



6. Microbiota, cerebro y emociones

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

6.1. Microbiota y estrés	¡Error! Marcador no definido.
Introducción.....	i
Error! Marcador no definido.	
Eje HHA	4
Sistema nervioso Simpático.....	6
Alteraciones epigenéticas inducidas por el estrés.....	7
Efectos del estrés crónico sobre el SNC.....	8
Integridad de la barrera intestinal y barrera hematoencefálica.....	9
Efecto del estrés sobre la microbiota intestinal.....	10
Mecanismos	10
Estrés psicológico	11
Otros tipos de estrés	12
6.2. Microbiota y Depresión.....	13
Introducción.....	13
Como el estrés produce depresión: hiperactivación del eje HHA	14
¿Qué activa la respuesta al estrés psicológico?.....	15
Consecuencias físicas	18
Papel de la serotonina.....	20
Papel de la microbiota en la depresión.....	21

6.1. Microbiota y estrés

Introducción

El estrés puede definirse como una alteración de la homeostasis debida a estímulos ambientales, físicos o psicológicos (es decir, estresores) que provoca respuestas fisiológicas y conductuales adaptativas para restablecer la homeostasis (es decir, la respuesta al estrés).

El estrés forma parte de la vida diaria en mayor o menor medida. Sin embargo, para algunas personas es un elemento con el que tienen que lidiar continuamente. Por ejemplo, el personal militar está expuesto a factores de estrés únicos, a menudo extremos. Estos factores de estrés son tanto psicológicos (miedo, ansiedad, exigencias cognitivas), ambientales (condiciones climáticas extremas, gran altitud, ruido, agentes patógenos, tóxicos y contaminantes) y físicos (ejercicio extenuante y alto gasto energético, desnutrición, privación del sueño), y se han asociado con disminuciones de salud interrelacionadas, como lesiones musculo-esqueléticas, insuficiencias nutricionales, alteraciones endocrinas, inflamación, inmunosupresión, enfermedad e infección, así como deterioro cognitivo y psicológico. Aunque estas alteraciones suelen ser transitorias y pueden generar resiliencia para combatir el estrés, también pueden comprometer el rendimiento, aumentar el desgaste y contribuir al desarrollo de secuelas de salud crónicas en algunos individuos.

De hecho, el estrés es una de las principales causas de depresión y ansiedad aunque también está asociado a diferentes enfermedades como el síndrome del colon irritable, colitis ulcerosa, alteraciones de la piel como la psoriasis o los eccemas, cáncer, asma, ulcera de estómago o enfermedades cardíacas.

El estrés se produce en diferentes situaciones como en el plano laboral, o bien estrés por causas emocionales como un divorcio o la pérdida de un ser querido, el estrés producido por maltrato físico o psicológico, por abusos o el estrés social producido por bullying.



La respuesta del organismo frente a una situación de estrés siempre es la misma: “huye o lucha” que proviene del inglés “flight or fight”. En esta respuesta se activa el eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándula adrenal (HHA) y se liberan una serie de moléculas de forma instantánea que nos permiten responder de forma rápida para resolver la situación de estrés. Por ejemplo, si estamos en la selva y aparece un león seguramente salgamos corriendo y seamos capaces de correr más rápido y durante más tiempo que en una situación normal en la que salimos a hacer “running”. ¿Por qué? Porque se activa el HHA y se ponen en marcha una serie de mecanismos como la liberación de cortisol y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) con la consecuente activación del sistema nervioso simpático (SNS) que nos permite responder de forma rápida y altamente eficaz. Es un mecanismo que se ha conservado a lo largo de la evolución puesto que nos ha ayudado a sobrevivir desde que el hombre es hombre. Es una respuesta que está diseñada para ser aguda, es decir, responder y volver al estado basal.

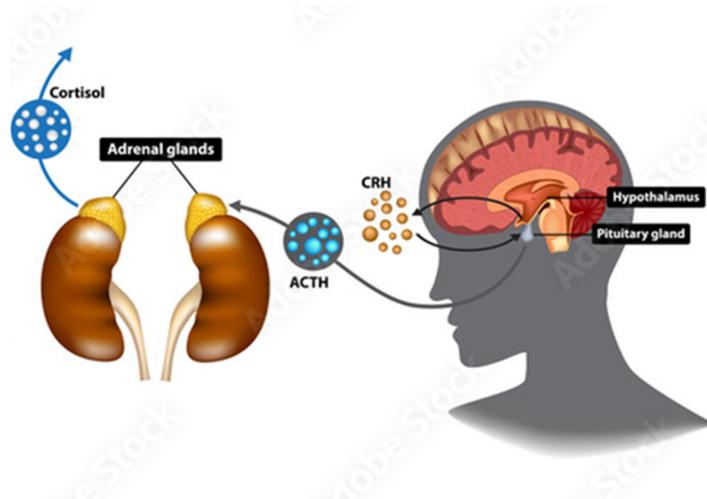
Sin embargo, no es lo mismo estar expuesto a un estrés agudo que a un estrés crónico. El estrés agudo es aquel que se produce de forma puntual por ejemplo, en un atraco, una pelea o siendo víctima de un abuso sexual. El estrés crónico es aquel que se produce de forma repetida a lo largo del tiempo y que puede durar semanas, meses, incluso años, por ejemplo, estrés social por bullying o por violencia de género. En una situación de estrés agudo se produce la activación del eje HHA, se

responde a la situación que genera conflicto y se vuelve a un estado basal. Mientras que en una situación de estrés crónico el eje HHA siempre está activado, nunca vuelve al estado basal lo que produce una desregulación del eje HHA con graves consecuencias tanto físicas como mentales.

En este tema vamos a ver cómo funciona el eje HHA, como responde el organismo a situaciones de estrés y el efecto que tiene sobre la microbiota intestinal.

