



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Los Trastornos de Ansiedad y su Relación con el Eje
Microbioma-Intestino-Cerebro. Una Nueva Metañoia
Científica desde la Psicología

Autora:

Dña. Ana Belén Fernández Serrano

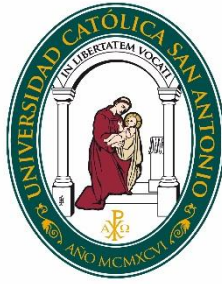
Directores:

Dr. D. Francisco José Moya y Faz

Dr. D. César Augusto Giner Alegría

Dr. D. Juan Carlos Fernández Rodríguez

Murcia, mayo de 2022



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco José Moya y Faz, el Dr. D. César Augusto Giner Alegría y el Dr. D. Juan Carlos Fernández Rodríguez, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Los Trastornos de Ansiedad y su Relación con el Eje Microbioma-Intestino-Cerebro. Una nueva Metanoia Científica desde la Psicología” realizada por Dña. Ana Belén Fernández Serrano en el Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, **autorizan su presentación a trámite de la tesis doctoral**, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a mayo de 2022.

Dr. D. Francisco José Moya y Faz

Dr. D. César Augusto Giner Alegría

Dr. D. Juan Carlos Fernández Rodríguez

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

AGRADECIMIENTOS

El gran filósofo Lao-Tse una vez mencionó que “el agradecimiento es la memoria del corazón” y lo cierto es que esta Tesis Doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo recibido por parte de mis tres directores. A ti, Cesar Augusto Giner Alegría, -por tu apoyo, gestión y compromiso- aparte de ser el hilo conductor que me llevó hasta Juan Carlos Fernández Rodríguez -cercano y presente en todo momento- quien afectuosamente aceptó la codirección en aquel enclave maravilloso de Asturias. A ti, Francisco José Moya y Faz, porque aún sin tener la necesidad aceptaste con amabilidad formar parte de este proyecto. Agradezco vuestra dirección durante todo el proceso de investigación. A todos, gracias de corazón.

A ti, Martín del Toro Mellado, Psicólogo Clínico y Coordinador del Centro de Salud Mental de Mula. Por confiar plenamente en este proyecto, apoyándome incondicionalmente. Por todas las increíbles experiencias vividas y por las que nos quedan por vivir. Por la dedicación y el amor a tu trabajo. Por tu gran generosidad. Gracias de corazón.

Al equipo de Salud Mental de Mula y Caravaca: Toñi, Mariela, María Jose y Judith. Por vuestra cercanía, ayuda y por haberme arropado como una más. A todas, gracias de corazón.

A ti, Jose Francisco Soriano Guilabert, gerente de Osmostar Soriano, S. L. por tu impecable profesionalidad y por tu apuesta laboral en recursos que promueven la salud. Gracias de corazón.

A mis padres, José y María Dolores, por su lealtad y cariño infinito. A mis hermanas, por su ayuda y apoyo incondicional. A mi Abu, por su complicidad y autenticidad. A mis suegros y cuñados por estar siempre ahí. Y, a mis amigas, en especial a Mari Carmen, Almudena e Inma, compañeras de profesión y de vida, por su comprensión y cercanía en los momentos difíciles. A todos, gracias de corazón.

A ti, Jose Francisco Alcolea Abenza, mi gran motor de vida. Gracias a ti la magia del AMOR existe. Eres mi luz, mi guía y mi todo. Mi AP y mi AV. Gracias desde el corazón y con el corazón.

Finalmente, doy las gracias a la vida, a las experiencias vividas, a las pequeñas y grandes oportunidades y a la energía de Dios que me envuelve en mi día a día. Doy gracias por ser y existir y por haber tenido la oportunidad de aportar mi pequeño granito de arena en el mundo de la Ciencia, con el que contribuir a crear un mundo mejor. Es de agradecer haber podido adentrarme en la comprensión de lo humano, y poder ofrecerme desde el área de conocimiento de la Psicología en favor de la salud física y emocional.

Desde la memoria de mi corazón...

Gracias a todos.

*"Nos convertimos en lo que pensamos.
Somos lo que pensamos. Todo lo que somos nace de
nuestros pensamientos. Con nuestros pensamientos
construimos el mundo"*

Siddhartha Gauthama (563-483 a. C.)

ÍNDICE

Índice

Índice de figuras.....	19
Índice de tablas.....	25
Índice de siglas y abreviaturas.....	29
Resumen.....	33
Abstract.....	37
1. INTRODUCCIÓN.....	43
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	49
2.1. Los trastornos de ansiedad.....	49
2.1.1. Neurobiología del miedo y la ansiedad: una comprensión <i>de arriba hacia abajo</i>	60
2.1.2. Etiología de los trastornos de ansiedad.....	68
2.1.3. Epidemiología y repercusiones socioeconómicas de los trastornos de ansiedad.....	70
2.1.4. Clasificación diagnóstica de los trastornos de ansiedad.....	73
2.1.4.1. Diagnóstico del trastorno de pánico.....	77
2.1.5. Sistema de respuesta de los trastornos de ansiedad.....	79
2.1.5.1. Funcionamiento cognitivo de los trastornos de ansiedad.....	80
2.1.6. Efectos de los psicofármacos en el sistema nervioso central.....	86
2.2. El Eje Microbioma-Intestino-Cerebro.....	89
2.2.1. La conexión intestino – cerebro: una comprensión <i>de abajo hacia arriba</i>	92
2.2.1.1. Sistema Nervioso Entérico.....	93
2.2.1.2. Neurotransmisores intestinales.....	98
2.2.1.3. Comunicación del eje intestino-cerebro.....	102
2.2.2. Microbiota intestinal.....	103

2.2.2.1. Estudios preclínicos: ratones libres de gérmenes	110
2.2.2.2. Psicobióticos.....	113
2.2.2.3. Estudios en humanos.....	116
2.3. Los Trastornos de Ansiedad: Factores Protectores y de Riesgo Asociados al Eje Microbioma-Intestino-Cerebro.....	119
2.3.1. Factores protectores y de riesgo en la infancia	119
2.3.1.1. Nacimiento	120
2.3.1.2. Alimentación.....	120
2.3.1.4. Antibióticos	121
2.3.1.5. El estrés en la infancia y adolescencia	122
2.3.2. Factores protectores y de riesgo en la adultez	125
2.3.2.1. El estrés en la vida adulta.....	125
2.3.2.2. Alimentación.....	126
2.3.2.3. Alcohol y tabaco	129
2.3.2.4. Ejercicio físico.....	130
2.3.2.5. Calidad del sueño.....	131
2.3.2.6. Antibióticos	132
2.3.2.6. Psicofármacos	133
2.3.2.7. Otros fármacos.....	135
2.3.2.8. Diferencias de sexo.....	135
2.4. La Inflamación como Intermediaria entre la Microbiota Intestinal y la Sintomatología Ansiosa	139
2.4.1. Las citoquinas	142
2.4.2. El cortisol.....	147
2.5. Los Trastornos de Ansiedad y las Enfermedades Inflamatorias Crónicas Asociadas al Eje Microbioma-Intestino-Cerebro.....	151
2.5.1. Enfermedades inmunológicas.....	153
2.5.2. Enfermedades metabólicas	156

2.6. Los Trastornos de Ansiedad: Posibles Implicaciones Terapéuticas Dirigidas al Eje Microbioma-Intestino-Cerebro.....	159
2.6.1. La terapia cognitivo-conductual.....	159
2.6.2. El agua rica en hidrógeno.....	161
3. JUSTIFICACIÓN.....	169
4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	175
4.1. Objetivo general.....	175
4.1.1. Objetivos específicos.....	175
4.2. Hipótesis.....	177
5. METODOLOGÍA.....	181
5.1. Participantes.....	181
5.2. Instrumentos.....	185
5.2.1 Entrevista psicológica.....	185
5.2.2. Cuestionarios estandarizados.....	189
5.2.3. Biomarcadores de inflamación.....	194
5.2.3.1. Recolección de muestras biológicas en saliva.....	194
5.2.3.2. Análisis de cortisol en saliva.....	195
5.2.3.3. Análisis de citoquinas en saliva.....	199
5.3. Tipo de tratamiento.....	203
5.3.1. Tratamiento psicológico.....	203
5.3.2. Agua Hidrogenada.....	211
5.4. Procedimiento.....	215
5.4.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	218
5.5. Diseño de investigación.....	221
5.6. Análisis de datos.....	223
5.7. Aspectos éticos y legales.....	225
6. RESULTADOS.....	229
6.1. Estudio I. Análisis descriptivo de la muestra clínicas desde la perspectiva	

del eje microbioma-intestino-cerebro	229
6.1.1. Descripción general de la muestra en relación a las variables de la infancia	229
6.1.2. Descripción general de la muestra en relación a las variables de la adultez	233
6.1.3. Descripción general de la muestra en relación a las variables autoinformadas	238
6.2. Estudio II. Factores asociados a los trastornos de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro	241
6.2.1. Análisis correlacional de las variables clínicas y biológicas de la muestra	241
6.2.2. Análisis comparativo entre las variables biológicas y clínicas en función del grado de depresión.....	244
6.2.3. Análisis comparativo entre los factores de riesgo asociados a la infancia y las variables de estudio	247
6.2.4. Análisis comparativo entre los factores de riesgo asociados a la adultez y las variables de estudio	250
6.3. Estudio III. Efectos terapéuticos del tratamiento integrativo dirigido al eje microbioma-intestino-cerebro.....	261
6.3.1. Participantes del estudio.....	261
6.3.2. Efectos de la intervención en las variables clínicas y biológicas	267
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	279
7.1. Discusión	279
7.1.1 Estudio I. Análisis descriptivo de la muestra clínica desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro.....	279
7.1.2. Estudio II. Factores asociados a los trastornos de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro	283
7.1.3. Estudio III. Efectos terapéuticos del tratamiento integrativo dirigido al eje microbioma-intestino-cerebro	296
7.2. Conclusiones	305

7.3. Limitaciones de la investigación	311
7.4. Prospectivas de estudio	313
7.5. Reflexión final: Hacia un nuevo modelo teórico de los trastornos de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro	315
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	321
9. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS	367
ANEXO I. Instrumentos.....	371
ANEXO II. Tratamiento.....	383
ANEXO III. Procedimiento	387
ANEXO IV. Resultados	393

**ÍNDICE DE FIGURAS Y
TABLAS**

Índice de figuras

Figura 1. Representación de los cambios de la respuesta de ansiedad en función del aumento de la inminencia depredadora.....	59
Figura 2. Esquema del modelo general de circuitos neuronales del miedo y la ansiedad.....	62
Figura 3. Representación esquemática de la regulación del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal.....	65
Figura 4. Esquema cognitivo de la ansiedad.....	80
Figura 5. Esquema general del modelo cognitivo de los trastornos de ansiedad.	84
Figura 6. Esquema representativo de la pared del intestino y plexos del sistema nervioso entérico	97
Figura 7. Representación de la influencia de los neurotransmisores en la microbiota intestinal	107
Figura 8. Representación de los factores de riesgo en la etapa temprana de la vida y el riesgo de desarrollar en la adultez trastornos psicológicos relacionados con el estrés y enfermedades físicas inflamatorias	124
Figura 9. Hipótesis inflamatoria de los trastornos de ansiedad	141
Figura 10. Representación de la inflamación sistémica crónica como nexo de unión entre la salud mental y las enfermedades físicas inflamatorias crónicas.....	152
Figura 11. Localizador por áreas de los centros de salud mental de la Región de Murcia.....	182

Figura 12. Porcentajes de pacientes por grupos de edad	183
Figura 13. Número de pacientes que presentan un trastorno de pánico y en comorbilidad con otro trastorno de ansiedad o por estrés.....	184
Figura 14. Representación del área bajo la curva	197
Figura 15. Representación de la técnica con formato sándwich de captura	200
Figura 16. Representación del protocolo para el ensayo con formato sándwich de captura	201
Figura 17. Representación del sistema Luminex® 100/200™.....	202
Figura 18. Esquema general del protocolo de actuación para el tratamiento del trastorno de la ansiedad y el pánico	204
Figura 19. Representación de los componentes del generador de agua hidrogenada Hydrogen®	212
Figura 20. Representación del funcionamiento y sección del generador de agua hidrogenada Hydrogen®.....	213
Figura 21. Representación del protocolo de actuación del proceso de ejecución del estudio	217
Figura 22. Representación de la estructura del diseño de investigación	222
Figura 23. Porcentajes de pacientes que informaron acerca de las variables recogidas en la infancia (I)	231
Figura 24. Porcentaje de pacientes que informaron acerca de las variables recogidas en la infancia (II).....	232
Figura 25. Porcentajes de pacientes que informaron acerca de las variables recogidas en la infancia (III).....	232
Figura 26. Clasificación de las enfermedades inflamatorias crónicas	235

Figura 27. Porcentaje del tiempo que llevaban los pacientes consumiendo benzodiacepinas	236
Figura 28. Porcentaje del tiempo que llevaban los pacientes consumiendo antidepresivos.....	236
Figura 29. Gráfico de dispersión de la correlación negativa entre la respuesta de cortisol al despertar y las citoquinas proinflamatorias.....	243
Figura 30. Diferencias de medias entre las variables biológicas y el inicio de las crisis de ansiedad	247
Figura 31. Diferencias de medias entre las variables clínicas y haber sufrido un trauma en la infancia	249
Figura 32. Diferencias de medias entre el FNT- α y fumar tabaco.....	251
Figura 33. Diferencias de medias entre las variables de estudio y el insomnio ..	252
Figura 34. Diferencias de medias entre las variables de estudio y el consumo de antidepresivos.....	256
Figura 35. Diagrama de flujo CONSORT	262
Figura 36. Valores medios de la respuesta de cortisol al despertar en función del sexo.....	266
Figura 37. Diferencias de medias entre las variables clínicas después del tratamiento en hombres	268
Figura 38. Cambio en las puntuaciones de las medias de AUCG en relación a los hombres	271
Figura 39. Cambio en las puntuaciones de las medias de las citoquinas proinflamatorias en relación a las mujeres (I).....	273
Figura 40. Hacia un nuevo modelo teórico de los trastornos de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro.....	318

Figura 41. Modelo de generador de agua hidrogenada utilizado en el estudio .	385
Figura 42. Hoja de registro para la recolección de muestras de saliva.....	389
Figura 43. Instrucciones a seguir para el uso recomendado de la bebida de agua rica en hidrógeno.....	390
Figura 44. Tipos de enfermedades sufridas durante la infancia	395
Figura 45. Clasificación de las enfermedades alérgicas y sus combinaciones en función al número de pacientes	396
Figura 46. Clasificación de las enfermedades autoinmunes y sus combinaciones en función del número de pacientes.....	397
Figura 47. Clasificación de las enfermedades metabólicas y sus combinaciones en función del número de pacientes.....	398
Figura 48. Clasificación de otras enfermedades físicas en función del número de pacientes	399
Figura 49. Clasificación de los benzodiazepinas.....	400
Figura 50. Clasificación de los antidepresivos.....	401
Figura 51. Clasificación de los fármacos para enfermedades médicas.....	402
Figura 52. Porcentajes de los pacientes que informaron de la frecuencia del consumo de alimentos (I).....	403
Figura 53. Porcentajes de los pacientes que informaron de la frecuencia del consumo de alimentos (II).....	404
Figura 54. Porcentajes de los pacientes que informaron de la frecuencia del consumo de alimentos (III)	405
Figura 55. Gráfico de los efectos del tratamiento en función del sexo (I)	408

Figura 56. Gráfico de los efectos del tratamiento en función del sexo (II)..... 409

Figura 57. Gráfico de los efectos del tratamiento en función del sexo (III)..... 410

