfermedad es diferente a las revisadas en este artículo.
- Artículos que solo se han publicado como resúmenes.

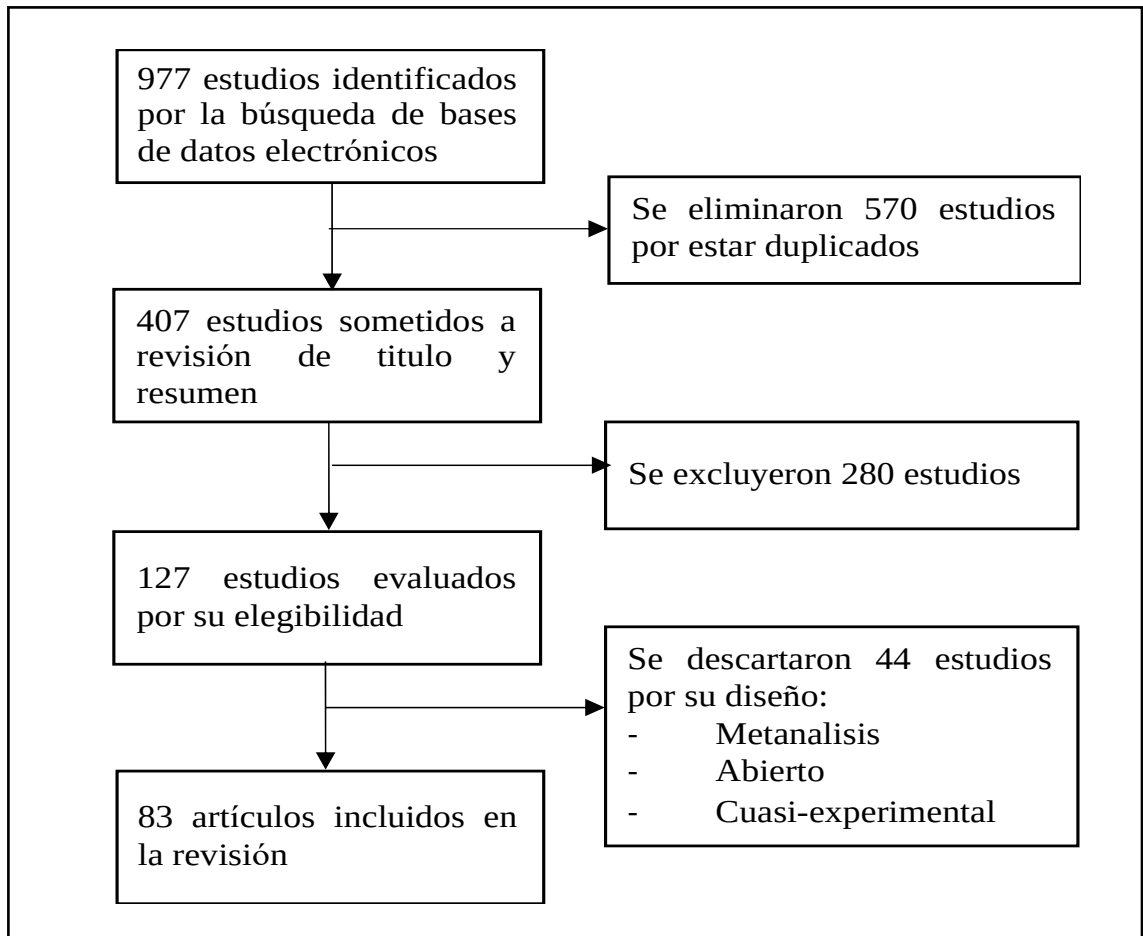


Figura 1. Diagrama de flujo de revisiones sistemáticas y metaanálisis que detalla la revisión

Recursos:

- Humanos

La investigadora principal del estudio es la LN. América Moronatti Sánchez, como asesora la Mca. Diana Morales Koelliker.

- Materiales

Los materiales utilizados en el presente estudio son: internet, computadora portátil (MacBook Air, Taiwán), bolígrafos, hojas de papel, plumones, impresora.

- Financieros

La investigadora principal se hará cargo de los gastos que surjan del estudio.

4. Programa De Investigación

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
1. Definición del problema y objetivos de la investigación											
2. Revisión de la literatura											
3. Redacción del marco teórico											
4. Redacción de metodología											
5. Analisis de resultados y de discusión											
6. Elaboración de tablas y figuras											
7. Redacción de conclusiones y recomendaciones											
7. Revisión de manuscritos por asesora											
8. Envío de manuscrito para publicación en la revista											

5. Resultados

Relación microbiota-intestino-cerebro

La definición de microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos que habitan un nicho ecológico (Collins y Bercik, 2009). La microbiota intestinal (MI) hace referencia a aquellos microorganismos que colonizan el colon y participan en la protección contra patógenos, en la absorción de nutrientes que otorgan beneficios o son necesarias para el organismo, así como otorgar estabilidad a la estructura de la barrera intestinal y jugar un rol importante en la maduración y modulación del sistema inmunológico (Icaza, 2013; Rodríguez, 2016). Cuando se interrumpe esta relación se ve alterada la función gastrointestinal y la susceptibilidad a la enfermedad. Los cambios que surgen se asocian con un incremento en la vulnerabilidad a los estímulos inflamatorios en el tracto gastrointestinal (TGI). Cuando se presenta una microbiota saludable se potencia la actividad de enzimas, se favorece la resistencia a la inflamación, a las enfermedades autoinmunes y tumorales, mejora la señalización endocrina y, a través del eje cerebro-intestino, mejora igualmente la función neurológica. Esto resulta en la secreción de factores que modulan la permeabilidad intestinal, la función de las células epiteliales, la inmunidad innata y adaptativa, la movilidad intestinal y la neurotransmisión (Ribera, 2016). Ha surgido evidencia de que la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro comprende vías de señalización neurológica, metabólica, hormonal e inmunológica, y que la modificación en estos sistemas puede dar lugar a trastornos psiquiátricos o alteraciones de conducta, entre otros síntomas clínicos (Rhee et al., 2009). En condiciones normales, el TGI proporciona un hábitat estable para bacterias comensales que defiende su integridad estructural y funcional (Figura A). La alteración de la fisiología gastrointestinal normal desestabiliza el hábitat, dando como resultado cambios en su composición microbiana. Los cambios en la fisiología de las células epiteliales, la secreción mucosa y la función de barrera intestinal también pueden afectar el ecosistema microbiano asociado a la mucosa (Collins y Bercik, 2009). Los cambios en la fisiología

del huésped, iniciados dentro del TGI o por el Sistema Nervioso Central, producen cambios en la composición bacteriana del tracto gastrointestinal. Los cambios en la microbiota, inducidos por infección o antibióticos, u otros eventos como el estrés, depresión y ansiedad alteran la fisiología gastrointestinal (provocando inflamación). Dicho esto, el cerebro se encarga de moderar el funcionamiento del organismo analizando la información de su entorno y del organismo en sí. Mediante la neurotransmisión se mantiene la comunicación y el paso de dicha información entre las neuronas, implicando la producción y liberación de sustancias químicas como neurotransmisores que se unen a sus receptores por un tiempo determinado (Collins et al., 2009; Rodríguez, 2016).

