

Original

## Psicobióticos: Una nueva perspectiva para el tratamiento del estrés, de la ansiedad y de la depresión

Alejandro Borrego-Ruiz<sup>1</sup> y Juan José Borrego García<sup>2</sup><sup>1</sup>Departamento de Psicología Social y de las Organizaciones, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España<sup>2</sup>Departamento de Microbiología, Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2024

Aceptado el 13 de junio de 2024

#### Palabras clave:

Psicobióticos  
Ansiedad  
Estrés  
Depresión  
Tratamiento  
Revisión

### R E S U M E N

Los psicobióticos son una nueva clase de psicotrópicos que incluyen microorganismos vivos y sustancias que ejercen un efecto beneficioso en pacientes con psicopatologías. Los trastornos psicológicos afectan a millones de personas en todo el mundo, siendo los más frecuentes aquellos que implican el padecimiento de estrés, ansiedad y depresión. Tradicionalmente, estos trastornos han sido tratados por medio de una amplia gama de terapias, tanto psicológicas como farmacológicas. Recientemente se ha evidenciado que la disfunción del eje intestino-cerebro puede estar implicada en estas afecciones, y que la restauración del ecosistema microbiano alterado podría constituir un instrumento útil para la prevención y el tratamiento de diversas psicopatologías. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión narrativa sobre las intervenciones que utilizan los distintos psicobióticos (probióticos, prebióticos, sinbióticos, posbióticos, y paraprobióticos) para mejorar diversos trastornos psicológicos en humanos, principalmente relacionados con el estrés, la ansiedad y la depresión. Asimismo, se plantean varias perspectivas futuras de su aplicación en las intervenciones terapéuticas de los citados trastornos.

## Psychobiotics: A new perspective on the treatment of stress, anxiety, and depression

### A B S T R A C T

Psychobiotics are a new class of psychotropics that include living microorganisms and substances that exert a beneficial effect on patients with psychopathologies. Psychological disorders affect millions of people around the world, being the most common those that involve suffering from stress, anxiety and depression. Traditionally, these disorders have been treated through a wide range of therapies, both psychological and pharmacological. It has recently been shown that dysfunction of the gut-brain axis may be involved in these psychological disorders, and that the restoration of the altered microbial ecosystem could constitute a useful instrument for the prevention and treatment of various psychopathologies. The objective of the present work is to carry out a narrative review on the interventions that use different psychobiotics (probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and paraprobiotics) to improve various psychological disorders in humans, mainly related to stress, anxiety and depression. Likewise, various future perspectives of its application in therapeutic interventions for the aforementioned disorders are proposed.

#### Keywords:

Psychobiotics  
Anxiety  
Stress  
Depression  
Treatment  
Review

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [a.borrego@psi.uned.es](mailto:a.borrego@psi.uned.es) (A. Borrego-Ruiz).

## Introducción

La interrelación intestino-cerebro está constituida por un sistema de comunicación bidireccional que permite una homeostasis entérica óptima, y también que las señales del microbioma intestinal (MI) influyan en el desarrollo y en el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), a través de vías inmunitarias, endocrinas y neuronales (Collins et al., 2012; Erny et al., 2015; Fung et al., 2017; Martin et al., 2018). El MI y el SNC se comunican a través de dos vías: [1] por circuitos neuroinmunes y metabólicos mediante la vía vagal; y [2] por metabolitos microbianos, hormonas intestinales y péptidos endocrinos (Carabotti et al., 2015; Cryan et al., 2019). Además, el MI puede ser determinante en el establecimiento y en el desarrollo de ciertos trastornos psiquiátricos y psicológicos (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024a; Cryan & Dinan, 2015; Cryan et al., 2020; Dinan & Cryan, 2017). De este modo, la disfunción del eje intestino-cerebro se considera una fisiopatología presente en varios trastornos mentales (Liang et al., 2018a;b), por lo que la restauración del ecosistema microbiano alterado podría proporcionar un enfoque novedoso y prometedor para la prevención y el tratamiento de diversas psicopatologías.

Actualmente, los estudios de manipulación del MI, tanto en modelos animales como en humanos, se centran en la terapia de trasplante de la microbiota fecal (TMF), así como en el tratamiento con prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos (Ansari et al., 2020; Barbosa & Vieira-Coelho, 2020; Collins et al. 2013; Kassam et al., 2013; Long-Smith et al., 2020; Pandey et al., 2015). Estos agentes regulan la microbiota intestinal y mejoran la comunicación MI-CNS (Berding & Standacher, 2022; Del Toro-Barbosa et al., 2020; Smith et al., 2021).

El término psicobiótico fue acuñado por Dinan et al. en 2013 como una nueva clase de psicotrópico, y se define como un "organismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud en pacientes que sufren enfermedades psiquiátricas". Desde entonces, esta definición se ha ampliado, incluyendo que puede ser "cualquier influencia exógena cuyo efecto en el cerebro esté mediado por bacterias" (Sarkar et al., 2016). Los psicobióticos, por tanto, contienen agentes y sustancias que afectan a la señalización del eje MI-SNC, como probióticos, prebióticos, sinbióticos, posbióticos e incluso componentes de origen vegetal (Talbot et al., 2019), que pueden suministrarse por medio de suplementos, alimentos funcionales y mejoras de la ingesta dietética.

Un trastorno mental es un síndrome o patrón psicológico clínicamente significativo caracterizado por una alteración de las facultades cognitivas, de la regulación emocional y/o del comportamiento de un individuo, que conlleva cambios en el desarrollo de su actividad y que repercute en su bienestar (Lai et al., 2019; Stein et al., 2021). Los trastornos psicológicos afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo, siendo los más frecuentes aquellos que implican el padecimiento de estrés, ansiedad y depresión (Tabrizi et al., 2019). Tradicionalmente, estos trastornos han sido tratados en humanos a través de una amplia gama de terapias, tanto psicológicas como farmacológicas. Sin embargo, existen evidencias de estudios preclínicos en cuanto a que la aplicación de tratamientos dirigidos a restablecer el desequilibrio del MI ("disbiosis") por medio de psicobióticos puede resultar efectiva en pos de mitigar la gravedad de los desórdenes psicológicos (Ait-Belgnaoui et al., 2014; Burokas et al., 2017; De Palma et al., 2017; Kelly et al., 2016). Por consiguiente, el objetivo del presente trabajo es ofrecer una visión general de las intervenciones que utilizan psicobióticos para mejorar el cauce de los trastornos psicológicos en humanos. Asimismo, se plantean las perspectivas futuras de su uso en las intervenciones que implican el tratamiento de distintos trastornos mentales.

## Método

El presente trabajo consiste en una revisión narrativa (Parums, 2021), destinada a recopilar y analizar la bibliografía existente con el fin de ofrecer una visión completa y exhaustiva del tema central de estudio. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en el campo correspondiente al tema investigado, a través de las bases de datos PubMed y Web of Science. La estrategia de búsqueda implicó un proceso iterativo en el que se emplearon las siguientes palabras clave: "psychobiotics", "probiotics", "prebiotics", "synbiotics", "postbiotics", "paraprobiotics", "treatment", "therapy", "anxiety", "stress", "depression". La estrategia de búsqueda también incluyó un examen de la lista de referencias contenida en revisiones y trabajos de investigación anteriores. La consulta bibliográfica se efectuó entre noviembre de 2023 y abril de 2024, y la selección de artículos se acotó al periodo de publicación comprendido entre 2007 y 2024. La pertinencia de cada artículo encontrado se evaluó individualmente, examinando en primer lugar el título y el resumen. Se eliminaron los duplicados, así como los estudios con pocas probabilidades de ser incluidos en la revisión debido a su temática. Se recuperaron los textos completos de los artículos restantes y se extrajeron los datos relevantes para su posterior análisis. Se excluyeron de la revisión los estudios que carecían de información significativa sobre la relación entre los psicobióticos y los trastornos psicológicos, fundamentalmente de estrés, ansiedad y depresión.

## Probióticos: concepto, mecanismos de acción y aplicación terapéutica

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, pueden ser beneficiosos para la salud del hospedador (Hill et al., 2014). En la actualidad existen numerosos estudios que demuestran cómo los efectos de ciertas cepas probióticas mejoran los síntomas propios del estrés, de la ansiedad y de la depresión (Huang et al., 2016; Picó-Monllor et al., 2023; Pirbaglou et al., 2016). Sin embargo, no todos los probióticos ejercen efectos positivos en dichos trastornos psicológicos (Kelly et al., 2017; Ng et al., 2018; Östlund-Lagerström et al., 2016).

Diferentes cepas de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium* se han utilizado con frecuencia como probióticos y, en general, se considera que ambos géneros pueden favorecer la salud, aunque las diferencias individuales entre cepas son primordiales para determinar esta eficacia (Sakandar & Zhang, 2021). Estos beneficios pueden clasificarse por su rango de acción en: [1] generalizados, presentes en todas las cepas probióticas, como las acciones de exclusión competitiva de microorganismos patógenos en el intestino, la producción de ácidos orgánicos y ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), su actuación en la regulación del tránsito intestinal, o la normalización de la "disbiosis", es decir, la restauración de la homeostasis del MI; [2] frecuentes, presentes en la mayoría de las cepas probióticas, como el antagonismo microbiano directo, la síntesis de vitaminas, el metabolismo de sales biliares, el refuerzo de la barrera intestinal, la neutralización de carcinógenos y la actividad enzimática; y [3] raros, presentes en determinadas cepas probióticas, como los beneficios inmunológicos, endocrinológicos y neurológicos, o la producción de compuestos bioactivos específicos (Hill et al., 2014).

No obstante, no está garantizado el éxito de la traslación a humanos de los probióticos que han demostrado ser beneficiosos en modelos preclínicos (Bambury et al., 2018). En general, los probióticos no colonizan el intestino con una única administración; es decir, las fórmulas probióticas requieren un consumo diario para que se mantengan sus efectos positivos. Los probióticos de nueva generación

(NGPs), compuestos por *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium hallii*, y *Roseburia* spp. (Zhang et al., 2022), son agentes bioterapéuticos vivos que se administran encapsulados para disminuir su inactivación antes de llegar al tracto intestinal (O'Toole et al., 2017).

Los probióticos han demostrado ser útiles frente a los síntomas de ciertos estados psicológicos adversos en diversos estudios realizados con humanos. En la [Tabla 1](#) se especifican las principales intervenciones en las que se utilizan probióticos para el tratamiento del estrés, la ansiedad y la depresión. El tratamiento con *Lactobacillus casei* (actualmente *Lacticaseibacillus casei*) se ha relacionado con mejoras en el estado de ánimo (Benton et al., 2007), mientras que una combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* parece disminuir los síntomas gastrointestinales asociados al estrés en personas afectadas por el mismo (Diop et al., 2008). Rao et al. (2009) demostraron que la cepa Shirota de *L. casei* reducía los síntomas de ansiedad en pacientes con síndrome de fatiga crónica. También se ha descrito que *Lactobacillus helveticus* y *B. longum* favorecen las respuestas ante la ansiedad y el estrés (Messaoudi et al., 2011). Tillisch et al. (2013) obtuvieron mejoras significativas en la actividad cerebral de mujeres sanas que fueron tratadas con los probióticos *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* (actualmente *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), y *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*.