Índice de tablas

Tabla 1. Esquema de las principales diferencias y similitudes de los trastornos de ansiedad entre el DSM-5 y la CIE-11	74
Tabla 2. Esquema de la clasificación diagnóstica de los trastornos de ansiedad .	76
Tabla 3. Criterios diagnósticos del trastorno del pánico.....	78
Tabla 4. Distorsiones cognitivas más frecuentes en los trastornos de ansiedad...	85
Tabla 5. Distribución por grupos de los participantes	215
Tabla 6. Frecuencias y porcentajes de los hábitos y estilo de vida de los pacientes con trastorno de ansiedad.....	234
Tabla 7. Estadísticos descriptivos de las variables clínicas en pacientes con trastorno de ansiedad	238
Tabla 8. Matriz de correlación entre las variables de cortisol y las citoquinas proinflamatorias.....	242
Tabla 9. Diferencias de medias entre el grado de depresión y las variables clínicas y biológicas.....	245
Tabla 10. Descriptivos y diferencias de medias entre las variables biológicas y el inicio de las crisis de pánico	246
Tabla 11. Diferencias de medias entre los pacientes que consumen antibióticos en relación a las variables clínicas.....	254
Tabla 12. Diferencias de medias entre los pacientes que consumen benzodiazepinas en relación a las variables clínicas	255

Tabla 13. Descriptivos y diferencias de medias entre las variables clínicas y los pacientes que consumen mediación psiquiátrica (I)	257
Tabla 14. Descriptivos y diferencias de medias entre las variables biológicas y los pacientes que consumen medicación psiquiátrica (II)	258
Tabla 15. Descriptivos y diferencias de medias entre las variables clínicas en función del sexo (I).....	263
Tabla 16. Descriptivos y diferencias de medias entre las variables clínicas en función del sexo (II)	264
Tabla 17. Descriptivos y diferencias de medias entre las variables biológicas en función del sexo.....	265
Tabla 18. Descriptivos y diferencias de medias de la prueba de efectos inter-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento (I)	269
Tabla 19. Descriptivos y diferencias de medias de la prueba de efectos inter-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento (II).....	270
Tabla 20. Descriptivos y diferencias de medias de la prueba inter-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento (III)	271
Tabla 21. Prueba de contraste intra-sujetos entre las variables clínicas.....	274
Tabla 22. Prueba de contraste intra-sujetos entre las variables biológicas	275
Tabla 23. Matriz de correlación entre las medidas autoinformadas en la muestra de pacientes con trastorno de pánico	406
Tabla 24. Matriz de correlación de Spearman de las variables de alimentación	407

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

Índice de siglas y abreviaturas

ACTH: adrenocorticotropic hormone (**hormona** adrenocorticotropina)

AD: antidepresivo

ADN: ácido desoxirribonucleico

AH: agua hidrogenada

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ANCOVA: analysis of covariance (análisis de covarianza)

ANOVA: analysis of variance (análisis de varianza de un factor)

APA: american psychiatric association (asociación americana de psiquiatría)

AR: artritis reumatoide

AUC: área under the curve (área bajo la curva)

AUCg: área bajo la curva con respecto al suelo

AUCr: área bajo la curva con respecto al aumento

BBB: blood brain barrier (barrera hematoencefálica)

BDI: Beck depression inventory (inventario de depresión de Beck)

BDNF: brain-derived neurotrophic factor (factor neurotrófico derivado del cerebro)

BLA: basolateral amygdala (amígdala basolateral)

BNST: bed nucleus of the stria terminalis (núcleo del lecho de la estría terminal)

Bz: benzodiacepina

CAR: cortisol awakening response (respuesta al despertar de cortisol)

CeA: amygdala central (amígdala central)

CEE: células enterocromafines

CIE: clasificación internacional de enfermedades	FE: fobia específica
CIC: células intersticiales de Cajal	FOS: fructooligosacáridos
CCK: cholecystokinin (colecistoquinina)	FS: fobia social
CSM: centro de salud mental	GABA: γ -aminobutyric acid (ácido γ -aminobutírico)
CRF: corticotropin releasing factor (factor de liberación de corticotropina)	GBA: gut-brain axis (eje intestino-cerebro)
DCA: diseño completamente aleatorio	GC: grupo de control
DSM: diagnostic and statistical manual of mental disorders (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)	GI: gastrointestinales
EA: enfermedades alérgicas	GLP-1: glucagon-like peptide-1 (péptido similar al glucagón)
IMAEII: enfermedad inflamatoria intestinal	GOS: galacto-oligosacáridos
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay	GSRs: gastrointestinal symptom rating scale (escala de valoración de síntomas gastrointestinales)
EM: enfermedades metabólicas	GT: grupo de tratamiento
ESEMeD: european study of the epidemiology of mental disorders project	HHA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
ESR1: estrogen receptor 1 (receptor de estrógenos)	HPC: hippocampus (hipocampo)
	HRW: hydrogen-rich water (agua rica en hidrógeno)
	H₂: hidrógeno molecular

IBP: inhibidores de la bomba de protones	MGBA: microbiota-gut-brain axis (eje microbioma-intestino-cerebro)
ICBG: inflamación crónica de bajo grado	MI: microbiota intestinal
IDO: indoleamina-2,3-dioxigenasa	NICE: national institute for health and clinical excellence
IFN-γ: interferón gamma	NMDA: n-metil-d-aspartato
Ig: inmunoglobulina	NPY: neuropéptido Y
IL: interleucina	NV: nervio vago
IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa	OMS: organización mundial de la salud
IRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina	ORP: oxidation-reduction potential (potencial de oxidación-reducción)
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	OS: oxidative stress (estrés oxidativo)
ITC: células intercaladas	PAG: periaqueductal gray (sustancia gris periacueductal)
LC: locus coeruleus	PCR: proteína c-reactiva
LDL: low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad)	PEM: proton-exchange membrane
LES: lupus eritematoso sistémico	PL: corteza preliminar
LG: libre de gérmenes	PSS: perceived stress scale (escala de estrés percibido)
LPS: lipopolisacárido	ROS: reactive oxygen species (especies de oxígeno reactivas)

SCFA: short-chain fatty acids (ácidos grasos de cadena corta)

SF-36v2®: short form 36 health survey (cuestionario de salud)

SNA: sistema nervioso autónomo

SNC: sistema nervioso central

SNE: sistema nervioso entérico

SNS: sistema nervioso simpático

SNP: sistema nervioso parasimpático

SP: síndrome premenstrual

STAI: state-trait anxiety inventory (cuestionario de ansiedad estado-rasgo)

TA: trastorno de ansiedad

TAG: trastorno de ansiedad generalizada

TCC: terapia cognitivo-conductual

TDO: triptófano-2,3-dioxigenasa

TH: tiroiditis de Hashimoto

Th1: células auxiliares de tipo 1

Th2: células auxiliares de tipo 2

TNF- α : tumor necrosis factor alpha (factor de necrosis tumoral alfa)

TP: trastorno de pánico

WHO: world health organization (organización mundial de la salud)

ω -3 FA: omega-3 fatty acids (ácidos grasos omega-3)

xMAP: luminex multianalyte profiling

5-HP: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

RESUMEN

Los trastornos de ansiedad continúan siendo un tema que despierta gran interés en la comunidad científica debido a las altas tasas de prevalencia que existen en todo el mundo. Se gastan millones de euros en medicamentos y son el recurso más utilizado, pese a sus graves limitaciones por los efectos secundarios que producen. Actualmente, la comprensión de la fisiopatología de estos trastornos continúa siendo incompleta y las respuestas a los tratamientos varían mucho entre pacientes, debido a los factores psicosociales y a los antecedentes clínicos. Comprender completamente las causas que involucra la ansiedad disfuncional es fundamental para realizar un abordaje eficiente (Barlow, 2002a). Además, el aumento de los trastornos relacionados con el estrés, a menudo, se presentan en comorbilidad con trastornos inflamatorios crónicos, intrínsecamente relacionados con el estilo de vida de las sociedades desarrolladas del siglo XXI (Alessi & Bennett, 2020).

Durante los últimos años se ha producido un incremento de investigación en torno al papel que juega el eje intestino-cerebro y el conjunto de microorganismos que cohabitan en el intestino, por su implicación en la patogenia de los trastornos de ansiedad. Se sugiere que las interrelaciones bidireccionales surgidas entre el intestino, el cerebro, la microbiota intestinal, el sistema inmune y la función endocrina; así como su relación con la ansiedad, la depresión y la salud gastrointestinal, ponen de relieve el papel fundamental de la respuesta inflamatoria como mecanismo común de las enfermedades, tanto físicas como mentales (Alessi & Bennett, 2020; Burokas et al., 2017; Dinan & Cryan, 2017b; Rea et al., 2019; Tao et al., 2020; Z. A. Wu & Wang, 2019). Este planteamiento describe un novedoso concepto integrador de la fisiología del organismo que, hasta ahora, no había sido contemplado desde la Psicología (Allen et al., 2017).

Por su parte, aunque se desconoce con exactitud cómo la microbiota intestinal se relaciona con el cerebro, todo apunta a que los factores estresores

pueden contribuir a la reactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (Dinan & Cryan, 2013; Forsythe et al., 2010) alterando los niveles de cortisol (Foster & Neufeld, 2013) y produciendo desequilibrios en la microbiota intestinal con alteraciones gastrointestinales asociadas a una respuesta inflamatoria intestinal; lo que afectaría a la sensibilidad del estrés y al comportamiento similar de la ansiedad y la depresión (Lange et al., 2020; Tao et al., 2020).

En base a este enfoque teórico se plantean los objetivos de esta Tesis Doctoral que serán, por un lado, describir el perfil clínico de la muestra de pacientes con un trastorno de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro. Hallar nuevos factores que puedan afectar a este eje e influir en la sintomatología de la ansiedad. Y, por último, implementar una intervención integrativa basada en una terapia psicológica y una bebida antiinflamatoria como tratamiento adyuvante, con el fin de restaurar la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Esto ayudará a normalizar la reactividad del eje endocrino, la respuesta inflamatoria y los procesos emocionales y cognitivos asociados a los trastornos de ansiedad.

La muestra de este estudio estuvo compuesta por 41 sujetos diagnosticados de un trastorno de pánico. Los participantes pertenecían a la Red de Salud Mental de la Región de Murcia, con una media de 44,54 años y una desviación típica de 9,42; de los cuales el 26,80% fueron hombres ($n = 11$) y el 73,20% mujeres ($n = 30$). Se elaboró una entrevista psicológica organizada en varias secciones y basada en la literatura científica. Cuya finalidad fue analizar los factores de riesgo que podrían afectar a la estructura y función de la microbiota intestinal, desde el nacimiento hasta la adultez, y alterar la respuesta fisiológica con consecuencias a largo plazo en la salud mental. Se administró una batería de cuestionarios estandarizados para medir variables físicas y psicológicas. Y, por último, se recogieron muestras biológicas para el análisis de cortisol y citoquinas proinflamatorias, antes y después del tratamiento.

En cuanto a las conclusiones extraídas tras los resultados obtenidos, se puede decir que la muestra de pacientes con un trastorno de pánico exhibe un perfil clínico con características afines a un eje microbioma-intestino-cerebro alterado. Los participantes con una sintomatología ansiosa por encima de los baremos

establecidos para los grupos clínicos, además de valorar las situaciones de vida como estresantes, caracterizadas por la falta de control y seguridad, tienen niveles elevados de depresión, junto a peores síntomas gastrointestinales, una intensidad mayor de dolor corporal y, en general, una salud física más deteriorada. Además, los sujetos presentan una relación directa entre el cortisol y las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-12 e INF- γ , cuyas fluctuaciones parecen ser dependientes del grado de depresión que sufran los pacientes. Sugiriendo que hay un vínculo entre el sistema endocrino e inmune asociado a una respuesta inflamatoria en los trastornos de pánico.

Otra cuestión a tener en cuenta, es que parece ser que los acontecimientos traumáticos vividos en la infancia presentan consecuencias negativas relacionadas con una mayor sintomatología de dolor abdominal, menores niveles de vitalidad, un rol emocional más deteriorado; en general, una salud mental más desajustada y diferencias significativas en las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-12 e INF- γ . Igualmente, sufrir por primera vez crisis de pánico en la adolescencia se relaciona con mayores síntomas de cortisol y menores de IL-1 β , FNT- α e INF- γ , que aquellas personas que experimentan las crisis de pánico en la adultez. Del mismo modo, hay variables que pueden afectar al correcto funcionamiento del eje intestino-cerebro debido a los hábitos y el estilo de vida llevados por los participantes. Fumar tabaco, el insomnio, el consumo de antibióticos y los psicofármacos parecen presentar efectos perjudiciales relacionados con síntomas psicológicos y físicos más graves; así como también, variaciones significativas en algunos de los niveles de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, la muestra presentó un estilo de alimentación basada en una variedad de alimentos carentes de fibras y nutrientes esenciales, típico de las dietas occidentales.

Para finalizar, tanto los hombres como las mujeres que recibieron tratamiento psicológico y una bebida antiinflamatoria responden de igual manera que los pacientes que solo recibieron tratamiento psicológico. Es decir, no expresan resultados significativamente superiores al grupo de control. Lo que sí se aprecia en las mujeres es una mejor respuesta en todas las citoquinas estudiadas y en la salud física, pero no en las variables psicológicas. Y en los hombres, la respuesta es mejor en las variables psicológicas, físicas y de cortisol. Sugiriendo diferencias en la respuesta al tratamiento en función del sexo.

Ahora bien, cuando se eliminan los efectos entre grupos con independencia al tipo de tratamiento, los datos obtenidos muestran efectos significativos en todas las variables medidas. Esta evidencia manifiesta que el tratamiento psicológico no solamente es eficaz para reducir los procesos emocionales y cognitivos de la ansiedad, sino que también se convierte en una estrategia beneficiosa para los procesos psicofisiológicos y biológicos implicados en la ansiedad sin efectos secundarios. Ayudando a normalizar el sistema endocrino y la respuesta inflamatoria: reduciendo las citoquinas proinflamatorias, los niveles de cortisol, los síntomas gastrointestinales y, en definitiva, mejorando la salud física. Por tanto, el tratamiento psicológico podría contribuir al restablecimiento de la comunicación del eje microbioma-intestino-cerebro.

Palabras clave: *ansiedad; síntomas gastrointestinales; tratamiento psicológico; agua hidrogenada; cortisol; citoquinas proinflamatorias; microbiota intestinal.*

ABSTRACT

Anxiety disorders continue to be a topic of great interest in the scientific community due to high prevalence rates worldwide. Millions of euros are spent on medication and it is the most used remedy, despite its severe limitations due to side effects. Currently, understanding of the pathophysiology of these disorders remains incomplete and responses to treatment vary widely between patients due to psychosocial factors and clinical history. A full understanding of the causes of dysfunctional anxiety is essential for an effective and efficient approach (Barlow, 2002a). Furthermore, the rise of stress-related disorders often presents in comorbidity with chronic inflammatory disorders, which are intrinsically related to the lifestyle of 21st century developed societies (Alessi & Bennett, 2020).

In recent years, there has been increasing research into the role of the gut-brain axis and the array of microorganisms cohabiting the gut in the pathogenesis of anxiety disorders. It is suggested that the bidirectional interrelationships arising between the gut, brain, gut microbiota, immune system and endocrine function; as well as their relationship with anxiety, depression and gastrointestinal health, highlight the fundamental role of the inflammatory response as a common mechanism of both physical and mental illness (Alessi & Bennett, 2020; Burokas et al., 2017; Dinan & Cryan, 2017b; Rea et al., 2019; Tao et al., 2020; Z. A. Wu & Wang, 2019). This approach describes a novel integrative concept of the physiology of the organism that, until now, had not been contemplated from Psychology (Allen et al., 2017).