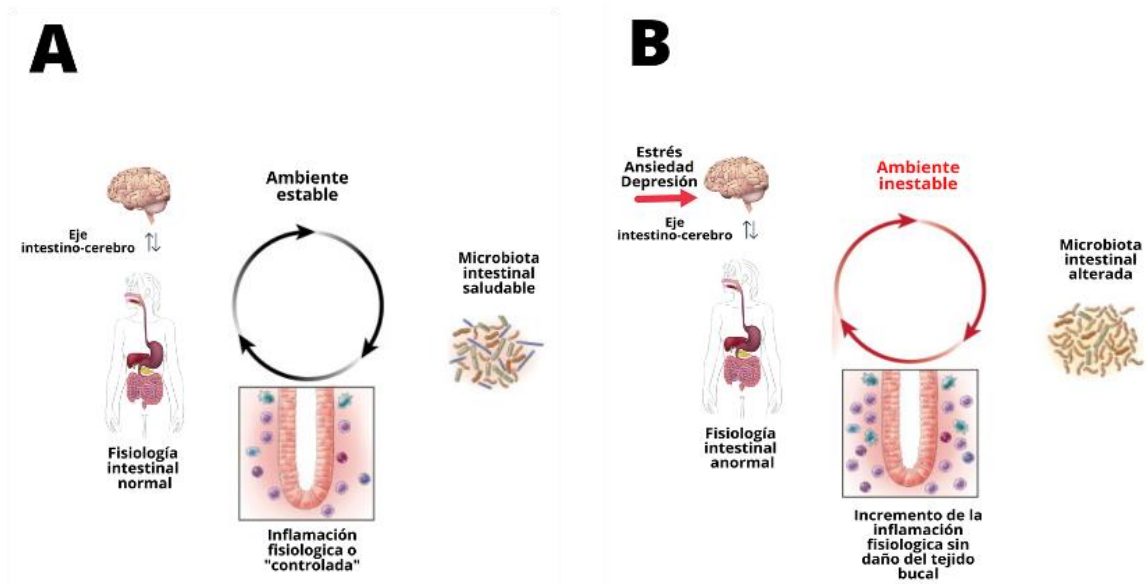


Figura 2. (A) La interrelación de la microbiota intestinal y la fisiología e inflamación gastrointestinal en la salud. El TGI en condiciones normales proporciona un hábitat estable para bacterias comensales que respalda la integridad estructural y funcional del intestino. La población bacteriana estable a su vez apoya a la fisiología intestinal normal. (B) En presencia de disbiosis intestinal. La alteración de la fisiología intestinal normal o la microbiota desestabiliza el hábitat, lo que resulta en un cambio en la inflamación fisiológica que a su vez altera la fisiología. Modificado de Rodríguez, A., (2009).

A continuación, se describe la asociación neuroinmunoendocrina y su interacción con la microbiota intestinal.

Interacción microbiota y el sistema inmune

El intestino se asocia con el tejido linfoide (GALT, por sus siglas en inglés) cuya función es inducir la respuesta inmunitaria (placas de Peyer, el apéndice, nódulos linfoides) y de otros que llevan a cabo el papel efector de la misma (lámina propia y linfocitos intra-epiteliales). Ésta respuesta inmunitaria es una defensa frente a patógenos que se alojan en el intestino, además de medir la tolerancia a antígenos que contienen los alimentos y la microbiota intestinal (Goto, 2019). La mucosa intestinal cuenta con un segundo sistema defensivo, la barrera intestinal. Está compuesta por el epitelio de superficie, el mucus y las células inmunitarias (IgA, linfocitos T CD8+ citotóxicos, células CD4+ T helper, enterocitos, células de Paneth, etc.) que ofrecen una defensa como moduladores de la proliferación celular del epitelio intestinal (Ribera, 2016; Silva et al., 2019) actuando a nivel sistémico liberando citocinas hasta llegar al cerebro mediante la vía nerviosa y la sanguínea (Gómez et al., 2019).

Interacción microbiota y el sistema nervioso

El sistema nervioso se divide en el SNC y el Sistema Nervioso Periférico (SNP) (Elsevier Connect, 2018). En el SNP podemos encontrar al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) donde se localiza el Sistema Nervioso Entérico (SNE), que ha sido denominado el segundo cerebro. Encargado de controlar el funcionamiento intestinal, toda la señalización que ocurre en el SNE es trasladado al SNC por medio de estimulación del nervio vago mediante la creación de metabolitos (neurotransmisores, hormonas o ácidos grasos de cadena corta), repercutiendo en las emociones, sentimientos y funciones de tipo cognitivas que incluyen la toma de decisiones intuitivas por medio de neuronas aferentes intrínsecas primarias (NAIP) y neuronas motoras (Romero et al., 2012; Morales y Gómez, 2017; Gómez et al., 2019). Uno de los principales neurotransmisores presentes en la relación neuroinmunoendocrina es la *acetilcolina*, pues tiene funciones motoras, neuroendocrinas, parasimpáticas y sensoriales (Nestler et al., 2017; Dinan y Cryan, 2017; Brenner, 2019).

Las neurohormonas serotonina, catecolaminas y GABA, entre otras, se liberan desde las células neuroendocrinas intestinales y actúan, directa e indirectamente, modulando el comportamiento. La serotonina es un neurotransmisor que se produce en un 90% en el intestino regulada por la microbiota, actúa sobre los niveles de los precursores serotoninérgicos y del transportador de serotonina, que participan en la activación y la modulación de la serotonina central. La función de la serotonina se ve implicada en la inhibición de emociones como el enojo, la agresión, el mal humor, el sueño y el vigor. Cuando estas funciones disminuyen contribuyen al incremento de depresión y falta de estímulo sexual. Por su parte, el triptófano que es un precursor de la síntesis de serotonina central, también interviene en esta interconexión indirecta. Su producción se ve regulada por enzimas metabolizadas por la microbiota intestinal. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) para formar parte de la síntesis de serotonina central. Algunas bacterias que conforman la microbiota contienen la enzima Glutamato descarboxilasa que se encarga de degradar el glutamato y transformarlo en GABA (Icaza, 2013), un neurotransmisor que participa en la modulación del comportamiento. Diversos estudios (Bravo et al., 2011; Petra et al., 2015; Dinan, 2017; Gómez, 2019) demuestran que la administración de probióticos aumenta la disponibilidad de GABA, mejorando el control de la ansiedad. De manera directa ni el GABA ni la serotonina atraviesan la BHE, sino que su acción es indirecta, gracias a la acción sobre el SNE. Estos resultados explicarían cómo el GABA puede penetrar en el SNC y la modulación de la microbiota sobre la función del GABA en el cerebro.

Interacción microbiota y el sistema endocrino

El intestino posee un sistema endocrino compuesto por células enteroendocrinas que producen hormonas que controlan diversos procesos digestivos (Labionda et al., 2019; Yue et al., 2020). Dichas hormonas, actúan a nivel intestinal presentes mayormente en yeyuno. También son llamadas células L, su acción es controlar el ingreso de los nutrientes que llegan a intestino y secretar el péptido similar al glucagón (GLP-1) para mantener la homeostasis energética, directa (activando el mecanismo del apetito, saciedad, disminución de la motilidad gástrica) o indirectamente (acción sobre las células beta

pancreáticas, estimulando la liberación de insulina y aumentando la proliferación celular) (Stoffers et al., 2000; Rolin et al., 2002). Si llega a existir un desequilibrio energético, aumenta la susceptibilidad a padecer enfermedades gastrointestinales, ya que el yeyuno e íleon son las porciones que contienen el mayor número de células L, modificando entonces la microbiota intestinal. (Strader y Woods, 2005; Hidalgo, 2015; Farzi, 2018; Watnick, 2019).

Sistema motor emocional

Para hacer referencia de los procesos mediados por el SNC en funciones corporales incluida la respuesta inmune del intestino, se introdujo el término “sistema motor emocional” (Holstege et al.1996). El sistema motor emocional señala a diversos sistemas de salida paralelos (incluidas las vertientes simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo pituitario adrenal y las vías endógenas que modulan el dolor y la incomodidad) que median el efecto de los estados emocionales en una amplia gama de sistemas corporales, incluida la función gastrointestinal (Mayer, 2000). La activación de estos sistemas, ya sea solo o en combinación, puede influir en la microbiota entérica tanto indirectamente, a través de cambios en su entorno, como directamente, a través de señalización de microbiota entérica del huésped (Rhee, 2009). Estas conexiones de gran alcance, son parte de un campo emergente de la ciencia llamada neurogastroenterología, diseñada para estudiar el alcance intestino-cerebro (Aleja, 2015).

El conjunto de los síntomas asociados a patologías relacionadas al cerebro, como lo son las enfermedades psiquiátricas, se intensifica en la presencia de una microbiota intestinal alterada o disbiótica (pérdida de riqueza de especies en la microbiota intestinal y desviación del entorno microbiano)(Chimeno et al. 2017). El eje intestino-cerebro se ve afectado por cambios en la fisiología del huésped iniciados desde el TGI o por el SNC, provocando cambios en la composición bacteriana o en combinación con eventos de estrés, ansiedad y depresión que modifican la propia fisiología del TGI. El uso de probióticos puede contribuir a la homeostasis intestinal, proporcionando un ambiente

estable que confiere beneficios al cerebro por la conexión que existe entre ellos, formando parte del tratamiento de enfermedades como estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia.