Eje HHA

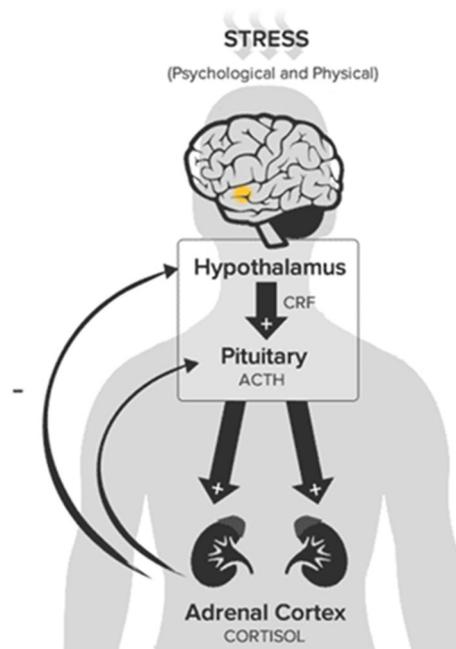
La función principal del eje HHA es mantener el equilibrio y regular diferentes hormonas hipofisarias. Estas hormonas se encargan de coordinar funciones del organismo tan dispares como el crecimiento somático (desarrollo del esqueleto y estimulación de síntesis proteica), maduración de las gónadas, liberación de hormonas tiroideas, la lactancia, agua liberada por el riñón y la respuesta al estrés.



Cuando percibimos una situación de estrés psicológico o bien somático (como hambre o inflamación) se activa el eje HHA. Como ya se explicó en el tema de las vías de señalización del eje intestino-cerebro, el eje HHA está formado por diferentes estructuras, esencialmente el hipotálamo situado en el cerebro, la hipófisis o glándula pituitaria también situada en el SNC y por último la glándula adrenal situada encima de los riñones. El hipotálamo y la hipófisis están conectados por dos vías, una nerviosa y otra venosa.

Cuando percibimos estrés el hipotálamo libera la hormona CRH (hormona liberadora de corticotropina) que en la hipófisis induce la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotropa hipofisaria) que viaja hasta la glándula adrenal

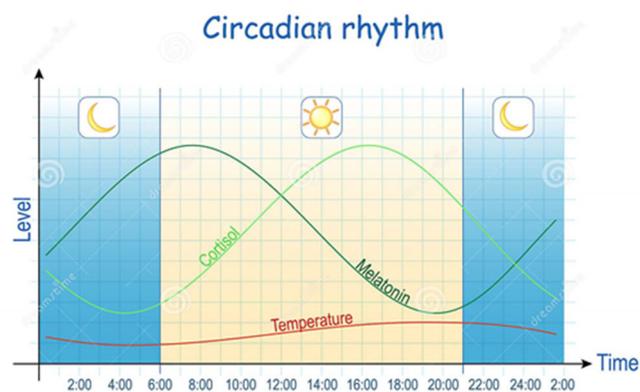
donde la corteza de la glándula libera cortisol al torrente sanguíneo, mientras que la médula de la glándula libera adrenalina y noradrenalina por estimulación de las vías simpáticas y estimulación local del cortisol. El cortisol es un glucocorticoide capaz de alterar la función de diferentes tejidos con el fin de almacenar o movilizar energía para responder a las demandas de la situación de estrés.



Entre los muchos procesos que se ven afectados por el cortisol están el metabolismo de la glucosa y la grasa, el metabolismo óseo, la capacidad de respuesta cardiovascular y la función inmunitaria. Los glucocorticoides también modifican las funciones cerebrales al unirse a dos receptores nucleares que también funcionan como factores transcripcionales: el receptor de mineralocorticoides de alta afinidad (MR) distribuido por todo el cerebro incluyendo el septum y el hipocampo (en todas las subregiones) y el receptor de glucocorticoides de baja afinidad (GR) también distribuido por todo el cerebro incluyendo hipotálamo e hipocampo (excepto CA3). Los receptores MR de alta afinidad responden a concentraciones bajas de cortisol (0.5 nM) mientras que los receptores GR de baja afinidad responden a concentraciones altas (5 nM) participando en procesos como los ritmos circadianos o situaciones de estrés.

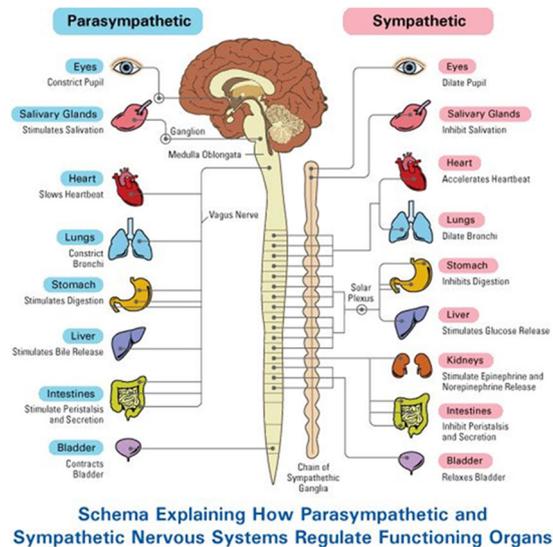
La liberación de cortisol produce un feed-back negativo reduciendo la liberación de ACTH por parte de la hipófisis y de la CRH al unirse a los receptores GR que se encuentran en el hipotálamo y el hipocampo. La liberación de CRH por el hipotálamo está bajo la influencia del estrés a través de los niveles de cortisol en la

sangre y también depende del ciclo de los ritmos circadianos o sueño-vigilia. En los individuos sanos, el cortisol aumenta rápidamente después de despertarse, alcanzando un pico en 30-40 minutos. Posteriormente, disminuye gradualmente a lo largo del día, aumentando de nuevo al anochecer. Los niveles de cortisol descienden entonces al amanecer, alcanzando el mínimo a medianoche.



Sistema nervioso Simpático

El sistema nervioso simpático (SNS) forma parte del sistema nervioso autónomo o vegetativo que es la parte del sistema nervioso periférico que controla las funciones involuntarias de las vísceras como la frecuencia cardíaca o la motilidad intestinal. Los principales neurotransmisores relacionados con el SNS son la adrenalina y la noradrenalina (catecolaminas) que participan en la respuesta al estrés de "huida o lucha". EL SNS prepara el organismo para resolver rápidamente una situación que percibe como peligrosa. En esta respuesta coordinada se produce una dilatación de la pupila, reduciendo secreciones de glándulas lacrimales y salivares, aumentando la frecuencia cardíaca, dilatando los bronquios, inhibe la digestión, estimula la producción de glucosa en el hígado, etc.