Chung et al. (2014) encontraron que *L. helveticus* mejoraba ciertos factores neuropsicológicos y la fatiga cognitiva en adultos mayores, mientras que Nishihira et al. (2014) obtuvieron cambios positivos en las medidas del estrés y del cortisol salival, así como mejoras en la respuesta inmunitaria con la administración de *Lactobacillus gasseri* y *B. longum*. Un cóctel probiótico multicepas (nueve especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) administrado a controles sanos mejoró la reactividad cognitiva a un estado de ánimo gobernado por la emoción de tristeza (Steenbergen et al., 2015). Otro cóctel probiótico de tres cepas (*L. acidophilus*, *L. casei* y *Bifidobacterium bifidum*), administrado a participantes con estados depresivos moderados, produjo mejoras en los síntomas asociados a la depresión (Akkasheh et al., 2016). Por otra parte, se notificaron reducciones en los niveles del estrés tras la administración del probiótico *L. casei* cepa Shirota (Kato-Kataoka et al., 2016; Takada et al., 2016). Los aumentos de cortisol en saliva observados durante un periodo de estrés también disminuyeron en una muestra de participantes que consumió una cepa probiótica de *Lactobacillus plantarum* (actualmente *Lactiplantibacillus plantarum*) (Andersson et al., 2016). Asimismo, mejoras en los estados de ansiedad se obtuvieron en una intervención con una cepa de *B. longum* en participantes sanos (Allen et al., 2016).

Una intervención con una cepa de *B. longum* en pacientes con el síndrome del colon irritable produjo una mejora en las puntuaciones de depresión, pero no de ansiedad (Pinto-Sanchez et al., 2017). Además, un cóctel de probióticos formado por cepas de *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*, *Lactobacillus lactis* (actualmente *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis*), *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *Lactobacillus reuteri* (actualmente *Limosilactobacillus reuteri*) y *Bifidobacterium lactis* (actualmente *Bifidobacterium infantis* subsp. *lactis*) tuvo efectos ansiolíticos en controles sanos (Colica et al., 2017). La administración, durante el embarazo, de una cepa de *L. rhamnosus* (actualmente *Lacticaseibacillus rhamnosus*) redujo significativamente los niveles de ansiedad y depresión postparto (Slykerman et al., 2017). Curiosamente, el probiótico *Clostridium butyricum* se ha propuesto como una posible terapia complementaria en combinación con fármacos antidepressivos en un grupo de personas con estados depresivos resistentes al tratamiento farmacológico, mostrando prometedores resultados (Miyaoaka et al., 2018). Bagga et al. (2018) encontraron que la administración del cóctel de probióticos

que contenía cepas de las especies *L. casei*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* (actualmente *Lacticaseibacillus paracasei*), *B. lactis*, *Lactobacillus salivarius* (actualmente *Ligilactobacillus salivarius*), *Lactococcus lactis*, *B. lactis*, *L. plantarum* y *B. bifidum* se asoció con cambios en los patrones de activación cerebral en respuesta a la memoria emocional y en las tareas de toma de decisiones emocionales.

Un estudio describió que la administración de *L. plantarum* en adultos sanos produjo múltiples beneficios en los síntomas del estrés, de la ansiedad, y en otros aspectos de la memoria y de la cognición, debido a una mejora de la señalización serotoninérgica, y a una reducción del cortisol y de las citocinas proinflamatorias (Chong et al., 2019). Lew et al. (2019) hallaron que el tratamiento con el probiótico *L. plantarum* resulta útil para aliviar la ansiedad, y para mejorar la cognición y la memoria. Nishida et al. (2019) encontraron que la administración de una cepa de *L. gasseri* mejora tanto los síntomas asociados al estrés, como los síntomas clínicos del síndrome del intestino irritable. Sin embargo, Chahwan et al. (2019) no obtuvieron diferencias significativas entre el grupo suplementado con el cóctel de probióticos (*B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus brevis* [actualmente *Levilactobacillus brevis*], *L. casei*, *L. salivarius* y *Lactococcus lactis*) en cuanto a la alteración de la MI, pero sí en cuanto a la susceptibilidad frente a la depresión. Curiosamente, el probiótico *L. casei* moduló las ondas cerebrales theta (relajación) y delta (atención), mejorando el entrenamiento deportivo de una muestra de futbolistas (Adikari et al., 2020). Por el contrario, el tratamiento con los probióticos *L. rhamnosus* y *B. lactis* no ayudó a mejorar la depresión, la ansiedad ni el bienestar psicológico ni físico en mujeres embarazadas (Dawe et al., 2020). Patterson et al. (2020), utilizando el probiótico *L. paracasei*, obtuvieron reducciones del estrés percibido y del ritmo cardíaco, así como la normalización de los niveles séricos del cortisol. Adicionalmente, *B. longum* fue utilizado en una población de jóvenes norteamericanos sanos por Siegel & Conklin (2020), y el tratamiento no redujo significativamente los síntomas de depresión, de ansiedad, ni de estrés.

Mejoras en la depresión, la ansiedad, el estrés y el vínculo maternal se obtuvieron tras el tratamiento con un cóctel probiótico en mujeres y en pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos (Browne et al., 2021; Dao et al., 2021). Dong et al. (2021), por su parte, utilizaron el probiótico *B. animalis* subsp. *lactis* y concluyeron que mejoraba la ansiedad y el estrés de una muestra de participantes jóvenes. Reducciones en los síntomas depresivos, en la ansiedad y en las alteraciones del sueño se obtuvieron con la aplicación de los probióticos *L. reuteri* y *B. adolescentis* (Lee et al., 2021), así como *L. plantarum* (Wu et al., 2021). El consumo diario del probiótico constituido por la cepa Shirota de *L. paracasei* mejoró los síntomas depresivos de pacientes con estreñimiento y, además, disminuyó significativamente los niveles de la interleucina IL-6 implicada en efectos antiinflamatorios y pirógenos del cerebro, y en la activación de la síntesis de anticuerpos por plasmocitos (Zhang et al., 2021).

Resultados contradictorios se han obtenido con el tratamiento probiótico sobre el estrés producido por la pandemia de la COVID-19. Mientras que no se obtuvieron beneficios por medio del tratamiento con el probiótico *L. rhamnosus* (Slykerman et al., 2022), la aplicación de los probióticos *L. reuteri* y *B. breve* condujo a marcados efectos relacionados con la disminución del estrés (Nobile & Puoci, 2023). Otros estudios recientes obtuvieron resultados diferentes dependiendo del probiótico y de la población intervenida (Boehme et al., 2023; Morales-Torres et al., 2023; Önning et al., 2023; Schaub et al., 2022; Ye et al., 2022; Zhu et al., 2023). Del mismo modo, los tratamientos con probióticos se han utilizado para casos de personas con trastorno depresivo mayor (MDD) (Wallace & Milev, 2017). Un estudio que utilizó cepas de *L. helveticus* y *B. longum* reveló mejoras en la depresión de pacientes con MDD (Kazemi et al., 2019). Rudzki et al. (2019) evaluaron los efectos psicobióti-

**Tabla 1.**  
Intervenciones sobre la aplicación de probióticos en el tratamiento de trastornos psicológicos

Estudio/País	Tratamiento con probiótico	Características de la Intervención	Resultados
Benton et al. (2007) Reino Unido	<i>Lactocaseibacillus casei</i> Shirota	N=124. Duración: 3 semanas. Edad media: 61,8 años	Mejora de los síntomas de tristeza. No hay efectos significativos en la frecuencia de defecación.
Diop et al. (2008) Francia	<i>Lactobacillus acidophilus</i> Rosell-52 y <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175	N=75. Duración: 3 semanas. Edad media: 38 años	Reducción del estrés producido por alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal y náuseas-vómitos). No hay mejoras significativas en otros síntomas físicos o psicológicos, ni en problemas relacionados con el sueño.
Rao et al. (2009) Canadá	<i>L. casei</i> Shirota	N=39. Duración: 8 semanas. Rango edad: 18-65 años	Descenso significativo de los síntomas de ansiedad. Restauración de la MI por aumento en los niveles de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> .
Messaoudi et al. (2011) Francia	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> R0175	N=25. Duración: 4 semanas. Edad no establecida	Mejora en los niveles de ansiedad y depresión. Reducción en los niveles de somatización, ira-hostilidad, obsesivo-compulsivo e ideación paranoide.
Tillisch et al. (2013) Estados Unidos	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> I-2494, <i>Streptococcus thermophilus</i> I-1630, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , y <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> I-1631	N=12. Duración: 4 semanas. Rango edad: 18-55 años	Reducción en las escalas afectivas, viscerosensoriales y somatosensoriales. Cambios en la conectividad del cerebro medio (control de las emociones y de las sensaciones).
Chung et al. (2014) R. Korea	<i>L. helveticus</i> IDCC 3801	N=51. Duración: 12 semanas. Edad: >65 años	Mejora en las capacidades cognitivas de los mayores. No hay cambios significativos en el estrés percibido, en la depresión, o en los niveles plasmáticos de BDNF y de viscosidad sanguínea.
Nishihira et al. (2014) Japón	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT 2055 y <i>B. longum</i> SBT 2928	N=115. Duración: 12 semanas. Edad no establecida	Mejora en las puntuaciones de estrés. Aumento de la actividad de las células NK y descenso de los niveles séricos de ACTH.
Steenbergen et al. (2015) Países Bajos	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>Levilactobacillus brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>Ligilactobacillus salivarius</i> W24, y <i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> W19 y W58	N=20. Duración: 4 semanas. Edad media: 19,7 años	Reducción significativa en el estado de ánimo, en la rumiación cognitiva y en los pensamientos agresivos.
Akkasheh et al. (2016) Irán	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> y <i>B. bifidum</i>	N=20. Duración: 8 semanas. Rango edad: 20-55 años	Efectos beneficiosos en la escala de depresión, y en parámetros fisiológicos (niveles de insulina, CRP y glutatión). Sin efectos sobre la glucosa plasmática, perfiles lipídicos, funciones de las células beta y capacidad antioxidante.
Allen et al. (2016) Irlanda	<i>B. longum</i> 1714	N=22. Duración: 2 semanas. Rango edad: 18-40 años	Mejora en la memoria visoespacial, y reducción del estrés y de la ansiedad subjetiva.
Andersson et al. (2016) Suecia	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v	N=41. Duración: 2 semanas. Rango edad: 18-30 años	Reducción de los síntomas del IBS. Atenuación de los niveles de cortisol, marcador del estrés, durante los exámenes. Ningún efecto sobre los niveles de IgA en la saliva.
Kato-Kataoka et al. (2016) Japón	<i>L. casei</i> Shirota	N=54. Duración: 8 semanas. Edad media: 22,8 años	Reducción de los síntomas gastrointestinales. Mejora del estrés asociado a la disfunción abdominal.
Takada et al. (2016) Japón.	<i>L. casei</i> Shirota	N=172. Duración: 8 semanas. Edad: <30 años	El estrés académico determinado por los niveles de cortisol en saliva y la incidencia de síntomas físicos se disiparon con el uso del probiótico.
Colica et al. (2017) Italia	<i>S. thermophilus</i> I-1630, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> I-1632 e I-1519, <i>Lactobacillus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> I-1631, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938, y <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> I-2494	N= 45. Duración: 3 semanas. Edad media: 45 años	Mejora en los problemas de obesidad y de ansiedad.
Pinto-Sánchez et al. (2017) Canadá	<i>B. longum</i> NCC3001	N=22. Duración: 6 semanas. Edad no establecida	Reducción de los niveles de depresión, pero no de los niveles de ansiedad en pacientes con IBS. Mejora en la escala de calidad de vida.
Romijn et al. (2017) Nueva Zelanda	<i>L. helveticus</i> R0052= I-1722 y <i>B. longum</i> R0175= I-3470	N=79. Duración: 8 semanas. Edad: >16 años	No se encontraron evidencias de que el suplemento con probióticos fuera efectivo en la mejora del estado de ánimo, en los niveles inflamatorios, ni en otros biomarcadores.
Slykerman et al.(2017) Nueva Zelanda	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> HN001	N=423. Duración: 14-16 semanas. Edad media: 33,5 años	Mujeres tratadas con el probiótico mostraron significativas reducciones en sus niveles de depresión y de ansiedad post-parto.