PSICOBÍOTICOS Y ESTRÉS

El estrés ha sido definido como el conjunto de reacciones fisiológicas que prepara el organismo para la acción, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es un sistema de alerta biológico necesario para la estabilidad del cuerpo y se manifiesta como un sentimiento de tensión física o emocional, una reacción del cuerpo a un desafío o demanda que se presenta. Cierta grado de estrés puede llegar a ser un estimulante para el organismo, permitiendo alcanzar ciertos objetivos y volver a un estado basal cuando el estímulo ha cesado. Sin embargo, cuando la presión continua se entra en un estado de resistencia y con ello sensaciones de incomodidad, agotamiento, alteraciones funcionales y orgánicas (Torrades, 2007; Berger, 2018).

Los individuos tienen inadecuadas respuestas ante situaciones de estrés que conllevan a un desajuste de la comunicación neuroinmunoendocrina, que se relaciona con estrés oxidativo e inflamatorio y como consecuencia un alto índice de morbilidad (Alberdi et al., 2006). Dichas situaciones de estrés inducen alteraciones en la permeabilidad de la barrera intestinal, permitiendo que la translocación de microorganismos y sus productos, especialmente de lipopolisacárido (LPS). Éste es reconocido por los receptores TLR de las células inmunitarias, lo que provoca una respuesta inflamatoria, aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias que dañan al intestino, al organismo y llegan al SNC. Además, las células de microglia se activan en respuesta a mediadores, produciendo una elevada cantidad de oxidantes y citoquinas pro-inflamatorias a nivel cerebral que lo predispone a la neuroinflamación y todas las patologías asociadas a esta (Díaz et al., 2012). Cuando se presenta un episodio de estrés comienza la activación del eje simpático-adreno-medular (SAM) y del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). En el estrés psicosocial y psicológico, está implicado el eje HHA y la consecuente producción de glucocorticoides como el cortisol. El eje HHA se encuentra desregulado, lo que muestra un riesgo importante de enfermedades mentales como la ansiedad y depresión. La microbiota intestinal permite una mejor regulación del eje HHA. El mecanismo por el cual

se mantiene este equilibrio es por la acción estimulante o inhibidora que ejerce el hipotálamo sobre la hipófisis a través de la regulación, equilibrio y liberación de hormonas por un proceso de retroalimentación los productos finales fabricados en el tejido diana de cada una de las hormonas hipofisiarias o por medio de los ritmos pulsátiles circadianos o por la influencia del SNC, la conectividad entre el eje intestino cerebro envía señales de autorregulación y con ello una adaptación al estrés. Por tanto la regulación de la respuesta al estrés es un mecanismo fundamental para que la microbiota pueda influir en la presencia de trastornos psiquiátricos (Rea et al., 2016).

El estrés, en la primera etapa de vida del ser humano se presenta desde el alumbramiento, dando lugar al llamado estrés postnatal inducido por la separación materna. Distintos tipos de estresores psicológicos modulan la composición y la biomasa de la microbiota entérica en recién nacidos y adultos. El estrés prenatal y postnatal se asocian con la reducción de *Lactobacillus monos Rhesus*, relacionado con la llegada de comportamientos indicativos de estrés. Por ellos, es factible que los trastornos psiquiátricos y del desarrollo neurológico, como lo son la depresión y ansiedad, puedan estar conexas con la disbiosis de la microbiota intestinal (Desbonnet et al., 2010). Los síntomas emocionales pueden ser modulados por la microbiota intestinal mediante la secreción regulada del factor neurotrófico derivado del cerebro (por sus siglas en inglés, BDNF) (Bercik et al., 2011) y de neurotransmisores como GABA, serotonina, noradrenalina y acetilcolina, así como modulando el metabolismo del triptófano (Cubero, 2003), como regulador de emociones (Mayer, 2000; Khadijeh et al., 2018). Distintos estudios clínicos (Marcos et al. 2004; Benton et al. 2007; Tilisch et al. 2013) donde se administró una fórmula probiótica de cepas de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, que tras su consumo se demostró que influyen en la actividad cerebral relacionada con el control emocional, mejorando el estado de ánimo y la respuesta inmune al estrés.

Tabla 1. Efecto de la composición de la microbiota sobre el estrés				
Población y número de participantes	Fórmula probiótica	Dosis y Tiempo	Método de dosificación	Resultados
Crias de ratas separadas al nacer	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0011 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0052	Mezcla de probióticos 10^8 UFC/ml durante 60 días	Se administró por vía oral y rectal dos veces al día entre los días 4 y 20 a las crías con MS y NS	El estudio mostró que el tratamiento con probióticos dos veces al día durante el período de separación normalizó el transporte de iones colínicos, la permeabilidad macromolecular y la adherencia de bacterias comensales a la superficie epitelial. Además, estos efectos beneficiosos se mantuvieron hasta la edad adulta, disminuyendo la mayor sensibilidad al estrés encontrada en ratas adultas expuestas a la separación materna durante las primeras semanas de vida.
Adultos sanos (12 participantes)	<i>Lactobacillus casei Shirota</i>	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota $6,5 \times 10^8$ UFC/ml durante 3 semanas	Se administró por vía oral una bebida láctea que contiene probióticos (administrada por Yakult, Japan), contenida <i>Lactobacillus casei</i> Shirota mezclada con agua, azúcar, leche desnatada en polvo y aroma. Se creó un placebo a base de leche de color y sabor similar, pero sin bacterias vivas.	El consumo de un yogur que contiene probióticos mejoró el estado de ánimo de aquellos cuyo estado de ánimo era inicialmente pobre.
Mujeres sanas sin síntomas gastrointestinales o psiquiátricos. (36 participantes)	<i>Streptococcus thermophilus</i> (CNCM I-1630), <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> (I-2494) y <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (CNCM I-1632 e I-1519).	$1,25 \times 10^{10}$ UFC/ml de <i>B. animalis subsp lactis</i> y $1,2 \times 10^8$ UFC/ml de <i>S. thermophilus</i> y <i>L. bulgaricus</i> . Dos veces al día durante 4 semanas.	Por vía oral 12 mujeres recibieron fórmula probiótica, 11 mujeres un producto lácteo no fermentado y 13 mujeres ninguna intervención.	Se observaron cambios en la actividad cerebral en las regiones responsables del control y el procesamiento de la emoción y la sensación después del consumo del producto lácteo fermentado con la mezcla de probióticos.
Voluntarios varones sanos (22 participantes)	<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	Cada mañana una barra con 1×10^8 UFC/g durante 4 semanas	Por vía oral en forma de barras probióticas con <i>B. longum</i> 1714, maltodextrina y estearato de magnesio. Placebo: Maltodextrina y estearato de magnesio	El consumo de probiótico se asoció con una mayor actividad electroencefalográfica en la corteza prefrontal, que está involucrada con la memoria. Los autores concluyeron que el consumo de <i>B. longum</i> 1714 "está asociado con la reducción del estrés y la mejora de la memoria".
Estudiantes universitarios (155 participantes)	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114001, <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> 10 ⁷ UFC/ml y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> 10 ⁸ UFC/ml más <i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 10 ⁸ UFC/ml durante 3 semanas.	Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos, recibiendo un vaso (200 ml) de leche semidesnatada cada día (grupo de control, n = 63) o dos porciones de 100 ml por día (grupo de tratamiento, n = 73) de leche fermentada (Actimel®; Danone, Francia) que contiene cultivos de yogur	Por vía oral se administró un producto lácteo fermentado con probióticos (FMPP).	El estudio encontró que en estudiantes sometidos a estrés por exámenes académicos, la suplementación dietética con un producto lácteo fermentado con cultivos de yogur más <i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 modula algunos parámetros inmunes como el número de linfocitos y células CD56.
Mujeres sanas sin síntomas gastrointestinales o psiquiátricos (24 participantes)	<i>Bi. fi. dobacterium animalis subsp Lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Lactococcus lactis subsp Lactis</i> .	El producto de prueba contiene $1,25 \times 10^8$ UFC/ml de <i>B. lactis</i> CNCM I-2494, DN-173 010 por taza y $1,2 \times 10^8$ UFC/ml de <i>S. thermophilus</i> y <i>L. bulgaricus</i> .	Por vía oral se administró un producto lácteo fermentado con probióticos (FMPP).	La ingesta de un FMPP por mujeres sanas afectó la actividad de las regiones del cerebro que controlan el procesamiento central de la emoción y la sensación.
Rodores	<i>Lactobacillus farcinimus</i>	<i>L. farcinimus</i> durante dos semanas	Administración oral de <i>Lactobacillus farcinimus</i> (dosis no definida en el reporte)	La administración de <i>L. farcinimus</i> a roedores redujo la respuesta del eje HPA al estrés: hormona adrenocorticotrópica [ACTH], niveles de corticosteroides y niveles de hormona liberadora de corticotropina [CRH]
Crias de rata (14 crías separadas al nacer)	<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> NCC362 y <i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC533	Durante 2 semanas (Dosis no especificada)	Se administró una dosis oral diaria de 1 ml de MRS como control, o 1 ml de Ljy, Bta o Lpa dosis oral diaria de 1 ml de MRS como control, o 1 ml de Ljy, Bta o Lpa,	El consumo del probiótico <i>L. paracasei</i> impidió el aumento inducido por el estrés en la permeabilidad y la sensibilidad a la disensión colorrectal

