



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Enfermería. Universidad de Cantabria

EL IMPACTO DEL ESTRÉS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL THE IMPACT OF STRESS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA

Grado en Enfermería

Curso académico 2023-2024

Autora: Paula Pequeño Puñal

Directora: Ana Rosa Palanca Cuñado

Contenido

1.	AVISO DE RESPONSABILIDAD DE LA UC.....	2
2.	RESUMEN	3
3.	ABSTRACT	3
4.	INTRODUCCIÓN	4
4.1.	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	4
4.2.	OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	5
4.3.	METODOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	5
4.4.	DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS	5
5.	CAPÍTULO 1: LA MICROBIOTA HUMANA	6
5.1.	CONTEXTO HISTÓRICO	6
5.2.	LA MICROBIOTA Y EL MICROBIOMA HUMANO.....	7
5.2.1.	LA MICROBIOTA DESDE EL NACIMIENTO	7
5.3.1.	COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	8
5.3.2.	DISTRIBUCIÓN DE LA MICROBIOTA POR EL TRACTO GASTROINTESTINAL	9
5.3.3.	FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	11
5.3.4.	FACTORES QUE AFECTAN A LA MICROBIOTA INTESTINAL	13
6.	CAPÍTULO 2: EL ESTRÉS Y EL INTESTINO	13
6.1.	EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO	13
6.2.	EL ESTRÉS	17
6.2.1.	MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE RESPUESTA AL ESTRÉS.....	17
6.2.2.	LA MICROBIOTA INTESTINAL ANTE EL ESTRÉS.....	18
6.2.3.	IMPLICACIONES DE LA INTERACCIÓN ESTRÉS-MICROBIOTA INTESTINAL.....	20
7.	CAPÍTULO 3: INTERVENCIONES Y ESTRATEGIAS DESDE ENFERMERÍA	20
7.1.	ALIMENTACIÓN	21
7.2.	SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS.....	22
7.3.	EJERCICIO FÍSICO	25
8.	DISCUSIÓN FINAL: REPERCUSIONES SOCIALES Y ECONÓMICAS DEL ESTRÉS.....	27
9.	CONCLUSIONES	28
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. AVISO DE RESPONSABILIDAD DE LA UC

“Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

2. RESUMEN

La superficie corporal está habitada por billones de microorganismos. Entre ellos, los que forman parte del intestino son de vital importancia, ya que cumplen funciones metabólicas, inmunoprotectoras y estructurales sin las que nuestro organismo no podría funcionar de forma correcta.

Aunque la microbiota intestinal tenga una gran capacidad de resiliencia y maleabilidad para recuperar su estado original, existen una serie de factores que pueden alterar su composición y actividad y generar un desequilibrio en la misma, lo que se conoce como “disbiosis intestinal”. Debido a su conexión y participación en el eje intestino-cerebro, el estrés es una de las variables por las que puede verse afectada, un aspecto que no solo repercute en ella, sino que la involucra en las alteraciones que el estrés puede generar tanto en el ambiente intestinal como extraintestinal.

Cada vez hay más estudios e hipótesis sobre el impacto del estrés en la microbiota y su posible relación con la aparición de enfermedades gastrointestinales, mentales, neurodegenerativas y metabólicas. Dado que la promoción de la salud y prevención de la enfermedad es una de las competencias más importantes de la Enfermería, la manipulación de la microbiota a través de una serie de estrategias podría mitigar las consecuencias negativas del estrés en ella.

Palabras clave: Microbiota Intestinal. Estrés psicológico. Disbiosis Intestinal. Eje intestino-cerebro. Trastornos mentales.

3. ABSTRACT

The body surface is inhabited by billions of microorganisms. Those that are placed in the intestine are vital for the normal functionality of the metabolic, immune-protective and structural processes within our organism, without which the body could not function correctly.

Although the intestinal microbiota has a great capacity for resilience and malleability to recover its original state, there are a series of factors that can alter its composition and activity and generate an imbalance in it, known as “intestinal dysbiosis”. Due to its connection and participation in the gut-brain axis, stress is one of the variables by which microbiota can be affected, an aspect that not only affects it, but also involves it in the alterations that stress can generate both in the intestinal and extraintestinal environment.

There is an increasing number of studies and hypotheses about the impact of stress on the microbiota and its possible relationship with the onset on gastrointestinal, mental, neurodegenerative, and metabolic diseases. Since health promotion and disease prevention are among the most important competencies of Nursing, manipulating the microbiota through a series of strategies could mitigate the negative consequences of stress on it.

Key words: Intestinal Microbiota. Psychological stress. Intestinal dysbiosis. Gut-brain axis. Mental Disorders.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El estrés forma parte de la vida diaria y en cierto grado, es necesario muchas veces para poder hacer frente a las diversas situaciones que se presentan. Un acontecimiento puntual (ej. un examen académico, una entrevista de trabajo, un conflicto familiar), una época de transición (por ej. independizarse, casarse o tener hijos) o cualquier otro cambio que genere preocupación, tensión física o emocional, o que implique una adaptación, puede hacer que el organismo se coloque en posición de alerta o activación (1,2).

Dependiendo de la magnitud del problema y de los recursos con los que cuente la persona para afrontarlo, podrá afectarle en mayor o menor medida a su salud, tanto física como mental (2).

Existen diferentes tipos de estrés. El estrés agudo o a corto plazo, más fácil de manejar y tratar, puede llevar asociado diferente sintomatología; desde la emocional (irritabilidad, ansiedad, depresión), muscular (dolor de cabeza, rigidez muscular) o gástrica (acidez, diarrea, estreñimiento); hasta provocar somatizaciones, alteraciones del apetito o del sueño (1,3).

Sin embargo, cuando este estrés se prolonga en el tiempo y se vuelve crónico, su afectación sobre los diferentes sistemas; inmunológico, central y endocrino, puede contribuir al desarrollo de enfermedades de diverso origen: inmunológicas (ej. cáncer), digestivas (ej. SII- síndrome del colon Irritable, colitis ulcerosa, dispepsia), cardiovasculares, endocrinas (obesidad o sobrepeso) y mentales. Entre estas últimas, se encuentran los trastornos de ansiedad (ansiedad generalizada, fobias, trastorno de estrés postraumático) y trastornos del estado de ánimo (depresión) (2).

Según una encuesta realizada por el VII Estudio de CinfaSalud sobre el estrés en 2017 “Percepción y hábitos de la población española en torno al estrés”: “nueve de cada diez españoles (96,0%) han sentido estrés en el último año y cuatro de cada diez (42,1%), lo han hecho de manera frecuente o continuada, porcentaje que equivale a casi 12 millones y medio de españoles (12.413.000). Solo un 4,0% de los encuestados declara no haber sentido estrés en el último año” (2)

Todos los procesos que tienen lugar a nivel cerebral impactan sobre el intestino y viceversa. Hoy en día se sabe que el intestino y el cerebro están continuamente conectados y que la microbiota actúa como un papel regulador en esta relación. Tanto el estrés físico como psicológico, puede comprometer la salud del conjunto de microorganismos que habitan en nuestro intestino, produciendo diversas alteraciones en él, que repercuten en otros sistemas del organismo (sistema nervioso e inmunológico) (4).

La evidencia científica está creciendo de manera vertiginosa en relación con este asunto y se está tanteando la posibilidad de que la microbiota pueda ser un factor de riesgo para la aparición de gran cantidad de trastornos relacionados con el estrés, como ansiedad y depresión (5,6), enfermedades neurodegenerativas (4), trastornos psicóticos (esquizofrenia y bipolaridad) (7) o incluso, que pueda ser la causa de algunos de ellos, como el alzhéimer, la demencia (4) o el SII (4)(6).

4.2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivo general: Investigar y explicar el impacto del estrés en la función y composición de la microbiota intestinal.

Objetivos específicos:

- Conceptualizar el término “microbiota intestinal”: definición, distribución, función y factores que la alteran.
- Identificar los mecanismos biológicos por los cuales el estrés afecta a la microbiota intestinal.
- Dar a conocer la influencia del vínculo estrés-microbiota en los problemas de salud.
- Proponer una serie de estrategias dirigidas hacia la manipulación de la microbiota afectada por el estrés.

4.3. METODOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

El presente Trabajo de Fin de Grado se trata de una revisión bibliográfica que se ha realizado mediante la consulta de diferentes bases de datos proporcionadas por la Universidad de Cantabria. Entre ellas, se incluyen **PubMed**, **Google Académico**, **Elsevier**, **Web of Science** y **Scielo**. Además, se han empleado otras plataformas de carácter oficial, siendo éstas las páginas web de diferentes organizaciones y asociaciones: por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO), la Asociación Internacional Científica de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) o las Asociaciones Americanas de Psicología (APA) y de Psiquiatría (APA).

Con respecto a los criterios de inclusión, se han escogido aquellos artículos de acceso gratuito, redactados en inglés y en español y que tuvieran un intervalo de tiempo de diez años, aumentándolo en los casos en los que la información encontrada para ese periodo resultaba escasa. Los criterios de exclusión han sido toda aquella documentación que no concediera acceso al texto completo o que no incluyera la información deseada.

Para llevar a cabo la búsqueda de información, se han empleado términos basados en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y en los Medical Subject Heading (MeSh):

- **DeCS:** Microbiota Intestinal. Estrés psicológico. Disbiosis Intestinal. Eje intestino-cerebro. Trastornos mentales.
- **MeSh:** Intestinal Microbiota. Psychological stress. Intestinal dysbiosis. Gut-brain axis. Mental Disorders.

4.4. DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS

Capítulo 1: En el primer capítulo, se proyecta el recorrido histórico que ha propiciado el estudio de la microbiota en la actualidad. A continuación, se realiza una definición tanto de este término como del concepto “microbioma humano” y se explica cómo se produce la adquisición de la microbiota desde el nacimiento. Posteriormente, se profundiza en la microbiota intestinal, dando a conocer su composición y distribución a lo largo del intestino, sus funciones y los factores que alteran su equilibrio, junto con las repercusiones que esto puede tener para la salud.

Capítulo 2: Se describen por partes los diferentes componentes del eje intestino-cerebro, identificando el papel de la microbiota como mediador clave en esta interacción. Se realiza a

continuación una breve introducción al estrés, explicando más detalladamente los mecanismos del organismo que responden a la presencia de este factor y que también están involucrados en el eje microbiota-intestino-cerebro. Se explican, además, las alteraciones fisiológicas a las que da lugar esta respuesta, que impactan directamente sobre la actividad y función de la microbiota intestinal y la involucran en las repercusiones que esto tiene tanto a nivel local como periférico. Finalmente, se exponen las consecuencias que puede tener la persistencia del estrés mantenido en el tiempo y que, al mismo tiempo, están asociadas con diferentes problemas de salud o enfermedades.

Capítulo 3: En este último capítulo, se describen diferentes estrategias a través de las cuales se puede manipular la microbiota intestinal para intentar revertir el impacto negativo del estrés sobre su estructura y actividad normal. Estas intervenciones se basan en la alimentación, la suplementación con probióticos y prebióticos y la realización de actividad física. Se concluye definiendo cómo el papel de la Enfermera podría intervenir en este sentido, a través de la promoción de hábitos de vida saludables que incluyan estas tres estrategias y cómo esto podría contribuir a su vez, a prevenir los problemas de salud que puede desencadenar el estrés asociado a la microbiota intestinal.

5. CAPÍTULO 1: LA MICROBIOTA HUMANA

5.1. CONTEXTO HISTÓRICO

El estudio de la microbiota comienza siglos atrás dentro del campo de la microbiología. El descubrimiento y desarrollo del microscopio durante el siglo XVII permitió a Antonio Van Leeuwenhoek identificar unos seres en el agua estancada de la lluvia, (a los que denominó “animálculos”) que más tarde localizaría también en su cavidad oral y en las heces (8–10).

Este primer hallazgo supondría la puesta en marcha de diferentes teorías y métodos de investigación para el estudio de la relación existente entre estos seres microscópicos y el organismo humano. Alrededor de 1880, el desarrollo de los medios de cultivo microbianos permitiría a autores como Robert Koch postular la teoría de la “patogénesis” para explicar el papel que tenían estos microorganismos como principales causantes de las enfermedades infecciosas que afectaban al ser humano hasta el momento. A continuación, Louis Pasteur descubriría las “bacterias anaerobias” al observar la capacidad de algunas especies microbianas para sobrevivir en medios de cultivo carentes de oxígeno (8,9).