**Tabla 1.**  
Intervenciones sobre la aplicación de probióticos en el tratamiento de trastornos psicológicos (continuación)

Estudio/País	Tratamiento con probiótico	Características de la Intervención	Resultados
Bagga et al. (2018) Austria	<i>L. casei</i> W56, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> W20, <i>Ligilactobacillus salivarius</i> W24, <i>L. plantarum</i> W62, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W52, <i>B. bifidum</i> W23 y <i>Lactococcus lactis</i> W19	N=45. Duración: 4 semanas. Rango edad: 20-40 años	Mejora en la memoria emocional y en la toma de decisiones emocionales (patrones de activación cerebral).
Miyaoka et al. (2018) Japón	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	N=20. Duración: 8 semanas. Edad no establecida	El probiótico en combinación con los antidepresivos (fluvoxamina, paroxetina, escitalopram, duloxetina, y sertralina) proporcionó mejoras significativas en la depresión.
Chahwan et al. (2019) Australia	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W51 y W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24 y <i>Lactococcus lactis</i> W19 y W58	N=71. Duración: 8 semanas. Edad media: 36,6 años	Reducción significativa en la reactividad cognitiva. Sin embargo, el tratamiento no altera la MI de los individuos con depresión.
Chong et al. (2019) Malasia	<i>L. plantarum</i>	N=56. Duración: 12 semanas. Edad no establecida	El probiótico mejora las funciones cognitivas y de memoria (atención básica, cognición emocional y aprendizaje) en los sujetos de >30 años. Aumento de la vía serotoninérgica y estabilización de la vía dopaminérgica.
Lew et al. (2019) Malasia	<i>L. plantarum</i> DR7	N=52. Duración: 12 semanas. Edad media: 31,7 años	Reducción en los niveles de estrés, de ansiedad y en los síntomas cognitivos (emoción social, aprendizaje verbal y memoria).
Nishida et al. (2019) Japón	<i>L. gasseri</i> CP2305	N=60. Duración: 24 semanas. Edad: <30 años	Mejora en los síntomas de ansiedad y en las alteraciones del sueño.
Rudzki et al. (2019) Polonia	<i>L. plantarum</i> 299v	N=30. Duración: 8 semanas. Edad media: 38,9 años	Mejora en las funciones cognitivas debido a la reducción de los niveles de kinurena en pacientes con MDD.
Adikari et al. (2020) Malasia	<i>L. casei</i> Shirota	N=20. Duración: 8 semanas. Edad media: 20 años	El probiótico modula las ondas cerebrales theta (relajación) y delta (atención), mejorando el entrenamiento deportivo.
Dawe et al. (2020) Nueva Zelanda	<i>L. rhamnosus</i> GG y <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB12	N=88. Duración: 36 semanas. Edad media: 30,1 años	El tratamiento con el suplemento probiótico no ejerció mejoras en la depresión, en la ansiedad, ni en el bienestar psicológico o físico de mujeres obesas embarazadas.
Patterson et al. (2020) Finlandia	<i>L. paracasei</i> Lpc-37	N=113. Duración: 5 semanas. Rango edad: 18-45 años	Reducción del estrés percibido y del ritmo cardíaco. Normalización de los niveles séricos del cortisol. Otros biomarcadores eran dependientes del género y de la presencia de estrés crónico en los sujetos.
Siegel & Conklin (2020) Estados Unidos	<i>B. longum</i>	N= 40. Duración: 1 semana. Edad media: 19,4 años	El tratamiento no redujo significativamente los síntomas de depresión, de ansiedad, ni de estrés en jóvenes sanos.
Browne et al. (2021) Países Bajos	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W51 y W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, y <i>L. lactis</i> W19 y W58	N=40. Duración: 8 semanas. Edad: >18 años	Mejora en la depresión, en la ansiedad, en el estrés y en el vínculo materno de mujeres embarazadas.
Dao et al. (2021) Vietnam	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, y <i>L. lactis</i> W19 y W58	N=83. Duración: 8 semanas. Edad media: 43,9 años	Los síntomas de ansiedad y de depresión mejoraron significativamente en pacientes con trastornos crónicos gastrointestinales.
Dong et al. (2021) China	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	N=21. Duración: 8 semanas. Edad media: 9,1 años	Mejora en los estados de ansiedad cognitiva, somática y emocional. Sin embargo, no hay cambios en los índices de diversidad $\alpha$ y $\beta$ del MI de niños buceadores.
Eskandarzadeh et al. (2021) Irán	<i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB12 y <i>L. acidophilus</i> LA5	N=39. Duración: 4+4 semanas. Edad no establecida	La combinación del cóctel probiótico (4 semanas) con el antidepresivo sertralina (4 semanas más) disminuía significativamente los síntomas de ansiedad en pacientes con GAD en comparación con el uso exclusivo del antidepresivo, que no mostraba resultados positivos.
Lee et al. (2021) R. Korea	<i>L. reuteri</i> NK33 y <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98	N=78. Duración: 8 semanas. Edad media: 38,9 años	Reducción de la depresión, de la ansiedad y de las alteraciones del sueño en pacientes con síntomas subclínicos de depresión, ansiedad e insomnio. Descenso de los niveles de IL-6 sérica y alteraciones del MI.

**Tabla 1.**  
Intervenciones sobre la aplicación de probióticos en el tratamiento de trastornos psicológicos (continuación)

Estudio/País	Tratamiento con probiótico	Características de la Intervención	Resultados
Wu et al. (2021) Taiwan	<i>L. plantarum</i> PS128	N=32. Duración: 8 semanas. Edad media: 40,1 años	Mejora en el estrés autopercebido y en el laboral, en los síntomas de ansiedad, en la depresión, en las alteraciones del sueño, en el estado emocional y en los niveles de cortisol. Aumento de la calidad de vida.
Zhang et al. (2021) China	<i>L. paracasei</i> Shirota	N=82. Duración: 9 semanas. Rango edad: 18-60 años	Mejora en el estreñimiento y en los síntomas depresivos. Descenso significativo de los niveles de IL-6.
Schaub et al. (2022) Suiza	<i>Bifidobacterium breve</i> NCIMB 30441, <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> NCIMB 30436, <i>B. longum</i> NCIMB 30435, <i>L. paracasei</i> NCIMB 30439, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30437, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30442, <i>L. helveticus</i> NCIMB 30440, y <i>S. thermophilus</i> NCIMB 30438	N=21. Duración: 4 semanas. Edad: >18 años	Mejora en los valores de depresión.
Slykerman et al. (2022) Nueva Zelanda	<i>L. rhamnosus</i> HN001	N=391. Duración: 8-13 semanas. Edad no establecida	Ningún beneficio en los parámetros de salud psicológica (bienestar psicológico, estrés y ansiedad) en estudiantes universitarios sometidos al estrés por la COVID-19.
Ye et al. (2022) China	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>	N=82. Duración: 24 semanas. Rango edad: 18-70 años	No se encontró una correlación significativa entre los suplementos con los probióticos y los niveles de ansiedad y de depresión en enfermos de cáncer.
Boehme et al. (2023) Suiza	<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i>	N=24. Duración: 6 semanas. Edad media: 37,5 años	Reducción en el estrés percibido (relacionado con la ansiedad y la depresión) y mejora en la calidad del sueño. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de cortisol.
Morales-Torres et al. (2023) Chile	<i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> R0175	N=134. Duración: 4 semanas. Rango edad: 18-65 años	El tratamiento con el suplemento probiótico produjo efectos positivos en la ansiedad, en la regulación emocional y en la consciencia de los participantes intervenidos.
Nobile & Puoci (2023) Italia	<i>L. reuteri</i> PBS072 y <i>B. breve</i> BB077	N=33. Duración: 12 semanas. Rango edad: 25-60 años	Remarcable efecto sobre el estrés producido por la pandemia de la COVID-19 en trabajadores de universidad, aumentando su calidad en el sueño y su estado de ánimo.
Önning et al. (2023) Suecia	<i>L. plantarum</i> HEAL9	N=129. Duración: 12 semanas. Rango edad: 21-52 años	Mejora de las subescalas confusión/desconcierto, ira/hostilidad y depresión/abatimiento debido al descenso de ciertos aspectos relacionados con el estado del ánimo y con los problemas del sueño.
Zhu et al. (2023) China	<i>L. plantarum</i> JYLP-326	N=60. Duración: 3 semanas. Edad media: 22,2 años	El tratamiento con el probiótico aumentó el índice de diversidad microbiana en el MI y mejoró los síntomas de ansiedad, de depresión y de insomnio en los universitarios.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. NK: natural killer. ACTH: hormona adrenocorticotrópica. CRP: proteína C reactiva. Ig: inmunoglobulina. IBS: síndrome del colon irritable. MI: microbioma intestinal. MDD: trastorno depresivo mayor. GAD: trastorno de ansiedad generalizada. IL: interleucina.

cos e inmunomoduladores de una cepa probiótica de *L. plantarum* mediante la medición de las funciones afectivas y cognitivas, y de parámetros bioquímicos, en pacientes con MDD en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, obteniendo mejoras en las funciones cognitivas debido a una reducción en los niveles de kinuremina. Schaub et al. (2022), utilizando un cóctel de probióticos constituido por cepas de las especies *Bifidobacterium infantis* (actualmente *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*), *B. breve*, *B. longum*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, y *S. thermophilus*, obtuvieron un descenso significativo de los síntomas de depresión en personas con MDD. Por otra parte, algunos estudios no han logrado demostrar ningún beneficio de la suplementación probiótica en pacientes con MDD respecto a la mejora de la depresión, lo que refuerza la naturaleza dependiente de la cepa de los psicobióticos utilizados (Romijn et al., 2017). Eskandarzadeh et al. (2021) determinaron los efectos de los probióticos *B. longum*,

*B. bifidum*, *B. lactis* y *L. acidophilus* como instrumentos terapéuticos para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD). La combinación del cóctel probiótico con el antidepresivo sertralina decrecía significativamente los síntomas de ansiedad después de 8 semanas de tratamiento, en comparación con el uso exclusivo de sertralina, que no revelaba resultados positivos.