MS, Neonatal maternal separation; NS, not separation; MRS, Man-Rogose-Sharpe culture medium; Ljy, *Lactobacillus johnsonii* NCC533; Lpa, *Lactobacillus lactis* NCC362; UFC, unidades formadoras de colonias.

PSICOBÍOTICOS Y DEPRESIÓN

La depresión es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por una serie de síntomas afectivos que pueden ser de tipo cognitivo, volitivo y somático. Entre sus características principales se encuentran la pérdida de interés en las actividades en forma sostenida, cursar con un grado de tristeza profunda, irritabilidad, malestar, baja autoestima, sentimiento de culpabilidad y pensamientos suicidas que pueden asociarse a otra sintomatología psicológica, física y del comportamiento (Alberdi et al., 2006; Díaz et al., 2012;). La depresión se ha asociado con la exposición al estrés en etapas iniciales de la vida lo que puede estar mediado por la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y de la respuesta al estrés mediada por el cortisol. Según Lupien et al., (2009) estas anomalías están relacionadas con alteraciones en la amígdala y el hipocampo, siendo áreas cerebrales estrechamente conectadas con el sistema límbico y la corteza prefrontal. Naseribafrouei et al. (2014) examinaron a 37 pacientes diagnosticados con depresión, evaluando la relación entre las alteraciones del microbioma y depresión mediante el análisis de la microbiota fecal comparado con 18 controles, encontrando una serie de correlaciones significativas. Entre ellas, la menor presencia general de *Bacteroidetes* en los casos de depresión, junto con una presencia excesiva de *Alistipes*, un genus en el filum de *Bacteroidetes*. En el síndrome de fatiga crónica y el colon irritable, se ha encontrado una presencia aumentada de *Alistipes* lo que refiere un aspecto común entre estos trastornos que tienen una comorbilidad alta de ansiedad y depresión.

En modelos animales se han sustentado hipótesis que sugieren que los psicobióticos pueden ser útiles en los trastornos afectivos en humanos. Dichos estudios realizados (Bravo et al. 2011; Liu et al. 2016) apuntan a cambios positivos en el comportamiento emocional tras la administración de probióticos de cepas de *Lactobacillus* donde se obtuvo una disminución significativa de los síntomas de depresión y ansiedad, regularizando el eje HHA responsable de controlar la respuesta al estrés, regulando procesos de digestión, sistema inmune, las emociones y el metabolismo energético, existiendo una modulación en la homeostasis entre inhibición/exacerbación en el SNC, menor expresión del

hipocampo del gen receptor de GABA, principal neurotransmisor en el SNC y, de esta forma, atenuar la respuesta sistémica del estrés.

Algunas investigaciones en humanos (Messaoudi et al. 2011; Schmidt et al. 2015; Steenbergen et al. 2015; Mohammadi et al. 2016) han demostrado disminuir los niveles de cortisol, mejorando la respuesta a estímulos positivos laborales de categorización y reconocimiento emocional tras la suplementación de mezcla de probióticos con efecto favorecedor sobre los síntomas de depresión y ansiedad. Existen de igual forma otros estudios en humanos (Akkasesh et al. 2016; Ghorbani et al. 2018; Kazemi et al. 2019.) donde se demuestra una eficacia o mejora representativa en diferentes escalas de depresión (Escala de Beck, Puntuación HAM-D, Escala BDI) percibiendo una mejora en el metabolismo de los glúcidos y en el estrés oxidativo. Finalmente, Liu et al., (2019) efectuaron un metaanálisis de valores aleatorios de 34 ensayos clínicos controlados que evaluaron los efectos de los prebióticos y probióticos sobre los síntomas de depresión y ansiedad, tanto en muestras clínicas como en otro tipo de poblaciones. No se encontraron diferencias entre el uso de prebióticos y placebo para la depresión o la ansiedad. Por otro lado, los probióticos tuvieron efectos menores pero significativos para el manejo de la depresión y la ansiedad. Existe un resguardo general para los efectos antidepresivos y ansiolíticos de los probióticos, pero los efectos combinados disminuyen por la carencia de ensayos con muestras clínicas.