A partir de 1900, la llegada de las mejoras en la sanidad y en la higiene, el descubrimiento de los antibióticos y la implantación de la vacunación infantil supuso un avance en el control de las enfermedades infecciosas. Tanto la comunidad científica como la población general, creía que la erradicación completa de estos microbios residentes en el interior del organismo humano, considerados entonces como causantes de la enfermedad, conllevaría a la resolución y control de las mismas (8). Sin embargo, el progreso en la investigación y el descubrimiento paulatino de nuevas tecnologías y nuevos métodos de estudio a partir de los años 50 supuso un cambio en los paradigmas de pensamiento que se tenían con respecto a los procesos de salud y enfermedad hasta ese momento (8,10). El “padre de la inmunidad natural”, Iliá Metchnikoff, observaría que la manipulación de estos seres intestinales mediante el consumo de bacterias lácticas no solo producía efectos beneficiosos para la salud del individuo, sino que incluso llegaba a alargar su vida (8).

Las investigaciones realizadas desde entonces hasta el día de hoy han revelado la importancia e implicación de estos seres en el correcto funcionamiento del organismo, demostrando la pequeña proporción de microorganismos que realmente están implicados en la enfermedad

(8,10). Al contrario, los beneficios que producen a través de la ejecución de sus diversas actividades biológicas (protección frente a la colonización patógena e intoxicación química, capacidad metabólica y regulación de la función neurológica) son esenciales para mediar la salud y el bienestar del hospedador (8).

Así, en los últimos veinte años, este conjunto de seres al principio conocido como “flora intestinal”, ha pasado a denominarse “microbiota intestinal” (9). Cada vez existe más evidencia científica del papel que juega la microbiota no solo en el individuo sano, sino también a nivel patológico. Se sabe que cambios en la composición de esta comunidad microbiana, están asociados con la aparición de enfermedades de distinto origen (8).

5.2. LA MICROBIOTA Y EL MICROBIOMA HUMANO

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que conviven con el ser humano, habitando los diferentes ecosistemas presentes en él, donde pueden establecer relaciones de tipo comensal, patógena o simbiótica con el hospedador (11–13). Su capacidad para co-evolucionar con el ser humano a lo largo del tiempo les ha permitido adaptarse a los cambios y condiciones de cada ambiente, coexistiendo finalmente en una relación de simbiosis (11–14). El contenido genómico que forma parte de estos microorganismos, juntos con sus elementos estructurales (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos), los metabolitos y las moléculas que producen dentro de unas condiciones ambientales determinadas, es lo que se conoce con el término, acuñado por los hallazgos de Joshua Lederberg, como “microbioma” (biólogo molecular estadounidense y ganador del Premio Nobel de Medicina en 1958) (10).

Estos microorganismos (bacterias, células eucariotas, virus, arquea, y protozoos) se distribuyen a lo largo de la piel, la cavidad oral, las mucosas, las glándulas secretoras (ej. glándula mamaria) y los tractos respiratorio, urogenital y gastrointestinal (12–15). A través de estas superficies, son capaces de mediar la salud del hospedador, regulando los diferentes procesos fisiológicos que tienen lugar en él y contribuyendo al mantenimiento de su homeostasis mediante la ejecución de sus diferentes funciones (metabólicas, inmunológicas y protectoras) (14,16).

5.2.1. LA MICROBIOTA DESDE EL NACIMIENTO

La relación de simbiosis entre la microbiota y las células del cuerpo humano comienza a establecerse desde el nacimiento. En este momento, el recién nacido entra en contacto con microorganismos presentes en la madre (vagina, piel) o en restos biológicos de la misma (heces) y con el medio ambiente (17,18). Tradicionalmente, se asumía que la primera colonización microbiana tiene lugar justo en el momento después de nacer, en función del tipo de nacimiento y del contacto posterior con la madre y el medio ambiente. Aunque aún existe controversia, hoy en día hay estudios que demuestran que la microbiota del recién nacido se establece y comienza a desarrollarse intrauterinamente debido a la presencia de bacterias placentarias que llegan a la cavidad uterina desde diferentes ecosistemas microbianos de la mujer (cavidad oral, tracto urinario o tracto intestinal) (11,18).

Aun así, no es hasta los dos o tres años de vida que la microbiota alcanza su estabilidad y comienza a asemejarse a la microbiota de un adulto tanto en composición como en diversidad y funcionalidad (aunque hay estudios que sugieren que aún presenta características y patrones únicos durante la infancia y adolescencia) (11,17). En este periodo de estabilización, la comunidad microbiana sufre un proceso de cambio y plasticidad en su composición debido a diferentes factores a los que se expone el individuo en los primeros estadios de su vida (prenatal, perinatal y posnatal) (11). Así, se sabe que el tipo de parto (parto vaginal o cesárea)

(11,17,19,20), la exposición temprana a antibióticos (11,17,19) la prevalencia de infecciones tempranas (11), la edad gestacional (11,18) y el modo de alimentación (lactancia materna, lactancia artificial y transición a la alimentación sólida) (11,17–20), tienen un gran impacto en la formación de la microbiota. Estas variables pueden acelerar o retardar la colonización por parte de bacterias anaerobias (especialmente del filo Bifidobacterias, *Bifidobacterium sspp.*), que ejercen importantes funciones en el recién nacido: producción de energía (11,18), maduración y desarrollo de respuestas por parte del sistema inmunitario, producción de cambios en la formación y estabilización de la capa de mucosa y función protectora frente a la entrada de patógenos. (11,18–20) La microbiota durante los primeros años de vida, contribuye, por tanto, de manera fundamental en la creación y evolución de las funciones metabólicas, inmunológicas y cognitivas del individuo (19,20)

A partir de ahí, la microbiota se vuelve relativamente estable, estando sujeta a factores durante la adultez que pueden alterar su composición (11,21).

A pesar de que hace unos años se asumiera que el número de bacterias en el cuerpo humano era diez veces mayor al número de células humanas, recientes estudios demuestran que se encuentran en la misma proporción, siendo esta relación de 1:1 (22).

5.3. LA MICROBIOTA INTESTINAL

El tracto gastrointestinal es el que alberga la mayor cantidad de microorganismos que componen el microbioma humano (10^{13}), superando en número a la totalidad de todo el genoma humano. (16,21,23). El gran poder metabólico de la microbiota intestinal junto con sus características de resiliencia y plasticidad permiten considerarla como un órgano más del cuerpo humano. Gracias a la coevolución de estas bacterias comensales con el organismo humano, son capaces de convivir en una relación simbiótica, en la que ambos se benefician de manera recíproca. Esta evolución ha llevado a la microbiota a servirse del ecosistema estable del hospedador (hábitat y nutrientes) y a que el ser humano dependa de su microbioma para su regulación metabólica, inmunológica y protectora. (24–26)

5.3.1. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Las comunidades microbianas dentro de los diferentes ecosistemas de un mismo individuo presentan características muy similares, a diferencia de la gran variabilidad que existe entre unas personas y otras. No obstante, existe una estructura común a todos los seres humanos que permite clasificarlos por grupos o “enterotipos” en función de los géneros que dominan la microbiota intestinal del hospedador y que, por ende, interactuarán de una manera determinada para alcanzar el estado de equilibrio más oportuno. Así, el enterotipo 1 estará dominado por el género *Bacteroides*, el enterotipo 2 lo conformará el género *Prevotella* y el enterotipo 3 se referirá a *Ruminococcus* o *Bifidobacterium* (27).

En términos generales, la comunidad microbiana del tracto gastrointestinal está compuesta principalmente por microorganismos anaerobios pertenecientes a varios filos bacterianos. En un primer plano (90%), destacan los Bacteroidetes y Firmicutes, mientras que en un porcentaje menor se encuentran los filos Actinobacterias, Proteobacterias, (21,28–30) Verrucomicrobia (15,16) y Fusobacteria (29). Otras especies de los dominios Arquea, levaduras, fagos, protoctistas y virus (bacteriófagos) también contribuyen al mantenimiento de este ecosistema (27).

5.3.2. DISTRIBUCIÓN DE LA MICROBIOTA POR EL TRACTO GASTROINTESTINAL

El tracto gastrointestinal es un ecosistema de alta complejidad que comienza en la cavidad oral y se alarga hasta el recto (15,23). Alberga alrededor de 10^{13} bacterias a lo largo de su recorrido (200-300m² aproximadamente (23,30)) un número que iguala al número de células humanas presentes en el individuo (23). La composición y diversidad microbiana varía en las diferentes regiones en función de las condiciones y propiedades de cada nicho (pH, contenido biliar, tiempo de tránsito...) (15). En general, el tracto superior del sistema digestivo, junto con el estómago y el intestino delgado alberga un menor número de bacterias (entre 10^3 y 10^4) que el colon, donde existe una mayor riqueza y diversidad (15,23).

La **cavidad oral** es la puerta de entrada al sistema digestivo, donde la comida que penetra es fragmentada y mezclada con la saliva para la formación del bolo alimenticio (15,23). La comunidad microbiana en ella queda distribuida entre sus diferentes partes: lengua, amígdalas, encías, dientes y paladar (15), formando biopelículas que les permite contribuir de manera más eficaz a esta función, determinante para la calidad de la digestión en su paso posterior por el tracto digestivo (23).

La gran parte de los microorganismos que componen esta cavidad pertenecen a bacterias y arqueas, aunque también se ha determinado la presencia de virus y fungi. Entre las bacterias, el género más común es el *Streptococcus*, aunque también prevalecen otros como *Neisseria*, *Gemella*, *Granulicatella*, y *Veillonella* (23). Los filos más predominantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Spirochates y Fusobacterias (15,23).

A continuación, el bolo creado es transportado por el **esófago** a través de los movimientos migratorios que permiten su llegada a la cavidad estomacal (15,23). La composición esofágica de la microbiota es similar a la de la boca (principalmente *Streptococcus*), aunque con diferencia en su concentración (23). Existen otros filos como Firmicutes y géneros como *Prevotella* y *Veillonella* (15).

Una vez en el **estómago**, las enzimas proteolíticas y los jugos gástricos se mezclan con el contenido alimenticio contribuyendo a su degradación y posterior obtención de nutrientes, que continuarán su absorción en el intestino. La presencia de estas sustancias ácidas convierte a este órgano en un medio que impide el crecimiento de bacterias, evitando al mismo tiempo, la entrada de posibles patógenos. Así, la colonización bacteriana en esta región se encuentra muy disminuida (10^1 - 10^3) (15,23,30). El microorganismo más reconocido como habitante principal de este espacio es el *Helicobacter pylori*, aunque no está presente en todos los individuos (15,23). Dentro del grupo de individuos que sí lo albergan, también contienen otros géneros como *Proteobacteria*, *Streptococcus* y *Prevotella*. No obstante, los estudios de los fluidos estomacales demuestran la presencia de Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria como los principales filos (23).

La absorción de los nutrientes comienza en el **intestino delgado**. En el duodeno, los ácidos biliares y las enzimas procedentes del páncreas se mezclan con el contenido estomacal para comenzar la digestión. A continuación, a través del epitelio del yeyuno y el íleon, comienza la absorción de los nutrientes y su traspaso a la circulación sanguínea a través del epitelio intestinal (15,23).

El intestino delgado es el segmento que más se ve afectado por las variables químicas, nutricionales e inmunológicas que influyen en el medio ambiente del tracto digestivo (21). Así, las condiciones de pH y oxígeno; la peristalsis intestinal (más reducida hacia los segmentos inferiores); la renovación de la capa de mucosa; la adherencia e interacción bacteriana; la disponibilidad de alimento y, la llegada de secreciones pancreáticas y biliares, determinan la presencia en cantidad y diversidad de unos organismos u otros (27,30). De hecho, la densidad

microbiana a lo largo de él es mayor a medida que se avanza hacia las partes más distales y próximas al colon, donde llegan gran parte de microorganismos procedentes de las porciones superiores del tracto a través de los movimientos peristálticos. De este modo, su parte más proximal (duodeno y yeyuno proximal) se asemeja más a la colonización estomacal en cantidad (10^3) y composición (bacterias Gram Positivas como *Lactobacillus* y *Streptococcus*), mientras que las zonas más cercanas al colon (yeyuno distal e íleon respectivamente), son más diversas y sus características se asemejan más a las del propio intestino grueso (predominancia de bacterias Gram Negativas de origen anaerobio) (15,30). La concentración en el yeyuno es de 10^3 - 10^5 (30) mientras que la del íleon ronda en torno a las 10^7 - 10^8 especies bacterianas (30).

Finalmente, en el **intestino grueso**, tienen lugar el proceso de absorción de agua y minerales antes de su excreción al exterior (15,23,30). Se caracteriza por ser la parte con mayor estabilidad, riqueza y abundancia en la composición microbiana de todo el tracto gastrointestinal, siendo el que alberga el mayor número de las bacterias que conforman el microbioma humano (70%) (23). El menor gradiente de acidez en este medio y la reducción en la velocidad de tránsito permite que, microorganismos principalmente anaerobios, sean capaces de sobrevivir en él y puedan llevar a cabo la digestión de los compuestos que no han podido ser digeridos en su paso previo por el tracto superior (15,30).