### Prebióticos: concepto, mecanismos de acción y aplicación terapéutica

En lugar de administrar una microbiota alóctona al MI, como ocurre con los probióticos, una alternativa interesante podría consistir en enfocar el tratamiento sobre la microbiota autóctona del MI, permitiendo su proliferación y aumentando su función beneficiosa. Los prebióticos se definen como un “sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del hospedador y que confiere un

beneficio para la salud” (Gibson et al., 2017). En su mayor parte, los prebióticos se encuentran en una amplia variedad de frutas, verduras, cereales, y también en la leche humana, y consisten en: [1] carbohidratos, como fructanos (inulina, fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), xilo-oligosacáridos (XOS), arabinosilanos (AX), isomalto-oligosacáridos (IMO), almidón resistente, y oligosacáridos de la leche materna; [2] fitoquímicos prebióticos, como los galatos de epigallocatequina, ácidos clorogénicos, resveratrol y quercetina; y [3] ácidos grasos poliinsaturados, como el omega-3, el ácido eicosapentaico y el ácido docosahexaenoico (Chen et al., 2022; Liao et al., 2019; Yang et al., 2023). Estos prebióticos no se absorben en el intestino delgado, sino que son fermentados selectivamente por el MI. Las intervenciones con prebióticos, en comparación con el uso de probióticos, poseen la ventaja de mejorar potencialmente el estado microbiano intestinal de manera globalizada.

Respecto al eje MI-CNS, se han realizado varios estudios en los que se han obtenido resultados prometedores utilizando prebióticos (Tabla 2). Silk et al. (2009) determinaron que la suplementación alimenticia con GOS produce una disminución significativa de la ansiedad en personas con el síndrome del intestino irritable. La suplementación con el mismo prebiótico mejoró los síntomas del estrés asociado a los trastornos gastrointestinales (diarreas, estreñimiento y dolor abdominal) en estudiantes universitarios (Hughes et al., 2011). La administración de GOS también parece conllevar una disminución de la respuesta de cortisol, la hormona implicada en la respuesta al estrés (Schmidt et al., 2015). Smith et al. (2015) examinaron los efectos de la administración de oligofruktosa-enriquecida con inulina durante 4 horas, utilizando como placebo la maltodextrina. Los resultados mostraron que el día en que se consumió la inulina, los participantes se sintieron más felices, tuvieron menos indigestión y menos hambre que cuando consumieron el placebo. En cuanto al rendimiento y al estado de ánimo, los efectos más consistentes se produjeron en las tareas de memoria episódica, en las que el consumo de inulina se asoció a una mayor precisión en los ejercicios que implicaban memoria de reconocimiento, y a un mejor rendimiento en el recuerdo (inmediato y diferido). Azpiroz et al. (2017) aplicaron un tratamiento con FOS de cadena corta a una población de pacientes con colon irritable. Después de 4 semanas de tratamiento, los autores encontraron mejorías en los síntomas intestinales y en la ansiedad de los pacientes. Evans et al. (2017) administraron resveratrol a 80 mujeres menopáusicas durante 14 semanas, encontrando que el resveratrol era efectivo para reducir la ansiedad, pero no afectaba a la depresión ni a otros parámetros fisiológicos o funcionales.

Johnstone et al. (2021) hallaron que el tratamiento con GOS resultaba efectivo frente a la ansiedad y a los problemas de atención, y también para reestructurar el MI. Amadiou et al. (2022) encontraron que pacientes con dependencia alcohólica presentaban mejoras en la sintomatología vinculada a la depresión y a la ansiedad, tras una intervención con inulina durante 17 días. Cabe destacar que solo el grupo intervenido mostró mejoras significativas en los resultados de sociabilidad, además de un incremento sérico del factor neurotrófico cerebral (BDNF). En el estudio de Tarutani et al. (2022), la aplicación del prebiótico 4G-β-D-galactosilacarosa mejoró la autoeficacia, pero no los síntomas de depresión en la muestra intervenida.

Dey et al. (2023) concluyeron que GOS mejora la salud intestinal y aminora los síntomas del estreñimiento, reduciendo también los síntomas de depresión. Jackson et al. (2023) compararon los efectos de la oligofruktosa y de la 2-fucosilactosa frente a la maltodextrina (placebo), sobre el estado de ánimo en una población de trabajadores con niveles moderados de ansiedad y depresión. Los resultados del estudio indican que la oligofruktosa y la combinación de oligofruktosa/2-fucosilactosa alteran beneficiosamente la composi-

ción microbiana junto con mejoras en los parámetros del estado de ánimo. Yang et al. (2023) encontraron que tanto GOS como el ácido eicosapentaenoico mitigaban los síntomas depresivos por medio de la inducción en la MI de la síntesis de neurotransmisores y SCFAs, así como por la regulación de la inflamación.

Otros estudios no han encontrado pruebas de que la intervención prebiótica mejorara las puntuaciones del estado de ánimo en un grupo de participantes con MDD (Kazemi et al., 2019). La implicación de los oligosacáridos de la leche materna en la modificación de determinados trastornos psicológicos fue investigada en un estudio conformado por 60 pacientes con el síndrome del colon irritable. Tras una intervención de 4 semanas, el tratamiento mejoró la “disbiosis” de la MI, pero no afectó significativamente a los síntomas de ansiedad y de depresión (Iribarren et al., 2020). En una intervención de 8 semanas en la que se administró inulina a mujeres deprimidas, Vaghef-Mehrabani et al. (2023) determinaron que el suplemento con inulina no presentaba efectos beneficiosos para los síntomas de dicho trastorno, para la permeabilidad intestinal, o para los bioindicadores inflamatorios. Adicionalmente, Mysonhimer et al. (2023) no reportaron resultados beneficiosos a través del tratamiento con los prebióticos FOS y GOS.

### Otros psicobióticos: sinbióticos, posbióticos y paraprobióticos

Los sinbióticos consisten en una combinación de probióticos y prebióticos, en la que el prebiótico actúa mejorando la viabilidad del probiótico, proporcionando una fuente de fibra fermentable y actuando también como prebiótico general. Aunque hay varios estudios preclínicos que utilizan sinbióticos para tratar enfermedades psiquiátricas, la literatura existente es limitada con respecto a su uso en humanos que padecen trastornos psicológicos (Tabla 2).

Respecto a la señalización del eje MI-SNC en el trastorno de estrés postraumático, un solo estudio muestra resultados positivos a través de la administración de una soja fermentada especial (rica en fibras y en microorganismos) (Gocan et al., 2012). En un estudio que implicaba a más de 14.500 estudiantes universitarios durante 9,3 años, Pérez-Cornago et al. (2016) encontraron que la aplicación del sinbiótico formado por yogures altos y bajos en grasa (como probióticos), y fructanos y GOS (como prebióticos), no produjo un impacto significativo en los niveles de depresión, aunque la utilización del probiótico constituido por el yogur alto en grasa promovió efectos beneficiosos. Ghorbani et al. (2018) realizaron una intervención con un sinbiótico en una muestra de adultos deprimidos. Todos los pacientes recibieron un tratamiento con un inhibidor de la serotonina (fluoxetina) durante 4 semanas, y posteriormente se les aplicó una terapia con cápsulas de un sinbiótico (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*, *B. breve*, *B. longum* y *S. thermophilus*, y FOS como prebiótico) o un placebo (estearato magnésico) durante 6 semanas más. Después de 10 semanas de tratamiento encontraron que el grupo intervenido exhibía mejoras en los síntomas depresivos.

En pacientes con obesidad se obtuvieron mejoras en el estrés, la ansiedad y la depresión, así como en diferentes parámetros fisiológicos, mediante la aplicación del sinbiótico formado por *L. acidophilus*, *L. casei* y *B. bifidum*, más inulina como prebiótico (Hadi et al., 2019). Un sinbiótico compuesto por GOS, y por un probiótico con cepas de *L. helveticus* y *B. longum*, redujo los niveles de depresión e influyó positivamente en la señalización del triptófano en un grupo de participantes con MDD (Kazemi et al., 2019). Reininghaus et al. (2020) suplementaron un cóctel de probióticos (*B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. lactis* y *L. salivarius*) con biotina (vitamina B<sub>7</sub>), obteniendo mejoras significativas

**Tabla 2.**

Intervenciones sobre la aplicación de otros psicobióticos (prebióticos, sinbióticos y paraprobióticos) en el tratamiento de trastornos psicológicos