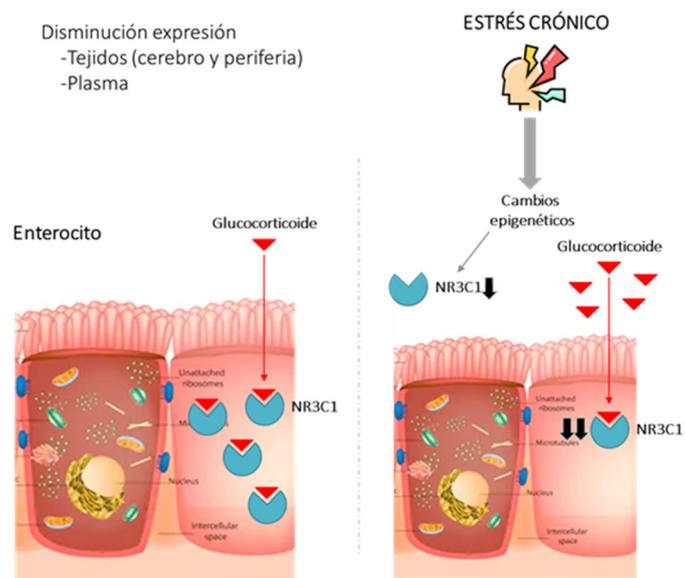
Alteraciones epigenéticas inducidas por el estrés

El estrés social crónico (ESC) está fuertemente relacionado con el desarrollo de trastornos emocionales como la depresión. Modelos animales de ESC presentan un aumento del comportamiento ansiogénico y depresivo asociados a un incremento de la neuroinflamación, modulaciones de la neurogénesis en el hipocampo y déficit cognitivo.

El ESC produce una disminución de los receptores para glucocorticoides (GCs) NR3C1 esenciales en la respuesta al estrés, especialmente en personas que lo sufrieron en etapas tempranas. Esta reducción produce una desregulación persistente del eje HHA con niveles altos y mantenidos de cortisol (o corticosterona en roedores) en respuesta al estrés. Este efecto se debe en parte a alteraciones epigenéticas que se producen en el gen NR3C1 que codifica para los receptores de GCs. Concretamente se produce una hipermetilación en la región del promotor del DNA en los sitios de citosina-guanina dinucleótido (CpG) en la región de unión del “transcription factor nerve growth factor-induced protein A” (NGFI-A). Esta hipermetilación está asociada a una disminución de la expresión del RNAm y de la expresión de receptores de GCs en cerebro, tejidos periféricos y sangre. Estas marcas epigenéticas pueden mantenerse estables a lo largo de los años, incluso de toda una vida tanto en ratas como en humanos, y se corresponden con un fenotipo más vulnerable al estrés. Por lo tanto, las personas que sufrieron ESC, sobretodo en

etapas tempranas, pueden ser durante toda su vida más vulnerables al estrés y por la tanto más susceptibles a desarrollar trastornos psiquiátricos como la depresión.

Modelos animales de estrés crónico han mostrado una disminución del receptor NR3C1 en el colon acompañado de una disminución de la proteína de la zona de oclusión (proteína de uniones estrechas) Claudina 1 (CLDN1) en el epitelio intestinal del colon esencial para mantener la integridad de la barrera intestinal. La pérdida de la integridad de esta barrera se conoce en inglés como “leaky gut”. Permite el paso de toxinas, bacterias y otras moléculas al torrente circulatorio activando el sistema inmunitario y produciendo una inflamación persistente. El “leaky gut” y la consecuente translocación de bacterias Gram negativas se ha detectado en el Trastorno Depresivo Mayor y también se ha asociado a alteraciones en la microbiota intestinal.



Integridad de la barrera intestinal y barrera hematoencefálica

La integridad de la barrera intestinal y de la barrera hematoencefálica (BHE) es necesaria para proteger al organismo de la estimulación externa y de la alteración del entorno interno. La exposición repetida al estrés social puede alterar la diversidad y la composición de la microbiota intestinal, acompañada de cambios en los metabolitos microbianos, las citocinas, las quimiocinas y monoaminas, que

regulan el comportamiento mediante la estimulación de los sistemas nerviosos periférico y central. Cuando estas dos barreras esenciales están dañadas, los AGCC, el LPS y la IL-6 pueden atravesar el epitelio intestinal y aumentar sus concentraciones circulatorias. Posteriormente, estos productos son transportados a través de la BHE defectuosa y entran en el cerebro a través de un mecanismo de transporte saturado, dando lugar a alteraciones en las emociones.

Por tanto el estrés repetido produce alteraciones de ambas barreras tanto la intestinal como la BHE provocando alteraciones físicas y emocionales.

Efectos del estrés crónico sobre el SNC

Diferentes estudios han descrito que la continua activación del eje HHA produce efectos deletéreos sobre el SNC. Entre los efectos descritos se encuentran efectos dañinos en el hipocampo inhibiendo la neurogénesis adulta, reduciendo la capacidad de las neuronas de sobrevivir a “agresiones” (aumentando la neurotoxicidad de la hipoxia/isquemia, venenos metabólicos, hipoglucemia y generadores de radicales libres de oxígeno).

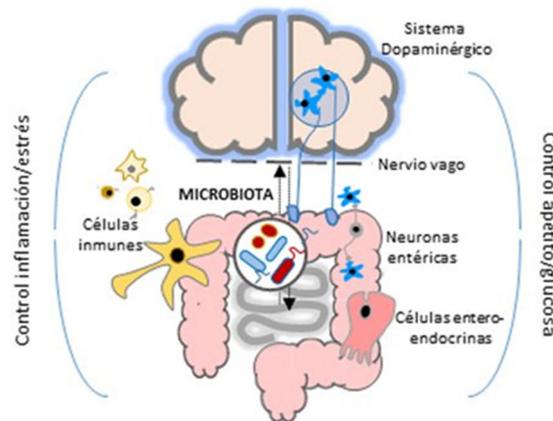
Por otro lado también se han observado alteraciones moleculares en diferentes áreas del sistema límbico con el área ventral tegmental, el Nucleus accumbens o el área prefrontal. Además, ya se ha mencionado que se producen alteraciones epigenéticas, concretamente una disminución de la expresión de los GR NR3C1 lo que confiere una mayor susceptibilidad al estrés. Parte de estas alteraciones en el SNC están relacionadas con el desarrollo posterior (incluso años después) de depresión como se explicará en el siguiente punto.