Dentro del mismo, la composición y cantidad de microorganismos entre sus diferentes tramos (ciego, colon ascendente, colon transversal y colon sigmoide) es similar. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la capa de mucosa que lo recubre. A diferencia de la mucosa del intestino delgado, la mucosa del colon es una capa mucho más compleja, ya que se encuentra a su vez, estratificada en dos subcapas que difieren entre sí. La capa más interna se encuentra mucho menos poblada que la externa, que dispone de sitios de unión para los diversos microbios. De la misma manera, esta diferencia también se puede apreciar entre la propia capa de mucosa y el lumen intestinal. Al verse también afectados por factores nutricionales y gradientes de oxígeno, contienen las mismas especies bacterianas, pero con diferentes características de proliferación y uso de los recursos. Así, en el lumen se localizan los microbios encargados de la fermentación bacteriana de las fibras complejas. (15,21).

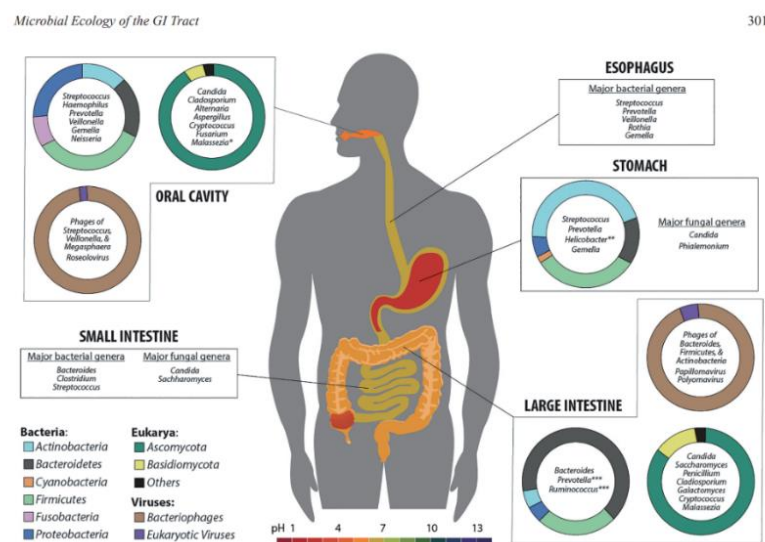


Figura 1. Esquema de la distribución de la microbiota a lo largo del tracto gastrointestinal. Se muestran los grupos bacterianos más prevalentes en cada una de las partes del sistema digestivo (23)

5.3.3. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

FUNCIÓN METABÓLICA

La actividad metabólica de la microbiota intestinal es fundamental para mantener la homeostasis del metabolismo del hospedador. Sin estos microorganismos, las funciones fisiológicas normales del ser humano no podrían llevarse a cabo por no estar implícitas en su genoma (menor en cantidad y diversidad genómica) pese a ser determinantes para la salud del individuo (28,31).

Las bacterias intestinales del colon degradan todos aquellos componentes procedentes de la dieta (polisacáridos complejos, proteínas, péptidos y algunos azúcares simples (16,28)) o del propio hospedador (proteínas enzimáticas endógenas, mucinas (28,31)) que no pueden ser catabolizados por las moléculas enzimáticas del intestino delgado (11,28). Estas bacterias anaeróbicas (principalmente Firmicutes y Bacteroidetes), contienen una enzimas específicas (enzimas activas en carbohidratos) (11,21,32) capaces de transformar estos compuestos no digeribles en formas absorbibles (33). Este proceso de fermentación lleva a la producción de diferentes productos que más tarde podrán ser utilizados por el organismo o bien, serán excretados (16). Entre ellos se encuentran los gases (metano, hidrógeno y dióxido de carbono), ácidos orgánicos (lactato), alcoholes (etanol) y diversos tipos de metabolitos que proporcionan una fuente de sustrato energético no solo para el hospedador, sino también para las propias bacterias comensales, que dependen de ello para sobrevivir (31)

De entre todos los metabolitos obtenidos de la fermentación de los hidratos de carbono, los ácidos grasos de cadena corta - AGCC - (butirato, propionato y acetato) son los más importantes, siendo responsables de una parte de toda la energía metabólica que le es proporcionada al individuo (32). Una vez absorbidos por las células epiteliales del intestino, pueden ser utilizados como principal fuente de energía y alimento para los enterocitos (ej. butirato) o bien, pueden ser transportados a la circulación sanguínea (ej. propionato y acetato) hasta alcanzar diferentes órganos diana (21,27,31,32). De una u otra forma, todos ellos intervienen de manera complementaria en la regulación de diferentes procesos celulares (21). Por ejemplo, pueden intervenir como mediadores en el metabolismo de los glúcidos (butirato y propionato), la síntesis lipídica y de colesterol (acetato y propionato) a nivel del hígado (16,21,31,32); pueden servir de sustrato para el crecimiento de otras bacterias (acetato) (16,31) o pueden mediar respuestas antiinflamatorias, inmunomoduladores o anticancerígenas (21,31,33). Esto último a través de la producción de citoquinas, induciendo la apoptosis de células cancerígenas o regulando la expresión de genes, a nivel epigenético, mediante la inhibición de diferentes vías (vía histona-deacetilasa) (16,21,31).

No obstante, estas bacterias también ejercen otras funciones importantes, como la absorción y síntesis de vitaminas (vitamina K y vitaminas del grupo B) y minerales (Ca^{2+} y Mg^{2+}) o la biotransformación de ácidos biliares (27,28,31).

FUNCIÓN PROTECTORA E INMUNOMODULADORA

Las bacterias comensales del intestino producen péptidos antimicrobianos y bacteriocinas que protegen al mismo de la entrada de patógenos hacia el lumen intestinal. Además, compiten con los organismos patógenos para la obtención de nutrientes anclándose a los mismos puntos de unión que éstos dentro de la barrera intestinal, un proceso conocido como “resistencia a la colonización”. De esta forma, limitan el acceso patógeno al epitelio y su posterior colonización (25,34).

La microbiota también puede alterar la disponibilidad de nutrientes, afectando de forma negativa a la expresión genética de ciertos virus y a la tasa de crecimiento de determinados patógenos (ej. *Clostridium difficile*). La producción de metabolitos derivados de la fermentación

bacteriana (ácidos grasos de cadena corta), también puede inhibir la expresión genética virulenta de determinados patógenos (34)

Interacción con el sistema inmune

La microbiota intestinal es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis y sistema inmunológico del individuo. A través de la barrera intestinal, regula las respuestas inmunológicas innatas y adaptativas, que protegen al organismo frente a la entrada de patógenos y permiten alcanzar un estado de equilibrio u homeostasis (28,34).

Para ello, el sistema inmunológico que forma parte de la mucosa intestinal necesita distinguir entre organismos comensales y patógenos. La capa de mucosa que conforma la barrera intestinal es la primera línea defensiva de la inmunidad innata (25,34). Está compuesta por un conjunto de glucoproteínas mucinas que se extienden a lo largo de todo el epitelio intestinal del colon (150 μm), creando una doble capa cuya función es proteger el epitelio intestinal de la invasión y contacto directo de microorganismos patógenos. Existen diferencias entre una y otra, siendo la capa más interna la que carece de microorganismos en su interior y es mucho más densa que la externa. Ésta última, más dinámica, proporciona además una fuente de sustratos nutritivos (glucanos) para los organismos comensales. La integridad y estabilización de esta barrera se mantiene gracias a los factores de crecimiento secretados por las células calciformes, encargadas a su vez de la secreción de los componentes mucínicos que la integran. (25).

Junto a la mucosa intestinal del colon, el conjunto de células epiteliales de todo el intestino y las células de Paneth en el intestino delgado, contribuyen de manera fundamental en esta función defensiva, produciendo péptidos antimicrobianos (ej. alfa-defensinas) capaces de alterar la estructura de los patógenos e inhibir su crecimiento (25,34).

La microbiota intestinal tiene un papel fundamental en este punto. Las bacterias intestinales pueden interactuar de manera directa con las células del sistema inmune tanto innato (células dendríticas de las Placas de Peyer y lámina propia) como adaptativo (linfocitos B y T) a través de una serie de receptores de reconocimiento de patrones moleculares (ej. receptores tipo Toll o MyD-88), o bien, de manera indirecta. En este último caso, la comunicación tiene lugar por medio de los metabolitos derivados del proceso de fermentación bacteriana (ej. AGCC). Ambos mecanismos, estimulan a estas células impulsando su transformación a unidades más especializadas (ej. linfocitos T reguladores, linfocitos Th1 y Th17...) e induciendo respuestas inmunitarias por medio de diferentes vías: síntesis y producción de citoquinas (IL-23), factores de crecimiento (TGF- β) y producción de anticuerpos (IgA e IgA locales secretoras). Estos últimos, a su vez, protegen a las bacterias comensales de la degradación por enzimas proteasas a nivel de la mucosa (25,34).

De igual modo, mediante esta interacción bacteria-receptor, se estimula la secreción de péptidos antimicrobianos (alfa-defensinas) o su activación a compuestos activos (pro-defensinas a defensinas) capaces de alterar la estructura de microorganismos patógenos e inhibir su crecimiento. Todos estos mecanismos, además de tener un efecto protector contra la invasión patogénica, evitan el traspaso de la microbiota lumínica a la circulación sistémica, evitando así que se genere una respuesta inmune descontrolada en la periferia (25,34).

La microbiota constituye, por tanto, un componente esencial en el sistema inmune del hospedador actuando como un “coadyuvante” del mismo, al intervenir en su funcionamiento y desarrollo tanto en condiciones estables como inflamatorias (34).

FUNCIÓN ESTRUCTURAL

La microbiota intestinal es necesaria para mantener la integridad y homeostasis de la barrera intestinal. Algunos organismos comensales inducen la producción de ciertas proteínas (ej. proteína 2ª rica en prolina) fundamentales para mantener la estructura de las vellosidades epiteliales o para prevenir la apoptosis de las células epiteliales (ej. proteínas solubles) (25) . Del

mismo modo, son capaces de inducir la transcripción de factores angiogénicos necesarios para el desarrollo vascular y estructural de la mucosa intestinal; así como de inducir la síntesis y expresión de diferentes glucanos y glucoproteínas mucinas (25,35). Esto último permite modular y modificar la estructura del glicocálix, generando así el nicho fisiológico más adecuado para ellas (35).

5.3.4. FACTORES QUE AFECTAN A LA MICROBIOTA INTESTINAL

La diversidad de la microbiota intestinal varía constantemente en respuesta a factores intrínsecos y ambientales que afectan al hospedador, como la genética, el estilo de vida, los hábitos dietéticos, la actividad física, la localización geográfica, etc. (11–13,15,16,36). Sin embargo, su gran capacidad de plasticidad y resiliencia permite tanto a la propia comunidad comensal como al individuo, adaptarse a la adversidad de forma flexible y volver a recuperar su estado normal de equilibrio (eubiosis). (11,12,15). No obstante, cualquier alteración o disminución en la composición microbiana puede conllevar a una disrupción de ese balance y originar un estado de disbiosis que comprometa la salud individual. Actualmente, se ha visto que perturbaciones de la microbiota intestinal están asociadas con estados de mayor susceptibilidad a la inflamación, cambios en la permeabilidad intestinal, infecciones y aparición de diversas enfermedades, ya sea de origen intestinal (enfermedades crónicas como la diabetes, enfermedades cardio- metabólicas, enfermedades autoinmunes, enfermedad del intestino irritable); o incluso extraintestinal, teniendo implicaciones en trastornos psicológicos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc. (11,36). El estrés es uno de esos factores que puede “poner en peligro” a la comunidad comensal del intestino (36).

6. CAPÍTULO 2: EL ESTRÉS Y EL INTESTINO

6.1. EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

La comunicación entre el intestino y el cerebro es posible gracias a la interacción entre varios sistemas del organismo (sistema nervioso autónomo, sistema nervioso entérico, sistema inmunitario y torrente sanguíneo), sistema endocrino (eje hipotalámico-hipofisario-adrenal) y otros mecanismos de señalización entre los que se incluyen hormonas gastrointestinales, metabolitos producidos por las bacterias intestinales (ej. ácidos grasos de cadena corta) y metabolitos del triptófano (7,37).

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y NERVI VAGO

El sistema nervioso autónomo (SNA) actúa como un mediador sobre el sistema nervioso central (SNC) enviando la información procedente de los diferentes órganos que inerva (entre ellos, el intestino) al cerebro para que pueda ser procesada y enviada de vuelta como respuesta en consecuencia.

Gracias a sus redes neuronales (simpáticas y parasimpáticas) y a diferentes mecanismos de señalización, el SNA controla las funciones principales y procesos que tienen lugar a nivel del tracto gastrointestinal: motilidad, permeabilidad, producción de moco y bicarbonato, mantenimiento del fluido epitelial, respuesta inmunológica de la mucosa, etc. (37).