Estudio/País	Tratamiento con otros psicobióticos	Características de la Intervención	Resultados
<a href="#">Silk et al. (2009)</a> Reino Unido	Prebiótico: trans-galacto-oligosacáridos (GOS)	N=44. Duración: 12 semanas. Edad no establecida	Disminución significativa de la ansiedad en pacientes con IBS. El prebiótico favorece los efectos de SGA y mejora los niveles de ansiedad.
<a href="#">Hughes et al. (2011)</a> Estados Unidos	Prebiótico: GOS	N=427. Duración: 8 semanas. Edad: >18 años	La suplementación con el prebiótico mejoró los síntomas del estrés asociado a los trastornos gastrointestinales (diarreas, estreñimiento y dolor abdominal) en los estudiantes universitarios. También influyó positivamente en los síntomas de resfriado y gripe.
<a href="#">Schmidt et al. (2015)</a> Reino Unido	Prebióticos: fructo-oligosacáridos (FOS) y Bimuno®- galacto-oligosacáridos (B-GOS)	N=45. Duración: 3 semanas. Rango edad: 18-45 años	La administración de B-GOS redujo los niveles de cortisol en saliva. Descenso de la atención sostenida ante la información negativa vs a la positiva. No se obtuvieron resultados significativos de la administración de FOS.
<a href="#">Smith et al. (2015)</a> Reino Unido	Prebiótico: oligofructosa-enriquecida con inulina	N=47. Duración: 4 h-1 semana. Edad media: 23 años	Los resultados mostraron que, a las 4 h del consumo de la inulina, los participantes se sintieron más felices, tuvieron menos indigestión y menos hambre. En cuanto a las tareas de rendimiento y al estado de ánimo, los efectos más consistentes se produjeron respecto a la memoria episódica, ya que el consumo de inulina durante 1 semana se asoció a una mayor precisión en un ejercicio de memoria de reconocimiento, y a un mejor rendimiento en el recuerdo (inmediato y diferido).
<a href="#">Azpiroz et al. (2017)</a> España-Francia	Prebiótico: FOS de cadena corta	N=79. Duración: 4 semanas. Edad media: 41 años	Mejoras en los síntomas intestinales y en la ansiedad de los pacientes con IBS. El malestar rectal y la calidad de vida mejoraron durante el tratamiento en pacientes con estreñimiento.
<a href="#">Evans et al. (2017)</a> Australia	Prebiótico: resveratrol	N=80. Duración: 14 semanas. Rango edad: 45-85 años	El resveratrol mejoró la función cerebrovascular y mitigó el deterioro cognitivo en mujeres posmenopáusicas.
<a href="#">Iribarren et al. (2020)</a> Suecia	Prebiótico: mezcla de los oligosacáridos 2'-O-fucosil-lactosa y Lacto-N-neotetraosa	N=60. Duración: 4 semanas. Rango edad: 18-75 años	El tratamiento con los oligosacáridos de la leche materna mejoró la disbiosis del MI, pero no afectó significativamente a los síntomas de ansiedad y de depresión en los pacientes.
<a href="#">Johnstone et al. (2021)</a> Reino Unido	Prebiótico: GOS	N=64. Duración: 4 semanas. Rango edad: 18-25 años	El tratamiento mejoró la ansiedad y los problemas de atención en mujeres jóvenes. Además, produjo una reestructuración del MI.
<a href="#">Amadiou et al. (2022)</a> Bélgica	Prebiótico: inulina	N=22. Duración: 2 semanas. Edad media: 48,4 años	Mejora en síntomas de depresión, de ansiedad y de sociabilidad en pacientes con dependencia alcohólica. El tratamiento produjo un aumento del BDNF.
<a href="#">Tarutani et al. (2022)</a> Japón	Prebiótico: 4G-β-D-galactosilactosa	N=20. Duración: 24 semanas. Edad: >20 años	El tratamiento con el prebiótico mejoró la autoeficacia, pero no los síntomas de depresión. La diversidad del MI cambió debido a la intervención.
<a href="#">Dey et al. (2023)</a> India	Prebiótico: GOS	N=17. Duración: 4 semanas. Edad no establecida	El tratamiento con el prebiótico mejoró la salud intestinal por reducción de la disbiosis del MI, y aminoró los síntomas del estreñimiento. Además, se obtuvo un 40% de reducción en los síntomas de depresión de los profesores universitarios sedentarios.
<a href="#">Jackson et al. (2023)</a> Reino Unido	Prebiótico: oligofructosa y 2-fucosilactosa	N=92. Duración: 5 semanas. Edad no establecida.	Los resultados del estudio indican que la oligofructosa y la combinación de oligofructosa/2-fucosilactosa alteran beneficiosamente la composición microbiana del MI junto con mejoras en los parámetros del estado de ánimo.
<a href="#">Mysonhimer et al. (2023)</a> Estados Unidos	Prebiótico: FOS y GOS	N=24. Duración: 4 semanas. Rango edad: 25-45 años	No se apreciaron diferencias significativas en el tratamiento con los prebióticos sobre marcadores biológicos de estrés, salud mental e inflamación. Tampoco se obtuvieron cambios en metabolitos microbianos, función digestiva, emociones o calidad del sueño, pero sí en la alteración del MI.
<a href="#">Vaghef-Mehrabani et al. (2023)</a> Canadá	Prebiótico: inulina	N=45. Duración: 8 semanas. Edad media: 38,5 años	La inulina no produjo efectos beneficiosos respecto a los síntomas depresivos, a la permeabilidad intestinal o a los bioindicadores inflamatorios.



Tabla 2.

Intervenciones sobre la aplicación de otros psicobióticos (prebióticos, sinbióticos y paraprobióticos) en el tratamiento de trastornos psicológicos (continuación)

Estudio/País	Tratamiento con otros psicobióticos	Características de la Intervención	Resultados
Pérez-Cornago et al. (2016) España	Sinbiótico. Probióticos: Yogures (alto y bajo en grasa). Prebióticos: fructanos y GOS	N=14539. Duración: 9,3 años. Edad media: 37 años	El consumo de yogur alto en grasa se relacionó con el menor riesgo de depresión, fundamentalmente en el género femenino. Los prebióticos no produjeron efectos significativos, ni el consumo del sinbiótico.
Ghorbani et al. (2018) Irán	Sinbiótico Familact H®. Probióticos: <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> y <i>S. thermophilus</i> . Prebiótico: FOS	N=40. Duración: 6 semanas. Edad media: 34,4 años	Pacientes con depresión moderada fueron tratados con un inhibidor de la serotonina (fluoxetina) durante 4 semanas, y posteriormente se aplicó el tratamiento con el sinbiótico durante 6 semanas. A las 10 semanas se detectaron mejoras en los síntomas depresivos.
Hadi et al. (2019) Irán	Sinbiótico. Probióticos: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> y <i>B. bifidum</i> . Prebiótico: inulina	N=59. Duración: 8 semanas. Edad media: 34,5 años	Mejora en el estrés, la ansiedad y la depresión en pacientes con obesidad. Además, se apreciaron mejoras en el peso de los pacientes, y en los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol de baja densidad.
Kazemi et al. (2019) Irán	Sinbiótico. Probióticos: <i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i> R0175. Prebiótico: GOS	N=81. Duración: 8 semanas. Edad media: 36,5 años	Los suplementos probióticos y sinbióticos produjeron mejoras significativas en la depresión de sujetos con MDD. Sin embargo, no se encontró ningún efecto significativo aplicando el monoterapiamiento con el prebiótico.
Reininghaus et al. (2020) Austria	Sinbiótico. Probióticos: <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W51 y W52, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. lactis</i> W19 y <i>L. salivarius</i> W24. Prebiótico: biotina (vitamina B7)	N=82. Duración: 4 semanas. Edad media: 43 años	El sinbiótico produjo mejoras significativas en los síntomas depresivos de los pacientes con MDD, aunque un cambio en la MI se obtuvo exclusivamente con el tratamiento basado en los probióticos.
Haghighat et al. (2021) Irán	Sinbiótico. Probióticos: <i>L. acidophilus</i> T16, <i>B. bifidum</i> BIA-6, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BIA-7, y <i>B. longum</i> BIA-8. Prebiótico: mezcla inulina-FOS-GOS	N=75. Duración: 12 semanas. Edad no establecida	Los pacientes sometidos a hemodiálisis y con depresión mostraron mejoras significativas en los síntomas de depresión y de ansiedad. Asimismo, aumentaron los niveles séricos del BDNF.
Quero et al. (2021) España	Sinbiótico. Probióticos: <i>B. lactis</i> CBP-001010, <i>B. longum</i> ES1 y <i>L. rhamnosus</i> CNCM I-4036. Prebiótico: FOS	N=13. Duración: 2 semanas. Edad media: 20,7 años	El suplemento sinbiótico administrado a los futbolistas mejoró la ansiedad, el estrés y la calidad del sueño. Estas mejoras estaban relacionadas con la respuesta inmuno-neuroendocrina (IL-1beta, CRH y dopamina).
Moludi et al. (2022) Irán	Sinbiótico. Probiótico: <i>L. rhamnosus</i> G. Prebiótico: inulina	N=96. Duración: 8 semanas. Edad no establecida	El tratamiento con el sinbiótico produjo efectos antiinflamatorios y antidepresivos en pacientes coronarios.
Ben Othman et al. (2023) Túnez	Sinbiótico. Probiótico: <i>B. longum</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. lactis</i> y <i>S. thermophilus</i> . Prebiótico: algarroba	N=45. Duración: 12 semanas. Edad media: 48,7 años	El tratamiento redujo el peso, la fuerza muscular y el índice de masa corporal en todos los pacientes con obesidad. Otras mejoras se obtuvieron con los tratamientos parciales; el prebiótico mejoró los síntomas de estrés, de ansiedad, las alteraciones del sueño y la insulinemia, mientras que el probiótico solo redujo la glucemia sanguínea.
Frejij et al. (2023) Australia	Sinbiótico. Probióticos: <i>B. bifidum</i> Bb-06, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019, <i>B. longum</i> R0175, <i>L. acidophilus</i> La-14, <i>L. helveticus</i> R0052, <i>L. casei</i> Lc-11, <i>L. plantarum</i> Lp-115 y <i>L. rhamnosus</i> HN001. Prebiótico: ajo, avena, cebolla, espárragos, garbanzos, sandía, y fibra integral.	N=119. Duración: 8 semanas. Rango edad: 18-65 años	Mejora en los síntomas de ansiedad, de estrés y de alteración del sueño con el tratamiento prebiótico solo. El probiótico mejoró el bienestar psicológico, mientras que no se obtuvieron beneficios con el tratamiento basado en el sinbiótico.
Nishida et al. (2017) Japón	Paraprobiótico: <i>L. gasseri</i> inactivado por calor	N=32. Duración: 5 semanas. Rango edad: 18-34 años	Los estudiantes universitarios presentaron algunas mejoras en su grado de ansiedad, en la producción basal de cortisol y en la alteración del sueño. Se apreciaron diferencias significativas dependiendo del género. El paraprobiótico también mejoró los síntomas diarreicos.
Wu et al. (2022) Taiwan	Paraprobiótico: <i>L. paracasei</i> inactivado por calor	N=34. Duración: 8 semanas. Edad media: 35,4 años	Mejoras significativas en los niveles de cortisol sanguíneo y en los de ansiedad de las enfermeras.
Mutoh et al. (2023) Japón	Paraprobiótico: <i>L. helveticus</i> inactivado por calor	N=58. Duración: 4 semanas. Rango edad: 20-64 años	El paraprobiótico mejoró los estados de tristeza/ánimo en general, pero no otros parámetros relacionados con la ira, el nerviosismo o la confusión.

IBS: síndrome del colon irritable. SGA: segunda generación de antipsicóticos. MI: microbioma intestinal. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. MDD: trastorno depresivo mayor. IL: interleucina. CRH: hormona liberadora de la corticotropina.

en síntomas depresivos en una población con MDD, aunque el tratamiento únicamente con los probióticos tan solo produjo un cambio en la composición de la MI. Haghghat et al. (2021) investigaron los efectos de un sinbiótico conformado por los probióticos *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. lactis*, y *B. longum*, y por un prebiótico consistente en la mezcla inulina-FOS-GOS, sobre una población de pacientes sometidos a hemodiálisis y con depresión; después de 12 semanas de la administración con el sinbiótico, los pacientes mostraron mejoras significativas en los síntomas de depresión y de ansiedad, así como un aumento de los niveles séricos del BDNF. El suplemento sinbiótico (*B. lactis*, *B. longum* y *L. rhamnosus*, y FOS como prebiótico) administrado por Quero et al. (2021) mejoró la ansiedad, el estrés y la calidad del sueño en deportistas; estas mejoras estaban relacionadas con la respuesta inmuno-neuroendocrina (IL-1 $\beta$ , hormona liberadora de corticotropina [CRH] y dopamina). En un estudio realizado en pacientes coronarios, Moludi et al. (2022) encontraron que la administración del sinbiótico formado por una cepa del probiótico *L. rhamnosus*, y por el prebiótico inulina, proporcionaba efectos antiinflamatorios y antidepresivos en dichos pacientes. Freijy et al. (2023) utilizaron un sinbiótico consistente en un cóctel probiótico, y diversos vegetales como prebióticos, para la mejora de la salud cognitiva de una población australiana de más de 100 sujetos. Mientras que el sinbiótico no ejerció mejoras en la salud psicológica, el tratamiento con el cóctel probiótico mejoró el bienestar psicológico, mientras que el prebiótico produjo beneficios en los síntomas de ansiedad, estrés y alteración del sueño. Ben Othman et al. (2023) utilizaron un sinbiótico para el tratamiento de problemas psicológicos en pacientes con obesidad; el tratamiento redujo el peso, la fuerza muscular y el índice de masa corporal en todos los pacientes. Otras mejoras se obtuvieron con los tratamientos parciales; de esta forma, el prebiótico mejoró los síntomas de estrés, la ansiedad, las alteraciones del sueño y la insulinemia, mientras que el probiótico solo redujo la glucemia sanguínea.