Efecto del estrés crónico sobre la microbiota intestinal

Mecanismos

Se sabe que el estrés modifica la estructura y actividad de la microbiota intestinal. En concreto, las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y otras hormonas neuroendocrinas modulan directamente el crecimiento microbiano y son secretadas por las células intestinales del tracto gastrointestinal en respuesta al estrés. Además, los cambios inducidos por el estrés en la señalización a través del

nervio vago y el sistema nervioso entérico alteran la motilidad gastrointestinal y reducen la actividad digestiva, lo que probablemente repercute en la microbiota intestinal al modular el movimiento físico dentro del tracto gastrointestinal y alterar la disponibilidad del sustrato.



La sangre también se desvía del tracto gastrointestinal durante la respuesta al estrés, especialmente en respuesta al ejercicio intenso y al estrés térmico, lo que puede iniciar un ciclo de hipoperfusión, isquemia y reperfusión que altera la oxigenación de la mucosa gastrointestinal, y puede crear estrés oxidativo e inflamación. Estos efectos acaban por degradar la barrera física del intestino, aumentando así la permeabilidad del epitelio intestinal. Los cambios en la oxigenación y la actividad metabólica dentro del microambiente gastrointestinal pueden afectar a la microbiota.

Está demostrado que el estrés altera la función inmunitaria. El mayor conjunto de tejido linfóide del cuerpo, el tejido linfóide asociado al intestino (GALT), proporciona una barrera inmunológica dinámica en todo el tracto gastrointestinal. Los cambios en la actividad de las células inmunitarias, las células epiteliales y en la secreción de péptidos antimicrobianos y otros factores de secreción dentro de esta barrera inmunológica pueden alterar directamente la composición y la función de la microbiota intestinal.

Por último, los factores ambientales, como la dieta, los fármacos (por ejemplo, los antibióticos), los patógenos y los tóxicos y contaminantes ambientales, pueden estresar la microbiota intestinal tanto directa como indirectamente al modular la inflamación, el estrés oxidativo, la función inmunitaria y el entorno gastrointestinal. La composición de la dieta, en particular, es un factor importante que influye en la microbiota intestinal, debido a que la ingesta de nutrientes afecta directamente a

los tipos de nutrientes disponibles para los microbios intestinales, y a los muchos efectos que los diferentes nutrientes pueden inducir en el huésped.

Estrés psicológico

Entendemos el estrés psicológico aquel que tiene que ver con el miedo, ansiedad, presión en el trabajo también el derivado de situaciones de abuso físico y psíquico. El estrés psicológico está asociado a multitud de alteraciones gastrointestinales los mecanismos exactos a través de los cuales se producen estas alteraciones no están completamente definidos. Sin embargo, se sabe que esto se produce gracias a la comunicación bidireccional que se produce entre el intestino y el cerebro y en la que participan diferentes neurotransmisores, hormonas y otras moléculas de señalización así como las eferencias y aferencias del nervio vago, el sistema nervioso entérico y el eje HHA que induce inmunomodulación, inflamación y daño intestinal aumentando la permeabilidad intestinal.



Todavía no existen muchos estudios entorno al efecto que produce el estrés psicológico sobre la microbiota intestinal, sobre todo en humanos. Para estudiar las modificaciones de la microbiota intestinal se han empleado animales de experimentación a los que se les ha inducido estrés social y que desarrollan comportamiento depresivo y ansiogénico. En estos modelos animales se ha demostrado que se produce una disminución del género *Lactobacillus*. Esta observación es bastante consistente en todos los estudios. En otro estudio se observó una desaparición del género *Bifidobacterium*. En diferentes estudios animales se muestra además una reducción de la diversidad en la microbiota o disbiosis.

En humanos también se han realizado estudios en personas expuestas a estrés. En uno de estos estudios que se realizó en estudiantes durante su época de exámenes

se observó una disminución de las bacterias productoras de ácido láctico, entre las que se incluyen las del genero *Lactobacillus*.

Otros tipos de estrés

Alteración del ritmo circadiano/reducción horas de sueño

Los ritmos circadianos son los patrones rítmicos endógenos (24 h) que presentan la mayoría de los organismos, y son mediadores centrales del comportamiento y funcionamiento fisiológico. En estudios en humanos a los que se ha privado de sueño se observó una disminución de *Tenericutes* y un aumento del ratio Firmicutes: Bacteroidetes así como un aumento de *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*.

Exposición a altitud

En personas expuestas a altitudes altas durante un periodo de tiempo finito también se le ha observado cambios en la microbiota. Concretamente un aumento de *Gammaproteobacteria* y *Enterobacteriaceae*. Así como una disminución de *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Coriobacterium*, *Eggerthella lenta*.

Bibliografía:

1. Liu PZ, Nusslock R. How Stress Gets Under the Skin: Early Life Adversity and Glucocorticoid Receptor Epigenetic Regulation. *Curr Genomics*. 2018 Dec;19(8):653-664. doi: 10.2174/1389202919666171228164350. PMID: 30532645; PMCID: PMC6225447.
2. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*. 2013 Apr; 52:24-37. doi: 10.1016/j.nbd.2012.03.012. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22426398.
3. Geng S, Yang L, Cheng F, Zhang Z, Li J, Liu W, Li Y, Chen Y, Bao Y, Chen L, Fei Z, Li X, Hou J, Lin Y, Liu Z, Zhang S, Wang H, Zhang Q, Wang H, Wang X, Zhang J. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood-Brain Barriers. *Front Microbiol*. 2020 Jan 15; 10:3067. doi: 10.3389/fmicb.2019.03067. PMID: 32010111; PMCID: PMC6974438.
4. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, Soares JW. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2018 Sep 11;

9:2013. doi: 10.3389/fmicb.2018.02013. PMID: 30258412; PMCID: PMC6143810.