Although it is not known exactly how the gut microbiota relates to the brain, it is suggested that stressors may contribute to hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity (Dinan & Cryan, 2013; Forsythe et al., 2010) by altering cortisol levels (Foster & Neufeld, 2013) and producing imbalances in the gut microbiota with gastrointestinal alterations associated with an inflammatory gut response; affecting stress sensitivity and similar behavior to anxiety and depression (Lange et al., 2020; Tao et al., 2020).

Based on this theoretical approach, the objectives of this Doctoral Thesis are, on the one hand, to describe the clinical profile of the sample of patients with an anxiety disorder from the perspective of the microbiome-gut-brain axis. To find new factors that may affect this axis and influence anxiety symptomatology. And finally, to implement an integrative intervention based on psychological therapy and an anti-inflammatory drink as adjuvant treatment, in order to restore the bidirectional communication between the gut and the brain. This will help normalise the reactivity of the endocrine axis, the inflammatory response and the emotional and cognitive processes associated with anxiety disorders.

The sample of this study consisted of 41 subjects diagnosed with panic disorder. The participants belonged to the Mental Health Network of the Region of Murcia, with a mean age of 44.54 years and a standard deviation of 9.42; of which 26.80% were men ($n = 11$) and 73.20% women ($n = 30$). A psychological interview was developed, organised in several sections and based on scientific literature. Its purpose was to analyse risk factors that could affect the structure and function of the gut microbiota, from birth to adulthood, and alter the physiological response with long-term consequences on mental health. A battery of standardised questionnaires was administered to measure physical and psychological variables. Finally, biological samples were collected for analysis of cortisol and pro-inflammatory cytokines before and after treatment.

In terms of the conclusions drawn from the results obtained, it can be said that the sample of patients with panic disorder exhibits a clinical profile with characteristics related to an altered microbiome-gut-brain axis. Participants with anxious symptomatology above the established scales for the clinical groups, in addition to valuing life situations as stressful, characterised by a lack of control and security, have elevated levels of depression, together with worse gastrointestinal symptoms, a higher intensity of bodily pain and, in general, more deteriorated physical health. In addition, subjects show a direct relationship between cortisol and the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-12 and INF- γ , fluctuations in which appear to be dependent on the degree of depression suffered by the patients. Suggesting that there is a link between the endocrine and immune system associated with an inflammatory response in panic disorders.

Another issue to take into account is that it seems that traumatic events experienced in childhood have negative consequences related to greater symptoms of abdominal pain, lower levels of vitality, a more impaired emotional role; in general, a more maladjusted mental health and significant differences in pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-12 and INF- γ . Similarly, experiencing panic attacks for the first time in adolescence is associated with higher cortisol and lower IL-1 β , TNF- α and INF- γ symptoms than those who experience panic attacks in adulthood. Similarly, there are variables that can affect the proper functioning of the gut-brain axis due to the habits and lifestyle led by the participants. Tobacco smoking, insomnia, antibiotic use and psychotropic drugs appear to have detrimental effects related to more severe psychological and physical symptoms, as well as significant variations in some of the levels of pro-inflammatory cytokines. The sample also exhibited a dietary style based on a variety of foods lacking in fibre and essential nutrients, typical of Western diets.

Finally, both men and women who received psychological treatment and an anti-inflammatory drink respond in the same way as patients who only received psychological treatment. In other words, they do not express significantly better results than the control group. What is seen in the women is a better response in all the cytokines studied and in physical health, but not in the psychological variables. And in men, the response is better in psychological, physical and cortisol variables. Suggesting gender differences in response to treatment.

However, when between-group effects are removed regardless of the type of treatment, the data obtained show significant effects on all variables measured. This evidence shows that psychological treatment is not only effective in reducing the emotional and cognitive processes of anxiety, but also becomes a beneficial strategy for the psychophysiological and biological processes involved in anxiety without side effects. Helping to normalise the endocrine system and inflammatory response: reducing pro-inflammatory cytokines, cortisol levels, gastrointestinal symptoms and ultimately improving physical health. Psychological treatment could therefore contribute to the restoration of the microbiome-gut-brain axis communication.

Key words: *anxiety; gastrointestinal symptoms; psychological treatment; hydrogenated water; cortisol; pro-inflammatory cytokines; intestinal microbiota.*

I - INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los Trastornos de Ansiedad (TA) son una de las principales causas de discapacidad que afectan a nivel mundial. A pesar de las décadas de investigación, los mecanismos biológicos que subyacen a la ansiedad continúan siendo complejos e imprecisos. Durante los últimos años se ha producido un sorprendente aumento de investigación acerca del papel que juega el Eje Intestino-Cerebro [*Gut-Brain Axis* (GBA)], junto con los billones de microorganismos que cohabitan en el intestino, en la patogenia de los trastornos relacionados con el estrés, en particular, en los TA.

Los TA se caracterizan por compartir elevados niveles de ansiedad por miedo a sufrir, por ejemplo, una nueva crisis de pánico. De forma general, van acompañados de pensamientos irracionales que emociones y sentimientos intensos interfiriendo en el funcionamiento normal del individuo (American Psychiatric Association, 2014). Esta situación es interpretada como amenazante y, en consecuencia, se disparan los niveles de estrés afectando, entre otros, a la fisiología del intestino (Foster et al., 2017). Hoy en día, los TA son una de las patologías psicológicas más frecuentes entre la población y están aumentando a nivel mundial. Cerca de 264 millones de personas de todo el mundo tienen un TA, además, sus síntomas generan graves efectos sobre la salud y conllevan serias repercusiones socioeconómicas [World Health Organization (WHO), 2017], entre ellas: deterioro del funcionamiento psicosocial y laboral, aumento de bajas por enfermedad, consumo desproporcionado de psicofármacos, el uso excesivo de los servicios de atención primaria y la reducción de la calidad de vida del paciente (Ganci et al., 2019). Es más, es frecuente que los TA se presenten concomitantes con otras afecciones médicas relacionadas con una serie de trastornos inflamatorios crónicos, donde se incluyen las enfermedades inmunes y metabólicas típicas de los países occidentalizados (Rook et al., 2014; Schnorr & Bachner, 2016).

Por ello, la comprensión del rol que juega el GBA y los microorganismos intestinales en los procesos psicológicos es de suma importancia y ahora está empezando a dilucidarse. Sin embargo, la mayoría de los estudios que existen hasta la fecha son preclínicos y escasos en humanos, pero todo apunta a que la microbiota intestinal (MI) puede ser un elemento clave para los tratamientos de los trastornos psicológicos (Ganci et al., 2019). De hecho, los microbios intestinales son necesarios para el desarrollo y el correcto funcionamiento del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal (HHA). Recordemos, que este eje es uno de los mecanismos reguladores más importantes que se activa en situaciones de estrés (Cryan & Dinan, 2012; Luczynski, Whelan, et al., 2016). Las perturbaciones a largo plazo en este extraordinario sistema de comunicación pueden contribuir, por un lado, a la hiperactivación del eje HHA (Dinan & Cryan, 2013; Forsythe et al., 2010) y a la alteración de glucocorticoides, entre ellos, elevados niveles de cortisol (Foster & Neufeld, 2013). Y por otra parte, se producen desequilibrios en la composición de la MI provocando alteraciones gastrointestinales (GI) (Bonaz et al., 2018), asociadas a una respuesta inflamatoria intestinal. Esto alteraría el equilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias influyendo, a su vez, en la respuesta eficaz del eje HHA, en la sensibilidad del estrés y en el comportamiento similar a la ansiedad (Lange et al., 2020; Tao et al., 2020; Wang et al., 2018).

Además, para dificultar aún más este complejo mecanismo, cada individuo posee una huella microbiana intestinal única e irrepetible, que está sujeta a cambios por factores que interfieren en el sistema de comunicación, tales como: el tipo de parto, la edad, el ambiente, las intervenciones médicas, la alimentación, el ejercicio físico, el estrés, entre otros (Oriach et al., 2016; Rea et al., 2019). Estos factores influyen directamente en la MI y en la comunicación del GBA, afectando al bienestar psicológico y fisiológico del individuo y, provocando, a su vez, efectos posteriores en la salud mental y física. Por tanto, cabría esperar que la etiología de los trastornos psicológicos y, en especial, de los TA, pudiera subyacer de la ruptura de este delicado vínculo que existe entre el intestino y el cerebro (Foster et al., 2017; Ganci et al., 2019). Hasta la fecha los hallazgos entre las bacterias y el cerebro se entienden en términos de correlación y no de causalidad, por lo que hay que seguir investigando la influencia que ejerce los microorganismos intestinales y los mecanismos en los procesos psicológicos, y cómo poder restaurar la fisiología del

organismo para restablecer la sintomatología ansiosa y sus síntomas asociados de forma más eficaz.

Por ello, uno de los desafíos que se presentan desde la Psicología es comprender cómo el GBA surge como un medio fisiológico adicional que interviene en la respuesta del estrés y media en el comportamiento humano (Allen et al., 2017; Rea et al., 2019). Por todo esto, y al igual que manifiestan los autores Allen et al. (2017) y Ganci et al. (2019), estamos ante un cambio de paradigma, y más aún, ante una nueva metanoia dentro del campo de la psicología donde cuerpo y mente interactúan e influyen en el estado general del individuo, ya sea físico o emocional. Y es que la salud mental hay que contemplarla desde una perspectiva integral y observar al ser humano en su totalidad. En este sentido, se requieren nuevos enfoques de evaluación centrados en una conceptualización global, alejada de términos reduccionistas y mecanicistas, con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que promuevan la función intestinal saludable para el desarrollo de un bienestar físico y psicológico, y para la prestación de tratamientos psicológicos integrativos más eficaces.

Por lo tanto, se hace necesario clarificar desde esta perspectiva, nuevos factores de riesgo que puedan estar incidiendo en los TA, junto con las principales características y relaciones que comparten los pacientes que acuden a Salud Mental con un TA, con el fin de obtener una comprensión más profunda de estos trastornos mentales. Además de estudiar los efectos de una doble intervención dirigida al GBA para romper el círculo vicioso intestino-cerebro y restaurar con mayor eficacia la homeostasis del organismo y, por ende, los síntomas asociados a la ansiedad en pacientes que sufren un TA. Para ello, a lo largo del marco teórico se irá contextualizando plausiblemente, el vínculo bidireccional que existe entre el intestino-cerebro, la MI y los mecanismos asociados que influyen en los TA.

II - ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1. LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La alta prevalencia de los TA en todo el mundo sigue despertando un gran interés por el estudio de la ansiedad. En nuestra sociedad la ansiedad es uno de los principales motivos de consultas en atención primaria y se gastan millones de euros en medicamentos para tratar esta patología, siendo el recurso más utilizado en todo el mundo. Comprender completamente las causas que entraña la ansiedad disfuncional y los trastornos relacionados que entraña, es de vital importancia para hacer un abordaje eficaz y eficiente (Barlow, 2002a). Como sabemos, la ansiedad es inherente a la condición humana y su función principal es la de resolver los posibles peligros que puedan acontecer en cualquier momento, anticipando los efectos negativos antes de que se produzca el acontecimiento amenazante (Carpi et al., 2008). Barlow (2002), en su influyente libro *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*, define la ansiedad:

Como una emoción orientada hacia el futuro, caracterizada por percepciones de incontrolabilidad e impredecibilidad sobre eventos potencialmente aversivos, junto con un cambio rápido en la atención hacia el foco de sucesos potencialmente peligrosos o la propia respuesta afectiva ante esos acontecimientos (Barlow, 2002, p.104).

La ansiedad es, sin lugar a dudas, uno de los conceptos más utilizados en psicología. Sin embargo, a día de hoy, es un constructo que sigue generando confusión porque se asocia a otros conceptos que presentan ciertas similitudes – la angustia, el temor, el miedo, la fobia y el estrés – provocando ambigüedad y dificultad a la hora de definirlo. Etimológicamente, la palabra ansiedad proviene del latín *anxietas*, pero también descende de la raíz indogermánica *angh*, la cual deriva a su vez *ango* (angustia) que significa estrechez, constricción y sufrimiento.

En realidad, la traducción de *angh* como “angustia” o como “ansiedad” en los diferentes idiomas (español y francés) ha sido posiblemente lo que ha generado indeterminación en los términos, a excepción de la traducción de la palabra en inglés *anxiety*, que solo tiene una opción y significa ansiedad. Aunque en la actualidad ambos conceptos ansiedad/angustia se utilizan indistintamente, durante años estuvieron marcados por diferentes matices, diferenciando la ansiedad por sus componentes psicológicos; y la angustia por sus connotaciones predominantemente físicas (Belloch et al., 2009; Kasper et al., 2003; Sarudiansky, 2013; Sierra, 2003). Estos dilemas dieron lugar a que diversas corrientes psicológicas (evolucionistas, psicodinámicas, humanistas, neurológicas, conductistas, cognitivas) abordaran la ansiedad, estudiando las diferencias y analogías en relación con otros conceptos; siendo el objeto de estudio de múltiples autores (Sierra, 2003).

Tal y como muestra la historia de los TA, su exploración encuentra sus raíces en la medicina occidental de la Antigua Grecia, donde los escritos de los médicos y filósofos griegos clasificaron la ansiedad como un trastorno médico con características y tratamientos similares a los de la clínica actual. No obstante, pasaron siglos hasta que la psicología científica surgiera como disciplina a mediados del siglo XIX (Crocq, 2015; Kasper et al., 2003; Sarudiansky, 2013). Y fue durante este marco temporal, finales del siglo XIX y principios del XX, cuando la ansiedad se convirtió en un componente clave de varias categorías diagnósticas. Permaneciendo en el tiempo hasta que fue incluida en la *Clasificación Internacional de las Enfermedades* (CIE) en 1955, fecha en la que se publicó su séptima revisión (Barlow et al., 1989; Belloch et al., 2009; Crocq, 2015).

Si hacemos un breve recorrido histórico, hay que remontarse a la corriente evolucionista iniciada por Charles Darwin (1809-1882), cuando empezó sus estudios de comportamiento emocional en 1872. Darwin hizo especial énfasis en el papel adaptativo de las emociones y se apoyó en evidencias científicas que, en la actualidad, siguen teniendo una fuerte influencia (Barlow, 2002a; Stein, 2006). No obstante, lo que conocemos hoy del constructo de la “ansiedad” durante muchos años estuvo dominado por los conceptos de neurastenia y neurosis. Entre los expertos, encontramos a George Miller Beard (1839-1883) – un neurólogo estadounidense – que describió por primera vez el término de “neurastenia” en

1869, donde incluía síntomas de malestar general (dolores neurálgicos, histeria, hipocondría), síntomas de ansiedad y depresión crónica. Del mismo modo, su coetáneo francés Pierre Janet (1859-1947) hizo importantes contribuciones al estudio de la ansiedad, desarrollando el concepto de que las “ideas fijas” provenientes del subconsciente podían manifestarse en estados neuróticos; lo que dio origen al término *psicasteria* (del griego *psyché*, “alma” y *asthenia*, “debilidad”) para clasificar lo que se suponía que era una de las dos neurosis, junto con la histeria. Por su parte, Emil Kraepelin (1856-1926) también hizo notables aportaciones a la ansiedad, llegándola a definir como la relación entre la tensión interna y una especie de anhedonia (Crocq, 2015). Pero, indiscutiblemente, fue Sigmund Freud (1856-1939) desde su planteamiento psicoanalítico, quien hizo un estudio profundo de la neurosis e introdujo la ansiedad como un trastorno psicopatológico. Freud entendía la ansiedad en términos de “señal de peligro”, la cual era una reacción emocional que servía para indicar la presencia de una señal amenazante. Separó la *ansiedad neurótica* (señal de peligro originados en los impulsos reprimidos del individuo) de la neurastenia, entre otras muchas aportaciones (Belloch et al., 2009; Crocq, 2015; Hergenhahn & Froufe Torres, 2001; Sierra, 2003). Su influencia fue tan importante que el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM]), clasificó los TA dentro del epígrafe “trastornos psiconeuróticos” (DSM-I, publicado en 1952) y, años más tarde, como “trastornos neuróticos” (DSM-II, publicado en 1968) (Belloch et al., 2009; Crocq, 2015).