Los posbióticos comprenden los metabolitos de la fermentación bacteriana e incluyen sustancias bioactivas como los SCFAs y las sustancias resultantes de la interacción bacteriana con el hospedador, como por ejemplo los péptidos intestinales (Lach et al., 2018). Hay pocos estudios en humanos sobre la administración de estas sustancias bioactivas y su efecto en la salud mental; sin embargo, se han descrito los efectos generales del MI y los SCFAs en determinadas enfermedades metabólicas (Sanna et al., 2019). Además, Long-Smith et al. (2020) utilizaron un éster de propionato de inulina que incrementa la producción de propionato en el colon, y que aumenta las respuestas de recompensa anticipatoria en el cuerpo estriado debido al suplemento.

Los paraprobióticos, o probióticos no viables, como los inactivados por calor, también pueden incluirse en la categoría de posbióticos (Monteiro et al., 2023), ya que contienen componentes estructurales que pueden ejercer una actividad biológica en el hospedador. En la actualidad existen varios estudios sobre el eje MI-SNC humano en relación con la suplementación a base de paraprobióticos (Tabla 2). Una intervención con un paraprobiótico *L. gasseri* inactivado por calor disminuyó el estrés, la ansiedad y la producción basal de cortisol, y también mejoró la alteración del sueño (Nishida et al., 2017). Posteriormente, Maehata et al. (2021) revisaron la utilización del paraprobiótico *L. paracasei* inactivado por calor aplicado en alimentos, y concluyeron que producía mejoras generales por su acción inmunomoduladora. Wu et al. (2022), utilizando el paraprobiótico *L. paracasei* inactivado por calor, obtuvieron mejoras significativas en los niveles de cortisol sanguíneo y en los de ansiedad de la muestra intervenida. Por último, el paraprobiótico *L. helveticus* inactivado por calor mejoró los estados de tristeza/ánimo en general, pero no otros parámetros relacionados con la ira, el nerviosismo o la confusión (Mutoh et al., 2023).

## Discusión y perspectivas futuras

En base a los estudios expuestos en la presente revisión queda claro que los diferentes tratamientos con los psicobióticos muestran una gran variedad de resultados, aunque en la mayoría de ellos se aprecian mejoras significativas en diferentes estados y trastornos psicológicos, como el estrés, la ansiedad y la depresión. Por ello, estos tratamientos están adquiriendo paulatina relevancia dentro de los procedimientos terapéuticos, lo que constituye una nueva frontera en neurociencia, y una prometedora estrategia para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen diversas psicopatologías.

El tratamiento convencional de los trastornos psicológicos y de las enfermedades psiquiátricas, que en ocasiones implica una terapia farmacológica con antipsicóticos de segunda generación (ASG), posee efectos secundarios como la “disbiosis” del MI y un aumento significativo del peso de los pacientes. Un aspecto que aún no se ha estudiado en profundidad es si determinados microorganismos pueden influir en la eficacia terapéutica del tratamiento con ASG o si las composiciones microbianas intestinales pueden desempeñar funciones antipsicóticas, mejorando así la eficacia del tratamiento. La reconstitución de la “disbiosis” de la microbiota intestinal, mediante intervenciones como la transferencia fecal microbiana, un mejor hábito dietético, un estilo de vida saludable o el uso de psicobióticos, puede tener un potencial significativo para regular la función del eje MI-SNC, y para promover la salud mental en el futuro (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024b).

Considerando las evidencias del papel del MI en trastornos relacionados con el SNC, no es de extrañar que el MI sea elegido como un objetivo para mediar efectos beneficiosos neurológicos (Butler et al., 2019). Las intervenciones psicobióticas pueden tener una cierta utilidad terapéutica para determinados trastornos neurológicos. Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones no es general y depende de factores como el método de administración, el momento de la intervención, el número y tipo específico de cepas microbianas utilizadas, y el estado fisiológico del hospedador. En el futuro, las intervenciones psicobióticas personalizadas, ya sea por sí mismas o en combinación con antipsicóticos (Psiquiatría de Precisión), podrían constituir una estrategia terapéutica novedosa para los trastornos psicológicos y psiquiátricos (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024a).

En la era del microbioma, algunos microorganismos que se consideraban como agentes potencialmente patógenos ahora se contemplan como “un nuevo órgano” del cuerpo humano. Intervenir directamente sobre el MI es, por supuesto, una gran oportunidad para producir una nueva generación de opciones terapéuticas con vistas al tratamiento de los trastornos psicológicos y psiquiátricos. La búsqueda de nuevos psicobióticos, como el uso directo de los péptidos intestinales o la aplicación de antimicrobianos específicos de especies bacterianas nocivas para el MI que modulen el eje MI-CNS, puede allanar el camino para el desarrollo de otras nuevas intervenciones, que faciliten una mayor comprensión de su papel en la neurobiología de la ansiedad, del estrés y de la depresión.

Esta revisión, como cualquier otro trabajo de semejante índole, es susceptible de presentar ciertas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Aunque se priorizaron las fuentes de información más relevantes, se consultaron un número limitado de las mismas, lo cual podría conllevar la omisión de estudios potencialmente pertinentes y, por ende, un sesgo de selección. Dada la novedosa naturaleza del estudio, los hallazgos obtenidos representan un área emergente cuya comprensión debería reforzarse con futuras investigaciones en torno al tema en cuestión. Otra limitación a tener en consideración es la diversidad en cuanto al diseño y también respecto a las características de los estudios seleccionados; esta variabilidad podría influir en la interpretación de

los resultados y en la síntesis de los datos, así como en la generalización de nuestros hallazgos a una muestra amplia de poblaciones y contextos. Una limitación implícita a los estudios revisados recae en que la mayoría de ellos reportan resultados sobre los efectos de los psicobióticos a corto plazo, por lo que sus conclusiones presentan esta debilidad. Además, la alta heterogeneidad de las distintas categorías nosográficas psiquiátricas dificulta la interpretación de los resultados relativos a la aplicación de los psicobióticos. Por último, las diferentes interacciones establecidas entre psicobióticos y microorganismos constituyentes del MI son difíciles de precisar, por lo que constituyen un factor de sesgo difícil de controlar y/o eliminar.

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre el papel de los psicobióticos como tratamiento principal o complementario de los trastornos psicológicos, quedan algunas preguntas sin contestar cómo: [1] si otros factores (dieta, genotipo, género y edad) influyen en los efectos de los psicobióticos; [2] si los psicobióticos alteran la estructura del MI; [3] si la acción de los psicobióticos tiene efectos puntuales o perdura durante un determinado tiempo; [4] si los psicobióticos producen efectos colaterales en el SNC; [5] qué factores moderan la acción de los psicobióticos; y [6] cómo es la forma de interacción entre un psicobiótico y un psicotrópico.

En consecuencia, a medida que progresa la investigación en torno a los psicobióticos, surge la necesidad de estudios adicionales que permitan comprender mejor los mecanismos de acción subyacentes, identificar las cepas más eficaces, y determinar los parámetros de tratamiento óptimos. Para ello, es de rigor la puesta en práctica de iniciativas de investigación más precisas y de mayor calidad, que incluyan ensayos clínicos aleatorizados y controlados con muestras amplias de participantes. De esta forma, será posible confirmar la eficacia de los psicobióticos en el tratamiento de diversas psicopatologías, lo cual permitirá, a su vez, establecer recomendaciones válidas para su utilización en entornos clínicos. Esto dependerá, en última instancia, de diversos factores, incluyendo la cepa específica, la dosis y duración del tratamiento, el patrón dietético, el estilo de vida, así como la identidad característica de la microbiota intestinal de cada individuo.

## Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Declaración de Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Referencias

- Adikari, A. M. G. C. P., Appukutty, M., & Kuan, G. (2020). Effects of daily probiotics supplementation on anxiety induced physiological parameters among competitive football players. *Nutrients*, *12*(7), 1920. <https://doi.org/10.3390/nu12071920>
- Ait-Belgnaoui, A., Colom, A., Braniste, V., Ramalho, L., Marrot, A., Cartier, C., Houdeau, E., Theodorou, V., & Tompkins, T. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology and Motility*, *26*(4), 510-520. <https://doi.org/10.1111/nmo.12295>
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Allen, A., Hutch, W., Borre, Y., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, *6*, e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- Amadiou, C., Coste, V., Neyrinck, A. M., Thijssen, V., Leyrolle, Q., Bindels, L. B., Piessevaux, H., Stärkel, P., de Timary, P., Delzenne, N. M., & Leclercq, S. (2022). Restoring an adequate dietary fiber intake by inulin supplementation: A pilot study showing an impact on gut microbiota and sociability in alcohol use disorder patients. *Gut Microbes*, *14*(1), 2007042. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2007042>
- Andersson, H., Tullberg, C., Ahren, S., Hamberg, K., Lazou Ahren, I., Molin, G., Sonesson, M., & Hakansson, A. (2016). Oral administration of *Lactobacillus plantarum* 299v reduces cortisol levels in human saliva during examination induced stress: A randomized, double-blind controlled trial. *International Journal of Microbiology*, *2016*, 8469018. <https://doi.org/10.1155/2016/8469018>
- Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., & Homayouni, A. (2020). The effects of probiotics and prebiotics on mental disorders: A review on depression, anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *21*(7), 555-565. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200107113812>
- Azpiroz, F., Dubray, C., Bernalier-Donadille, A., Cardot, J. M., Accarino, A., Serra, J., Wagner, A., Respondek, F., & Dapoigny, M. (2017). Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterology and Motility*, *29*(2), e12911. <https://doi.org/10.1111/nmo.12911>
- 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>
- Bambury, A., Sandhu, K., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2018). Finding the needle in the haystack: Systematic identification of psychobiotics. *British Journal of Pharmacology*, *175*(24), 4430-4438. <https://doi.org/10.1111/bph.14127>
- Barbosa, R. S. D., & Vieira-Coelho, M. A. (2020). Probiotics and prebiotics: Focus on psychiatric disorders - A systematic review. *Nutrition Reviews*, *78*(6), 437-450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz080>
- Ben Othman, R., Berriche, O., Gamoudi, A., Mizouri, R., Jerab, D., Ben Amor, N., Mahjoub, F., & Jamoussi, H. (2023). Cross sectional study about nutritional risk factors of metabolically unhealthy obesity. *Romanian Journal of Internal Medicine*, *61*(1), 53-62. <https://doi.org/10.2478/rjim-2022-0023>
- Benton, D., Williams, C., & Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*, *61*(3), 355-361. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546>
- Berding, K., & Standacher, H.M. (2022). Psychobiotics: Feeding the gut to nurture the brain. *Lancet Gastroenterology and Hepatology*, *7*, P373. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00097-8)
- Boehme, M., Rémond-Derbez, N., Lerond, C., Lavalle, L., Keddani, S., Steinmann, M., Rytz, A., Dalile, B., Verbeke, K., Van Oudenhove, L., Steiner, P., Berger, B., Vicario, M., Bergonzelli, G., Colombo Mottaz, S., & Hudry, J. (2023). *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* reduces perceived psychological stress in healthy adults: An exploratory clinical trial. *Nutrients*, *15*(14), 3122. <https://doi.org/10.3390/nu15143122>
- Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. (2024a). An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *128*, 110861. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110861>
- Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J.J. (2024b). Human gut microbiome, diet, and mental disorders. *International Microbiology*, *27*(3). <https://doi.org/10.1007/s10123-024-00518-6>
- Browne, P. D., Bolte, A. C., Besseling-van der Vaart, I., Claassen, E., & de Weerth, C. (2021). Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Scientific Reports*, *11*(1), 3051. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9>
- Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological Psychiatry*, *82*(7), 472-487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
- Butler, M. I., Sandhu, K., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2019). From isoniazid to psychobiotics: The gut microbiome as a new antidepressant target. *British Journal of Hospital Medicine*, *80*(3), 139-145. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.3.139>
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, *28*(2), 203-209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/>
- 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>
- Chen, S., Tang, Y., Gao, Y., Nie, K., Wang, H., Su, H., Wang, Z., Lu, F., Huang, W., & Dong, H. (2022). Antidepressant potential of quercetin and its gly-