6.2. Microbiota y depresión

Introducción

Introducción

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que representa una de las mayores causas de discapacidad en todo el mundo. Los trastornos mentales suponen un coste anual mundial de 798 mil millones de euros de los cuales sólo los trastornos del estado de ánimo suponen 118 mil millones en gastos tanto directos como indirectos. Existen diferentes formas de depresión o fenotipos de depresión (p. Ej., Depresión típica caracterizada por una hiperactividad más fuerte del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HHA) y depresión atípica caracterizada por una mayor desregulación metabólica y un aumento del apetito/peso). Sin embargo, se conoce poco acerca de los mecanismos moleculares que subyacen a esta enfermedad.



Actualmente se sabe que la eficacia de las terapias es bastante limitada. Se estima que aproximadamente un tercio de las personas con depresión tratadas no responde a los tratamientos con antidepresivos dirigidos a regular las monoaminas (dopamina, serotonina, noradrenalina), por lo tanto, podríamos decir que la tasa de respuesta no es óptima. Esto sugiere que podría haber otro mecanismo

molecular a través del cual se produce la depresión. Una de las hipótesis que se está explorando en los últimos años es que se esté produciendo una alteración en el eje intestino-cerebro. En esta comunicación bidireccional participan diferentes vías de señalización concretamente las vías inmunoreguladoras, endocrinas, la vía del nervio vago y por supuesto, la microbiota intestinal. Además, en las últimas décadas gracias a técnicas metagenómicas en las que se puede secuenciar el microbioma intestinal, ha aumentado el interés por el papel de la microbiota intestinal en enfermedades mentales como la depresión.

En este tema vamos a revisar los mecanismos por los cuales el estrés es capaz de inducir depresión y como la microbiota podría tener un papel relevante en esta patología.

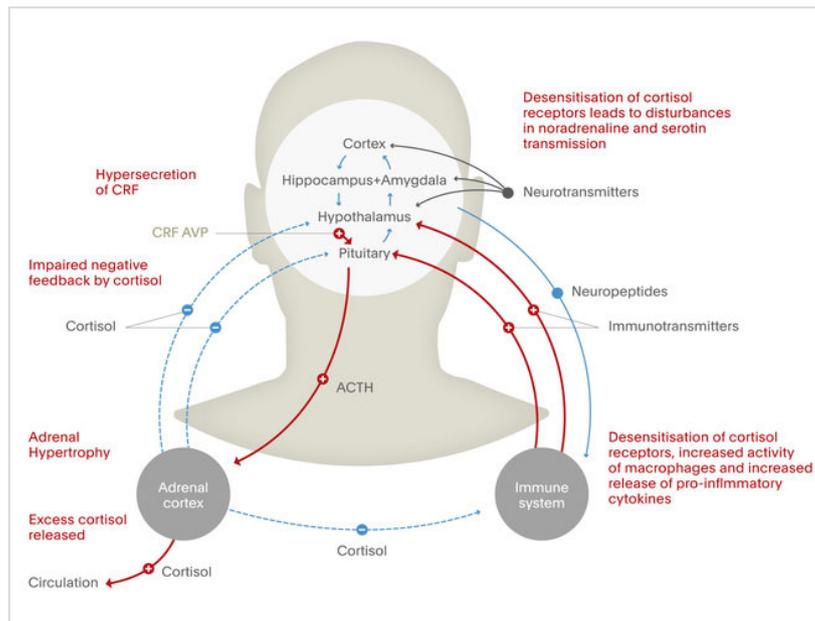
Como el estrés produce depresión: hiperactivación del eje HHA

Ya vimos cómo cuando el cerebro percibe peligro se produce una activación del eje HHA. En circunstancias normales si el eje HHA se activa se libera la hormona CRH por parte del hipotálamo junto con la Arginina-vasopresina que es un factor sinérgico en la activación de la liberación de la hormona ACTH por parte de las células de la hipófisis. La ACTH activa la liberación de cortisol por parte de la glándula adrenal. El cortisol ayuda al cerebro a pensar con claridad, envía energía a los músculos importantes y aumenta el ritmo cardíaco y la respiración. El cortisol es por tanto el efector final en la respuesta al estrés y viajará por el torrente circulatorio atravesando la barrera hematoencefálica hasta unirse a sus receptores en el hipotálamo y la hipófisis produciendo un feed-back negativo y reduciendo por tanto la liberación de CRH y ACTH. El cortisol también produce un feed-back negativo en el hipocampo y la corteza prefrontal para frenar la respuesta del eje HHA.

Los principales efectos del cortisol son aumentar los niveles de glucosa en sangre a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas e hidratos de carbono.

La regulación del feed-back negativo ocurre a través de los receptores de alta afinidad para mineralocorticoides (MR) y los de baja afinidad para glucocorticoides (GR). En condiciones basales (no estrés), el feed-back negativo del cortisol se produce a través de los MR. Mientras que en situaciones de estrés y altas concentraciones de cortisol en sangre, el feed-back negativo se produce a través de

los GR del hipotálamo, hipocampo, hipófisis y corteza prefrontal. El equilibrio entre los efectos mediados por estos dos receptores es crucial en la regulación del eje HHA



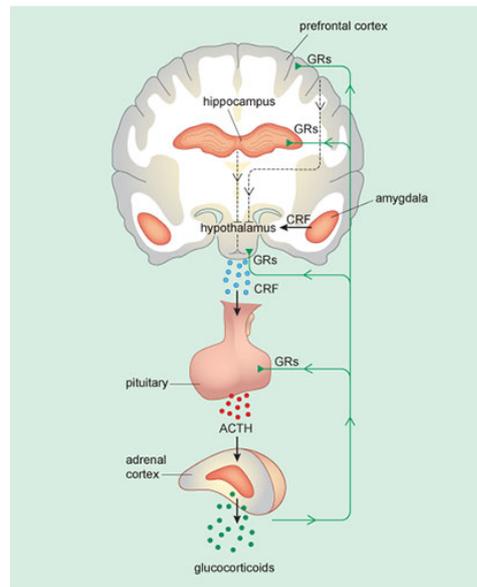
La respuesta al estrés, con la consiguiente activación del eje HPA, está diseñada para ser aguda o, al menos, de duración limitada. La naturaleza limitada de este proceso hace que los efectos catabólicos e inmunosupresores que lo acompañan sean temporalmente beneficiosos y no perjudiciales. Sin embargo, una activación crónica como la que se produce en condiciones de estrés crónico, puede dar lugar a un desequilibrio del eje HHA. Algunos individuos tienen más probabilidades de desarrollar un déficit en la regulación HHA que otros. Estas diferencias están relacionadas con su genotipo, así como con factores ambientales.