De otro lado, es especialmente interesante abordar los modelos teóricos más influyentes que han dado lugar al enfoque cognitivo-conductual de los TA (esto se desarrollará posteriormente con mayor detalle). A este respecto, resaltamos los principales experimentos y estudios respaldados por destacados investigadores. Donde la mayor parte del progreso en la comprensión de la etiología de los TA y del miedo aprendido, proceden de los estudios del condicionamiento clásico pavloviano. Así pues, John B. Watson (1878-1958), fundador de la escuela conductivista, entiende la ansiedad como una respuesta observable producto de una estimulación externa (De Houwer, 2020; Ressler, 2020; Tovote et al., 2015). En sus trabajos, desde que Watson y Rayner (1920) llevaron a cabo el experimento del “pequeño Albert”, el condicionamiento clásico de Pávlov surgió como fuente de

inspiración para estudiar la etiopatogenia y el tratamiento de los TA (De Houwer, 2020). En el ensayo, los investigadores condicionaron la respuesta emocional del pequeño Albert induciendo miedo a través de una rata. Los autores llegaron a sugerir, de una manera simplista, que así se generaban las fobias. Por ello, el condicionamiento del miedo ayudó a proporcionar una definición objetiva entre la causa y el efecto (Perusini & Fanselow, 2015), a través de la siguiente descripción: un estímulo inicialmente neutral presentado repetidamente (estímulo condicionado, por ejemplo, el tono de una campanilla) evoca miedo a través de la asociación con un estímulo aversivo (estímulo no condicionado, por ejemplo, un fuerte ruido) (Tovote et al., 2015). Otra de las grandes formulaciones teóricas del condicionamiento de la ansiedad es la Teoría Bifactorial de Orval Hobart Mowrer, propuesta por primera vez en 1939. Este modelo amplía la perspectiva del condicionamiento clásico, explicando la evitación activa y la no extinción de la respuesta condicionada del miedo en los TA. Años más tarde, en 1954, Solomon y Wynne propusieron dos principios para dar respuesta a algunos inconvenientes surgidos de la teoría de Mowrer. De esta forma, pudieron fundamentar los motivos de la resistencia a la extinción de la conducta de evitación, por medio del *principio de conservación de la ansiedad* y el *principio de irreversibilidad parcial* (Belloch et al., 2009).

Con la llegada de la década de los años setenta, los planteamientos cognitivistas empezaron a posicionarse y cobraron trascendencia los procesos mentales implicados en la respuesta de la ansiedad. Hubo importantes aportaciones como fue la Teoría Tridimensional de la ansiedad de Peter J. Lang (1968), la cual consideraba la ansiedad como una reacción emocional basada en un triple sistema de respuesta (motor, fisiológico y cognitivo). Igualmente, el Modelo de Expectativa de la ansiedad desarrollado por Steve Reiss en 1980, tuvo un gran impacto en la psicopatología. Defendió la importancia de las *expectativas* en la respuesta de la ansiedad, es decir, lo que se aprende en el condicionamiento pavloviano es la expectativa de que suceda o no suceda el estímulo incondicionado, diferenciando entre expectativas de daño y expectativas de ansiedad. Posteriormente, en 1985 Reiss y McNally revisaron el modelo e introdujeron el concepto de *sensibilidad a la ansiedad*, siendo un constructo relevante en los trastornos de pánico (TP). En 1991, el propio Reiss remarcó que la

sensibilidad a la ansiedad podría tener serias implicaciones en el desarrollo y el mantenimiento de los TA (Belloch et al., 2009). De igual modo, existen diferentes modelos cognitivistas que conciben la ansiedad como consecuencia de una serie de *sesgos cognitivos*: el Modelo de Valoración Cognitiva de Lazarus y Folkman (1986), donde la reacción emocional es fruto de la interpretación que haga el individuo de las situaciones o estímulos (Cano-Vindel & Miguel-Tobal, 1999); la Teoría de la Hipervigilancia propuesta por Michael Eysenck en 1991; o el Modelo de Ansiedad y Pánico definido por Beck y Clark en 1997, donde la ansiedad conlleva un procesamiento de la información automático (Clark & Beck, 2012; Sierra, 2003). Igualmente, otras teorías contribuyeron notablemente al estudio de los procesos cognitivos de la ansiedad. En particular, tenemos la Hipótesis de Dependencia del estado de ánimo de Bolwy; el Modelo Integrador de Öhman; la gran aportación de Barlow con teorías como la Aprensión Ansiosa y el Modelo de Triple Vulnerabilidad; el Modelo Tripartito de Clark y Watson que, con toda seguridad, fue una gran aportación al progreso de la ansiedad. De igual modo, el campo de la personalidad influyó sobremanera en el análisis de la ansiedad. Un ejemplo representativo fue Spielberger en 1983, quien definió la ansiedad desde el punto de vista de estado y/o rasgo (Belloch et al., 2009; Carpi et al., 2008; Clark & Beck, 2012).

Desde la perspectiva psicofisiológica y neurológica también hicieron valiosas aportaciones al estudio de la ansiedad. William James (1842-1910) fue un gran impulsor de la psicología de la emoción contemporánea. Alteró el concepto tradicional de la época con afirmaciones como *actúa del modo que quieres sentir*, afirmando que la emoción era fruto de la percepción del estímulo, el cual produciría la alteración del estado fisiológico del individuo y posteriormente se daba la emoción. En otras palabras, para James las personas se sienten tristes porque lloramos o tenemos miedo porque temblamos. Esta reconceptualización originó la teoría de la emoción de James, que junto con las contribuciones simultáneas del médico danés Carl George Lange (1834-1900), se estableció la teoría de la emoción de James-Lange. No obstante, aunque la teoría era contraria al sentido común, supuso un hito por el hecho de hallar un mecanismo fisiológico a las emociones. A partir de este marco teórico se suscitaron importantes críticas, dando lugar a la formulación de nuevos y determinantes argumentos con sustrato

neurológico, que han contribuido sustancialmente al conocimiento actual que tenemos de la emoción. A este respecto, subrayamos la teoría fisiológica de la emoción de Cannon-Bard (1929) donde relaciona las emociones, la fisiología y la salud; la famosa propuesta del circuito de Papez-McLean (1937); las innumerables aportaciones de Damasio (1995); el cerebro emocional propuesto por LeDoux (1996), entre otros muchos (Hergerhahn & Froufe Torres, 2001; Rosselló & Revert, 2008).

Ahora bien, retomando la ambigüedad que genera el concepto de ansiedad, los TA están sustentados en la emoción del miedo. Como parte de la naturaleza humana, el ser humano está dotado de un sistema defensivo para manejar eficientemente las amenazas con el fin de adaptar y salvaguardar su integridad física (Öhman, 2008; Tovote et al., 2015). Este mecanismo de respuesta ha protegido a la humanidad desde que nuestros ancestros luchaban o huían de animales salvajes. En la actualidad, esto es un hecho prácticamente inexistente, sin embargo, en nuestra sociedad siguen existiendo amenazas reales que activan a nuestro sistema de alarma de la misma manera que lo hacía en el pasado: catástrofes naturales, actos terroristas, atracos, accidentes de tráfico etc. (Barlow, 2002a; Clark & Beck, 2012; Suárez et al., 2008). A grandes rasgos, la ansiedad, al igual que el miedo, implica respuestas emocionales interrelacionadas que se activan en presencia de amenazas percibidas. Estos procesos afectivos conllevan respuestas fisiológicas (hormonales y autonómicas), conductuales y cognitivo/emocionales dando lugar a estados aversivos que, subjetivamente, adoptan formas diferentes (Fanselow & Pennington, 2018; Öhman, 2008; Tovote et al., 2015). Si bien, es importante subrayar que, actualmente, no existen distinciones precisas acerca de los fenómenos que causan el miedo y la ansiedad, ni tampoco sus efectos sobre el comportamiento. En definitiva, no hay un consenso en la definición del miedo. Aun así, existe una distinción popularmente extendida y es que el miedo se produce en respuesta a un objeto sensorial específico, mientras que la ansiedad no tiene ningún estímulo específico. Es decir, no hay ningún objeto concreto, pudiendo ser provocada por la anticipación de supuestas “amenazas” potenciales y circunstanciales (Mobbs et al., 2019; Perusini & Fanselow, 2015; Tovote et al., 2015).

Por consiguiente, en condiciones normales los estados de miedo y ansiedad promueven comportamientos de evitación adaptativos que son necesarios para manejar de forma eficaz las circunstancias del entorno y protegernos. No obstante, ambas respuestas pueden convertirse en disfuncionales cuando son excesivas e inapropiadas, sobre todo, cuando se dan en contextos sin peligros reales y los estímulos son percibidos erróneamente como amenazantes (Clark & Beck, 2012; Jimenez et al., 2018; Tovote et al., 2015). En este sentido, se puede producir una respuesta de bloqueo de la activación conductual, precisamente, porque el individuo sobrepasa el nivel óptimo de activación y es incapaz de canalizar de forma adecuada el exceso de activación (Carpi et al., 2008). Asimismo, si nos apoyamos en el fenómeno de las falsas alarmas, propuesto por primera vez por Barlow en 1988, diferenciamos tres tipos: las *verdaderas alarmas* (miedo en presencia de un peligro real) que son adaptativas y sirven para sobrevivir; las *falsas alarmas* o pánico espontáneo (miedo a un peligro imaginario) que son desadaptativas y pueden desencadenar en un TA; y, por último, las *alarmas aprendidas* que son el resultado de la asociación entre falsas alarmas y señales internas o externas (Barlow, 2002a; Moreno & Martín, 2011; Suárez et al., 2008).

Así pues, el *miedo* es una emoción básica que activa una respuesta adaptativa de “lucha o huida” ante una amenaza de peligro inminente o, igualmente, puede dar lugar a una tercera respuesta llamada “congelación o inmovilización”, que consiste en quedarse inmóvil hasta que la amenaza desaparezca, activándose cuando las otras dos tendencias no son posibles de llevarlas a cabo (Barlow, 2002a; Clark & Beck, 2012; Moreno & Martín, 2011; Perusini & Fanselow, 2015; Suárez et al., 2008). De este modo, ante peligros reales, el miedo actúa como una “verdadera alarma” que predispone al organismo a defenderse, tanto física como mentalmente, con el fin de actuar de la mejor manera y salvaguardar la integridad física del individuo (Clark & Beck, 2012; Suárez et al., 2008). Por su parte, la *ansiedad* es una sensación desagradable que se produce por la anticipación de posibles amenazas futuras; provocando percepciones negativas de preocupación o aprensión, junto a una sensación de incontrolabilidad e impredecibilidad ante esas amenazas (Barlow, 2002a; Clark & Beck, 2012; Mineka & Oehlberg, 2008). En este sentido, sería una respuesta emocional subjetiva como fruto del miedo y el miedo sería considerado como la “valoración automática” de una amenaza que, en

definitiva, cuando es imaginaria e irreal se convierte en una “falsa alarma”, estableciendo la base de la conceptualización de los TA (Clark & Beck, 2012; Moreno & Martín, 2011; Stein, 2006).

Cuando esto sucede, existe la probabilidad de que el trastorno se manifieste en forma de *crisis de ansiedad* caracterizadas por sentimientos repentinos de aprensión y fatalidad inminente, asociados a una amplia gama de sensaciones físicas desagradables. Por consiguiente, es un tipo de miedo y terror extremo acompañados de pensamientos de muerte y una urgencia conductual abrumadora de querer escapar o “salir del sitio” (Barlow, 2002a). Una vez que se ha sufrido una crisis de ansiedad en un entorno no amenazante, esta falsa alarma puede convertirse a través del condicionamiento en una alarma aprendida (Barlow, 2002a; Moreno & Martín, 2011). El trastorno quedaría instaurado cuando se desarrollan reacciones de alarmas aprendidas, frente a estímulos condicionados dando lugar a sentimientos de aprensión, por la posibilidad de volver a sufrir de nuevo una crisis de ansiedad (es decir, miedo a tener miedo) (Suárez et al., 2008). En otros casos, se puede desarrollar en forma de *fobias* caracterizadas por experimentar un miedo desproporcionado e irracional, junto a conductas de evitación (o de escape) de la situación temida que, exceden al control voluntario, desencadenando altos niveles de malestar y de sufrimiento (Belloch et al., 2009).

De otro lado, es necesario establecer la diferenciación entre los conceptos de ansiedad y estrés que, a menudo, se superponen creando confusión. El *estrés* fue definido por primera vez por Hans Selye en 1936, como una respuesta inespecífica del organismo para afrontar cualquier demanda amenazante del entorno (Belloch et al., 2009; Kormos & Gaszner, 2013). Se trata de un proceso adaptativo que actúa para hacer frente a los estresores y asegurar la supervivencia del individuo (Belloch et al., 2009). El equilibrio homeostático del cuerpo está continuamente desafiado por factores psicosociales percibidos como potencialmente nocivos. Estos generan altos niveles de estrés como, por ejemplo, el desempleo, un divorcio, la falta de apoyo social, cargas de trabajo excesivas, condiciones laborales adversas, enfermedades, problemas familiares, etc. Asimismo, pueden provocar reacciones cognitivas y/o emocionales negativas dando lugar a la ansiedad y al miedo que, junto con el estrés predisponen al individuo a afrontar las exigencias del entorno. Por lo tanto, el estrés se entiende como una respuesta que implica un

proceso de sobreesfuerzo ante demandas que normalmente son de carácter psicológico (Belloch et al., 2009; Cano-Vindel, 2011). Por ello, cuando el estrés es sostenido en el tiempo puede desencadenar la aparición de síntomas ansiosos pudiendo propiciar reacciones de pánico de tipo subclínico y, en algunos casos, ataques de pánico (Cano-Vindel, 2011).

En definitiva, tal y como hemos visto, la ansiedad puede entenderse, por un lado, como una respuesta afectiva normal y necesaria para la vida y, por otro lado, como una respuesta desadaptativa. Los TA están estrechamente vinculados a un proceso biopsicosocial complejo, donde interactúa el sistema de alarma evolutivo junto a un aprendizaje emocional inapropiado y completamente desadaptativo (Suárez et al., 2008). En estos casos, la ansiedad y el miedo se vuelven patológicos cuando la manifestación de los síntomas se expresa con mayores niveles de intensidad, frecuencia y persistencia. En otras palabras, los TA surgen cuando el aumento de la frecuencia y la intensidad de los síntomas y el grado en el que interfieren en el funcionamiento psicosocial y fisiológico, resultan totalmente problemáticos para el individuo (Belloch et al., 2009; Öhman, 2008).