Tabla 4. Alteraciones en la microbiota intestinal asociadas a trastornos depresivos.					
Población y número de participantes	Fórmula probiótica	Dosis y Tiempo	Medio de dosificación	Resultados	Referencia
Ratones libres de gérmenes	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128	<i>L. plantarum</i> PS128 (1×10^8 UFC/ml) a ratones libres de gérmenes durante 16 días.	Se administró por vía oral solución salina con PS128 (109 UFC/raón día) a 10 ratones libres de gérmenes durante 16 días.	Los estudios demostraron que <i>L. plantarum</i> (cepa PS128) puede causar cambios positivos en los comportamientos emocionales y reducir significativamente los comportamientos similares a la ansiedad al aumentar la dopamina y la serotonina, disminuir los niveles de hormonas del estrés y reducir la inflamación.	Wei-Hsien Lai, Hsiao-Li, Chang, Yen-Te Huang, Chien-Chen Wu, Geng-Ting Chou. (2016). Alteration of behavior and monoamine levels attributable to <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 in germ-free mice. In <i>Behavioral Brain Research</i> . 298, 202-209.
Rodedores (37 ratones adultos sanos)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (JB-1).	5×10^8 UFC/ml por 28 días.	Grupo experimental y control Vía oral (dosis no especificada).	Se demostró que los <i>L. rhamnosus</i> tienen un efecto notable sobre los niveles GABA en el cerebro con un aumento en las regiones corticales y reducciones en el hipocampo y amígdala en comparación con los animales alimentados con placebo. <i>L. rhamnosus</i> disminuyó la hormona de la conducta relacionada con la depresión y la ansiedad.	Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G. (2011). Ingestion of <i>Lactobacillus</i> strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 108 (38), 16050-16055.
Masculinos sanos (29 participantes)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (JB-1).	1×10^8 UFC/ml una cápsula cada mañana por 8 semanas.	Cápsulas con fórmula probiótica: Almidón de maíz, magnesio, dióxido de silicio y <i>L. rhamnosus</i> 1×10^9 UFC. Cápsulas placebo: Almidón de maíz, magnesio, dióxido de silicio.	<i>L. rhamnosus</i> no fue superior al grupo placebo en la modificación de medidas relacionadas con el estado de ánimo, la ansiedad, el estrés, respuesta HPA, inflamación o rendimiento cognitivo en los participantes masculinos. Este resultado desafía el estudio llevado a cabo con la misma cepa en los ratones.	Tenbo A., Allen A., Kelly J. (2016). Lost in translation? The potential psychobiotic <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> .
Estudio preclínico: Rodedores (36 ratas). Estudio clínico: (25 voluntarios sanos)	<i>Bifidobacterium longum</i> R0175 y <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052	Estudio preclínico: A las ratas se les administró diario la fórmula probiótica de 1×10^8 UFC/mg durante 2 semanas. Ensayo clínico: a los voluntarios se les administró tres mil millones de UFC durante 30 días.	Voluntarios después del desayuno tomaron una barra de 1.5 g de fórmula probiótica (3×10^9 UFC) y para el grupo placebo (citol, maltodextrina, sabor a cítricos y ácido málico) de sabor y aspecto idénticos.	La administración diaria de fórmula probiótica redujo significativamente el comportamiento similar a la ansiedad en ratas y alivió la angustia psicológica en voluntarios, mostró efectos beneficiosos sobre la ansiedad y las medidas depresivas y mostró niveles reducidos de hormona del estrés, cortisol, en voluntarios humanos sanos.	Vielle N., Lalonde R., Javret H. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175) in rats and human subjects. <i>The British journal of nutrition</i> . 105 (3), 755-764.
Trabajadores petroquímicos (70 participantes)	<i>L. acidophilus</i> LAS, <i>B. lactis</i> BB12, <i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> y <i>B. longum</i>	Yogurt probiótico contiene <i>L. acidophilus</i> AL y <i>B. lactis</i> BB12 con un total de 1×10^8 UFC/ml. El yogurt convencional contiene cultivos de <i>S. thermophilus</i> y <i>L. bulgaricus</i> . La cápsula probiótica multispecifica contenía siete especies de bacterias probióticas: <i>Actinobacillus casei</i> 3×10^8 , <i>L. acidophilus</i> 3×10^7 , <i>L. rhamnosus</i> 7×10^5 , <i>L. bulgaricus</i> 5×10^6 , <i>B. breve</i> 2×10^{15} , <i>B. longum</i> 1×10^9 , <i>S. thermophilus</i> 3×10^8 UFC, y 100 mg de fructo-oligosacáridos con lactosa como sustancias portadoras. El placebo (la misma sustancia sin bacteria). Duración del estudio 6 semanas.	Participantes divididos en 3 grupos: 25 tomaron 100 g/día de yogurt probiótico y cápsula de placebo, 25 tomaron cápsula de probióticos más 100g/día de yogurt convencional y otros 20 tomaron 100 g/día de yogurt convencional más cápsula de placebo.	Mejora significativa en el cuestionario de salud general en el yogurt probiótico y en el grupo de cápsulas probióticas, así como una mejora en las puntuaciones de la escala de estrés, ansiedad y depresión en el yogurt probiótico y en las cápsulas sin mejora significativa en el grupo del yogurt convencional.	Mohammadi A., Jazayeri S., Darani K. (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. <i>Nutritional Neuroscience</i> . 19 (9), 387-395.
Pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (40 personas) basado en los criterios del DSM-IV	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , y <i>Lactobacillus casei</i>	<i>L. acidophilus</i> 2×10^8 UFC/mg, <i>L. casei</i> 2×10^8 UFC/mg y <i>B. bifidum</i> 2×10^8 UFC/mg durante 8 semanas.	Un grupo de 20 personas recibió cápsulas con suplementos de probióticos y otro grupo de 20 personas recibió cápsulas de placebo.	Después de 8 semanas de intervención, los pacientes que recibieron suplementos de probióticos tuvieron una disminución significativa en las puntuaciones totales del Inventario de Depresión de Beck en comparación con el placebo.	Akhsasheh G., Kashani P., Taibadi M. (2015). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J. nat. 32</i> (3), 315-320.
Miembros sanos de la población general (124 participantes)	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	6.5×10^8 UFC/ml por día, durante un periodo de 3 semanas.	Por vía oral consumió diariamente una bebida de leche que contenía probióticos o un placebo.	El consumo de la fórmula probiótica mejoró el estado de ánimo de aquellos cuyo estado de ánimo era inicialmente malo. Sin embargo, ésta mejora en el estado de ánimo no se asoció con una mayor frecuencia de defecación.	Benton D., Williams C., Brown A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 61 (3), 335-361.
Personas sanas sin trastorno del estado de ánimo (40 participantes)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 y <i>Lactococcus lactis</i> (W19 y W58)	Mezcla probiótica de 2.5×10^8 UFC/g por 4 semanas	El grupo experimental tomó 1 sobredosis de 2 g de polvo liofilizado de la mezcla de probiótico por vía oral y el grupo control de igual forma por vía oral tomaron 2 g de polvo liofilizado del portador del producto probiótico: almidón de maíz y maltodextrinas, por cada gramo de polvo se diluyó con 9 ml de una solución salina fisiológica (0.9% de NaCl en ddH ₂ O).	El estudio demostró que una intervención probiótica multispecie de 4 semanas tiene un efecto positivo sobre la reactividad cognitiva a los cambios que ocurren naturalmente en el estado de ánimo triste en individuos sanos no diagnosticados actualmente con un trastorno depresivo. Más específicamente, la intervención probiótica redujo los pensamientos agresivos y reflexivos en respuesta al estado de ánimo triste.	Steenbergen L., Sellam R., Van Hemert S., Bosch J., Colzato L. (2014). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> . 48, 258-64.
Pacientes deprimidos (110 participantes)	<i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> , Prebiótico (galactooligosacárido).	Fórmula desarrollada que contiene liofilizados de <i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> Bacterias R0175 (cepa 13470) de CNCM) en una dosis de diez mil millones de unidades formadoras de colonias (10×10^8 UFC/g) en sobre de 5 g. Durante 8 semanas.	Se pidió a los participantes que tomaran un sobre a la misma hora cada día durante dos meses, preferiblemente antes de comer, vertiendo el polvo oralmente dispersable del sobre directamente en la boca donde se disolvió rápidamente.	La suplementación con probióticos disminuyó significativamente la proporción de quinuretina / triptófano en suero comparado con el placebo, mientras que la suplementación prebiótica no tuvo un efecto significativo.	Kasemi A., Noorbala A., Azam K., Eskandari M. (2018). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. <i>Clinical Nutrition</i> . 1-7.
Pacientes ambulatorios adultos (40 participantes)	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> y fructooligosacárido como prebiótico.	<i>Lactobacillus casei</i> 3×10^8 UFC/g, <i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10^8 UFC/g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 2×10^8 UFC/g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 3×10^8 UFC/g, <i>Bifidobacterium breve</i> 2×10^8 UFC/g, <i>Bifidobacterium longum</i> 1×10^8 UFC/g, <i>Streptococcus thermophilus</i> 3×10^8 UFC/g y 100 mg de fructooligosacárido como prebiótico. Durante 6 semanas después de 4 semanas de tratamiento con fluoxetina (20 mg/d).	Se recomendó a los pacientes que consumieran estas cápsulas vía oral, todos los días después del almuerzo y la cena. Y para el grupo placebo tomar una cápsula vía oral del componente placebo (Contenía 1000 mg de estearato de magnesio)	Se registró una mayor reducción en la puntuación HAM-D en los pacientes tratados con simbióticos (con una $\pm$ SD de -19,25 $\pm$ 1.71) en comparación con el grupo que tomó placebo (con un $\pm$ DE de -17,75 $\pm$ 2.05) ($P = 0,024$) para la comparación entre grupos.	Ghorbani Z., Almadipani M., Etesam F., Razeghi S. (2018). The Effect of Synbiotic as an Adjunct Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. <i>ArchNeuropsychiatry</i> . 5 (2), e61607.
Mujeres sanas (36 participantes)	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> .	1.25×10^{11} UFC/ml de <i>B. lactis</i> y 1.2×10^{10} UFC/ml de <i>S. thermophilus</i> and <i>L. bulgaricus</i> . Durante 4 semanas	Se consumió por vía oral una leche fermentada con mezcla de probióticos, mientras que el grupo control consumió un producto lácteo no fermentado a base de leche sin probióticos y con un contenido de lactosa de 4 g/litro, que es similar al contenido de lactosa en el producto de prueba. Ambos productos se proporcionaron en envases de 125 g, consumidos dos veces al día.	La suplementación con probióticos reduce la reactividad de una red ampliamente distribuida de regiones cerebrales a una tarea de atención emocional.	Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L., Jiang Z., et al. (2013). Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. <i>Gastroenterology</i> . 144, 1394-1401.