Por tanto, la depresión típica se produce como consecuencia de una hiperestimulación del eje HHA. Esta hiperestimulación tiene graves consecuencias tanto a nivel físico como mental.

¿Qué activa la respuesta al estrés psicológico?

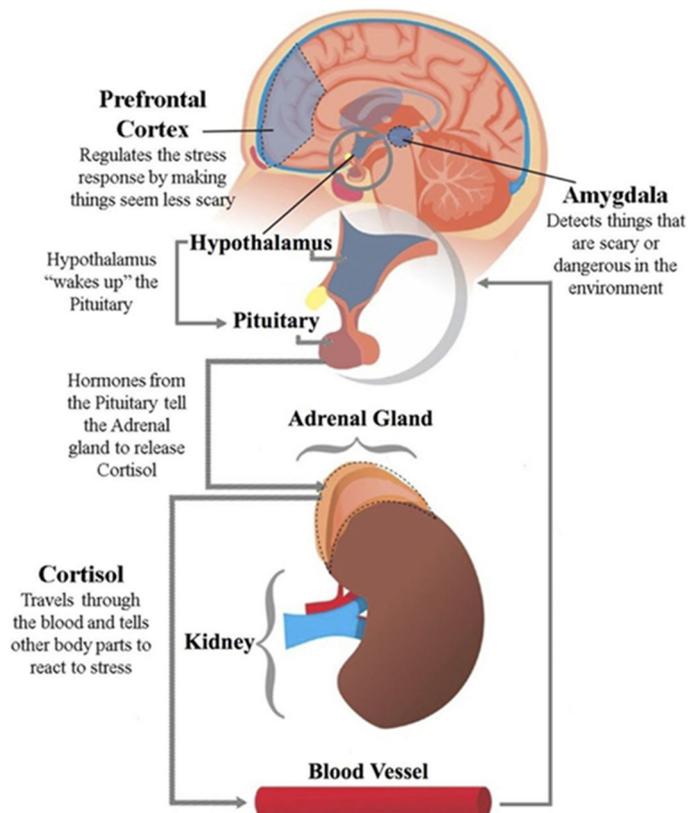
En este subpunto vamos a profundizar un poco más en los mecanismos relacionados con el estrés crónico psicológico y el desarrollo de la depresión. Para ello vamos a hablar de 3 estructuras que también tienen un papel relevante en la regulación del eje HHA: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal.

El hipocampo es una estructura cuya principal función es la de memorizar. Participa en el feed-back negativo del eje HHA inhibiendo la respuesta del eje y permitiéndonos volver al estado basal.



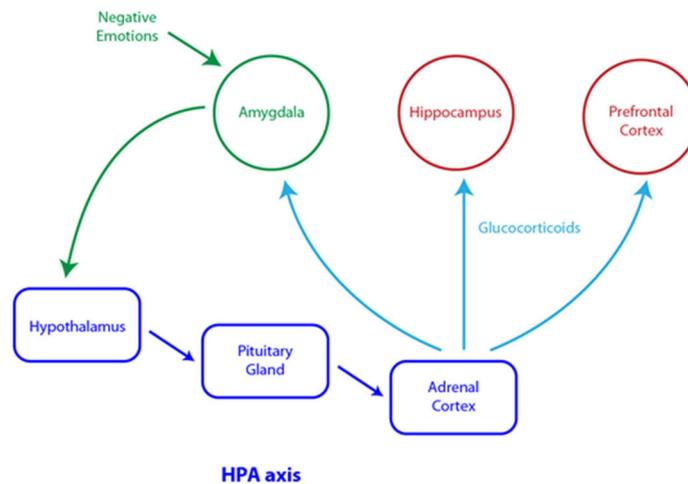
La amígdala es un área del cerebro que se encarga de procesar las emociones desde el amor, al odio, la ira o el miedo. Es la que percibe situaciones como peligrosas y por tanto es una estructura muy necesaria para la supervivencia del ser humano. Es la que primero se activa en una situación de estrés.

La corteza prefrontal es la que gobierna nuestro cerebro, podría decirse que es el centro de control. Esta área es capaz de racionalizar los impulsos del ser humano. Nos ayuda a controlar los pensamientos y acciones y a controlar nuestras respuestas emocionales al estrés. Por eso la amígdala y la corteza prefrontal tienen conexiones para poder regularse la una a la otra. La amígdala señala rápidamente una amenaza o estrés en el entorno, y el córtex prefrontal ayuda a la amígdala a ver los acontecimientos estresantes como algo menos aterrador. Es importante poder utilizar el cerebro para ayudar a frenar la producción de cortisol en el eje HHA. Este proceso nos ayuda a calmarnos durante una situación estresante normal al percibir la situación como algo que no pone en peligro nuestra vida.



En una situación de estrés psicológico lo que primero se activa es la amígdala. Las emociones negativas son captadas por la amígdala que produce una activación del hipotálamo. En este momento se activa la respuesta al estrés por parte del eje HHA en la que se libera el cortisol a la sangre. Tanto la amígdala como el hipocampo y la corteza prefrontal tienen una alta densidad de receptores para glucocorticoides lo que hace que sean regiones con una alta susceptibilidad para la unión del cortisol.

Cuando desaparece el factor estresante y los glucocorticoides en sangre ya no son necesarios, estos se unen a sus receptores en el hipocampo en un feed-back negativo y esta ocupación inhibe la respuesta del eje HHA. También se unen a la corteza prefrontal que inhibe la respuesta al estrés. Sin embargo, cuando los glucocorticoides se unen a la amígdala en vez de producir un feed-back negativo lo que produce es el aumento de la liberación de la hormona CRH en la amígdala lo que activaría de nuevo el eje HHA. Por consiguiente, los glucocorticoides circulantes producen efectos contrapuestos en hipocampo y en amígdala. Por lo tanto, el estrés crónico lo que haría es activar continuamente la amígdala, activando la liberación de glucocorticoides a la sangre que inhibiría la respuesta del eje HHA cuando estos se unieran al hipocampo y la corteza prefrontal mientras que activaría de nuevo la amígdala.