Sin embargo, también puede ocurrir a la inversa, siendo la función cerebral la que origine la información y actúe directamente sobre las inmediaciones. Este enlace bidireccional en el que

ambas partes (intestino y cerebro) son capaces de influir en la función del otro, permite a la microbiota intervenir en los mecanismos de señalización que impactan en el cerebro (37,38).

NERVIO VAGO

El nervio vago es el principal del SNA, encargado de la innervación del intestino, permitiendo así su conexión directa con el cerebro. A través de los receptores localizados en sus vías aferentes, es capaz de detectar diferentes señales químicas (neurotransmisores, moléculas bacterianas), hormonales (hormonas gastrointestinales) y mecánicas (tensión) procedentes del mismo (37).

Las vías aferentes vagales que salen del tracto gastrointestinal conectan con el SNC en varias estructuras, entre las que se encuentra el núcleo del tracto solitario del cerebro, encargado de la regulación de las emociones. Este núcleo actúa como un coordinador de la información que procede del intestino a través del nervio vago, transmitiéndola al resto de núcleos y estructuras neuronales del cerebro y permitiendo que la información procesada sea enviada de vuelta a la periferia (37,38).

El nervio vago actúa como un canal de señalización para la microbiota, viéndose influenciado por las moléculas que ésta produce de forma directa (a través de la detección de los AGCC que actúan sobre sus receptores) o indirecta. En este último caso, las moléculas secretadas por las células entero y neuroendocrinas tras su interacción con las bacterias intestinales, emplean las aferencias vagales para alcanzar el SNC (38).

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

El sistema nervioso entérico, o “segundo cerebro del cuerpo humano”, es otra de las rutas esenciales en la comunicación bidireccional del tracto gastrointestinal con el cerebro. El circuito neuronal que conforma este sistema (neuronas y células gliales) se localiza en los plexos ganglionares submucosos y mesentéricos del intestino. A pesar de que pueda regular de manera independiente algunas funciones como la motilidad y transporte del contenido gastrointestinal, su papel sobre las mismas también puede estar controlado de manera extrínseca gracias a su conexión con el SNC (37,39).

Las neuronas del sistema nervioso entérico (neuronas aferentes primarias) hacen sinapsis con otras neuronas extrínsecas y nervios aferentes del SNA (nervio vago). A través de ellas, envía la información procedente del intestino al SNC en forma de señales inmunológicas (debido a su interacción con el sistema inmune), endocrinas o neuroendocrinas (37).

La microbiota interactúa con el sistema inmunitario de la mucosa y las células endocrinas del epitelio para sintetizar moléculas que actúan en esta señalización desde el sistema nervioso entérico hacia el cerebro. Éstas pueden llegar a él de dos formas: atravesando la barrera epitelial y pasando al torrente sanguíneo o actuando sobre las rutas aferentes autónomas (vagales y espinales) que llegan al SNC (37,40).

SEÑALIZACIÓN ENTERO-ENDOCRINA

HORMONAS GASTROINTESTINALES

Los microorganismos intestinales regulan la producción de hormonas gastrointestinales a través de su interacción con las células endocrinas del intestino (células L-enteroendocrinas y células entero-cromafines, concretamente) (37).

Los metabolitos procedentes de la fermentación bacteriana (AGCC y ácidos biliares secundarios) se unen a estas células por medio de una serie de receptores localizados en ellas (receptores de ácidos grasos libres o FFAR y receptores acoplados a proteínas G). Dicha interacción estimula la producción de diferentes hormonas peptídicas (GLP-1 y PYY) que actúan sobre los centros hipotalámicos para controlar los procesos de alimentación, apetito y saciedad. Estos compuestos disponen de receptores localizados directamente en el SNC o bien, en las neuronas entéricas y

vías vagales aferentes. De igual modo, también pueden ser secretados por la interacción de determinados componentes bacterianos (lipopolisacáridos) con los receptores TLR del epitelio intestinal (37).

SEÑALIZACIÓN NEUROENDOCRINA

NEUROTRANSMISORES

Las bacterias intestinales son capaces de sintetizar compuestos neuro-activos similares a los producidos a nivel central, como dopamina (*Bacillus*), ácido γ -aminobutírico (GABA) (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), norepinefrina o acetilcolina (*Lactobacillus*) (37,40–42). Estos compuestos están involucrados en diversos procesos cerebrales como el estado de ánimo, el comportamiento y la cognición. Se sabe que algunos miembros de la microbiota contienen enzimas específicas (enzima glucurodinasa) necesarias para la síntesis de ciertos tipos de catecolaminas (norepinefrina y dopamina) o bien, contienen los transportadores necesarios (de monoaminas) para el traslado de estas últimas desde el medio extracelular. De igual modo, algunas bacterias son capaces de regular la conversión del aminoácido glutamato en el neurotransmisor GABA, inhibidor principal del sistema nervioso. (37,41).

LA SEROTONINA

Por otro lado, la microbiota es responsable de la generación de una parte de toda la serotonina que es producida en el intestino (95% de la serotonina total del organismo). El contacto de los ácidos grasos de cadena corta microbianos con las células entero-cromafines de la barrera epitelial induce la expresión de Triptófano Hidroxilasa (TPH1), una enzima necesaria para la conversión del triptófano procedente de la dieta en la molécula de serotonina (5-HT). Tras su liberación, este neurotransmisor puede interactuar con el sistema nervioso entérico e intervenir en el control de funciones gastrointestinales (ej. motilidad y secreción gastrointestinal) o bien, puede enviar señales por las vías aferentes vagales hacia los núcleos (ej. NTS) y áreas neuronales centrales responsables del control emocional y anímico. También puede entrar en la circulación sanguínea (37,38).

Dada la imposibilidad de estos compuestos para atravesar la barrera hematoencefálica, aún no se conoce como pueden afectar de manera directa a la función cerebral (40,41).

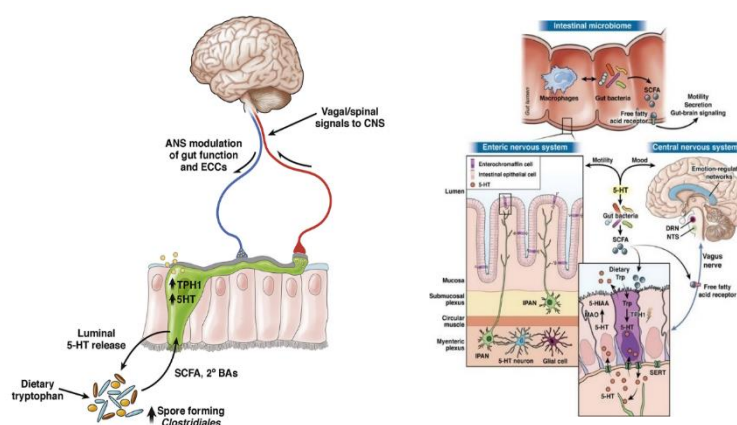


Figura 2. Síntesis de serotonina (5-HT) en el intestino a partir del triptófano de la dieta y su señalización hacia el SNC a través de las rutas neuronales del SNE y SNA (nervio vago). Se ilustra la participación de la microbiota en ambos procesos (38,40)

EL TRIPTÓFANO

La microbiota intestinal también actúa regulando la disponibilidad del Triptófano, precursor fundamental para la vía serotoninérgica. La presencia de este compuesto para la producción de serotonina a nivel central dependerá de su desviación o no hacia el metabolismo de la quinurenina en la periferia (37). Los microbios intestinales metabolizan el triptófano dietético convirtiéndolo en el metabolito ácido acético Indol. Los productos derivados del Indol (Indol-3-acético y 3-metil-Indol) activan al receptor AHR (receptor Aryl Hidrocarbano) que juega un papel clave en el ciclo celular, la función barrera de la mucosa y la regulación inmunológica (diferenciación de linfocitos T) (41).

METABOLITOS Y PRODUCTOS MICROBIANOS

Los metabolitos procedentes del metabolismo de las bacterias intestinales (AGCC y metabolitos del triptófano) pueden interactuar con el sistema nervioso entérico y las células del sistema inmune de la mucosa, produciendo efectos tanto a nivel intestinal como central (38,41). De los tres ácidos grasos de cadena corta más importantes (butirato, propionato y acetato), el único que se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo del cerebro es el acetato. (38).

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA INMUNE

Tanto el sistema nervioso entérico (neuronas entéricas y células gliales) como las células que componen el sistema inmune de la mucosa intestinal (células dendríticas y linfocitos B) reconocen los productos derivados de la microbiota (lipopolisacáridos, peptidoglicanos o Ag propios) por medio de diferentes tipos de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Entre ellos se incluyen los receptores acoplados a proteínas G o los receptores Tool (TLR). Éstos últimos son capaces de detectar lipopolisacáridos procedentes de la pared bacteriana Gram Negativa e inducir la producción de citoquinas como el factor alfa (factor de necrosis tumoral) o las interleukinas (IL-6, IL-1) (37,41). Estos componentes pueden producir cambios en el sistema nervioso del intestino afectando con ello a la función intestinal o bien, pueden alcanzar el eje central a través de la circulación sistémica o mediante la señalización por las vías aferentes vagales y espinales (38).

Por otra parte, la presencia de una microbiota intestinal compleja y variada es fundamental para el desarrollo, maduración y activación de células de la microglía (células inmunológicas del cerebro). Estas células son estimuladas por cambios moleculares en el medio, produciendo citoquinas y quimiocinas pro y antiinflamatorias, que, en un balance adecuado, permiten el reclutamiento de otras células inmunitarias para desencadenar respuestas que permitan restaurar la homeostasis. Los microbios intestinales regulan este tráfico de monocitos desde la periferia hacia el cerebro por medio de la producción de AGCC (37,40).

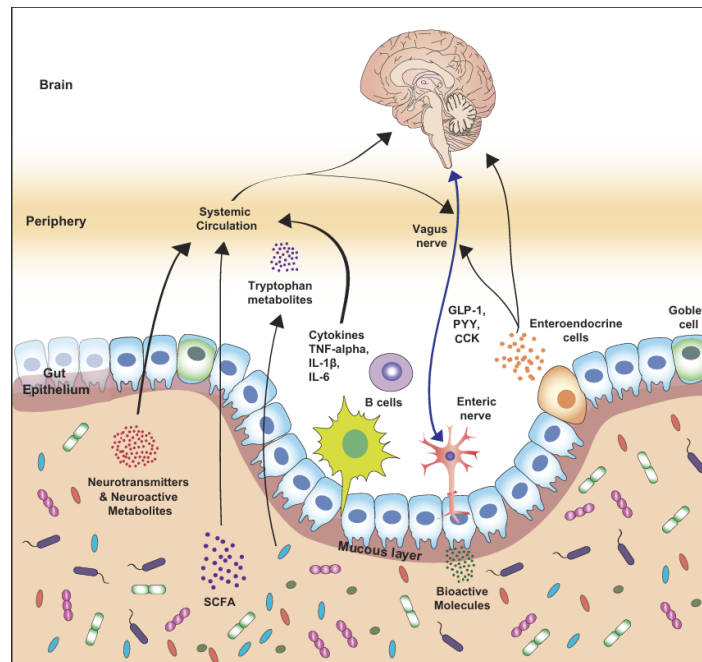


Figura 3. Eje intestino-cerebro: señalización de la microbiota hacia el SNC por medio de la interacción con el sistema inmune de la mucosa (37)

6.2. EL ESTRÉS

El cuerpo humano se puede ver alterado ante la presencia de estímulos adversos (ambientales, físicos o psicológicos) que supongan una amenaza real o potencial para él. El estrés es la respuesta adaptativa producida por el organismo para asegurar la supervivencia y conseguir recuperar la homeostasis, alterada en estas situaciones (7,36).

El organismo es capaz de utilizar diversos mecanismos para restaurar la homeostasis en respuesta al estrés. Sin embargo, esto también dependerá de la causa, la magnitud y la duración del mismo. (36).

6.2.1. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE RESPUESTA AL ESTRÉS

El **Eje Hipotálamico-Hipófisario-Adrenal** y el **Sistema Nervioso Simpático** (Eje Simpático-Adrenomedular) son los principales mecanismos que se activan ante el estrés, permitiendo que el organismo responda de forma adaptativa a esas situaciones. (7,36,43). Su activación conlleva a la liberación de una serie de hormonas a la circulación sanguínea (glucocorticoides y catecolaminas) que ponen en marcha los procesos fisiológicos primarios y bloquean aquellos que no son necesarios para la supervivencia (44,45).

EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL (HHA)

El eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal es el principal coordinador de las respuestas biológicas y procesos corporales que tienen lugar en el organismo ante la presencia de factores estresantes físicos o psicológicos. Además, es uno de los componentes principales del eje intestino-cerebro que contribuye al control de las funciones intestinales desde el SNC (6,37,41).

La activación de este eje comienza en el Hipotálamo. Ante una situación de “peligro”, el Núcleo Paraventricular del Hipotálamo (NPV) secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que actúa sobre la hipófisis anterior estimulando la producción de la hormona Adrenocorticotrópica (ACTH). Una vez liberada a la circulación sanguínea, esta hormona viaja hasta la corteza suprarrenal induciendo la producción de glucocorticoides. Estos compuestos hormonales son los responsables de regular las respuestas fisiológicas de adaptación al estrés (6,7,37,46).

CORTISOL

El cortisol (corticosterona en ratones) es el mayor representante del grupo de los glucocorticoides. Una vez liberado a la circulación sanguínea, interviene en funciones fundamentales (gluconeogénesis, metabolismo lipídico y proteico y supresión de la respuesta inmunitaria, hormonas de crecimiento y hormonas reproductivas) que preparan al organismo para responder en forma de “lucha o huida” a las situaciones adversas o estresantes que se presenten. Esta hormona (al igual que el resto de los glucocorticoides) cuenta con receptores específicos (receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides) a nivel del hipotálamo y la glándula pituitaria o hipófisis. Cuando el estímulo cesa, su unión a los mismos permite enviar una respuesta de retroalimentación negativa a estas áreas cerebrales, para que disminuyan la producción de CRH y ACTH y con ello, su secreción a nivel renal. Así, su concentración es mucho mayor en las primeras horas de la mañana (momento en el que comienza la actividad) que a medida que se acerca la noche (menor actividad) (7,37,45,46).

Sin embargo, si los factores estresantes persisten, el cortisol también se puede unir a los receptores de corticosteroides situados en la amígdala, suprimiendo la retroalimentación negativa y promoviendo una positiva que induzca una mayor expresión de las hormonas estimuladoras de su secreción (hormona CRH) (46).

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO (EJE SIMPÁTICO-MEDULAR)

El Sistema Nervioso Simpático actúa de forma paralela al eje HHA en esta respuesta de “lucha o huida”. Ante situaciones de estrés, las fibras neuronales simpáticas que proceden de la médula espinal se activan, liberando norepinefrina e impulsando la producción de epinefrina en la médula adrenal (conocida también como adrenalina). Estas catecolaminas se liberan a la circulación sanguínea y responden a la situación amenazante a través de mecanismos de excitación simpática (incremento del ritmo cardíaco, vasoconstricción o movilización de reservas energéticas) (43,44,46).

6.2.2. LA MICROBIOTA INTESTINAL ANTE EL ESTRÉS

El estrés puede producir cambios en la composición de la microbiota intestinal originando un estado de disbiosis. Estudios con animales demuestran cambios en los perfiles y proporciones de los filos microbianos principales (disminuye el número del filo Bacteroidetes y los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y aumentan otros géneros que incluyen patógenos oportunistas, como los *Clostridium*) (5,7,40,47).

Tanto el estrés físico como el psicológico, pueden producir cambios en el tracto gastrointestinal y en el sistema inmunitario (48).

La microbiota intestinal actúa como un mediador en esta relación. Ante el estrés, se producen una serie de modificaciones en los diferentes sistemas que intervienen en la interacción intestino-cerebro que impactan directamente en la microbiota intestinal (36).

El eje HHA no actúa de manera independiente. Su interacción con las aferencias vagales que conectan el intestino y el cerebro permiten que la señalización hormonal originada por este eje

ante el estrés, viaja por estas conexiones simpáticas impactando y produciendo cambios sobre las funciones gastrointestinales de las que son responsables (motilidad, permeabilidad, digestión...). Esto significa que la microbiota intestinal y el eje HHA interactúan de tal forma que el estrés puede producir cambios en la composición y actividad de la misma (37,40,41).

ALTERACIÓN DE LA MOTILIDAD INTESTINAL

El complejo motor migratorio del tracto gastrointestinal se encuentra bajo control parasimpático. Este patrón de movimiento es el encargado de mantener una frecuencia de tránsito adecuada durante los periodos de ayuno. Diversas variables como el estrés pueden provocar un aumento de esta actividad parasimpática sobre el intestino delgado y grueso retrasando así la regularidad del complejo. El tiempo de tránsito aumentado origina una acumulación microbiana excesiva a nivel del intestino delgado, que se ve reducida en las porciones más distales, afectando por tanto a la composición y diversidad de la microbiota a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (40,47).

ALTERACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL

La liberación de hormonas (catecolaminas y glucocorticoides) tras la activación de los dos mecanismos previamente mencionados (eje HHA y SNS), pueden alterar las dos barreras fundamentales del eje intestino cerebro: la barrera intestinal y la barrera hematoencefálica (40,48).

Las modificaciones de la barrera intestinal tienen lugar en las dos capas que la conforman. Por una parte, la señalización hormonal debilita las uniones estrechas intercelulares que mantienen conectadas entre sí a las células epiteliales, provocando un aumento en la permeabilidad del epitelio. Por otra, estos compuestos (especialmente las catecolaminas) inducen cambios en la capa de mucosa (se reduce su tamaño y se altera su composición) que conllevan a una disminución de su función protectora y de su calidad como hábitat principal para muchas bacterias entéricas. Ambos acontecimientos facilitan la traslocación de los productos bacterianos (lipopolisacáridos o peptidoglicanos) o de las propias bacterias, desde el lumen intestinal hacia la mucosa, generando un estado de disbiosis en el primero. El contacto de antígenos propios con la capa de moco activa a las células inmunológicas de la barrera intestinal para poner en marcha mecanismos que impiden el acceso microbiano al epitelio. A través de ellas se estimula la liberación de mediadores proinflamatorios (citoquinas, moléculas bioactivas, prostaglandinas y glucocorticoides ileales) que contribuye a la generación de un estado inflamatorio a nivel del intestino (6,40,47,48).

Sin embargo, tanto los productos derivados de la actividad inmunitaria como los microorganismos o componentes bacterianos procedentes del lumen intestinal pueden penetrar directamente en la circulación sistémica, favoreciendo la inducción de este estado proinflamatorio en la periferia (48).

En el caso de que alcancen la barrera hematoencefálica, la integridad de la misma se puede ver afectada. Tanto la microbiota intestinal como los componentes inmunitarios pueden afectar a las uniones estrechas (proteínas claudina) y adherentes (proteínas cadherina) que mantienen conectadas a las células endoteliales de esta barrera. En condiciones normales, esta interfaz se encarga de proteger al parénquima cerebral del traspaso de sustancias dañinas para él. Sin embargo, la degradación de las unidades proteicas origina un estado de hiperpermeabilidad hematoencefálica, que permite el paso de componentes periféricos capaces de atravesarla (ej. peptidoglicanos, interleucinas IL-1B, IL-6 y el factor de necrosis tumoral TNF- α (40,43). Estos químicos actúan como potenciales activadores del eje HHA (6) pudiendo propiciar un estado de neuroinflamación cerebral (6,7,40,48,49).

ALTERACIÓN NEUROENDOCRINA

La comunidad microbiana también se puede ver afectada por la acción de los diferentes tipos celulares que componen el sistema nervioso entérico del intestino. El impacto del estrés sobre las neuronas entéricas, células entero-endocrinas y células inmunitarias del intestino, induce en ellas la producción de compuestos hormonales neuroendocrinos y neuronales (catecolaminas, serotonina, norepinefrina, citoquinas...) que pueden afectar a la microbiota presente en el lumen intestinal (40,41). Estudios in vitro demuestran cómo algunos de estos compuestos, como por ejemplo las catecolaminas (norepinefrina), pueden incrementar la actividad virulenta de ciertas cepas patógenas (ej. *Campylobacter jejuni*) o de microbios comensales localizadas en el intestino (47).

OTRAS INTERACCIONES DEL EJE HHA Y LA MICROBIOTA

Por otra parte, la capacidad de la microbiota de sintetizar ciertos tipos de neurotransmisores como la dopamina (ej. *Bacillus*), el neurotransmisor GABA (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), la norepinefrina (*E. Coli*), la serotonina (ej. *Enterococcus*) o la histamina (ej. *Enterobacter*) puede conllevar a una activación del eje HHA. A través de la señalización por el canal del nervio vago, estos compuestos alcanzan el núcleo del tracto solitario y son transmitidos al hipotálamo (centro activador del HHA) por medio de neuronas noradrenérgicas del cerebro. (7).

6.2.3. IMPLICACIONES DE LA INTERACCIÓN ESTRÉS-MICROBIOTA INTESTINAL

Ante una situación de estrés agudo, el organismo tiende a recuperar su estado original. Sin embargo, la persistencia de una situación o estímulo estresante de alta magnitud (estrés crónico, una experiencia traumática o un afrontamiento ineficaz de la misma) puede conllevar a una sobre activación de estos mecanismos y conducir a una desregulación del organismo (7).

La disfunción del eje HHA puede tener consecuencias a dos niveles; cerebral y gastrointestinal (6) El mantenimiento en el tiempo de niveles elevados de cortisol puede conllevar a una inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por una afectación gastrointestinal (disbiosis intestinal e hiperpermeabilidad) e inmunológica (autoinmunidad), que consecuentemente afectan a la función cerebral (alteración de la barrera hematoencefálica, neuroinflamación, disminución de la neurogénesis, neurodegeneración) e incluso, a la metabólica (hipercortisolismo, hiperglicemia, resistencia a la insulina o dislipidemia) (6,7,43,49).

Muchas de estas características derivadas del estrés crónico se han visto asociadas a una gran variedad de trastornos, entre los que se incluyen el Síndrome del Intestino Irritable (SII) (6,46), trastornos del estado de ánimo, como la depresión (5–7,39) y ansiedad (5) y trastornos psicóticos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar (7).

Las reacciones inflamatorias ocasionadas por el estrés en estudios con animales y humanos están demostrando la base fisiopatológica que podría tener este fenómeno en la aparición de enfermedades relacionadas con el estrés y el estado de ánimo (49).

7. CAPÍTULO 3: INTERVENCIONES Y ESTRATEGIAS DESDE ENFERMERÍA

La fragilidad de la comunidad microbiana intestinal para ser alterada por adversidades estresantes continúa llevando al estudio de diferentes estrategias que permiten manipularla de una forma directa, para así revertir las repercusiones negativas que puede tener el estrés en ella (50).

Algunos estudios preliminares con animales adultos y con humanos atletas han demostrado el uso beneficioso de los probióticos y prebióticos sobre la microbiota para influir de manera positiva en la regulación de los comportamientos emocionales y en los sistemas de respuesta al estrés (como el eje HHA). (47,51). Además, se ha observado cómo el tipo de dieta consumida por deportistas de élite en combinación con un grado de actividad física específico puede determinar la salud de su microbiota intestinal y equilibrar a través de ello, el grado de respuesta del organismo a ese factor físico estresante, llegando incluso a mejorar su rendimiento (51).

7.1. ALIMENTACIÓN

Hoy en día, el fácil acceso a comida ultra procesada, la falta de tiempo para cocinar o el estrés diario, entre otras muchas variables, conduce a una alimentación poco saludable, que tiene implicaciones para la salud individual (obesidad, riesgos cardiovasculares, riesgos para la salud mental, etc.) (52).

Como se mencionó en el primer capítulo, la composición de la microbiota se puede ver alterada por diversos factores, entre los que se incluye la dieta. Las bacterias intestinales dependen de los nutrientes y sustratos energéticos ingeridos (tanto en calidad como en diversidad) para sobrevivir y poder llevar a cabo su desarrollo y funciones de una forma normal (53).

La dieta puede actuar como uno de los principales moldeadores de la microbiota intestinal, siendo capaz de determinar la riqueza, diversidad y funcionalidad de la ésta última. De manera recíproca, los organismos comensales también pueden afectar al valor nutricional de los alimentos (54,55).

Aunque no existe una microbiota “ideal”, se sabe que un intestino sano es aquel que presenta una mayor diversidad microbiana y un equilibrio adecuado entre organismos patógenos y comensales (55).

Diversos estudios en ratones y humanos han demostrado diferencias en las especies microbianas que habitan el intestino en función del tipo de dieta ingerida (54).