- coside derivatives: A comprehensive review and update. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 865376. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.865376>
- Chong, H. X., Yusoff, N. A. A., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Jaafar, M. H., Choi, S. B., Yusoff, M. S. B., Wahid, N., Abdullah, M. F. I. L., Zakaria, N., Ong, K. L., Park, Y. H., & Liong, M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes*, *10*(4), 355-373. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
- Chung, Y. C., Jin, H. M., Cui, Y., Kim, D. S., Jung, J. M., Park, J. I., Jung, E. S., Choi, E. K., & Chae, S. W. (2014). Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods*, *10*, 465-474. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.007>
- Colica, C., Avolio, E., Bollero, P., Costa de Miranda, R., Ferraro, S., Sini-baldi Salimei, P., De Lorenzo, A., & Di Renzo, L. (2017). Evidences of a new psychobiotic formulation on body composition and anxiety. *Mediators of Inflammation*, *2017*, 5650627. <https://doi.org/10.1155/2017/5650627>
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews. Microbiology*, *10*(11), 735-742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- Collins, S. M., Kassam, Z., & Bercik, P. (2013). The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: Experimental evidence and clinical implications. *Current Opinion in Microbiology*, *16*(3), 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.004>
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2015). More than a gut feeling: The microbiota regulates neurodevelopment and behavior. *Neuropsychopharmacology*, *40*(1), 241-242. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.224>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaansen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V., & Dinan, T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet. Neurology*, *19*(2), 179-194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
- Dao, V. H., Hoang, L. B., Trinh, T. O., Tran, T. T. T., & Dao, V. L. (2021). Psychobiotics for patients with chronic gastrointestinal disorders having anxiety or depression symptoms. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, *14*, 1395-1402. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S312316>
- Dawe, J. P., McCowan, L. M. E., Wilson, J., Okesene-Gafa, K. A. M., & Serlachius, A. S. (2020). Probiotics and maternal mental health: A randomized controlled trial among pregnant women with obesity. *Scientific Reports*, *10*, 1291. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58129-w>
- De Palma, G., Lynch, M. D., Lu, J., Dang, V. T., Deng, Y., Jury, J., Umeh, G., Miranda, P. M., Pigrau Pastor, M., Sidani, S., Pinto-Sanchez, M. I., Philip, V., McLean, P. G., Hagsiesb, M. G., Surette, M. G., Bergonzelli, G. E., Verdu, E. F., Britz-McKibbin, P., Neufeld, J. D., Collins, S. M., ... Bercik, P. (2017). Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Science Translational Medicine*, *9*(379), eaaf6397. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6397>
- Del Toro-Barbosa, M., Hurtado-Romero, A., Garcia-Amezquita, L. E., & García-Cayuela, T. (2020). Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*, *12*(12), 3896. <https://doi.org/10.3390/nu12123896>
- Dey, K., Sheth, M., Anand, S., Archana, G., & Raval, S. (2023). Daily consumption of galactooligosaccharide gummies ameliorates constipation symptoms, gut dysbiosis, degree of depression and quality of life among sedentary university teaching staff: A double-blind randomized placebo control clinical trial. *Indian Journal of Gastroenterology*, *42*(6), 839-848. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01435-8>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *46*(1), 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, *74*(10), 720-726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- Diop, L., Guillou, S., & Durand, H. (2008). Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition Research*, *28*(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.10.001>
- Dong, W., Wang, Y., Liao, S., Tang, W., Peng, L., & Song, G. (2021). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 improves the state anxiety and sports performance of young divers under stress situations: A single-arm, prospective proof-of-concept study. *Frontiers in Psychology*, *11*, 570298. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.570298>
- Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mahlakovi, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schmierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W. S., McCoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- Eskandarzadeh, S., Effatpanah, M., Khosravi-Darani, K., Askari, R., Hosseini, A. F., Reisian, M., & Jazayeri, S. (2021). Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: A double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience*, *24*(2), 102-108. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1598669>
- Evans, H. M., Howe, P. R., & Wong, R. H. (2017). Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women: A 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*, *9*(1), 27. <https://doi.org/10.3390/nu9010027>
- Freijy, T. M., Cribb, L., Oliver, G., Metri, N. J., Opie, R. S., Jacka, F. N., Hawrelak, J. A., Rucklidge, J. J., Ng, C. H., & Sarris, J. (2023). Effects of a high-prebiotic diet versus probiotic supplements versus synbiotics on adult mental health: The "Gut Feelings" randomised controlled trial. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 1097278. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1097278>
- Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 145-155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Ghorbani, Z., Nazari, S., Etesam, F., Nourimajid, S., Ahmadpanah, M., & Jahromi, S. R. (2018). The effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: A randomized multicenter trial. *Archives of Neuroscience*, *5*(2), e60507. <https://doi.org/10.5812/arch-neurosci.60507>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *14*(8), 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Gocan, A. G., Bachg, D., Schindler, A. E., & Rohr, U. D. (2012). Balancing steroid hormone cascade in treatment-resistant veteran soldiers with PTSD using a fermented soy product (FSWW08): A pilot study. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *10*(3), 301-314. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2011-0135>
- Hadi, A., Sepandi, M., Marx, W., Moradi, S., & Parastouei, K. (2019). Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, *47*, 102216. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102216>
- Haghighat, N., Rajabi, S., & Mohammadshahi, M. (2021). Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: A randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, *24*(6), 490-499. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1646975>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *11*(8), 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Huang, R., Wang, K., & Hu, J. (2016). Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, *8*(8), 483. <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
- Hughes, C., Davoodi-Semiromi, Y., Colee, J. C., Culpepper, T., Dahl, W. J., Mai, V., Christman, M. C., & Langkamp-Henken, B. (2011). Galactooligosaccharide supplementation reduces stress-induced gastrointestinal dysfunction and days of cold or flu: a randomized, double-blind, controlled trial in healthy university students. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *93*(6), 1305-1311. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.014126>
- Iribarren, C., Törnblom, H., Aziz, I., Magnusson, M. K., Sundin, J., Vignsnes, L. K., Amundsen, I. D., McConnell, B., Seitzberg, D., Öhman, L., & Simrén, M. (2020). Human milk oligosaccharide supplementation in irritable bowel syndrome patients: A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterology and Motility*, *32*(10), e13920. <https://doi.org/10.1111/nmo.13920>
- Jackson, P. P., Wijeyesekera, A., Williams, C. M., Theis, S., van Harsselaar, J., & Rastall, R. A. (2023). Inulin-type fructans and 2'fucosyllactose alter both microbial composition and appear to alleviate stress-induced mood state in a working population compared to placebo (maltodextrin): The EFFICAD trial, a randomized, controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *118*(5), 938-955. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.08.016>
- Johnstone, N., Milesi, C., Burn, O., van den Bogert, B., Nauta, A., Hart, K., Sowden, P., Burnet, P. W. J., & Cohen Kadosh, K. (2021). Anxiolytic

- effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18-25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Scientific Reports*, 11(1), 8302. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87865-w>
- Kassam, Z., Lee, C. H., Yuan, Y., & Hunt, R. H. (2013). Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(4), 500-508. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.59>
- Kato-Kataoka, A., Nishida, K., Takada, M., Kawai, M., Kikuchi-Hayakawa, H., Suda, K., Ishikawa, H., Gondo, Y., Shimizu, K., Matsuki, T., Kushiro, A., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Miyazaki, K., Kuwano, Y., & Rokutan, K. (2016). Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(12), 3649-3658. <https://doi.org/10.1128/AEM.04134-15>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(2), 522-528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- 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>
- Kelly, J. R., Allen, A. P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P. J., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2017). Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*, 61, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Anxiety, depression, and the microbiome: A role for gut peptides. *Neurotherapeutics*, 15(1), 36-59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
- Lai, S. T., Lim, K. S., Low, W. Y., & Tang, V. (2019). Positive psychological interventions for neurological disorders: A systematic review. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(3), 490-518. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1489562>
- Lee, H. J., Hong, J. K., Kim, J. K., Kim, D. H., Jang, S. W., Han, S. W., & Yoon, I. Y. (2021). Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 13(8), 2660. <https://doi.org/10.3390/nu13082660>
- 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 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, 38(5), 2053-2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>
- Liang, S., Wu, X., & Jin, F. (2018a). Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12, 33. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00033>
- Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2018b). Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1592. <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
- Liao, Y., Xie, B., Zhang, H., He, Q., Guo, L., Subramaniepillai, M., Fan, B., Lu, C., & McIntyre, R. S. (2019). Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 9(1), 190. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5>
- Long-Smith, C., O'Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Microbiota-gut-brain axis: New therapeutic opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60, 477-502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
- Maehata, H., Arai, S., Iwabuchi, N., & Abe, F. (2021). Immuno-modulation by heat-killed *Lactocaseibacillus paracasei* MCC1849 and its application to food products. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, 20587384211008291. <https://doi.org/10.1177/20587384211008291>
- Martin, C. R., Osadchiv, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2(4), 256-261. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
- Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., Okazaki, S., Yamashita, S., Miura, S., Miki, H., Matsuda, H., Koike, M., Izuhara, M., Araki, T., Tsuchie, K., Azis, I. A., Arauchi, R., Abdullah, R. A., Oh-Nishi, A., & Horiguchi, J. (2018). *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: A prospective open-label trial. *Clinical Neuropharmacology*, 41(5), 151-155. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000299>
- Moludi, J., Khedmatgozar, H., Nachvak, S. M., Abdollahzad, H., Moradinazar, M., & Sadeghpour Tabaei, A. (2022). The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, 25(8), 1659-1668. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1889451>
- Monteiro, S. S., Schnorr, C. E., & Pasquali, M. A. B. (2023). Paraprobiotics and postbiotics - Current state of scientific research and future trends toward the development of functional foods. *Foods*, 12(12), 2394. <https://doi.org/10.3390/foods12122394>
- Morales-Torres, R., Carrasco-Gubernatis, C., Grasso-Cladera, A., Cosmelli, D., Parada, F. J., & Palacios-García, I. (2023). Psychobiotic effects on anxiety are modulated by lifestyle behaviors: A randomized placebo-controlled trial on healthy adults. *Nutrients*, 15(7), 1706. <https://doi.org/10.3390/nu15071706>
- Mutoh, N., Kakiuchi, I., Kato, K., Xu, C., Iwabuchi, N., Ayukawa, M., Kiyosawa, K., Igarashi, K., Tanaka, M., Nakamura, M., & Miyasaka, M. (2023). Heat-killed *L. helveticus* enhances positive mood states: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Brain Sciences*, 13(6), 973. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060973>
- Myson-Hider, A. R., Cannavale, C. N., Bailey, M. A., Khan, N. A., & Holscher, H. D. (2023). Prebiotic consumption alters microbiota but not biological markers of stress and inflammation or mental health symptoms in healthy adults: A randomized, controlled, crossover trial. *The Journal of Nutrition*, 153(4), 1283-1296. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.02.015>
- Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 228, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>
- Nishida, K., Sawada, D., Kawai, T., Kuwano, Y., Fujiwara, S., & Rokutan, K. (2017). Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *Journal of Applied Microbiology*, 123(6), 1561-1570. <https://doi.org/10.1111/jam.13594>
- Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., & Rokutan, K. (2019). Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, 11(8), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>
- Nishihira, J., Kagami-Katsuyama, H., Tanaka, A., Nishimura, M., Kobayashi, T., & Kawasaki, Y. (2014). Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*, 11, 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.09.002>
- Nobile, V., & Puoci, F. (2023). Effect of a multi-strain probiotic supplementation to manage stress during the COVID-19 pandemic: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial. *Neuropsychobiology*, 82(2), 61-71. <https://doi.org/10.1159/000527956>
- Önning, G., Montelius, C., Hillman, M., & Larsson, N. (2023). Intake of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 improves cognition in moderately stressed subjects: A randomized controlled study. *Nutrients*, 15(15), 3466. <https://doi.org/10.3390/nu15153466>
- Östlund-Lagerström, L., Kihlgren, A., Repsilber, D., Björkstén, B., Brummer, R. J., & Schoultz, I. (2016). Probiotic administration among free-living older adults: A double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition Journal*, 15(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0198-1>
- O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2, 17057. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
- Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakili, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics - A review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7577-7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>
- Parums, D. V. (2021). Editorial: Review articles, systematic reviews, meta-analysis, and the updated preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) 2020 guidelines. *Medical Science Monitor*, 27, e934475. <https://doi.org/10.12659/MSM.934475>
- Patterson, E., Griffin, S. M., Ibarra, A., Ellsiepen, E., & Hellhammer, J. (2020). *Lactocaseibacillus paracasei* Lpc-37® improves psychological and physiological markers of stress and anxiety in healthy adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel clinical trial (the Sisu study). *Neurobiology of Stress*, 13, 100277. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100277>
- Perez-Cornago, A., Sanchez-Villegas, A., Bes-Rastrollo, M., Gea, A., Moleiro, P., Lahortiga-Ramos, F., & Martínez-González, M. A. (2016). Intake of high-fat yogurt, but not of low-fat yogurt or prebiotics, is related to lower risk of depression in women of the SUN cohort study.