Ahora bien, retomando el fenómeno explicativo de las falsas alarmas, las respuestas de miedo pueden ser adquiridas a través de un aprendizaje asociativo y convertirse por medio del condicionamiento en una alarma aprendida. Como hemos visto, el condicionamiento del miedo sirvió durante décadas para estudiar la etiología de los TA. El miedo es causado por los estímulos que predicen la amenaza y la función del miedo es producir una conducta defensiva (Perusini & Fanselow, 2015). Sin embargo, con la aparición de TA más específicos (como las fobias sociales, TP, agorafobia, etc.) esta perspectiva fue perdiendo fuerza, dando lugar a otras formas de aprendizaje asociativo en la etiología de estos trastornos (Mineka & Oehlberg, 2008). De este modo, se hizo evidente que no todas las personas que desarrollaban trastornos fóbicos habían experimentado experiencias de condicionamiento traumático. Tampoco las personas que experimentaban experiencias similares presentaban los mismos resultados, ya que existían diferencias individuales. Por lo que las experiencias traumáticas directas no eran una condición necesaria ni suficiente para el desarrollo de miedos y fobias. En este sentido, el estudio simple del condicionamiento clásico fue cambiando hacia un aprendizaje más contemporáneo donde se involucraban múltiples tipos de

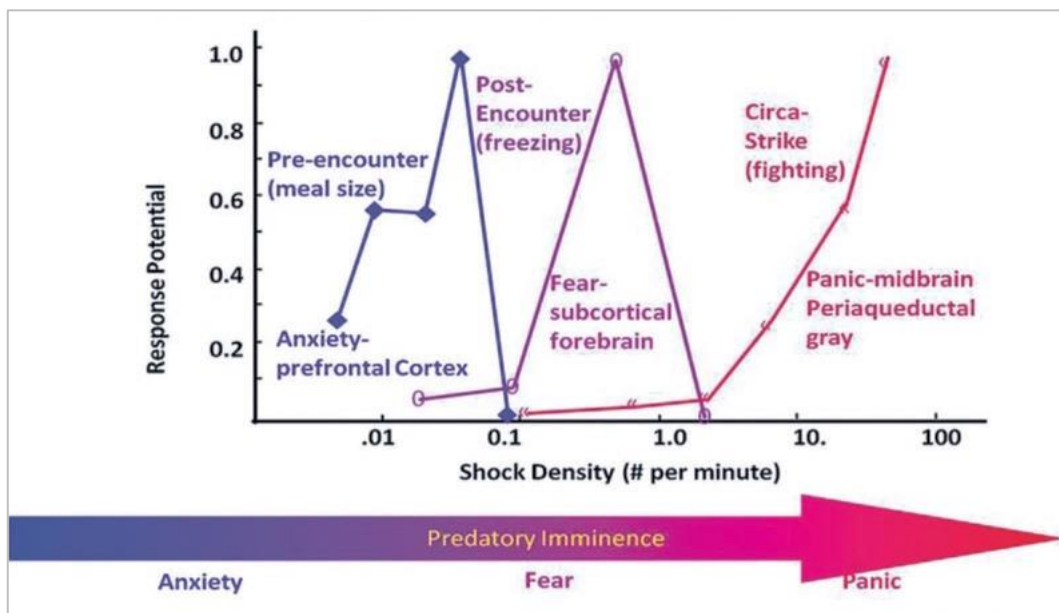
aprendizaje asociativo (Mineka & Oehlberg, 2008). En realidad, existe una gran cantidad de situaciones o estímulos tanto externos como internos (interoceptivos), que pueden provocar ansiedad. Si bien, la evaluación consciente de la señal que provoca la emoción no es un requisito indispensable para que el mecanismo se active y las personas experimenten ansiedad: el condicionamiento se puede crear sin conciencia siendo, igualmente, una condición necesaria pero no suficiente (Suárez et al., 2008). Desde esta misma perspectiva se planteó un posible proceso de aprendizaje en el establecimiento de los TP. Según Bouton et al. (2001), la hipótesis parte de la idea de que las crisis de pánico iniciales se asocian con señales interoceptivas y externas que son inicialmente neutrales a través del proceso del condicionamiento. Como consecuencia, la ansiedad se condiciona a esas sensaciones corporales internas; creando una aprensión ansiosa inconsciente por sufrir de nuevo otro ataque de ansiedad. Además, cuanto más intensas sean las crisis de ansiedad más fuerte será el condicionamiento, quedando supeditada tanto a señales externas como internas (Mineka & Oehlberg, 2008).

Por ello, una de las formulaciones más útiles para comprender la conducta de evitación ante los peligros es la Teoría de la Inminencia Depredadora creada por Fanselow y Lester (1988), que distingue los diferentes tipos de respuestas defensivas ante una amenaza. Se trata de un enfoque neurobiológico que logra diferenciar los estados de miedo/ansiedad en términos de comportamiento, y el pánico en función del contexto previo haciendo una distinción clara entre las causas y los efectos. Este sistema se basa en un “continuum de inminencia depredadora”, es decir, el nivel de riesgo que existe a lo largo de un continuum en función de la percepción psicológica del contacto con el peligro inminente (Mobbs et al., 2019; Perusini & Fanselow, 2015). En sus estudios preclínicos, establecieron los comportamientos defensivos en tres etapas: pre-encuentro (*meal size*) caracterizado por la reorganización del patrón de las comidas y la precaución a abandonar; post-encuentro (*freezing*) definido por la congelación o paralización para disminuir la detección; y, por último, circa-strike (*fighting*) determinado por un comportamiento defensivo y de ataque. A medida que aumenta el peligro aumenta la intensidad de la defensa. Por ejemplo, cuando el peligro no es inmediato se desarrollan conductas de mayor vigilancia y prudencia, típicas de estados de ansiedad y de preocupación; cuando se detecta el peligro, disminuye la

frecuencia cardiaca y la respiración se vuelve más superficial, correspondiente a un estado emocional de miedo; y, cuando la amenaza aumenta y el ataque es inmediato, se corresponde a un ataque de pánico. De este modo, se podría decir que los diferentes tipos de respuesta podrían pertenecer a un mismo continuo marcado por distintos niveles de amenaza (Mineka & Oehlborg, 2008; Perusini & Fanselow, 2015) (véase Figura 1).

Figura 1.

Representación de los cambios de la respuesta de ansiedad en función del aumento de la inminencia depredadora



Nota. Adaptado de “Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety” (p. 422), por J. N. Perusini y M. S. Fanselow (2015), *Learning & Memory*, 22.

2.1.1. Neurobiología del miedo y la ansiedad: una comprensión *de arriba hacia abajo*

A lo largo de las últimas décadas, la comprensión de la neurobiología del miedo y la ansiedad ha crecido exponencialmente. Recientes investigaciones sugieren que existen vías neuroanatómicas en el sistema límbico que son responsables del comportamiento ansioso (Paretkar & Dimitrov, 2018). Se sabe que la ansiedad surge como consecuencia de la activación coordinada del cerebro y de los sistemas de comportamiento que evolucionaron con el fin de protegernos de los peligros ambientales (Fanselow & Pennington, 2018). Sin embargo, los mecanismos que subyacen a los procesos del miedo y la ansiedad, a menudo, se superponen parcialmente; y tampoco se conoce cómo estos circuitos se vuelven disfuncionales en los TA (Jiménez et al., 2018; Tovote et al., 2015). Aunque las investigaciones están poniendo especial énfasis en el estudio de diferentes subregiones de la amígdala y en las poblaciones celulares, se requieren futuros enfoques más sofisticados para la comprensión profunda del procesamiento de la amígdala y el comportamiento de la ansiedad (Ressler, 2020).

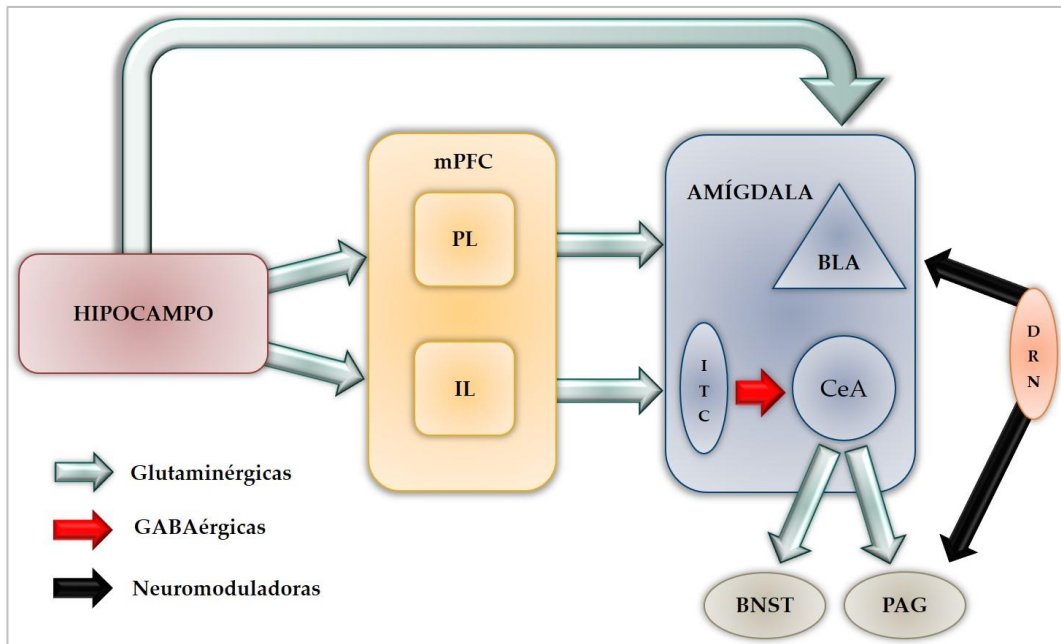
Por lo general, la corteza prefrontal, el hipocampo [*Hippocampus* (HPC)], la ínsula y la amígdala son áreas cerebrales asociadas al miedo y a la ansiedad y, por lo tanto, al procesamiento de las amenazas (Ressler, 2020). Los sistemas sensoriales captan los estímulos peligrosos y los trasfiere al sistema límbico activando el sistema defensivo (Kormos & Gaszner, 2013). En esta respuesta interviene la activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS): aumenta la constricción de los vasos sanguíneos, la fuerza de los músculos, la respiración y la frecuencia cardíaca, se agudiza la visión, se ralentiza la actividad digestiva, aumenta el metabolismo basal y la secreción de epinefrina y norepinefrina desde la médula adrenal (Clark & Beck, 2012). Siguiendo el modelo general de los circuitos neuronales del miedo y la ansiedad, la amígdala basolateral [*Basolateral Amygdala* (BLA)], que engloba el núcleo lateral y basal, funciona como centro de control para el procesamiento y aprendizaje del miedo: recoge información sensorial de las regiones auditivas, visuales y somatosensoriales, así como del HPC para obtener información contextual (Comeras et al., 2019; Fanselow & Pennington, 2018; Perusini & Fanselow, 2015). Los datos recogidos del ambiente se transfieren a la amígdala

central [*Central Amygdala* (CeA)], tanto directa como indirectamente por medio de poblaciones de células intercaladas (ITC) GABAérgicas con salida hacia el núcleo del lecho de la estría temporal [*Bed Nucleus of the Stria Terminalis* (BNST)] y la sustancia gris periacueductal [*Periaqueductal Gray* (PAG)] que, a su vez, conecta con el hipotálamo, mesencéfalo y tronco encefálico. Estas áreas encargadas de transmitir la información, activan el sistema endocrino y autonómico para iniciar la respuesta de comportamiento asociada al miedo y a la ansiedad, con el fin de garantizar la supervivencia del individuo (Comeras et al., 2019; Perusini & Fanselow, 2015). Por otra parte, las proyecciones descendentes de la corteza prefrontal también modulan el comportamiento del miedo y la ansiedad: la corteza preliminar (PL) se proyecta hacia BLA y la corteza infralímbica a través de ITC para mediar en la extinción del miedo (Perusini & Fanselow, 2015) (véase Figura 2).

La actividad coordinada de la BLA, el BNST, el HPC y la corteza prefrontal permite interpretar conjuntamente las amenazas del entorno. Estos circuitos están íntimamente conectados con múltiples conexiones recíprocas, que activan comportamientos de vigilancia y defensa a través del tronco encefálico y los núcleos hipotalámicos. Los estudios han sugerido que los circuitos involucrados en el condicionamiento del miedo están desregulados en los TA (Calhoun & Tye, 2015; Perusini & Fanselow, 2015; Ressler, 2020). La BLA crea asociaciones entre los estímulos inicialmente neutros y su valoración afectiva negativa, es decir, la formación de memoria se produce a través del condicionamiento clásico del miedo. Para ello, la activación de las neuronas de la amígdala lateral conduce a comportamientos de paralización y a cambios en la frecuencia cardiaca a través de las proyecciones del núcleo gris periacueductal y dorsal del vago (Calhoun & Tye, 2015; Möhler, 2012; Ressler, 2020). Por su parte, el BNST tiene un importante papel en la iniciación del miedo y en las respuestas de la ansiedad. Esta área cerebral forma parte de la llamada “amígdala extendida” porque tiene fuertes proyecciones hacia la BLA y CeA, lo que asegura el aprendizaje del miedo (Comeras et al., 2019).

Figura 2.

Esquema del modelo general de circuitos neuronales del miedo y la ansiedad



Nota. Las flechas verdes representan proyecciones glutaminérgicas, las rojas son proyecciones GABAérgicas y las negras proyecciones neuromoduladoras (ejemplo, serotonina desde el núcleo del rafe dorsal situado en el tronco cerebral). (mPFC): corteza prefrontal; (PL): corteza preliminar; (IL): corteza infralímbica; (BLA): amígdala basolateral; (ITC): células intercaladas; (CeA): amígdala central; (BNST): núcleo del lecho de la estría temporal; (PAG): sustancia gris periacueductal. Adaptado de "Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety" (p. 418), por J. N. Perusini y M. S. Fanselow (2015), *Learning & Memory*, 22.

Asimismo, el HPC es un área implicada en los procesos cognitivos como la memoria episódica y la orientación espacial, y está relacionada en la patogénesis de la ansiedad. Se sabe que el HPC dorsal contribuye a las funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria, y el HPC ventral se encarga de modular la regulación emocional. En experimentos preclínicos se han comprobado que las lesiones en el área ventral generan efectos ansiolíticos, afectando mínimamente al

aprendizaje espacial; mientras que las lesiones dorsales influyen en el aprendizaje espacial sin interferir en las medidas relacionadas con la ansiedad. Los investigadores Jiménez et al. (2018) comprobaron que, efectivamente, una subregión del HPC ventral, CA1 que envía proyecciones a la BLA, el hipotálamo, el núcleo accumbens y el BNST, se activa en contextos amenazantes por lo que contribuye al comportamiento relacionado con la ansiedad (Calhoon & Tye, 2015; Jiménez et al., 2018). Otros estudios también han confirmado que la BLA y el HPC ventral se encargan de gestionar la ansiedad y los comportamientos sociales. En sus resultados observaron que en situaciones de estrés exacerbados, el volumen de estas estructuras se encontraban alteradas (Luczynski, Whelan, et al., 2016), posiblemente porque se encuentran rodeados por una amplia cantidad de biomoléculas complejas (Elumalai, 2016).