DIETAS OCCIDENTALES

La occidentalización progresiva de la alimentación, caracterizada por un consumo excesivo de azúcares simples, proteínas animales (de carácter omnívoro (56)) y grasas saturadas, y por una reducción en el consumo de frutas y verduras, conlleva a la pérdida de variabilidad y estabilidad microbiana (en parte, porque las grasas se absorben en un 90% en el intestino delgado (54)). Se ha visto cómo este tipo de dieta produce un desajuste en la población intestinal, siendo lo más llamativo la relación de Firmicutes y *Bacteroides* (los primeros en mayor proporción que los segundos), la disminución de bifidobacterias y cómo se ve afectada al mismo tiempo la producción de AGCC (menor con esta forma de alimentación) (52,53). Como cualquier otra dieta “alta en grasas poco saludables”, esto tiene consecuencias a nivel del intestino, haciendo que se vuelva más permeable y proclive a entrar en un estado de disbiosis intestinal e inflamación (50,52,53). En este sentido, sus efectos son similares al estrés crónico de manera aislada. De hecho, en combinación con este último, esta dieta puede potenciar las alteraciones negativas que se producen por estrés a nivel de la barrera intestinal y el hipocampo, aumentando los comportamientos similares a la ansiedad (demostrado únicamente en estudios animales) (50).

DIETA ALTA EN FIBRAS DIETÉTICAS Y DIETA MEDITERRÁNEA

Al contrario de las dietas occidentales, la ingesta de una dieta baja en grasas y alta en fibra se ha asociado con una microbiota más compleja y disminuida en organismos patógenos (53,55).

La fibra se puede clasificar en dos grupos principales: oligosacáridos y polisacáridos complejos, éstos últimos en sus formas digeribles (solubles) e indigeribles (insolubles). Cada una de ellas favorece el establecimiento de determinados grupos de bacterias y en general, constituyen un macronutriente esencial para el establecimiento de una microbiota intestinal saludable (57).

La inclusión de fibra en la dieta implica una mayor diversidad de bacterias fermentadoras de fibra en el intestino (mejor proporción Bacteroidetes-Firmicutes y mayor cantidad de Bifidobacterias y género Prevotella) y consecuentemente, una mayor obtención de sus productos metabólicos finales, especialmente AGCC con poder antiinflamatorio (52,53,56). Todo ello se ha visto asociado con la presencia de un mayor número de citoquinas antiinflamatorias (IL-10), una disminución de factores pro-inflamatorios (IL-2, lipopolisacáridos o factor de necrosis tumoral alfa) y una mejora en el rendimiento (aprendizaje y memoria) y salud cerebral (52,55). Estos beneficios también son aportados por determinados micronutrientes como polifenoles, vitaminas D y C, ácido fólico y alimentos ricos en omega-3 (ácidos grasos poliinsaturados) (53), que además tienen efectos protectores frente al estrés oxidativo y la peroxidación lipídica (55).

La dieta de carácter mediterráneo engloba a este último grupo de nutrientes. Se trata de una alimentación basada en la ingesta elevada de verduras, frutas, frutos secos, legumbres e hidratos de carbono complejos y en el consumo más moderado de carnes, pescados, lácteos y grasas, siendo éstas últimas principalmente de origen vegetal (monoinsaturadas y poliinsaturadas) (55,56).

Se ha demostrado que su carácter antioxidante y antiinflamatorio no solo favorece la función cognitiva de la forma expuesta anteriormente, sino que también puede disminuir el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer o párkinson), además de proteger frente a enfermedades cardiovasculares (55) y conferir beneficios para otras, como la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer colorrectal o enfermedades inflamatorias (56).

Las dietas vegetarianas y veganas también influyen de manera positiva sobre la microbiota intestinal. En un estudio realizado por (56), tanto en las muestras de dietas vegetarianas como las adheridas a la DM (incluidas aquí también algunos omnívoros), se observó que el consumo de frutas, verduras, legumbres y fibra llevaba consigo un aumento en los niveles de AGCC principales (acetato, propionato y butirato) en la muestra fecal. A diferencia de las dietas exclusivamente omnívoras y ricas en proteína animal, en las que se vieron disminuida la producción de estos compuestos, destacando otros no principales (valerato y coproato).

De igual modo, se demostró que un menor compromiso con la DM suponía niveles aumentados de TMAO (N-óxido de trimetilamina), a su vez relacionados con una ingesta rica en grasas y un patrón dietético de carácter omnívoro. De hecho, alimentos proteicos de ésta última dieta (huevos, pescado, carne de vaca o cerdo) contienen carnitina y colina, dos compuestos que la microbiota es capaz de metabolizar en forma de trimetilamina, para ser posteriormente oxidado a TMAO (56). Este fenómeno se ha asociado a una mayor aparición de eventos cardiovasculares (54).

7.2. SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

La introducción de probióticos y prebióticos en forma de suplementos alimenticios puede ser otra estrategia para manipular a la microbiota y revertir los efectos ocasionados en ella ante el estrés. Ambos compuestos ejercen beneficios tanto a nivel del hábitat intestinal, como fuera de él. Hasta el momento, solo se han demostrado sus efectos terapéuticos en determinadas enfermedades: cáncer colorrectal, *Helicobacter pylori*, encefalopatía hepática, respuesta inmunitaria, EII (enfermedad inflamatoria intestinal), SII (Sd. del intestino irritable), cólicos, malabsorción de lactosa, enterocolitis necrotizante e hígado graso no alcohólico (58).

Diferentes organizaciones internacionales de carácter científico, como la ISAPP (59) o la Organización Mundial de Gastroenterología (58), definen los **probióticos** como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador". A través de diferentes mecanismos (ver en Figura 4 y Figura 5), tienen la capacidad de regular la respuesta inmunitaria frente a antígenos invasores, conferir protección ante posibles patógenos y regenerar el ambiente intestinal, reforzando la barrera de este último y reduciendo la inflamación (58)

Las clases más comunes son los *Lactobacillus* (*Lactobacilus*) y los *Bifidobacterium* (*Bifidobacterias*) (58).

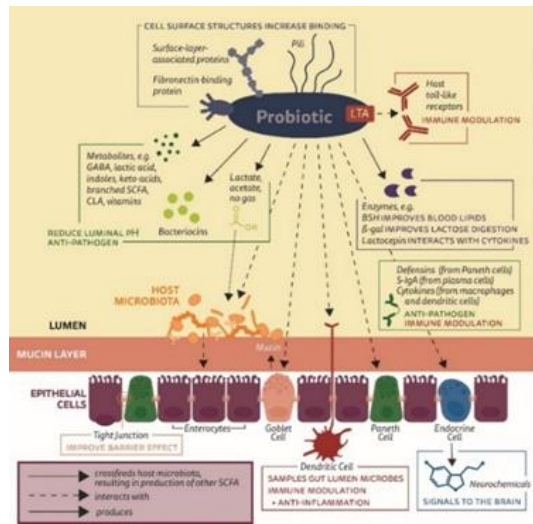


Figura 4. Mecanismos/formas de actuación de los probióticos sobre la barrera intestinal. Ilustración extraída de la ISAPP (59)

Algunos mecanismos de acción de los probióticos
• Interacción con el sistema inmune de la mucosa • Interacción con microbios comensales o posibles patógenos • Producción de compuestos metabólicos (ej. AGCC) • Interacción con células del hospedador por medio de señales químicas

Figura 5. Explicación de los mecanismos de acción. Tabla de creación propia basada en la información extraída de la Organización Mundial de Gastroenterología (58)

De la misma manera, consideran a los **prebióticos** como sustancias o compuestos que conceden efectos fisiológicos positivos sobre la salud del hospedador, al ser utilizados por determinados microorganismos beneficiosos del ecosistema microbiano. Al actuar sobre la microbiota, consiguen disminuir funciones metabólicas perjudiciales, eliminar microorganismos patógenos o incluso, modular el sistema inmunológico (58).

Otros beneficios de los prebióticos sobre el hospedador
• Mejoran la absorción mineral y los hábitos intestinales • Reducen infecciones y riesgo de alergias • Regulan la saciedad • Reducen la diarrea o estreñimiento • Beneficios metabólicos (mejoran perfiles de glucosa, lipídicos y resistencia a la insulina) • Mejoran síntomas del SII (síndrome del intestino irritable)

Figura 6. Beneficios de los prebióticos. Tabla de creación propia basada en la información extraída de la ISAPP y de sus infografías (59).

FIBRAS DIETÉTICAS	SUSTANCIAS NO FIBRAS
• Oligofructosa (fructooligosacáridos, FOS) • Inulina • Galactooligosacáridos (GOS), Lactulosa • Oligosacáridos de la leche materna (oligosacáridos de la leche humana o HMO) • Almidón resistente, polidextrosa, xilooligosacárido e isomalto-oligosacárido (posibles candidatos)	• Lactulosa • Polifenoles y Ácidos Grasos Poliinsaturados (posibles candidatos)

Figura 7. Tabla de creación propia: Clasificación de los prebióticos según la ISAPP (59).

Existe evidencia (no trasladada a humanos todavía) sobre la capacidad de ciertos probióticos para revertir el estrés. El consumo de *Bifidobacterium Infantis* en ratas sometidas a separación materna al poco tiempo de nacer (estrés posnatal) influyó positivamente en los sistemas y mecanismos centrales que median la respuesta del organismo a este factor estresante: disminuyó la respuesta inmunitaria periférica (producción de IL-6 proinflamatoria) y los niveles de Noradrenalina cerebral, mejorando por otra parte los déficits conductuales (inmovilidad menor en la Prueba de Natación Forzada (FST) en comparación con el grupo no sometido al tratamiento) (60).

Otro ejemplo es la administración de *Lactobacillus farciminis* en ratas sometidas a un estrés psicológico de restricción parcial (movilidad restringida en jaulas), que restauró la hiperpermeabilidad intestinal y previno la endotoxemia periférica de LPS y la neuroinflamación central (menor expresión de factores proinflamatorios IL-1B, IL-6 y TNF-alfa en el hipotálamo). Además, mitigó la respuesta del HPA ante el estrés, reduciendo los niveles hipotalámicos de CRH y los valores plasmáticos de ACHT y corticosterona (61).

Asimismo, la toma de una formula probiótica (*Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175) durante treinta días en un estudio clínico con sujetos humanos sometidos a las situaciones estresantes de su vida diaria, disminuyó los síntomas somáticos asociados al malestar psicológico (medido a través de diferentes escalas psicológicas: HSCL-90 y HADS-A). Igualmente, se redujeron los niveles de cortisol en orina en el tiempo (62).

Los prebióticos también se están convirtiendo en objeto de estudio como posibles medidas de atenuación de las respuestas al estrés crónico. En el presente estudio (63), la suplementación conjunta con dos oligosacáridos en forma de fibras dietéticas solubles, Fructooligosacáridos (FOS) y Galactooligosacáridos (GOS), mostraron beneficios a varios niveles. A nivel microbiano, produjeron una diversificación de la microbiota: incremento del número de bacterias intestinales totales, de anaerobios estrictos (ej. *Bacteroides*) y de especies protectoras frente a la resistencia insulínica, inflamación intestinal y deterioro de la barrera intestinal (*Akkermansia sp*). Por otro lado, proporcionaron una mayor producción de AGCC en el ciego (acetato y butirato), disminuyeron los valores de corticosterona secundarios al estrés y redujeron el efecto anhedónico de este último. También tuvieron repercusión a nivel central, obteniendo una mayor expresión de aquellas sustancias químicas neuroprotectoras (ej. factor BDNF y neurotransmisor GABA_{B1} en el hipocampo y serotonina en la corteza prefrontal) y una disminución de ciertos genes involucrados en la respuesta al estrés (ARNm de un subtipo de receptor para la CRH). Asimismo, se evitaron los incrementos en los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral-alfa) originados ante el estrés y se ejerció un efecto protector frente al estrés social crónico, disminuyendo los comportamientos sociales similares a la ansiedad y depresión y evitando la pérdida de memoria a largo plazo (63).

Otro estudio en humanos demuestra una reducción del cortisol salival al despertar tras la administración del Bimuno-Galactooligosacárido en comparación con un grupo placebo, en la que además se vio una mayor atención a estímulos positivos en una de las pruebas realizadas a los sujetos (tarea de sondeo de puntos atencional) (64).

La suplementación dietética con **polifenoles** (como el trans-resveratrol), encontrados en ciertos productos naturales como la piel de las uvas o arándanos, también ha resultado ser efectiva para disminuir los efectos de una disfunción del eje HPA en animales sometidos a estrés postraumático (ej. revertió los niveles aumentados del CRH y de sustancias neuro protectoras, como el BDNF) (65).

Asimismo, la suplementación a largo plazo con **ácidos grasos poliinsaturados** (posibles prebióticos según la ISAPP (59), puede ejercer efectos anti-estrés, ansiolíticos y propiciar un aprendizaje mayor, como se demuestra en este estudio (66). En comparación con los grupos estresados que no recibieron la suplementación, los animales estresados a los que sí se les administró ácido EPA (Eicosapentaenoico) y el DHA (Docosahexaenoico), mostraron niveles reducidos de ansiedad (mayor participación en la prueba de brazos abiertos), mayor capacidad de aprendizaje (prueba de condicionamiento de evitación) y una nula alteración de los niveles plasmáticos de cortisol tras someterse a estrés agudo de la prueba de natación.