- The Journal of Nutrition*, 146(9), 1731-1739. <https://doi.org/10.3945/jn.116.233858>
- Picó-Monllor, J. A., Sala-Segura, E., Tobares, R. A., Moreno-Ochando, A., Hernández-Teruel, A., & Navarro-Lopez, V. (2023). Influence and selection of probiotics on depressive disorders in occupational health: Scoping review. *Nutrients*, 15(16), 3551. <https://doi.org/10.3390/nu15163551>
- Pinto-Sanchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., Martin, F. P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., Traynor, J., Gregory, C., De Palma, G., Pigrau, M., Ford, A. C., Macri, J., Berger, B., Bergonzelli, G., Surette, M. G., Collins, S. M., ... Bercik, P. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448-459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
- Pirbaglou, M., Katz, J., de Souza, R. J., Stearns, J. C., Motamed, M., & Ritvo, P. (2016). Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Research*, 36(9), 889-898. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.009>
- Quero, C. D., Manonelles, P., Fernández, M., Abellán-Aynés, O., López-Plaza, D., Andreu-Caravaca, L., Hinchado, M. D., Gálvez, I., & Ortega, E. (2021). Differential health effects on inflammatory, immunological and stress parameters in professional soccer players and sedentary individuals after consuming a synbiotic. A triple-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study. *Nutrients*, 13(4), 1321. <https://doi.org/10.3390/nu13041321>
- Rao, A. V., Basted, A. C., Beaulne, T. M., Katzman, M. A., Iorio, C., Berardi, J. M., & Logan, A. C. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*, 1(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6>
- Reininghaus, E. Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S. A., Fellendorf, F. T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schögl, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V. S., Painold, A., Fitz, W., Wagner-Skacel, J., Brunnmayr, M., Rieger, A., ... Dalkner, N. (2020). PROVIT: Supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression - A randomized controlled trial. *Nutrients*, 12(11), 3422. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijter, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(8), 810-821. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>
- Sanna, S., van Zuydam, N. R., Mahajan, A., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Vösa, U., Mujagic, Z., Masclee, A. A. M., Jonkers, D. M. A. E., Oosting, M., Joosten, L. A. B., Netea, M. G., Franke, L., Zhernakova, A., Fu, J., Wijmenga, C., & McCarthy, M. I. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature Genetics*, 51(4), 600-605. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>
- Sakandar, H. A., & Zhang, H. (2021). Trends in probiotic(s)-fermented milks and their in vivo functionality: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 110, 55-65. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.01.054>
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Hartly, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. J. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763-781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Schaub, A. C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J. F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J. P. K., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A., & Lang, U. E. (2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: A randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, 12(1), 227. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Schmidt, K., Cowen, P. J., Harmer, C. J., Tzortzis, G., Errington, S., & Burnet, P. W. (2015). Probiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(10), 1793-1801. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0>
- Siegel, M. P., & Conklin, S. M. (2020). Acute intake of *B. longum* probiotic does not reduce stress, anxiety, or depression in young adults: A pilot study. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 2, 100029. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100029>
- Silk, D. B., Davis, A., Vulevic, J., Tzortzis, G., & Gibson, G. R. (2009). Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29(5), 508-518. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x>
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., Mitchell, E. A., & Probiotic in Pregnancy Study Group (2017). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, 24, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>
- Slykerman, R. F., Li, E., & Mitchell, E. A. (2022). Probiotics for reduction of examination stress in students (PRESS) study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* HN001. *PLoS One*, 17(6), e0267778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267778>
- Smith, A. P., Sutherland, D., & Hewlett, P. (2015). An investigation of the acute effects of oligofructose-enriched inulin on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Nutrients*, 7(11), 8887-8896. <https://doi.org/10.3390/nu7115441>
- Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R., & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics for anxiety, depression, and related symptoms: A systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 24(12), 963-977. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1701220>
- 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, & Immunity*, 48, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>
- Stein, D. J., Palk, A. C., & Kendler, K. S. (2021). What is a mental disorder? An exemplar-focused approach. *Psychological Medicine*, 51(6), 894-901. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001185>
- Tabrizi, A., Khalili, L., Homayouni-Rad, A., Pourjafar, H., Dehghan, P., & Ansari, F. (2019). Prebiotics, as promising functional food to patients with psychological disorders: A review on mood disorders, sleep, and cognition. *NeuroQuantology*, 17(6), 1-9. <https://doi.org/10.14704/nq.2019.17.6.2189>
- Takada, M., Nishida, K., Kataoka-Kato, A., Gondo, Y., Ishikawa, H., Suda, K., Kawai, M., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Kuwano, Y., Miyazaki, K., & Rokutan, K. (2016). Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(7), 1027-1036. <https://doi.org/10.1111/nmo.12804>
- Talbott, S. M., Talbott, J. A., Stephens, B. J., & Oddou, M. P. (2019). Effect of coordinated probiotic/prebiotic/phytobiotic supplementation on microbiome balance and psychological moodstate in healthy stressed adults. *Functional Foods in Health and Disease*, 9(4), 265-274. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v9i4.599>
- Tarutani, S., Omori, M., Ido, Y., Yano, M., Komatsu, T., & Okamura, T. (2022). Effects of 4G-beta-D-galactosylsucrose in patients with depression: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. *Journal of Psychiatric Research*, 148, 110-120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.059>
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394-1401.e14014. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
- Vaghef-Mehrabani, E., Harouni, R., Behrooz, M., Ranjbar, F., Asghari-Jafarabadi, M., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2023). Effects of inulin supplementation on inflammatory biomarkers and clinical symptoms of women with obesity and depression on a calorie-restricted diet: A randomised controlled clinical trial. *The British Journal of Nutrition*, 129(11), 1897-1907. <https://doi.org/10.1017/S000711452200232X>
- Wallace, C. J. K., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 16, 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- Wu, S. I., Wu, C. C., Tsai, P. J., Cheng, L. H., Hsu, C. C., Shan, I. K., Chan, P. Y., Lin, T. W., Ko, C. J., Chen, W. L., & Tsai, Y. C. (2021). Psychobiotic supplementation of PS128TM improves stress, anxiety, and insomnia in highly stressed information technology specialists: A pilot study. *Frontiers in Nutrition*, 8, 614105. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.614105>
- Wu, S. I., Wu, C. C., Cheng, L. H., Noble, S. W., Liu, C. J., Lee, Y. H., Lin, C. J., Hsu, C. C., Chen, W. L., Tsai, P. J., Kuo, P. H., & Tsai, Y. C. (2022). Psychobiotic supplementation of HK-PS23 improves anxiety in highly stressed clinical nurses: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Food & Function*, 13(17), 8907-8919. <https://doi.org/10.1039/d2fo01156e>
- Yang, Y., Zhou, B., Zhang, S., Si, L., Liu, X., & Li, F. (2023). Probiotics for depression: how does the gut microbiota play a role? *Frontiers in Nutrition*, 10, 1206468. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1206468>
- Ye, Z., Zhang, Y., Du, M., Lu, S., Zhao, Q., & Yang, S. (2022). The correlation between probiotics and anxiety and depression levels in cancer patients: A retrospective cohort study. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 830081. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.830081>
- Zhang, H., Duan, Y., Cai, F., Cao, D., Wang, L., Qiao, Z., Hong, Q., Li, N., Zheng, Y., Su, M., Liu, Z., & Zhu, B. (2022). Next-Generation Probi-

- otics: Microflora intervention to human diseases. *BioMed Research International*, 2022, 5633403. <https://doi.org/10.1155/2022/5633403>
- Zhang, X., Chen, S., Zhang, M., Ren, F., Ren, Y., Li, Y., Liu, N., Zhang, Y., Zhang, Q., & Wang, R. (2021). Effects of fermented milk containing *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota on constipation in patients with depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 13(7), 2238. <https://doi.org/10.3390/nu13072238>
- Zhu, R., Fang, Y., Li, H., Liu, Y., Wei, J., Zhang, S., Wang, L., Fan, R., Wang, L., Li, S., & Chen, T. (2023). Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Frontiers in Immunology*, 14, 1158137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>