De otra parte, hay un importante número de neuromoduladores o neurohormonas que están involucrados en los patrones del miedo y en los comportamientos relacionados con la ansiedad, tales como neurotransmisores, hormonas, neuropéptidos, entre otros. Estas moléculas tienen efectos fisiológicos y representan sistemas complejos que pueden ejercer implicaciones muy interesantes en los TA (Elumalai, 2016; Paretkar & Dimitrov, 2018). Recientemente, se está prestando especial atención a los *neuropéptidos* (pequeñas moléculas formadas por aminoácidos) por su participación en las respuestas conductuales complejas como son el miedo y la ansiedad. Estos colaboran, junto con los neurotransmisores clásicos, en la regulación de la respuesta de afrontamiento al estrés y la ansiedad. De forma general, los principales neuropéptidos relacionados con los TA están distribuidos abundantemente por el sistema nervioso central (SNC), entre ellos, encontramos: a) la colecistoquinina [*Cholecystokinin* (CCK)], asociada a dos tipos de receptores, CCK-A y CCK-B. Cuando se activa CCK-B en la BLA provoca síntomas de ansiedad; b) el neuropéptido Y (NPY) se expresa en estructuras límbicas del prosencéfalo, BNST, amígdala, HPC y con mayor presencia en las regiones hipotalámicas. Los estudios preclínicos han comprobado que disminuye el NPY cuando aumenta la ansiedad, no obstante, cuando la ansiedad es sostenida en el tiempo la expresión de este neuropéptido es elevada; c) la sustancia P se libera en la amígdala, locus coeruleus (LC) y en el núcleo accumbens aumentando los síntomas de ansiedad, también se encarga de regular

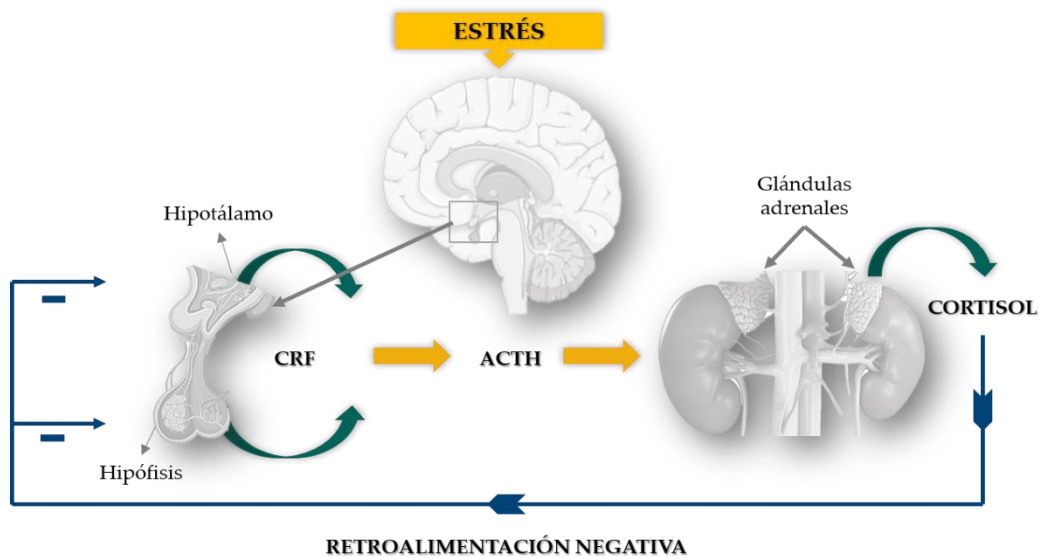
la secreción de cortisol a través del hipotálamo y la glándula suprarrenal; d) la galanina parece reducir la activación del eje HHA y provocar efectos ansiolíticos; e) la vasopresina participa en la regulación de la ansiedad a través de la activación del eje HHA; f) la oxitocina reduce los niveles de ansiedad; y g) el factor de liberación de corticotropina [*Corticotropin Releasing Factor (CRF)*] muestra efectos ansiógenos. A continuación, se analizan en detalle por su fuerte implicación en la fisiología y comportamiento de la ansiedad (Elumalai, 2016; Iftikhar et al., 2020; Kormos & Gaszner, 2013; Paretkar & Dimitrov, 2018).

El CRF es un neuropéptido formado por 41 aminoácidos presente en el SNC, que está involucrado en el control de la respuesta hormonal, autonómica y conductual ante la aparición de factores estresores. Se encuentra en la CeA, el BNST y en el núcleo paraventricular del hipotálamo; se encarga de modular ciertos neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la adrenalina y, además, activa selectivamente la secreción de la hormona corticotropina [*Adrenal Corticotropin Hormone (ACTH)*]. El CRF es un regulador clave del eje HHA y sus acciones están mediadas por los receptores CRF1 y CRF2, que están directamente relacionadas con los comportamientos similares de la ansiedad. Cuando hay una exposición prolongada del organismo ante una demanda de estrés, ya sea por factores psicológicos o físicos, se activa el eje HHA provocando efectos duraderos. Ante estas condiciones, se expresan los receptores CRF1 de las regiones tanto hipotalámicas como extrahipofisarias (CeA y BNST). Seguidamente, se segrega el mensajero químico CRF en el sistema circulatorio de la hipófisis y, tras 15 segundos, se estimula la liberación de la hormona ACTH que, junto con la activación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), viaja hasta la corteza suprarrenal para liberar las hormonas glucocorticoides, entre ellas, el cortisol. La respuesta de “lucha o huida” ante el estrés es orquestada por el cortisol, induciendo importantes cambios en las funciones del organismo para amortiguar los efectos del estrés. Por ejemplo, durante este proceso, el páncreas puede sintetizar una hormona llamada glucagón que, junto a los glucocorticoides y la activación simpática, aumenta los niveles de glucosa en sangre para incrementar el metabolismo energético. Paralelamente, el SNC libera endorfinas y otros péptidos endógenos encargados de reducir la percepción del dolor, así como también, vasopresina para la retención de agua del organismo. Igualmente,

suprime la función del sistema inmunitario e inhibe las hormonas asociadas a la reproducción y el crecimiento celular, con el fin de cooperar en la respuesta adaptativa (Amigo, 2018; Bornstein et al., 2019; Elumalai, 2016; Frankiensztajn et al., 2020; Furtado & Katzman, 2015; Iftikhar et al., 2020; Kormos & Gaszner, 2013; Paretkar & Dimitrov, 2018). Cuando la amenaza percibida desaparece, entra en escena el mecanismo de retroalimentación negativa regulado, igualmente, por el cortisol en los centros hipotalámicos y en la hipófisis anterior; dando como resultado la reducción de la liberación de CRF y ACTH, la disminución de los niveles de cortisol y, por lo tanto, de la respuesta al estrés y la ansiedad, recuperando así, el equilibrio del organismo (Frankiensztajn et al., 2020; Iftikhar et al., 2020) (véase Figura 3).

Figura 3.

Representación esquemática de la regulación del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal



Nota. (CRF) factor de liberación de corticotropina; (ACTH) hormona corticotropina. Adaptado de "Substance P: A neuropeptide involved in the psychopathology of anxiety disorders" (p. 4) por K. Iftikhar, A. Siddiq, S. Ghousia y S. Zehra (2020), *Neuropeptides*, 69.

Adicionalmente, según la literatura preclínica la administración de CRF en las regiones del sistema límbico produce una variedad de efectos conductuales relacionados con la ansiedad. La estabilización de este comportamiento se produce por medio de la activación del sistema dopaminérgico y catecolaminérgico de varias zonas cerebrales. De igual modo, se ha demostrado que CeA envía proyecciones de CRF hasta el LC involucrada en el procesamiento del dolor, flexibilidad conductual y en la reactividad al estrés (Kormos & Gaszner, 2013; Paretkar & Dimitrov, 2018). Tal y como señalan Paretkar y Dimitrov (2018), la activación de las neuronas CRF en la CeA aumenta el comportamiento similar de la ansiedad y los síntomas se revierten desactivándolas.

Como hemos visto, muchos de los cambios neuroendocrinos y psicofisiológicos asociados a la ansiedad podrían ser como consecuencia de interrupciones en el funcionamiento de los neuromoduladores del SNC. En este sentido, los *neurotransmisores* relacionados con la ansiedad están claramente establecidos con los sistemas GABAérgicos, catecolaminérgicos (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y serotoninérgicos. De hecho, la literatura sugiere que la ansiedad podría surgir por el desequilibrio entre las interacciones de estos neurotransmisores (Belloch et al., 2009; Clark & Beck, 2012). Desde este planteamiento, la *serotonina* es uno de los neurotransmisores más influyentes y estudiados en los TA y en la depresión. En consecuencia, siguiendo la teoría propuesta por Eison (1999), tanto la ansiedad como la depresión serían trastornos causados, en parte, por la alteración tanto en exceso como por defecto de este neurotransmisor. La ansiedad estaría relacionada a estados intensos de estrés y la depresión podría representar la fase de agotamiento de la ansiedad crónica. La serotonina activa los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y estos transportadores se encargan de absorber la serotonina. Este sistema envía proyecciones a la amígdala, a regiones del HPC y a áreas corticales de la corteza prefrontal, por lo que puede influir directa o indirectamente sobre la ansiedad. Aunque al día de hoy los estudios siguen presentando contradicciones en sus resultados, muchos TA siguen estando relacionados con anomalías en el sistema serotoninérgico (Belloch et al., 2009; Clark & Beck, 2012; Elumalai, 2016). Igualmente, el ácido γ -aminobutírico [*γ -Aminobutyric acid* (GABA)] es un neurotransmisor inhibitorio del SNC, sintetizado a partir del ácido glutámico,

almacenado en las vesículas presinápticas y liberado por exocitosis. Su alteración se ha relacionado con una posible causa de la ansiedad y existe evidencia de que su disminución puede estar presente en pacientes ansiosos. Este neurotransmisor tiene asociado distintos receptores que controlan la inhibición neuronal de GABA: los receptores ionotrópicos GABA_A ejercen una inhibición rápida y los receptores metabotrópicos GABA_B inician respuestas inhibitorias lentas y prolongadas. Se ha referido que las neuronas GABAérgicas están presentes en la amígdala y desempeñan un papel importante en la ansiedad. Los agonistas de GABA tienen propiedades ansiolíticas y los antagonistas ejercen efectos contrarios (Belloch et al., 2009; Boussofara & Raucoules-Aimé, 2016; Elumalai, 2016; Kasper et al., 2003; Möhler, 2012). Por último, la *noradrenalina* es otro neurotransmisor presente en el SNC que interviene en los procesos de sueño-vigilia, en la memoria y la atención. Estudios preclínicos han mostrado que, tras la exposición del estrés y la ansiedad, aumenta la liberación y la actividad noradrenérgica en el hipotálamo, la amígdala y el LC (Belloch et al., 2009; Elumalai, 2016).

Finalmente, es preciso hacer un inciso por un debate recientemente suscitado, que a pesar del importante progreso que avala la comprensión de la neurobiología del miedo y la ansiedad, han manifestado un desacuerdo sobre la mejor manera de estudiar y definir el miedo (Mobbs et al., 2019). En 2016, el reconocido neurocientífico LeDoux junto a su colega Pine, propusieron un nuevo modelo basado en “dos sistemas” para explicar el miedo y la ansiedad. Argumentaron que estos estados emocionales subjetivos debían considerarse independientes de las respuestas autonómicas y conductuales en presencia de amenaza. Además, los autores sugirieron que el hecho de no reconocer esta distinción había impedido el progreso de la comprensión de los TA (LeDoux & Pine, 2016). Por su parte, posteriormente los investigadores Fanselow y Pennington (2018) publicaron un artículo con el nombre *A Return to the Psychiatric Dark Ages with a Two-System Framework for Fear* para reivindicar que el miedo y la ansiedad forman parte de “un sistema” como resultado unitario de las respuestas autonómicas, conductuales y cognitivo/emocionales (Fanselow & Pennington, 2018). Tras ambas publicaciones con opiniones contrapuestas, la revista *Nature Neuroscience* editó un artículo con la opinión de los expertos contemporáneos más influyentes para debatir los puntos de vista sobre cómo definir el miedo y cómo

poder seguir avanzando en el estudio del mismo. Sumidos en un largo debate, en sus conclusiones indicaron que, sin duda, existe un gran progreso sustancial en la comprensión de los circuitos neuronales involucrados en el miedo, pero que, actualmente sigue habiendo grandes disparidades sobre cómo investigar y definir el miedo. Y, en parte, esta falta de coherencia sobre los sistemas neuronales implicados en el miedo y el aprendizaje del mismo, continúa dificultando el progreso científico, incluido el estudio para la comprensión de los TA. Por ello, se reclama a la comunidad científica buscar nuevos proyectos de comportamiento que puedan definir mejor los circuitos del miedo, donde involucren la percepción, el sentimiento y la acción (Mobbs et al., 2019).

2.1.2. Etiología de los trastornos de ansiedad

Desafortunadamente se desconoce la etiología específica de los TA. No obstante, la interacción entre factores genéticos, ambientales y de personalidad predisponen a las personas desde la niñez a desarrollar una inhibición conductual con reacciones emocionales negativas intensas y frecuentes, que generan especial sensibilidad a la ansiedad (es decir, el miedo a las sensaciones interoceptivas asociadas a la ansiedad), aumentando el riesgo de sufrir trastornos emocionales (Cano-Vindel, 2011; Clark & Beck, 2012; Kim & Kim, 2018). Estos factores biopsicosociales generan un impacto emocional negativo y estresante que predisponen al individuo a generar mecanismos de afrontamiento desadaptativos; cuando las condiciones adversas se perpetúan pueden precipitar en un proceso de ansiedad disfuncional e, incluso, a desarrollar otras patologías a largo plazo (Cano-Vindel, 2011). Por lo general, el problema principal de los TA es la sensación de vulnerabilidad que padece el paciente. Siguiendo a Beck et al. (1985), la *vulnerabilidad* se define como “la percepción que tiene la persona de sí misma como objeto de peligros internos y externos sobre los que carece de control o este es insuficiente para proporcionarle una sensación de seguridad” (p. 67-68).

Si nos apoyamos en el Modelo de Triple Vulnerabilidad de Barlow (2008), la literatura científica parece respaldar este marco para explicar el desarrollo de los TA. En primer lugar, existe una *vulnerabilidad biológica* que predispone al individuo a desarrollar ansiedad y un afecto negativo generalizado, considerándose una

vulnerabilidad genética generalizada donde la heredabilidad podría explicar el 30 y el 40% de la variabilidad. Esta vulnerabilidad se expresaría con rasgos de personalidad y afectividad negativa. Asimismo, la alteración de neurotransmisores y la activación sostenida de las áreas cerebrales implicadas en la ansiedad serían otras vulnerabilidades biológicas que contribuyen a la etiología de la ansiedad (Clark & Beck, 2012; Suárez et al., 2008). Hoy en día existen estudios a gran escala de asociación del genoma donde confirman la heredabilidad y el riesgo poligénico de los TA (Ressler, 2020). Como se ha indicado, los factores temperamentales y de personalidad relativamente estables como los niveles altos en neuroticismo (es decir, inestabilidad emocional), o niveles altos de ansiedad rasgo tienen un condicionamiento aversivo más rápido y fuerte. Estos factores genéticos están más presentes en el TP y en la fobia social (FS). Es probable que interactúen múltiples genes con factores ambientales y contribuyan al desarrollo de los mismos (Smoller et al., 2005, 2008). De hecho, se sabe que la inhibición conductual es un fenotipo temperamental heredable en la descendencia de padres con TP, que tiende a mostrar un comportamiento temeroso, evitativo y tímido en situaciones desconocidas. En estos casos, el gen de la CRF influye en el temperamento convirtiéndose en un factor de riesgo para los TP y la ansiedad fóbica (Smoller et al., 2005). A pesar de las grandes contribuciones científicas, no existe ningún gen específico o patrón epigenético que pueda explicar por completo la etiología de los TP (Kim & Kim, 2018).