HPA: EJE Hipoálamo - Pituitario - Adrenal, HAM-D: Escala de Depresión de Hamilton

PSICOBÍOTICOS Y ANSIEDAD

La ansiedad se define como una anticipación a un deterioro o infortunio futuro, asistida de un sentimiento de disforia o de síntomas físicos de tensión (Bulbena, 2008). Otras enfermedades como el estrés se relacionan con la depresión y con la ansiedad, es decir, otros trastornos que se asocian con eventos adversos en la vida temprana a menudo son comórbidos con enfermedades psiquiátricas, lo que sugiere una etiología subyacente común.

Estudios en animales (Messaoudi et al. 2011; Bercik et al. 2011) demostraron que la administración de probióticos de distintas cepas de *Lactobacillus* y Bifidobacterias disminuyen los síntomas de ansiedad a través de la reducción del cortisol. La separación materna en roedores es un modelo utilizado para el estudio de trastorno de ansiedad y estrés, es factible que estos trastornos psiquiátricos y del desarrollo neurológico, puedan estar conexos con la disbiosis de la microbiota intestinal (Desbonnet et al., 2010; Mahony et al., 2011). Otros estudios (Neufeld et al. 2011; Heijtz et al. 2011) han indicado que el proceso de colonización microbiana inicia mecanismos de señalización que afectan los circuitos neuronales involucrados en el control motor y la conducta de ansiedad. Dado que se ha informado que ciertos patógenos microbianos inducen un comportamiento similar a la ansiedad en modelos animales, evaluaron si la microbiota intestinal no patógena también podría afectar el comportamiento similar a la ansiedad. La evaluaron mediante la expresión de ARNm cerebral de genes implicados en la ansiedad y la relatividad del estrés, concluyendo que la presencia o ausencia de microbiota intestinal influye en el desarrollo de la conducta. En humanos se ha estudiado muy poco el efecto probiótico sobre la ansiedad (Rao et al. 2009) sin embargo se obtuvieron resultados positivos en la reducción de síntomas de la enfermedad.

Tabla 5. Efecto de la composición de la microbiota sobre la ansiedad					
Problema y número de participantes	Fórmula probiótica	Dosis y Tiempo	Método de dosificación	Resultados	Referencia
Voluntarios adultos sanos (25 participantes)	<i>Bifidobacterium longum</i> (cepa R0175) y <i>Lactobacillus helveticus</i> (R0152)	Amplios organismos tomados en combinación, la fórmula probiótica (3×10^9 UFC/g durante 30 días.	10 voluntarios después del desayuno tomaron una barra de 1,5 g de fórmula probiótica (3×10^9 UFC) y para el grupo placebo de 15 sujetos (xilitol, maltodextrina, sabor a cítrica y ácido málico) de sabor y aspecto idénticos.	<i>B. longum</i> (cepa R0175) y <i>L. helveticus</i> (R0152) pueden reducir el cortisol y aliviar la ansiedad psicológica en los humanos (incluidas obsesiones, compulsiones, pánico, ansiedad) a través de la reducción del cortisol. La combinación de probióticos redujeron las puntuaciones globales de la escala de ansiedad y depresión (HAD) del hospital.	Messoudi M., Voile N., Bisson JF., Desor D., Javelot H. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (<i>Lactobacillus helveticus</i> R0152 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175) in healthy human volunteers. <i>Gut Microbes</i> 2, 255-261.
Pacientes con síndrome de fatiga crónica (35 participantes)	<i>Lactobacillus casei shiratai</i> (LcS)	24×10^9 UFC/g de <i>Lactobacillus casei</i> cepa Shiratai (LcS) diariamente durante dos meses.	Los pacientes consumieron tres veces al día el contenido de un sobre con LcS. Grupo placebo: sobre idéntico sabor y apariencia.	LcS disminuyó los síntomas de ansiedad después de dos meses en pacientes con síndrome de fatiga crónica y problemas digestivos.	Rao AV., Bested AC., Beaulieu TM., Kazman MA., Iorio C. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. <i>Gut Pathog</i> 1, 6.
Ratones	<i>Bifidobacterium longum</i> (cepa NCC3001)	100 mcl con una concentración de <i>B. longum</i> de 1×10^9 UFC/mcl	Se administró mediante una sonda intragástrica 100 mcl de <i>B. longum</i> en un medio fermentado mientras que al grupo control se administraron por sonda medios no fermentados, ambos durante el último ciclo de DSS de 7 días más los 7 días posteriores al ciclo.	<i>B. longum</i> normalizó el comportamiento ansioso pero no tuvo ningún efecto sobre la actividad de la MPO o las puntuaciones histológicas de inflamación. Los metabolitos de <i>B. longum</i> no afectaron la expresión del ARNm del factor neurotrófico derivado del cerebro del hipocampo (BDNF, por sus siglas en inglés) en las células SH-SY5Y, pero disminuyeron la excitabilidad de la neurona.	Bercik P., Park AI., Sircar D. (2011). The anxiolytic effect of <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. <i>Neurogastroenterol Motil</i> 23, 1132-e344

PSICOBÍOTICOS Y ESQUIZOFRENIA

La American Psychiatric Association describe en su Manual, Diagnóstico y Estadístico a la esquizofrenia (Kirkpatrick, 2009) como un trastorno psicótico derivado de una función anormal del neurotransmisor dopamina. En personas con esquizofrenia se ve alterada la respuesta inmune sin importar el estadio de la enfermedad. Se cree que esta enfermedad se relaciona con la exposición temprana a infecciones microbianas y por tanto, procesos neuroinflamatorios y autoinmunes crónicos forman parte de etiología (Müller et al., 2010 y Yolken et al., 2008).

A pesar de que existen una variedad de medicamentos antipsicóticos para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, su efecto es limitado. Hay pocos ensayos clínicos (Dickerson et al. 2014; Tomasik et al. 2015; Severance et al. 2017) que apuntan a la activación inmunitaria relacionada con la esquizofrenia utilizando agentes antiinflamatorios. Los trastornos del microbioma intestinal se han relacionado con una mayor inflamación sistémica y trastornos del sistema nervioso central. Por ello, se ha considerado a los probióticos como una alternativa al tratamiento de la esquizofrenia por su capacidad en la modulación de la respuesta inmune que afecta la composición de la microbiota intestinal del huésped (Tang, 2009; Ng et al. 2018). Cepas de *Lactobacillus* y Bifidobacterias han demostrado su efectividad sobre los niveles de citoquinas inflamatorias sistémicas (Desbonnet et al. 2010), producción de neurotransmisores y factores neurotróficos (Jung et al. 2012), permeabilidad intestinal (Corridoni et al. 2012) y estrés oxidativo en modelos animales (Perán et al. 2006). En estudios en humanos, se conoce que el consumo de probióticos por vía oral puede restaurar el estado de inflamación normal (O' Mahony et al. 2005), aumentar la capacidad antioxidante sistémica (Kullisaar et al. 2003), modificar la actividad de las regiones del cerebro responsables del procesamiento de la emoción y sensación (Tillisch et al. 2013) y reducir la ansiedad (Rao et al. 2009). Tras la suplementación con probióticos se ha observado una mejora en función del eje intestino-cerebro, esto debido a la interrelación entre las bacterias del intestino y el SNC (Bercik et al. 2012). Los *Lactobacillus* y Bifidobacterias pueden producir neurotransmisores como

GABA y acetilcolina, que se transportan a los receptores del sistema nervioso central responsables de la mejora en el estado de ánimo (Barrett et al. 2012).