7.3. EJERCICIO FÍSICO

La actividad física confiere beneficios fisiológicos para el organismo, tanto a nivel físico (ej. mejora las capacidades físicas, los niveles lipídicos en sangre y la adiposidad, reduce los niveles de presión arterial (52)...), como mental. En este último caso, el ejercicio contribuye a una mejora del rendimiento y deterioro cognitivos, promueve la neurogénesis y neuroplasticidad en el hipocampo (55), tiene un papel regulador en la autopercepción, ansiedad y depresión (52) y mejora los síntomas asociados a trastornos psicológicos y del estado anímico (67). En este sentido, el ejercicio (especialmente desde edades tempranas (52)) proporciona una mayor protección frente al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Parkinson o Alzheimer) (55), riesgos cardio-metabólicos y disminuye el riesgo de mortalidad en un futuro (52).

La realización de ejercicio físico (especialmente de tipo aeróbico) implican una serie de cambios en el organismo (fisiológicos, emocionales, bioquímicos, conductuales y cognitivos) que activan al eje HHA, SM y SN Autónomo, para responder a esos estímulos “estresantes” y volver a recuperar el estado homeostático (51,68). En este caso, tanto el estrés agudo como crónico pueden ser igualmente beneficiosos, a diferencia del estrés psicológico (68)

A pesar de que el cortisol aumente durante el ejercicio físico aeróbico (consumo máximo de oxígeno del 60%), éste queda inactivado en forma de cortisona cuando el estímulo cesa, un proceso que no tiene lugar en el caso del estrés psicológico crónico, en el que la secreción constante de cortisol puede contribuir a la aparición de otras alteraciones (hipertensión, hiperglucemia, trastorno depresivo mayor o anorexia nerviosa) (68).

Las endorfinas liberadas durante el ejercicio físico en respuesta a la presencia de cortisol (como la AEA: anandamida), tienen la capacidad de atenuar la actividad del eje amigdalario (HPA) durante el proceso de recuperación y de aumentar la producción del BDNF en el hipotálamo. Éste último, disminuido en el estrés psicológico, fomenta una mayor neurogénesis, neuroplasticidad, aprendizaje (68) y memoria (67) en el hipocampo, resaltando así la importancia del ejercicio en la mejora del rendimiento cognitivo (68). Además, este factor está implicado en la regulación de los trastornos del estado de ánimo (67).

Otra de las características fundamentales del ejercicio físico es la producción de neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina. La absorción muscular de aminoácidos que tiene lugar durante el ejercicio permite una mayor obtención de serotonina a nivel cerebral, al dejar que el triptófano periférico (precursor de la 5HT), pueda atravesar la barrera hematoencefálica sin la competencia de estos compuestos aminos. La molécula de serotonina favorece los procesos emocionales - síntomas relacionados con el estrés como ansiedad y depresión (67) - y la memoria en el hipocampo, así como también lo hace el aumento de la dopamina cerebral inducido por algunas endorfinas liberadas en el ejercicio (68).

Sin embargo, es importante diferenciar un ejercicio “saludable”, aquel que puede impactar favorablemente sobre la microbiota intestinal y amortiguar la respuesta al estrés, de un ejercicio “dañino o estresante”. En este aspecto, hay que tener en cuenta la intensidad del ejercicio (55,67).

A una intensidad adecuada, el ejercicio promueve efectos protectores frente a la inflamación intestinal (reducción de citoquinas inflamatorias y moléculas favorecedoras de la apoptosis celular) y a la oxidación (producción de enzimas antioxidantes y citoquinas antiinflamatorias) (55). El mantenimiento de un flujo sanguíneo constante, mejora ciertas funciones gastrointestinales, como el peristaltismo, que favorecen a su vez los procesos de fermentación en el colón (mayor disponibilidad de nutrientes) para la obtención de productos metabólicos beneficiosos (ej. AGCC como el butirato) (52,55). Además, el lactato producido por el músculo esquelético durante la actividad actúa como fuente de sustrato para algunas bacterias productora de AGCC en el lumen intestinal, facilitando por ejemplo la generación de propionato (mayor producción de energía) (52). De forma conjunta, esto también puede estimular la presencia de un perfil microbiano intestinal de mejores características o al menos, reducido en patógenos, ya que la mayor velocidad de tránsito contribuye a una menor probabilidad de contacto de éstos con la capa de mucosa y el sistema circulatorio. Es más, se sabe que el ejercicio físico promueve una microbiota intestinal más diversa y equilibrada (55). Por el momento, se concluye que los principales filos que responden ante el ejercicio son los Firmicutes y Actinobacterias, junto con el correspondiente aumento de sus géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*. Todos ellos se han visto relacionados con una mayor producción de AGCC en beneficio del intestino (67). Otros géneros como *Akkermansia* (67) o bacterias productoras de butirato (ej. *Roseburia*, *Ruminococcus*) también se ven incrementados. (55)

El estrés inducido por un ejercicio moderado implica también la liberación de varias hormonas gastrointestinales (GABA, neuropéptido Y, dopamina) en cantidades suficientemente adecuadas como para producir efectos beneficiosos. Precisamente, algunos de estos compuestos (GABA y dopamina) pueden ser sintetizados por la comunidad microbiana, dada su relación con el eje intestino-cerebro. El incremento del GABA en el hipotálamo conlleva a una restauración de los parámetros simpáticos alterados durante el ejercicio (presión arterial, frecuencia cardíaca y tono simpático), mientras que el péptido amortigua la respuesta del eje HPA (51).

Sin embargo, un ejercicio físico demasiado intenso - más del 60% del consumo de oxígeno o más de 90 minutos de ejercicio (67)-, muchas veces asociado al estrés psicológico que esto conlleva (67) puede favorecer la disbiosis intestinal y contribuir a la inflamación de este ambiente. El aumento de la temperatura corporal, la redistribución del flujo sanguíneo hacia los órganos más vitales (corazón, pulmones) y la hipersecreción de hormonas (cortisol) y neurotransmisores (norepinefrina) del estrés, pueden interrumpir la integridad de la barrera epitelial (51,55). Esto favorece, a posteriori, las consecuencias negativas ya conocidas (alteración en la composición y actividad microbiana, traslocación de lipopolisacáridos hacia el exterior, respuesta inmune pro-inflamatoria de la mucosa intestinal y endotoxemia (51).

PAPEL DE LA ENFERMERÍA

Aunque todavía la mayoría de la evidencia se base en estudios preclínicos realizados con animales, poco a poco se está demostrando el posible papel de la dieta y del ejercicio físico en la creación de una microbiota intestinal saludable e incluso, en la restauración de una comunidad microbiana alterada por diversos factores, como es el estrés. El papel de la enfermería en esta línea podría encaminarse hacia la promoción de un estilo de vida saludable, que incluya el tipo de alimentación y de ejercicio físico más apropiados para favorecer estos aspectos. Todo ello, a su vez, podría contribuir a la prevención de aquellos trastornos y enfermedades relacionadas con el estrés (ya mencionados a lo largo del trabajo) que se han visto asociados al eje microbiota-intestino-cerebro.

No obstante, más allá de la función asistencial, la actividad investigadora para la que la enfermería también es competente podría contribuir al estudio y desarrollo de conocimientos y nuevas estrategias en este ámbito, de cara a que en algún momento pueda ser trasladado con una mayor frecuencia a humanos y las intervenciones que se realicen estén respaldadas por una evidencia científica del todo concluyente.

8. DISCUSIÓN FINAL: REPERCUSIONES SOCIALES Y ECONÓMICAS DEL ESTRÉS

El estrés se está manifestando cada vez de forma más temprana. Tanto los adultos como los adolescentes sufren de altos niveles de estrés hoy en día (69), un aspecto que puede llevar a la adopción de conductas poco saludables (consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias nocivas (70)), generando así diversos problemas de salud físicos y psicológicos (problemas inmunológicos, dolores de diverso origen, ansiedad y depresión, “burnout”, trastornos del sueño, enfermedades autoinmunes, problemas digestivos y reproductivos, baja autoestima, irritabilidad, sentimientos de culpa y vergüenza, etc.) (71,72) y afectando a las relaciones interpersonales (conflictos familiares o con amigos, separación o divorcios) (73) y al desempeño laboral y académico (74).

Una de las encuestas incluidas en el VII Estudio de CinfaSalud sobre el estrés, muestra las consecuencias que éste ha tenido sobre los españoles a todos los niveles. De acuerdo con los datos extraídos, la mitad de los encuestados han desarrollado una enfermedad física o problemas emocionales relacionados con el estrés (ansiedad y depresión); casi el 40% tienen problemas de concentración y rendimiento asociados; y al porcentaje restante, el estrés les ha repercutido en sus relaciones interpersonales (pérdidas de amistades, divorcio o separación) o laborales (despido) (2).

El estrés supone una fuente importante de problemas sociales y económicos. En el entorno laboral, es fuente causante de absentismo laboral, menor rendimiento y productividad en la realización de tareas, aumento de errores y disminución de la calidad de trabajo en equipo. (75,76). Esto puede conllevar a grandes pérdidas económicas y de productividad para las empresas (ej. 1.220 euros por empleado debido a estrés, ansiedad o depresión en 2007) y para el sistema sanitario (entre 0,25% y 0,60% del gasto sanitario español empleado en trastornos mentales asociadas al trabajo en 2010). En 2001, el estrés era la segunda causa de problemas de salud asociados al trabajo (72)

En cuanto al ámbito sanitario, los trastornos mentales más comunes relacionados con el estrés (ansiedad, depresión o somatización) suponen grandes costes sanitarios anualmente, tanto directos (medidos por la utilización de recursos como el empleo de psicofármacos, pruebas médicas, frecuentación a consultas de Atención Primaria) como indirectos (medidos por la incapacidad laboral temporal o permanente o por la mortalidad asociada a los trastornos),

alcanzando aproximadamente los 23 millones de euros en España en 2014. Asimismo, la carga producida por los mismos supone una disminución en los años vividos con calidad para la persona (AVAC) y en los años vividos con discapacidad (AVD) (77). Por ejemplo, en 2015 el trastorno depresivo supuso un total de 50 millones de años vividos con discapacidad, seguidos de la ansiedad; 24,6 millones, según los datos obtenidos de la OMS (78).

9. CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo, se han abordado diversos aspectos fundamentales que permiten dilucidar la relación existente entre la microbiota intestinal y el estrés y se han propuesto diferentes formas de intervención que pueden ser propulsadas desde el ámbito enfermero.

En primer lugar, se puede concluir que el papel de la microbiota es clave para la salud humana, ejerciendo su influencia en los aspectos fisiológicos de ésta desde el nacimiento. Especialmente, son sus funciones sobre la regulación inmunológica y el mantenimiento de la integridad intestinal, las que permiten que el organismo mantenga su correcta homeostasis.

Por otra parte, el vínculo existente entre el estrés y el intestino a través del eje microbiota-intestino-cerebro, permite conocer el impacto de los mecanismos biológicos de respuesta a este factor sobre la actividad y composición de la microbiota intestinal y al mismo tiempo, las repercusiones que esto puede generar sobre el bienestar físico y emocional del individuo.

Por todo ello, se plantean una serie de estrategias que pueden ser llevadas a cabo desde enfermería, para intentar promover una salud intestinal adecuada y revertir los efectos negativos del estrés en ella, previniendo así de las posibles complicaciones asociadas a su alteración. Se está demostrando que una alimentación equilibrada, la suplementación con probióticos y prebióticos o la práctica de ejercicio físico a una intensidad y frecuencia moderadas, pueden ser herramientas a favor de alcanzar estos objetivos.