En segundo lugar, existe una *vulnerabilidad psicológica generalizada* que genera en el individuo estados afectivos negativos y de ansiedad, caracterizados por la disminución de la sensación de control que son iniciados en los primeros años de vida a través de las experiencias vividas (Suárez et al., 2008). Barlow (2002) definió esta vulnerabilidad psicológica como “la incapacidad crónica para afrontar los sucesos negativos incontrolables e impredecibles, y esta sensación de incontrolabilidad se asocia a una respuesta emocional con valencia negativa” (p. 254). De hecho, el miedo a perder el control se considera un rasgo cognitivo distintivo de muchos TA (Clark & Beck, 2012). Quizás los aspectos psicosociales sean uno de los conceptos clave para comprender la especial sensibilidad a la ansiedad que tienen los TP. Se cree que esta sensibilidad se adquiere a través del aprendizaje de eventos vitales adversos (Kim & Kim, 2018; Mineka & Oehlberg,

2008). Muchos miedos fóbicos son adquiridos indirectamente con el simple hecho de mirar a otra persona que está expresando miedo a algún objeto o situación. También está fuertemente respaldada la influencia del modelado parental con el aumento del miedos en los niños (Mineka & Oehlberg, 2008).

Ahora bien, para desarrollar un tipo concreto de TA tiene que existir una tercera vulnerabilidad psicológica y, en este caso, específica. Esta vulnerabilidad se desarrolla cuando se dan ciertas experiencias de aprendizaje temprano, centrando la ansiedad en determinadas situaciones de vida. Estos hechos específicos como la evaluación social negativa o las evaluaciones somáticas disfuncionales, se relacionan con percepciones de mayor amenaza y peligro. En estos casos, cuando la *vulnerabilidad psicológica específica* se combina con la vulnerabilidad genética y psicológica generalizada, puede aumentar la probabilidad de desarrollar un TA específico como la FS, fobia específica (FE), TP, etc. (Suárez et al., 2008). En estos casos, si los factores psicosociales y su interpretación no son debidamente atendidos, el problema se cronificará y, a largo plazo, se incrementará las probabilidades de desarrollar otros trastornos crónicos (asma, artritis, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, dolor crónico de cuello y espalda, dolor de cabeza, diabetes) y mentales como la depresión (Cano-Vindel, 2011, 2011).

2.1.3. Epidemiología y repercusiones socioeconómicas de los trastornos de ansiedad

Como se ha mencionado anteriormente, los TA son uno de los trastornos mentales más frecuentes del siglo XXI. Según las estimaciones más de 260 millones de personas tienen diagnosticado un TA, lo que se convierte en la principal causa de discapacidad a nivel mundial (WHO, 2017). Estos trastornos de inicio temprano, curso cronificado y con comorbilidad con otras enfermedades físicas, generan graves efectos sobre la salud y el bienestar personal, así como también en las relaciones sociales y en la productividad laboral; generando serias repercusiones socioeconómicas para la Salud Pública (Baxter et al., 2013; Martínez-Alonso et al., 2007; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008). En general, los pacientes con TA

acuden al Servicio Nacional de Salud y son atendidos en Atención Primaria desde un enfoque farmacológico (Cano-Vindel, 2011).

Las cifras de prevalencia más altas están asociadas con las rentas más bajas de las sociedades desarrolladas; aunque aún se desconoce los aspectos relacionados con el mayor riesgo de sufrir un TA (Baxter et al., 2013). Además, las cifras se incrementan cuando existen factores estresores como las crisis económicas (Navarro-Mateu et al., 2015). A este respecto, un equipo de investigadores de la Universidad de Cambridge llevó a cabo un estudio para estimar la prevalencia global de los TA. Se recogieron datos de 44 países contando con una muestra de 456.012 personas. En sus resultados hallaron una prevalencia del 7,30%, lo que supone que una de cada 14 personas de todo el mundo sufrirá un TA; y 1 de cada 9 (11,60%) lo experimentará en algún momento de la vida. En relación al sexo, las mujeres tienen el doble de probabilidades de desarrollar el trastorno, en concreto, el 9,90% frente al 4,70%, respectivamente. Los adultos con edades comprendidas entre los 35 y 54 años, tienen el 20% más de probabilidad de sufrir un TA que los adultos con más de 55 años. Igualmente, a nivel europeo los datos son similares a los globales. En los países de Europa Central y Oriental la prevalencia se sitúa en torno al 7,20% (Baxter et al., 2013).

En España se llevó a cabo el proyecto *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders Project* (ESEMeD), coordinado por la *World Mental Health Surveys* de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el fin de estimar la prevalencia de los TA. En sus resultados mostraron que el 9,39% presentarán un TA en algún momento de la vida y un 6,20% lo padecerá durante el último año, siendo mayores las cifras en mujeres que en hombres (Haro et al., 2006; Retolaza, 2007). De igual modo, el estudio LIGANDO analizó la prevalencia clínica en las consultas ambulatorias de salud mental. Los resultados revelaron que, de 20.347 pacientes, el 18,20% acudían a las consultas por presentar síntomas de ansiedad, obteniendo cifras más altas de lo esperado (Caballero et al., 2009). Igualmente, en la Región de Murcia, el proyecto PEGASUS-Murcia realizó un estudio transversal adherido a la *World Mental Health Survey Initiative* de la OMS, para analizar la prevalencia, la severidad y la edad de estos trastornos. Los datos epidemiológicos mostraron que el 15% de los encuestados padecerían ansiedad a lo largo de la vida y el 9,70% a los 12 meses. Las mujeres y los menores de 35 años tenían más probabilidades de

desarrollar un TA (Navarro-Mateu et al., 2015). De forma particular, los TP suponen una prevalencia total de por vida del 3,6% (4,4% en mujeres frente al 2,5% en hombres) (Kim & Kim, 2018).

A este respecto, la prevalencia de los TA en España y en la Región de Murcia continúa siendo muy alta y, sobre todo, afecta a las personas en edad laboral; lo que acarrea un gran impacto en la calidad de vida de las personas y una gran carga social. Aunque España carece de cifras oficiales en relación a los costes y financiación de los TA (Salvador-Carulla, 2007), a nivel global, existen diversos estudios donde indican que los trastornos mentales conllevan elevados gastos sociales. En el año 1998, las cifras aumentaron hasta 3.005 millones de euros, en parte, debido a la inclusión del uso de medicamentos psiquiátricos (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008), estas cifras continuaron creciendo con el paso de los años. En un reciente estudio publicado, los investigadores Ruiz—Rodríguez et al. (2017) llevaron a cabo en nuestro país una revisión sistemática. Los resultados informaron que, en 2010 los gastos ocasionados por los trastornos mentales ascendieron hasta los 45.988 millones de euros por año. Mientras que para los TA las cifras fueron de 10.365 millones de euros. En cuanto a los costes indirectos por incapacidad laboral temporal para los TA, se encontró que la duración recomendada (20-30 días) por el Instituto Nacional de la Seguridad Social era superior a lo establecido, llegando a alcanzar entre los 83 y 148 días. Aunque no se estudiaron por separado estos costes, consideraron conjuntamente que tanto los TA como los trastornos de depresión y los adaptativos, supusieron para el año 2011, un gasto anual de 1.380 euros por persona. Del mismo modo, se analizó la discapacidad y la calidad de vida de los pacientes con TA, donde informaron que los años vividos por discapacidad fueron 133,11 para el año 2010 y una pérdida de 805 años de vida ajustados a la calidad en el año 2006 (Ruiz-Rodríguez et al., 2017).

Las elevadas cifras económicas están motivadas por la inclusión y el uso cada vez mayor de los psicofármacos. A pesar de que las recomendaciones expresas por la guía *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) para los TA es el tratamiento psicológico (Cordero-Andrés et al., 2017), la realidad muestra que los benzodiacepinas (Bz) y los antidepresivos (AD) son los tratamientos más utilizados para el abordaje de estos trastornos tan prevalentes (Ruiz-Rodríguez et al., 2018). El consumo de Bz es tan generalizado, que ha alcanzado niveles

altísimos en el TP (52%) y en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) (49%). En el año 2009 se consumieron cerca de 74 millones de Bz y AD, un 29,40% más en relación al año 2004 (Cano-Vindel, 2011). Aun cuando el uso de los Bz solo resulta eficaz y seguro a corto plazo por sus graves efectos secundarios, incluidos la tolerancia y la dependencia, y de que estos solo disminuyen la sintomatología fisiológica, perpetuando los síntomas emocionales y mermando aún más la calidad de vida de los pacientes; España encabeza la lista de los países con mayor consumo de estos medicamentos (Cano-Vindel, 2011; Cordero-Andrés et al., 2017). Esta situación se debe, en parte, a que existe un número reducido de psicólogos dentro del sistema de salud, lo que implica listas de espera cada vez mayores y retrasos en la atención especializada para aplicar tratamientos psicológicos. Tan solo el 0,90% de los pacientes con TA recibe tratamiento psicológico sin medicación (Cano-Vindel, 2011; Cordero-Andrés et al., 2017).

En definitiva, esta realidad refleja un sistema deficitario de atención sanitaria para el abordaje de estos tipos de desórdenes emocionales. Los altos datos de prevalencia junto con el consumo elevado de sustancias psicofarmacológicas, son las condiciones que más contribuyen al aumento de la discapacidad. Por lo que se deberían optar por tratamientos más eficientes con el propósito de aumentar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los altos costos económicos, que generan los tratamientos con psicofármacos (Ruiz-Rodríguez et al., 2017, 2018).

2.1.4. Clasificación diagnóstica de los trastornos de ansiedad

Existen dos grandes clasificaciones oficiales que recogen los trastornos mentales. Primeramente, contamos con el DSM editado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (*American Psychiatric Association* [APA]) y publicada la quinta edición el 18 de mayo del 2013 (APA, 2014). Y, en segundo lugar, está la undécima edición de la CIE aprobada por la Asamblea Mundial de la Salud y publicada el 18 de junio de 2018 por la OMS. Esta nueva publicación sustituye a la versión CIE-10 que fue publicada hace 28 años (OMS, 2018) (véase Tabla 1).

Tabla 1.

Esquema de las principales diferencias y similitudes de los trastornos de ansiedad entre el DSM-5 y la CIE-11

CIE – 11*		DSM - V	
<i>Trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo</i>		<i>Trastornos de ansiedad</i>	
6B00	Trastorno de ansiedad generalizada	Trastorno de ansiedad generalizada	300.02
6B01	Trastorno de pánico	Trastorno de pánico	300.01
6B02	Agorafobia	Agorafobia	300.22
6B03	Fobia específica	Fobia específica	300.29
6B04	Trastorno de ansiedad social	Trastorno de ansiedad social (fobia social)	300.23
6B05	Trastorno de ansiedad por separación	Trastorno de ansiedad por separación	309.21
6B06	Mutismo selectivo	Mutismo selectivo	313.23
6B0Y	Otros trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo especificados	Otro trastorno de ansiedad especificado	300.09
6B0Z	Trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo, sin especificación	Otro trastorno de ansiedad no especificado	300.00
		Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos	
		Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica	293.84

Nota. *El grupo “Los trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo” se encuentran dentro del Capítulo 06 que lleva por nombre “Trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo” bajo el epígrafe BlockL1-6B0. Adaptado de APA (2016); WHO (2018).

De este modo, el presente trabajo de investigación utiliza como manual de referencia la CIE de la OMS, puesto que el sistema nacional de salud de España, donde está incluido la salud mental, tiene la obligación de utilizar este manual de clasificación junto con sus códigos diagnósticos, con el fin de estandarizar a nivel internacional los contenidos relacionados con la salud pública en todo el mundo. Con el nuevo lanzamiento, la CIE-11 persigue desarrollar un sistema global para reducir la carga socioeconómica que conllevan los trastornos mentales y del comportamiento, independientemente de la influencia de las farmacéuticas y en colaboración con los países interesados miembros de la OMS; así como, para mejorar la precisión diagnóstica e implementar tratamientos más eficaces (Reed et al., 2012). No obstante, en el mismo comunicado de prensa que hizo la OMS (2018) para publicar la última edición de la CIE-11, informó que se trataba de un avance para permitir a los países y profesionales de la salud familiarizarse, por lo que se permitió un periodo de transición hasta su entrada en vigor con fecha del 1 de enero de 2022. Por este motivo, y dado que el presente trabajo se llevó a cabo durante el marco temporal de transición, nos regimos por la versión CIE-10 manteniendo sus categorías y códigos diagnósticos.

Los TA incluidos en la CIE-10 se codifican bajo el epígrafe F40-49 *Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos*, anexados dentro del Capítulo V: Trastornos mentales y del comportamiento (WHO, 2000) (véase Tabla 2). Aunque por lo general, el TAG, el TP, la agorafobia, la FS y las FEs son altamente comórbidas entre sí (Michopoulos et al., 2017). Aquí se detalla con mayor profundidad el TP, ya que constituye uno de los principales requisitos de inclusión del presente estudio de investigación. Si bien, es importante destacar que, en general, los TA comparten síntomas de miedo y ansiedad excesivos junto con problemas de comportamiento que interfieren en el funcionamiento normal del individuo (WHO, 2018). Asimismo, hay que resaltar que, aunque las crisis de pánico son una característica definitoria de los TP, también pueden presentarse como características comunes al resto de los TA, en cuyos casos estarían provocados por los estímulos temidos (Smoller et al., 2008).

Tabla 2.*Esquema de la clasificación diagnóstica de los trastornos de ansiedad*

CIE – 10
F40 Trastorno de ansiedad fóbica
F40.0 Agorafobia
F40.1 Fobias sociales
F40.2 Fobias específicas (aisladas)
F40.8 Otros trastornos de ansiedad fóbica
F40.9 Trastornos de ansiedad fóbica sin especificación
F41 Otros trastornos de ansiedad
F41.0 Trastorno de pánico (ansiedad paroxística episódica)
F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada
F41.2 Trastorno mixto ansioso-depresivo
F41.3 Otros trastornos mixtos de ansiedad
F41.8 Otros trastornos de ansiedad especificados
F41.9 Otros trastornos de ansiedad sin especificación
F42 Trastorno obsesivo-compulsivo
F43 Reacciones a estrés grave
F44 Trastornos disociativos (de conversión)
F45 Trastornos somatomorfos
F48 Otros trastornos neuróticos

Nota. Adaptado de WHO (2000).

2.1.4.1. Diagnóstico del trastorno de pánico

El TP se caracteriza por la manifestación de una o varias *crisis de pánico* (también conocidas como *crisis de angustia* o *ataques de pánico*) inesperadas y recurrentes, no limitadas a ninguna situación particular. Las crisis están marcadas por episodios repentinos de miedo intenso o malestar que alcanza su mayor intensidad a lo largo de los diez minutos siguientes, acompañadas de una amplia gama de sensaciones fisiológicas desagradables. Igualmente, es importante diferenciar y analizar el contexto en el que se producen las crisis de pánico, distinguiendo entre *inesperadas* (aparecen de forma repentina y no asociada a ningún estímulo aparente); *determinadas situacionalmente* (aparecen asociadas a un estímulo desencadenante específico); y *predispuestas situacionalmente* (pueden aparecer asociados al estímulo desencadenante pero no necesariamente aparecen tras la exposición), pudiendo dar lugar al desarrollo de conductas de escape o evitación.

Para definir el diagnóstico, según dicta la CIE, es necesaria la presencia de cuatro crisis de ansiedad durante cuatro semanas, acompañadas de una preocupación persistente por la posibilidad de experimentar una nueva crisis de ansiedad, junto con cambios significativos y desadaptativos en el comportamiento (APA, 2016; Kim & Kim, 2018; Moreno & Martín, 2011; Suárez et al., 2008; WHO, 2000) (véase Tabla 3). Además, es importante resaltar la diferencia entre ataque de pánico clínico y no clínico, puesto que son bastantes comunes entre la población. Por lo general, las crisis de pánico no clínicas suelen ser menos frecuentes e intensas frente a las personas diagnosticadas con TA y tampoco todas las personas que experimenten una crisis de ansiedad desarrollan un TP (Suárez et al., 2008). Finalmente, los mayores niveles de intensidad de los ataques de pánico pueden contribuir a la evitación fóbica en pacientes con TA (Barlow, 2002a).