Dentro de los estudios aleatorizados (Dickerson et al. 2014; Tomasik et al. 2015; Severance et al. 2017) controlados con placebo y doble ciego con un riesgo de sesgo generalmente bajo los resultados fueron poco alentadores puesto que los métodos de secuencia aleatoria no fueron del todo eficaces en el mejoramiento de los estadios de la esquizofrenia. Los estudios más recientes, reportados por Tomasik et al. y por Severance et al. dieron seguimiento a la misma población estudiada. Los tres estudios publicados se basan en el mismo ensayo clínico (ClinicalTrials. Gov identifier NCT01242371). La evidencia actual no respalda un papel coadyuvante de los probióticos en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que los efectos sobre los síntomas de la esquizofrenia fueron estadísticamente insignificantes.

Tabla 6. Efecto de la composición de la microbiota sobre la esquizofrenia					
Población y número de participantes	Fórmula probiótica	Dosis y Tiempo	Método de dosificación	Resultados	Referencia
Pacientes ambulatorios con esquizofrenia (58 participantes)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	Una tableta que contenía aproximadamente 10 ⁹ UFC del probiótico <i>L. rhamnosus</i> GG y 10 ⁹ UFC del probiótico <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12. Durante 14 semanas	Se administró por vía oral una tableta con mezcla de probióticos.	Las puntuaciones de síntomas psicóticos de la PANSS no cambiaron durante el transcurso del ensayo, pero los pacientes que recibieron suplementos probióticos tuvieron menos probabilidades de informar dificultades intestinales graves.	Tomesil, J., Yolken R., Bahn S., et al. (2015). Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo- Controlled Trial. <i>Biomater Insights</i> . 10, 47–54.
Pacientes ambulatorios con esquizofrenia (56 participantes)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	Una dosis de 10 ⁹ UFC del probiótico <i>L. rhamnosus</i> GG y 10 ⁹ UFC del probiótico <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12. Durante 14 semanas	Se administró por vía oral una tableta con mezcla de probióticos.	Suplementación con probióticos no tuvo una diferencia significativa en Puntuaciones de PANSS	Dickerson F., Stallings C., Origoni A., et al. (2014). Efecto de la suplementación con probióticos sobre los síntomas de la esquizofrenia y la asociación con el funcionamiento gastro intestinal: un ensayo aleatorio controlado con placebo. <i>Trastorno del sistema nervioso central de Prim Care Companion</i> . 16 (1).
Pacientes ambulatorios con esquizofrenia (58 participantes)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	Una tableta que contenía aproximadamente 10 ⁹ UFC del probiótico <i>L. rhamnosus</i> GG y 10 ⁹ UFC del probiótico <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12. Durante 14 semanas	Se administró por vía oral una tableta con mezcla de probióticos.	Suplementación con probióticos no tuvo una diferencia significativa en PANSS puntuaciones pero mayores efectos observados para los síntomas positivos que los síntomas negativos totales	Severance E., Grestl K., Stallings C., et al. (2017). Normalización probiótica de Cantidad albicans en la esquizofrenia: un estudio piloto longitudinal aleatorizado, controlado con placebo. <i>Cerebro Behav Immun</i> . 62, 41–45.

PANSS, Escala de los Síntomas Positivo y Negativo

6. Recomendaciones

Se trata de un área en desarrollo y por tanto, se requiere la realización de un mayor número de estudios en poblaciones psiquiátricas para evaluar el efecto terapéutico de los probióticos pero también de los prebióticos y simbióticos, que prueben su eficacia en la prevención de estas enfermedades o en el tratamiento de los síntomas en conjunto a la farmacoterapia tradicional. Es de importancia escalar los hallazgos actuales en investigación en modelos animales a estudios clínicos en humanos a fin de contar con evidencia suficiente para garantizar la seguridad y utilidad del uso de psicobióticos en la terapia nutricional o médica.

7. Conclusión

Diferentes cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* han demostrado un efecto beneficioso en la disminución de los síntomas de estrés ya que influyen en la actividad cerebral de centros relacionados con el control emocional. En la depresión disminuye la puntuación en las diferentes escalas de medición de la enfermedad, en la ansiedad se ha demostrado la eficacia en la reducción de niveles de cortisol que ayuda a la disminución de la sintomatología y en la esquizofrenia no hay evidencia suficiente que respalde que el uso de probióticos puede ayudar como tratamiento coadyuvante de los medicamentos antipsicóticos actuales que tienen un efecto limitado.

8. Referencias Biblio-Hemerográficas

Castañeda, C. (2018). Prebióticos, puesta al día. *Revista Cubana de Pediatría*. 90 (2), 286-298.

Benton, D., Williams, C., and Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 61, 355–361.

Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J.F., and Dinan, T.G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 170, 1179–1188.

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, JF., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., and Cazaubiel, J. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 105, 755–764.

Whitehead, W., Palsson, O., and Jones, K. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology*. 122. 1140–1156.

Bercik, P., Denou, E., Collins J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K., Verdu, E., and Collins, P. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 141, 599–609.e3.

Bravo, J., Forsythe, P., Chew, M., Escaravage, E., Savignac, H., Dinan. T., Bienenstock, J., and Cryan, J. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108, 16050–16055.

Cryan, J., and Dinan, T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 13, 701–712.

Dinan, T., Stilling, R., Stanton, C., and Cryan, J. (2015). Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 63, 1–9.

Dinan, T., Stanton, C., and Cryan, J. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry.* 74(10), 720-726

Allen, A., Hutch, W., Borre, Y., Kennedy, P., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J., Dinan, G., and Clarke, G. (2016). *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry.* 6, e939.

Dinan, T., Stanton, C., and Cryan, J. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry.* 74 (10), 720-726.

Etzold, S., Kober, O., MacKenzie, D., Tailford, L., Gunning, A., Walshaw, J., and Juge, N. (2014). Structural basis for adaptation of lactobacilli to gastrointestinal mucus. *Environmental Microbiology.* 16(3), 888-903.

Bercik, P., Park, A., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., Deng, Y., Blennerhassett, P., Fahnstock, M., Moine, D., Berger, B., Huizonga, J., Kunze, W., Mcleane, S., Bergonzelli, G., Collins, S., and Verdu, E. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 23(12), 1132-1139

Kelly, J., Allen, A., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J., Clarke, G., and Dinan, T. (2016). Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav. Immun.*

Khadijeh, A., and Hedayat, H. (2018) Psychobiotics: Next Generation Treatment for Mental Disorders.

Collins, S., and Bercik, P. (2009). La relación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central en la función gastrointestinal normal y la enfermedad. Elsevier. 136 (6), 2003-14.

Icaza-Chávez, ME. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México. 78(4), 240-248.

Rodríguez-Antigüedad, A. (2016). Conexión cerebro-intestino a través de la microbiota, un modelo a explorar. Organización Microbiología y Salud.

Ribera, J. (2016). Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención?. Elsevier. 51(5), 290-295

Rhee, S., Pothoulakis, C., and Mayer, E. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 6, 306-14.

Goto, Y. (2019). Epithelial cells as a transmitter of signals from commensal bacteria and host immune cells. Front Immunol. 10, 2057.

Silva, F., Gaticab, T., and Pavez, C. (2019). Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Elsevier. 30(4), 262-272.

Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J.L., Pérez-Martínez, L., and Blanco, J.R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol. 68,111-117.

Elsevier Connect (2018). Ejes de Forel y de Meyner: división del sistema nervioso central (SNC). [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/ejes-de-forel-y-de-meyner-division-del-sistema-nervioso-central-snc>

Romero-Trujillo, J., Frank-Márquez, N., Cervantes-Bustamante ,R., Cadena-León, J.F., Montijo-Barrios, E., Zárate-Mondragón, F., Cázares-Méndez, M y Ramírez-Mayans, J. (2012). Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. *Acta Pediatr Mex.* 33(4), 207-214.

Gómez-Chavarín, M., y Morales-Gómez ,M.R. (2017). Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex) INNN.* 22(2),53-71.

Nestler, J.E., Hyman, E.S., Holtzman, M.D., and Malenka, C.R. (2017). *Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica: Sistema Nervioso Autónomo.* Mc Graw Hill España; 3 ed.

Dinan, T., and Cryan, J. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 46(1),77-89.

Brenner, G., y Stevens, C. (2019). *Farmacología básica: Los 10 neurotransmisores principales y su función en el sistema nervioso central.* Elsevier 5ta ed.