Consecuencias físicas

Una hiperactivación del eje HHA, caracterizada por un aumento de la secreción de CRH, una reducción de la retroalimentación negativa y un aumento del cortisol en sangre ha sido un hallazgo que se repite en las investigaciones acerca de la depresión mayor.

Los niveles altos de cortisol en sangre están relacionados con multitud de alteraciones físicas como, por ejemplo, aumento de peso, hipertensión, fatiga crónica, alteraciones del sueño, deterioro cognitivo, debilita el sistema inmune, disfunción sexual y bloquea la reproducción sexual, reduce la absorción de calcio y disminuye la densidad ósea, entre otras. Niveles altos y mantenidos de cortisol están muy relacionados con el desarrollo de cuadros de ansiedad y con la depresión.

Las principales alteraciones del eje HHA relacionadas con la depresión se pueden agrupar y son las siguientes:

1. Secreción basal de hormonas
 - Aumento de CRH en plasma y líquido cefalorraquídeo
 - Aumento del número de episodios en los que se secreta ACTH
 - Niveles elevados de cortisol en plasma
 - Elevación del cortisol libre en orina durante 24 horas

2. Estudios de imagen

- Reducción del volumen del hipocampo / cambios en la forma del hipocampo (las alteraciones en hipocampo se han relacionado con la disminución de la neurogénesis adulta)

- Agrandamiento de la glándula pituitaria

- Hipertrofia suprarrenal

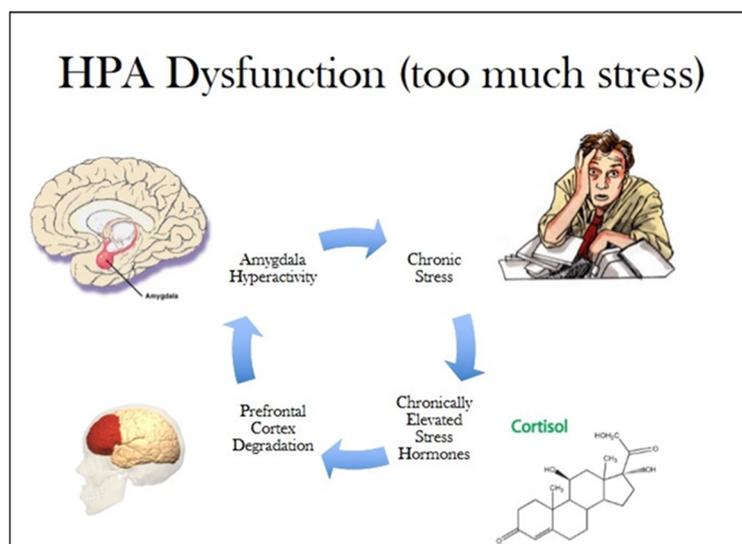
3. Descubrimientos postmortem (pacientes depresión)

- Niveles elevados de ARNm de CRH y aumento del número de neuronas que expresan CRH en el hipotálamo

- Disminución de los receptores hipofisarios de CRH

4. Test funcionales

La continua hiperactivación del eje HHA no solo deteriora el hipocampo como ya hemos explicado, sino que también altera la corteza prefrontal. Como ya se ha explicado la corteza prefrontal racionaliza las emocionales. A medida que pasa el tiempo y el deterioro de esta área es mayor la amígdala va perdiendo esta "regulación" por parte de la corteza por lo que las emociones cada vez se perciben de forma más intensa.



Estas alteraciones físicas van, como no, acompañadas de un cuadro de comportamiento depresivo. ¿Qué es lo que se observa? Los rasgos distintivos de la

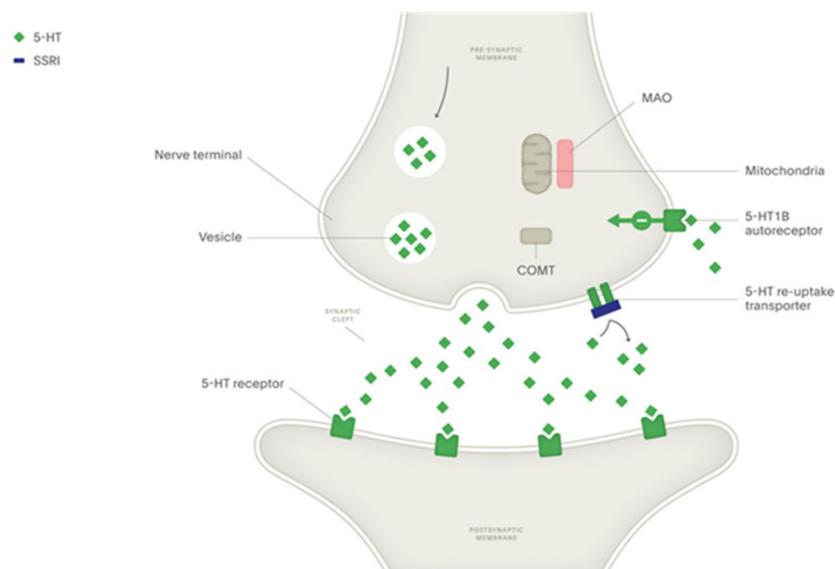
depresión son que los pacientes tienen una visión a menudo distorsionada de la realidad percibiéndola como mucho más negativa que cualquier otra persona (sesgo emocional negativo). Por otro lado tienen la incapacidad de sentir placer, es lo que se conoce como anhedonia. También se encuentra asociada cuadros de ansiedad.

Papel de la serotonina

El 90 % del total de la serotonina (5-HT) presente en el cuerpo humano, puede encontrarse en el tracto gastrointestinal y en las plaquetas de la sangre, el resto es sintetizado en neuronas del cerebro. La 5-HT es un neurotransmisor clave en la depresión, aunque la dopamina y la noradrenalina son otros neurotransmisores muy implicados.