En definitiva, hay que dar visibilidad al impacto del estrés en la sociedad de hoy en día, no solo por las repercusiones a las que puede dar lugar a nivel de salud (afectación de la microbiota y generación de problemas intestinales o trastornos mentales relacionados), sino también por las otras esferas a las que también afecta (esferas social y económica). Esto puede servir a su vez como empuje para seguir avanzando en este campo, buscando estrategias que fomenten tanto la salud física como mental en la comunidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Geneva: OMS; 2023. Estrés; [citado 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/stress>
2. Cinfa. VII Estudio CinfaSalud: “Percepción y hábitos de la población española en torno al estrés” [Internet]. 2017. [citado 2 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://cdn-cinfasalud.cinfa.com/wp-content/uploads/2019/03/Dossier-Estudio-CinfaSalud-Estres.pdf>
3. American Psychological Association [Internet]. Apa.org: 2010. Los distintos tipos de estrés; [citado 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.apa.org/topics/stress/tipos>
4. Peñafiel MBP, Pinos KMN. Eje intestino-cerebro y su impacto en el estrés. RECIAMUC [Internet]. 12 de junio de 2023 [citado 2 de mayo de 2024];7(2):576-84. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1144/1814>
5. Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P. The Microbiome-Gut-Brain Axis and Resilience to Developing Anxiety or Depression under Stress. Microorganisms [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 2 de mayo de 2024];9(4). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.unican.idm.oclc.org/33807290/>
6. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. Neurotherapeutics [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 2 de mayo de 2024];15(1):5-22. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1007/s13311-017-0600-5>
7. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 30 de agosto de 2020 [citado 2 de mayo de 2024];102. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.unican.idm.oclc.org/32335265/>
8. Wilson M. The Human Microbiota in Health and Disease: An Ecological and Community-based Approach. The Human Microbiota in Health and Disease [Internet]. 3 de septiembre de 2018 [citado 2 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www-taylorfrancis-com.unican.idm.oclc.org/books/mono/10.1201/9781351068369/human-microbiota-health-disease-mike-wilson>
9. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C, Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2018 [citado 2 de mayo de 2024];110(1):51-6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 2 de mayo de 2024];8(1):1-22. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

11. Thriene K, Michels KB. Human Gut Microbiota Plasticity throughout the Life Course. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 13 de enero de 2023 [citado 2 de mayo de 2024];20(2). Disponible en: <https://doiorg.unican.idm.oclc.org/10.3390/ijerph20021463>
12. Rojo D, Méndez-García C, Raczowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev.* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 2 de mayo de 2024];41(4):453-478. Disponible en: <https://doiorg.unican.idm.oclc.org/10.1093/femsre/fuw046>
13. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol* [Internet]. 12 de Junio de 2020 [citado 2 de mayo de 2024];2020:8045646. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1155%2F2020%2F8045646>
14. Requena T, Velasco M. The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 2 de mayo de 2024];221(4):233-40. Disponible en: <https://doiorg.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.rceng.2019.07.018>
15. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 2 de mayo de 2024];65(3):695-705. Disponible en: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s10620-020-06118-4>
16. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 26 de septiembre de 2022 [citado 2 de mayo de 2024];13. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/36225386/>
17. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 2 de mayo de 2024];27(12):997-1010. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/31474424/>
18. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* [Internet] diciembre de 2017 [citado 2 de mayo de 2024];81(4). Disponible en: <https://doiorg.unican.idm.oclc.org/10.1128/mmmbr.00036-17>
19. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* [Internet]. 1 de febrero de 2015 [citado 2 de mayo de 2024];21(2):109-17. Disponible en: <http://www.cell.com.unican.idm.oclc.org/article/S1471491414002160/fulltext>
20. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni DG. When a Neonate Is Born, So Is a Microbiota. *Life* [Internet]. 16 de febrero de 2021 [citado 2 de mayo de 2024];11(2):148. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/148/htm>
21. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 2 de mayo de 2024];474(11):1823-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

22. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* [Internet]. 19 de agosto de 2016 [citado 2 de mayo de 2024];14(8). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/27541692/>
23. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ* [Internet]. 2017 [citado 2 de mayo de 2024];32(4):300-13. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/29129876/>
24. Groussin M, Mazel F, Alm EJ. Co-evolution and Co-speciation of Host-Gut Bacteria Systems. *Cell Host Microbe* [Internet]. 8 de julio de 2020 [citado 2 de mayo de 2024];28(1):12-22. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/32645351/>
25. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* [Internet]. 7 de agosto de 2015 [citado 2 de mayo de 2024];21(29):8836-47. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/26269668/>
26. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* [Internet]. 27 de abril de 2017 [citado 2 de mayo de 2024];4(1). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/28465831/>
27. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 2 de mayo de 2024];44(7):519-35. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
28. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 2 de mayo de 2024];13(6):17. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/26770121/>
29. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 2 de mayo de 2024];7(1). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/30634578/>
30. Duque MG, Fccm MD, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 2 de mayo de 2024];20(2):74-82. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/680>
31. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition* 2017 57:1 [Internet]. 9 de abril de 2017 [citado 3 de mayo de 2024];57(1):1-24. Disponible en: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s00394-017-1445-8>
32. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 15 de febrero de 2019 [citado 3 de mayo de 2024];76(3):473-93. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/30317530/>

33. Bander Z Al, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health and Preventive Medicine* [Internet]. 19 de octubre de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];17(20):7618. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/20/7618/htm>
34. Belkaid Y, Hand TW. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* [Internet]. 27 de marzo de 2014 [citado 2 de mayo de 2024];157(1):121-41. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
35. Sekirov I, Russell SL, Caetano M, Antunes L, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* [Internet]. julio de 2010 [citado 3 de mayo de 2024];90(3):859-904. Disponible en: <https://journals-physiology-org.unican.idm.oclc.org/doi/10.1152/physrev.00045.2009>
36. Karl PJ, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, et al. Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Front Microbiol* [Internet]. 11 de septiembre de 2018 [citado 3 de mayo de 2024];9(SEP):372026. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.3389/fmicb.2018.02013>
37. Cryan JF, O'riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* [Internet]. 2019 [citado 3 de mayo de 2024];99(4):1877-2013. Disponible en: <https://journals-physiology-org.unican.idm.oclc.org/doi/10.1152/physrev.00018.2018>
38. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 3 de mayo de 2024];160(5):1486. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
39. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 3 de mayo de 2024]; 182:44-56. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/35151796/>
40. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 2 de mayo de 2024];6(2):133-48. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
41. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo de 2024];133(7):826-33. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/32132364/>
42. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, et al. The Contribution of Gut Microbiota–Brain Axis in the Development of Brain Disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 23 de marzo de 2021 [citado 2 de mayo de 2024];15. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.3389/fnins.2021.616883>
43. Cathomas F, Murrough JW, Nestler EJ, Han MH, Russo SJ. Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de septiembre de 2019 [citado 3 de mayo de 2024];86(6):410-20. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/31178098/>

44. Kemeny ME. The Psychobiology of Stress. Curr Dir Psychol Sci [Internet]. 1 de agosto de 2003 [citado 3 de mayo de 2024];12(4):124-9. Disponible en: <https://journals-sagepub-com.unican.idm.oclc.org/doi/full/10.1111/1467-8721.01246>
45. Lowrance SA, Ionadi A, McKay E, Douglas X, Johnson JD. Sympathetic nervous system contributes to enhanced corticosterone levels following chronic stress. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 2 de mayo de 2024];68:163-70. Disponible en: <https://doiorg.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.027>
46. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. CNS Neurosci Ther [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 2 de mayo de 2024];22(2):102-17. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/26662472/>
47. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. J Clin Invest [Internet]. 17 de febrero de 2015 [citado 2 de mayo de 2024];125(3):926-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
48. Varanoske AN, McClung HL, Sepowitz JJ, Halagarda CJ, Farina EK, Berryman CE, et al. Stress and the gut-brain axis: Cognitive performance, mood state, and biomarkers of blood-brain barrier and intestinal permeability following severe physical and psychological stress. Brain Behav Immun [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 2 de mayo de 2024];101:383-93. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.bbi.2022.02.002>
49. Welton MO, Mastorakis NE. Stress-induced blood brain barrier disruption: Molecular mechanisms and signaling pathways. Pharmacol Res [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];157. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/32275963/>
50. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. Neurobiol Stress [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 3 de mayo de 2024]; 7:124-36. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/29276734/>
51. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 24 de noviembre de 2016 [citado 3 de mayo de 2024];13(1). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/27924137/>
52. Lee JE, Walton D, O'Connor CP, Wammes M, Burton JP, Osuch EA. Drugs, Guts, Brains, but Not Rock and Roll: The Need to Consider the Role of Gut Microbiota in Contemporary Mental Health and Wellness of Emerging Adults. Int J Mol Sci [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 3 de mayo de 2024];23(12). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/35743087/>
53. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. Clin Nutr Exp [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 2 de mayo de 2024];6:25-38. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.clnex.2016.01.003>

54. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];287(5):833-55. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/31955527/>
55. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];134. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/31628992/>
56. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 3 de mayo de 2024];65(11). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/26416813/>
57. Barber TM, Valsamakis G, Mastorakos G, Hanson P, Kyrou I, Randeva HS, et al. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 3 de mayo de 2024];22(7). Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/33800707/>
58. Spanish | World Gastroenterology Organisation [Internet]. 2023. Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Probióticos y prebióticos. [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
59. ISAPP - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics [Internet]. USA. [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://isappscience.org/>
60. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* [Internet]. noviembre de 2010 [citado 3 de mayo de 2024];170(4):1179-88. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/20696216/>
61. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1 de noviembre de 2012 [citado 3 de mayo de 2024];37(11):1885-95. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024>
62. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 14 de marzo de 2011 [citado 3 de mayo de 2024];105(5):755-64. Disponible en: <https://www-cambridge-org.unican.idm.oclc.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/assessment-of-psychotropic-like-properties-of-a-probiotic-formulation-lactobacillus-helveticus-r0052-and-bifidobacterium-longum-r0175-in-rats-and-human-subjects/2BD9977C6DB7EA40FC9FFA1933C024EA>
63. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1 de octubre de

- 2017 [citado 3 de mayo de 2024];82(7):472-87. Disponible en: <https://doiorg.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.biopsycho.2016.12.031>
64. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PWJ. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 3 de mayo de 2024];232(10):1793-801. Disponible en: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s00213-014-3810-0>
 65. Li G, Wang G, Shi J, Xie X, Fei N, Chen L, et al. trans-Resveratrol ameliorates anxiety-like behaviors and fear memory deficits in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neuropharmacology* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 3 de mayo de 2024];133:181-8. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.035>
 66. Pérez MÁ, Terreros G, Dagnino-Subiabre A. Long-term ω -3 fatty acid supplementation induces anti-stress effects and improves learning in rats. *Behavioral and Brain Functions* [Internet]. 14 de junio de 2013 [citado 3 de mayo de 2024];9(1):1-12. Disponible en: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1186/1744-9081-9-25>
 67. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes* [Internet]. 3 de septiembre de 2019 [citado 3 de mayo de 2024];10(5):555-68. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/30704343/>
 68. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of aerobic exercise-A review. *Front Psychol* [Internet]. 7 de enero de 2016 [citado 3 de mayo de 2024];6(JAN):167146. Disponible en: <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.3389/fpsyg.2015.01890>
 69. American Psychological Association [Internet]. Apa.org: 2014. Encuesta de la Asociación Americana de Psicología demuestra que el estrés en los adolescentes es similar al de los adultos; [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.apa.org/news/press/releases/2014/02/estres-adolescentes>
 70. Inclusión social, mercado de trabajo y salud laboral: perspectivas sobre el estrés laboral en los jóvenes españoles | Injuve, Instituto de la Juventud. [Internet]. Marzo de 2006 [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.injuve.es/observatorio/salud-y-sexualidad/inclusion-social-mercado-de-trabajo-y-salud-laboral-perspectivas-sobre-el-estres-laboral-en-los-jovenes-espanoles>
 71. Ali Ahmed S, Çerkez Y. The Impact of Anxiety, Depression, and Stress on Emotional Stability among the University Students from the View of Educational Aspects. *Journal of Educational Psychology - Propósitos y Representaciones* [Internet]. 27 de octubre de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];8(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20511/pyr2020.v8n3.520>
 72. Francisco Martínez-Losa J, Arjona JS. Impacto socio-económico del estrés laboral y de los riesgos psicosociales [Internet]. Octubre de 2014. [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://documentacion.fundacionmapfre.org/documentacion/es/media/group/1082181.do>

73. American Psychological Association [Internet]. Apa.org.: 2010. El estrés es un problema de salud serio en los Estados Unidos; [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.apa.org/topics/stress/estres-problema>
74. Estrés Emocional y Estrés Laboral. Tratamiento del estrés | Área Humana [Internet]. [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.areahumana.es/estres-emocional/>
75. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [Internet] INSST. Estrés laboral; [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.insst.es/materias/riesgos/riesgos-psicosociales/estres-laboral>
76. El estrés y desempeño laboral de los colaboradores de una red de salud. REVISTA EUGENIO ESPEJO [Internet]. 16 de julio de 2020 [citado 3 de mayo de 2024];14(2):11-8. Disponible en: <https://doi.org/10.37135/ee.04.09.03>
77. Ruiz-Rodríguez P, Cano-Vindel A, Navarro RM, Medrano L, Moriana JA, Aguado CB, et al. Impacto económico y carga de los trastornos mentales comunes en España: una revisión sistemática y crítica. Ansiedad y Estrés [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 3 de mayo de 2024];23(2):118-23. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-ansiedad-estres-242-articulo-impacto-economico-carga-trastornos-mentales-S1134793717300635>
78. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. WHO. [Internet]. 2017 [citado 3 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>