Petra, A.I., Panagiotidou, S., Hatziagelaki, E., Stewart, J.M, Conti, P. y Theoharides, T.C. (2015). Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 37(5), 984-95.

Labionda, S., Sittipo, P., Young, H., and Kyung, Y. (2019). The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. *Microorganisms.* 7, 271.

Yue, B., Luo, X., Yu, Z., Mani, S., Wang, Z., and Dou, W. (2020). Enterocrine cells: sensing gut microbiota and regulating inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 26, 11-20.

Stoffers, D., Kieffer ,T., Hussain, M., Drucker, D., Egan, J., Bonner-Weir, S., and Habener, J. (2000). Insulinotropic glucagon-like peptide-1 agonists stimulate

expression of homeodomain protein IDX1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 49, 741-748.

Rolin, B., Larsen, M., Gotfredsen, C., Deacon, C., Carr, R., Wilken, M., and Knudsen, L.B. (2002). The long-acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases β -cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 283,E745-E752.

Strader, D.A., y Woods, C.S. (2005). *Gastrointestinal hormones and food intake.* Elsevier. 128, 175-191.

Hidalgo, C., Vázquez, M., Lira, B., y Rodríguez, J. (2015). Identificación de Células Enteroendocrinas Productoras de Péptido Similar al Glucagón Tipo 1 (GLP-1) en el Intestino de la Alpaca. *Rev Inv Vet.* 26(3), 373-380.

Farzi, A., Fröhlich, E., and Holzer, P. (2018). Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics.* 15, 5-22.

Watnick, P.I., and Jugder, B.E. (2019). Microbial control of intestinal homeostasis via enteroendocrine cell innate immune signalling. *Trends Microbiol.*

Holstege, G., Bandler, R., y Saper, C.B. (1996). *The Emotional Motor System.* Elsevier Science. 107, 3-6.

Mayer, E.A. (2000). The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut.* PubMed. 47, 861-869.

Aleja (2015). El intestino, nuestro segundo cerebro. Recuperado de <http://edoc.site/el-intestino-nuestro-segundo-cerebro-pdf-free.html>

Chimenos, E., Giovannoni, M.L. and Schemel. M. (2017). Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. *Medicina Clínica.* 149(7), 305–309.

Torrades, S. Estrés y burn out. (2007). Definición y prevención. Elsevier. 26 (10), 104-107.

Berger, F.K. (2018). El estrés y su salud: MedlinePlus enciclopedia médica.

Alberdi, J., Taboada, O., Castro, C., y Vázquez, C. (2006). Depresión. Guías Clínicas. 6(11).

Díaz, B., and González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Latinoam Psiquiatría. 11(3), 106-115.

Rea, K., Dinan, T.G., y Cryan, J.F. (2016). The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. Neurobiol Stress. 4, 23-33.

Cubero, J. Triptófano, melatonina y ritmos de actividad/inactividad en animales diurnos y niños lactantes. (2003). Fagocitosis y metabolismo oxidativo. [Doctorado]. Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Marcos, A., Wärnberg, J., Nova, E., Gómez, S., Alvarez, A., Alvarez, R., Mateos, J., and Cobo, J. (2004). The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. Eur J Nutr. 43, 381–389.

Benton, D., Williams, C., & Brown, A. (2006). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. European Journal of Clinical Nutrition, 61(3), 355–361.

Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain, S., Trotin, B., Naliboff, B and Mayer, A. (2013). Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. Gastroenterology. 44,1394–1401.

Lupien, S., McEwen, B., Gunnar, M and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 10,434-45.

Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(8), 1155–1162.

Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock J and Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050–16055. doi:10.1073/pnas.1102999108

Liu, W.-H., Chuang, H.-L., Huang, Y.-T., Wu, C.-C., Chou, G.-T., Wang, S., & Tsai, Y.-C. (2016). Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behavioural Brain Research*. 298, 202–209.

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson R., Rougeor C., Pichelin M., Cazaubiel A and Cazaubiel, J.-M. (2010). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105(05), 755–764. doi:10.1017/s0007114510004319

Schmidt, K., Cowen, P. J., Harmer, C. J., Tzortzis, G., Errington, S., & Burnet, P. W. J. (2014). Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 232(10), 1793–1801.

Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*. 48, 258–264.

Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani, M., Hosseini, M., and Eghtesadi, S. (2015). 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.

Akkasheh, G., Kashani, Z., Tajabadi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Asemi, Z., and Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315–320.

Ghorbani, Z., Ahmadpanah, M., Etesam, F., and Razeghi, S. (2018). The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. *Arch Neurosci*. 5(2), e60507.

Kazemi, A., Noorbala, A.A., Azam, K., Eskandari, M. H., and Djafarian, K. (2018). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*.

Liu, R., Walsh, R., and Sheehan, A. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 102, 13–23.

Bulbena, A., Ruiz, R., Hernando, M., González, M., and Díaz del Campo, P. (2008). Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. 1692.

O'Mahony, S.M., Hyland, N.P., Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2010). Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*, 214(1), 71–88.

Neufeld, K.M., Kang, N., Bienenstock, J., and Foster, J.A. (2010). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 23(3), 255–e119.

Heijtz, R.D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Bjorkholm, B., Samuelsson, A., Hibberde, M., Forssberg, H., and Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3047–3052.

Rao, Av., Bested, AC., Beaulne, TM., Katzman, MA., Iorio, C. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 1, 6.

Kirkpatrick, B. (2009). El concepto de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2(3),105-107.

Müller, N., y Schwarz ,M.J. (2010). Sistema inmunológico y esquizofrenia. *Curr Immunol Rev*. 6 (3), 213–20.

Yolken, R.H., y Torrey, E.F. (2008). ¿Algunos casos de psicosis son causados Una revisión de la evidencia. *Mol Psychiatry*. 13 (5), 470–9.

Dickerson, F.B., Stallings, C., Origoni, A., Katsafanas, E., Savage, C.L., y Schweinfurth, L.A. (2014). Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 16(1), PCC.13m01579.

Tomasik, J., Yolken, R.H., Bahn, S., and Dickerson, F.B. (2015). Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biomarker Insights*, 10, BMI.S22007.

Severance, E.G., Gressitt, K.L., Stallings, C.R., Katsafanas, E., Schweinfurth, L.A., Savage, C., Adamos, M., Sweeney, K., Origoni, A., Khushalani, S., Dickerson, F., and Yolken, R.H. (2017). Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 41–45.

Tang, M.L. (2009). Probióticos y prebióticos: efectos inmunológicos y clínicos en enfermedades alérgicas. *Programa Ser Pediatr del Taller Nestlé Nutr.* 64, 219–35.

Ng, Q. X., Soh, A. Y. S., Venkatanarayanan, N., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2019). A Systematic Review of the Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms. *Neuropsychobiology*, 1–6. doi:10.1159/000498862

Jung, I.H., Jung, M.A, Kim, E.J., Han, M.J., y Kim, D.H. (2012). *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 protects scopolamine-induced memory deficit in mice. *J Appl Microbiol.* 113(6),1498–506.

Corridoni, D., Pastorelli, L., Mattioli, B., Locovei, S., Ishikawa, D., Arseneau, K., Chieppa, M., Cominelli, F., and Pizarro, T. (2012). Probiotic bacteria regulate intestinal epithelial permeability in experimental ileitis by a TNF-dependent mechanism. *PLoS One.* 7(7), e42067.

Peran, L., Camuesco, D., Comalada, M., Nieto, A., Concha, A., Adrio, J., Olivares, M., Xaus, J., Zarzuelo, A., and Galvez, J. (2006). *Lactobacillus fermentum*, a probiotic capable to release glutathione, prevents colonic inflammation in the TNBS model of rat colitis. *Int J Colorectal Dis.* 21(8),737–46.

O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'Sullivan, G., Kiely, B., Collins, J., Shanahan, F., and Quigley, E. (2005). *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 128(3),541–51.

Kullisaar, T., Songisepp, E., Mikelsaar, M., Zilmer, K., Vihalemm, T., y Zilmer, M. (2003). Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. *Br J Nutr.* 90(2),449–56.

Barrett, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Fitzgerald, G.F., y Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 113(2), 411–7.