Es un neuromodulador fundamental en el cerebro. Los procesos conductuales y neuropsicológicos modulados por la serotonina incluyen: el estado de ánimo, la percepción, la recompensa, la ira, la agresión, el apetito, la memoria, la sexualidad y la atención.

Inhibidores de la recaptación de serotonina



En la segunda mitad de los años 80 aparecieron los inhibidores de la recaptación de serotonina, son los antidepresivos más empleados, como la fluoxetina que como su nombre indican impiden la recaptación de serotonina manteniendo niveles altos de serotonina en la hendidura sináptica devolviendo sus concentraciones a un rango normal.

Su metabolismo está asociado en varios trastornos psiquiátricos y su concentración se ve reducida por el estrés. La síntesis de la serotonina se produce a partir del triptófano que es un aminoácido esencial y que por tanto debemos ingerir en la dieta. Una de las causas de depresión puede ser la falta de triptófano que puede producir cuadros de ansiedad, estrés e insomnio.

Fuentes de triptófano: abunda en los alimentos ricos en proteínas como el huevo, el amaranto, la leche, los cereales integrales, el chocolate, la avena, los dátiles, las semillas de sésamo, los garbanzos, las pipas de girasol, las pipas de calabaza, los cacahuetes, los plátanos, la calabaza, la espirulina, el queso cottage, las carnes rojas, el pescado, el pollo y las almendras, entre otros.

Otra razón por la que puede producirse un déficit de serotonina es porque en la ruta de síntesis haya falta de algunas de las enzimas como la triptófano hidroxilasa (TPH1 y 2) o triptófano descarboxilasa.

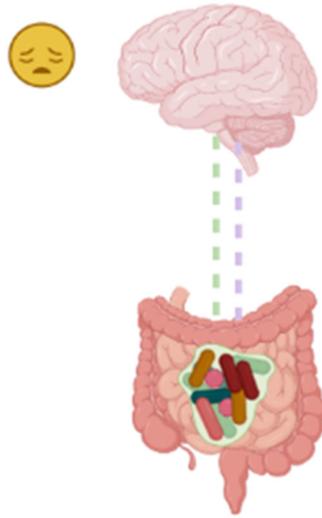
Papel de la microbiota en la depresión

La dieta se asocia a la inflamación, al estrés oxidativo y a la plasticidad y función cerebral que son factores fisiológicos potencialmente asociados a la depresión. Un estudio reciente concluye que los patrones dietéticos basados en frutas, verduras, cereales integrales, pescado, aceite de oliva y un bajo consumo de grasas y productos de origen animal están asociados a un menor riesgo de depresión. Mientras que una dieta tipo Western se asocia a un mayor riesgo de depresión.

La dieta es un factor que influye directamente modulando la microbiota intestinal. En base a esta información se han desarrollado multitud de estudios basados en modular la microbiota directamente con bacterias con efectos beneficiosos para la salud o probióticos. Algunos resultados han sido muy positivos, demostrando que existen diferentes bacterias con capacidades muy dispares desde aquellas que son capaces de modular el sistema inmune, inducir señales de saciedad, mejorar la respuesta al estrés o modificar el comportamiento ansiolítico y depresivo. Por lo tanto, la dieta influye en nuestra microbiota y nuestra microbiota es capaz de influir en nuestra salud mental.

La investigación epidemiológica en humanos ha revelado asociaciones entre alteraciones en la configuración de la microbiota intestinal (disbiosis) y trastornos psiquiátricos, como los desórdenes del estado de ánimo o afectivo y, entre estos, especialmente se encuentra la depresión. Se piensa que estas asociaciones entre disbiosis y depresión están determinadas en gran medida por factores psicosociales ambientales (trauma infantil, estrés laboral, falta de sueño) y el estilo de vida (dietas deficientes o poco saludables, vida sedentaria, medicación) así como por

otras características del individuo como su genoma, la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades.



Además existen numerosos estudios en los que se ha trasplantado microbiota de pacientes deprimidos a ratones o ratas sanos y estos han desarrollado un comportamiento depresivo y viceversa. Resultados que indican que la microbiota intestinal podría tener un papel relevante en la depresión. Como ya hemos explicado existen diferentes estudios que relacionan la microbiota con enfermedades mentales. En 2019 investigadores holandeses demostraron en un análisis metagenómico con una cohorte de 1054 personas que los pacientes con depresión mostraban una depleción de las especies *Coprococcus* y *Dialister*. También se indicó que la síntesis microbiana del metabolito de la dopamina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético, se correlaciona positivamente con la calidad de vida mental e indicó un papel potencial de la producción microbiana del ácido γ -amino butírico en la depresión. Estos resultados proporcionan evidencia a escala poblacional de los vínculos del microbioma con la salud mental

En un estudio de 2019 con 40 individuos observaron que aquellos que tenían una mayor diversidad en la microbiota mostraron un juicio sobre sí mismos más positivo y menor predisposición a desarrollar depresión.

En otro estudio en 2019 con 32 pacientes con trastorno bipolar y depresión demostraron que aquellos que tenían una mayor diversidad en la microbiota intestinal mostraron una menor metilación de un gen clave en el trastorno bipolar, por lo que se concluyó que la mayor diversidad mejoraba la sintomatología.

La disbiosis es por tanto una constante en los pacientes con depresión. Sobre todo en aquellos que sufren una depresión mayor. Por otro lado la depresión también está vinculada a la inflamación. La inflamación de bajo grado crónica en pacientes con depresión también es un signo claro y típico de esta patología. En muchas ocasiones esta inflamación está asociada a una pérdida de la integridad de la barrera intestinal o “leaky gut” originada por una disbiosis de la microbiota intestinal.

Bibliografía:

1. Tottenham N, Sheridan MA. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci.* 2010 Jan 8; 3:68. doi: 10.3389/neuro.09.068.2009. PMID: 20161700; PMCID: PMC2813726.
2. Filip Van Den Eede, Stephan J. Claes. Mechanisms of depression: role of the HPA axis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, Volume 1, Issue 4, 2004,* Pages 413-418,ISSN 1740-6765. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2004.11.021>.
3. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus.* 2020 Aug 23;12(8):e9966. doi: 10.7759/cureus.9966. PMID: 32983670; PMCID: PMC7510518.