Tabla 3.*Criterios diagnósticos del trastorno del pánico*

CIE-10
<p>A. El sujeto tiene que experimentar crisis de pánico espontáneas y no asociadas a ninguna situación u objeto específico. Tampoco se asocian a ejercicio intenso o situaciones que amenazan la vida.</p> <p>B. Miedo intenso o malestar iniciado bruscamente, que inicia rápidamente y alcanza su intensidad en unos pocos minutos. Deben ir acompañadas de cuatro (o más) de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Síntomas autonómicos: palpitaciones, aceleración del ritmo cardiaco, sudoración, temblores o sacudidas, sequedad en la boca. b. Síntomas relacionados con el tórax y abdomen: dificultad para respirar, sensación de ahogo, dolor de pecho, náuseas o molestias abdominales. c. Síntomas relacionados con el estado mental: sensación de mareo e inestabilidad, desrealización (sensación de irrealidad), despersonalización (encontrarse separado de uno mismo), miedo a volverse loco, a perder el control o miedo a morir. d. Síntomas generales: escalofríos, sofocos de calor, parestesias (sensación de hormigueo o entumecimiento). <p>C. Como criterio de exclusión se establece que las crisis de pánico no sean causadas por enfermedad orgánica, trastorno mental orgánico o trastornos mentales como la esquizofrenia, trastornos del humor o somatomorfos.</p>

Los TA se pueden diagnosticar en cuanto al grado de severidad:

F41.00 Trastorno de pánico moderado (cuatro crisis de ansiedad en un periodo de cuatro semanas).

F41.01 Trastorno de pánico grave (cuatro crisis de ansiedad en una semana, en un periodo de cuatro semanas).

Nota. Adaptado de WHO (2000)

2.1.5. Sistema de respuesta de los trastornos de ansiedad

En este apartado se detallan ampliamente los mecanismos de respuesta implicados en la ansiedad. Esta se manifiesta dando lugar a un triple sistema de respuesta (cognitivo, fisiológico y conductual), extrapolable a todas las emociones y sin considerar ningún sistema prioritario al otro (Martínez-Monteagudo et al., 2012). Los diferentes sistemas de respuesta pueden presentarse en *discordancia*, es decir, con relativa independencia y con distinta intensidad, y entre las respuestas de un mismo sistema. Así, y a modo de ejemplo, los diagnosticados de agorafobia se caracterizan por experimentar elevados niveles de reactividad cognitiva frente a bajos niveles reactividad fisiológica y motora. Presentando un perfil de respuesta, claramente cognitivo (Martínez-Monteagudo et al., 2012). Seguidamente, se expone el sistema de respuesta típico de los TA:

- *Sistema de respuesta cognitivo*. Se caracteriza por la presencia de pensamientos o imágenes mentales muy específicas, que los sujetos han asociado a situaciones de peligro o a sensaciones de falta de control con anticipaciones, generalmente, de carácter catastrófico. Se trata de un miedo irracional o temor a experimentar una catástrofe (Martínez-Monteagudo et al., 2012; Moreno & Martín, 2011).
- *Sistema de respuesta fisiológico*. Se define por el incremento de la actividad del SNA, así como también, del sistema neuroendocrino. Este estado provoca aumentos en la frecuencia cardiovascular, electrodérmica, respiratoria y musculo-esquelético (Martínez-Monteagudo et al., 2012; Moreno & Martín, 2011).
- *Sistema de respuesta conductual*. Se presenta cuando existen conductas de evitación o escape ante aquello que produce miedo y que no suele estar bajo control voluntario de la persona (Martínez-Monteagudo et al., 2012; Moreno & Martín, 2011). A su vez, estas respuestas motoras pueden clasificarse en: a) *respuestas de evitación activa* se presentan cuando la persona ignora los estímulos que provocan las respuestas de ansiedad; b) *respuestas de evitación pasiva* cuando conscientemente se evita los estímulos amenazantes; c) *respuestas de escape* cuando se aleja del estímulo temido

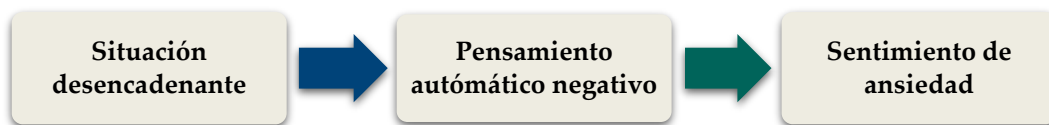
encontrado de forma inesperada; y, por último, d) *respuestas motoras alteradas* cuando la persona presencia el estímulo amenazante forzosamente, surgen alteraciones en la conducta motora verbal, como bloqueos, voz temblante, etc. y no verbal, aparición de tics, temblores, etc. (Martínez-Monteaquedo et al., 2012; Méndez et al., 2001).

2.1.5.1. Funcionamiento cognitivo de los trastornos de ansiedad

Epícteto (55-135 d. C.) ya defendía que no eran los hechos observables los que perturbaban al alma, sino más bien, la interpretación que cada individuo hacía de la situación. En este sentido, el ser humano interpreta la realidad de acuerdo a sus características individuales y al sistema de creencias establecido; influyendo en la forma de sentir y actuar. Es por ello, que no existe una única y verdadera realidad, sino que es el resultado que cada ser humano interpreta de ella, es decir: es el significado que se le atribuye a esos acontecimientos, dotando de sentido su experiencia (Rodríguez-Biglieri & Vetere, 2011). Este fundamento es la base de la teoría cognitiva y la terapia de los TA, tal y como lo afirman los investigadores Clark y Beck (2012) en la siguiente premisa: “El modo en que pienso afecta sobre el modo en que siento” (p. 67). De esta forma, los estados de ansiedad surgen a partir de la interpretación de los hechos. El pensamiento modula la experiencia y genera la emoción (véase Figura 4):

Figura 4.

Esquema cognitivo de la ansiedad



Nota. Adaptado de *Terapia Cognitiva para Trastornos de Ansiedad* (p. 67), por D. A. Clark y A. T. Beck (2012), Desclée de Brouwer.

Desde esta perspectiva, la ansiedad patológica se caracteriza por la interpretación disfuncional de las experiencias vividas por el individuo. Aunque se debe resaltar que muchos de ellos no logran reconocer el impacto de sus

pensamientos sobre su estado emocional, debido a la fuerte carga fisiológica que esto implica. No obstante, los pensamientos disfuncionales surgen por la alteración del procesamiento de la información, que subyace a la sensación de vulnerabilidad ante la ansiedad. Generando pensamientos automáticos negativos de preocupación o atención negativa hacia el peligro que, a su vez, forman parte de esquemas mentales¹ relativamente estables en la memoria del individuo. Estos esquemas contienen información que afecta al comportamiento: la sobreestimación del peligro y la subestimación de los recursos personales para afrontar las situaciones activan los “esquemas de peligro”. De forma que, si aumentan las interpretaciones de amenaza también aumentan las respuestas de ansiedad; que estas, a su vez, contribuyen hacia evaluaciones disfuncionales, entrando en un círculo vicioso que tiende a mantener los síntomas de ansiedad. A modo de ejemplo, el hecho de sentir un aumento en los latidos del corazón u opresión en el pecho, puede que se piense: (me está dando un ataque al corazón o me pueda estar muriendo), aumentando los síntomas de ansiedad y el ritmo cardiaco. Este proceso conlleva conductas de afrontamiento desadaptadas y una preocupación excesiva para evitar reexperimentar nuevamente estados intensos de ansiedad.

A continuación, analizamos individualmente los principales conceptos implicados en el procesamiento cognitivo de los TA (Clark & Beck, 2012; Moreno & Martín, 2011; Suárez et al., 2008; Wells, 2013) (véase Figura 5):

- **Esquemas disfuncionales.** Son estructuras cognitivas con información de la propia experiencia del individuo que, por lo general, suelen ser rígidos, inflexibles y específicos. Uno de los principales componentes de los esquemas mentales son las *creencias irracionales* (definido por primera vez por Albert Ellis en 1962), que se trata de pensamientos, ideas o verdades absolutas no cuestionadas en relación a uno mismo, a las personas y al mundo, con tendencia relativamente estable. Los pacientes que sufren un TA suelen tener sus propias creencias negativas en forma de imágenes o

¹ Los *esquemas mentales* se definen como estructuras de procesamiento de la información que organizan y dotan de significado nuestros conocimientos, con el fin de dar sentido a las experiencias vitales. Son adquiridos a través del aprendizaje siendo una interpretación personal de los hechos vividos (Belloch et al., 2009; Rodríguez-Biglieri & Vetere, 2011).

pensamientos que aparecen de forma automática (“soy frágil”, “soy vulnerable”, “no soy capaz de afrontar las situaciones”, “el mundo es un lugar lleno de peligros”). Cuando la creencia es activada, el individuo interpreta la situación con la información contenida en ella y atiende solo a los estímulos que confirma esa creencia. Por otro lado, existen otras creencias en forma de suposiciones que responden a la fórmula: *si p entonces q*. Estas tienen una función instrumental que se adapta a las contingencias entre las experiencias y las autoevaluaciones (“si noto mareo me voy a desmayar”). En los TP, los pacientes muestran una tendencia a malinterpretar las sensaciones corporales de manera catastrófica, donde predominan las evaluaciones y suposiciones de los síntomas de ansiedad como potencialmente amenazantes, debido a la activación de estos esquemas disfuncionales (Moreno & Martín, 2011; Rodríguez-Biglieri & Vetere, 2011; Wells, 2013).

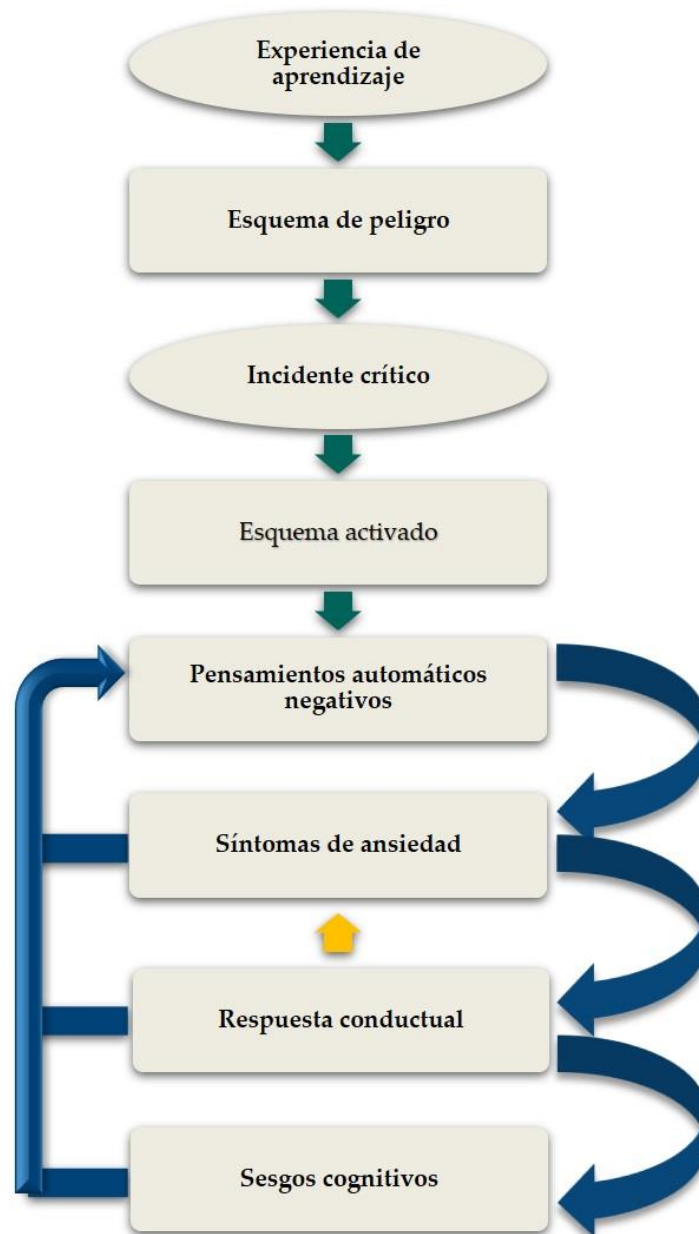
- ***Pensamientos automáticos negativos.*** La activación de determinados esquemas que se encargan de procesar la información, serán interpretados en base a la creencia de vulnerabilidad e incapacidad para afrontar los hechos, dando lugar a los pensamientos automáticos (“me estoy volviendo loco”). Los pensamientos automáticos negativos pueden ocurrir de forma verbal, como autodeclaraciones o con imágenes mentales, que representan la situación y, generalmente, llevan vinculadas respuestas emocionales y conductuales. Además, estos pensamientos no están bajo control voluntario, por lo que pasan de forma inconsciente y sin estar en el foco de atención. Si el pensamiento conlleva una fuerte carga de amenaza, la activación emocional, fisiológica y conductual será acorde con dicha interpretación (Moreno & Martín, 2011; Rodríguez-Biglieri & Vetere, 2011; Wells, 2013).
- ***El rol de la conducta.*** Cuando se lleva a cabo la valoración de la amenaza, el sistema cognitivo genera una serie de evaluaciones y predicciones negativas dirigidas a resolver los problemas. Activando el sistema autónomo y otras respuestas fisiológicas para preparar la conducta de huida/escape y protegerse del peligro. Los comportamientos de seguridad juegan un rol importante en los TA, pero pueden tener efectos perjudiciales

si se interpretan como un problema grave. Por ejemplo, una persona que está sufriendo una crisis de ansiedad puede pensar que se va a desmayar y puede actuar sentándose o tratar de relajarse para evitar la catástrofe. Este comportamiento probablemente, alivie la ansiedad, pero no hay duda de que continuará permaneciendo con la creencia errónea “me voy a desmayar” de forma involuntaria (Clark & Beck, 2012; Wells, 2013).

- **Sesgos cognitivos.** Una vez puestos en marcha los esquemas de peligro, el procesamiento de la información se realiza en función al contenido amenazante del esquema. Introduciendo sesgos en el procesamiento. Estos sesgos se comportan como distorsiones que influyen en las interpretaciones de las experiencias, siendo congruentes con el contenido informativo de los esquemas disfuncionales. Es decir, los esquemas disfuncionales controlan el tipo de procesamiento de la información, obteniendo como resultado un procesamiento sesgado hacia la amenaza. Como consecuencia, permanecen las creencias y las valoraciones de vulnerabilidad e incapacidad de afrontamiento. Por ello, los sesgos pueden incluir fenómenos atencionales como la “atención selectiva” ante las amenazas y los “sesgos de interpretación” ante los acontecimientos. En este sentido es importante identificar no solo lo que piensa el paciente, sino también cómo lo piensa. Seguidamente, en la Tabla 4 se muestran las “distorsiones cognitivas” o “errores de pensamiento” más habituales en los TA (Moreno & Martín, 2011; Rodríguez-Biglieri & Vetere, 2011; Wells, 2013).

Figura 5.

Esquema general del modelo cognitivo de los trastornos de ansiedad



Nota. Adaptado de *Cognitive Therapy of Anxiety Disorders: A practice Manual and Conceptual Guide* (p. 10) A. Wells (2013), John Wiley & Sons.

Tabla 4.*Distorsiones cognitivas más frecuentes en los trastornos de ansiedad*

Distorsión cognitiva	Definición
Catastrofismo	Suponer o concluir un resultado fatídico de una situación sin la suficiente evidencia objetiva.
Sobregeneralización	Extrapolar un hecho negativo aislado al resto de situaciones.
Inferencia arbitraria	Extraer una conclusión en ausencia de evidencia objetiva suficiente.
Lectura mental	Presuponer sin evidencia suficiente los pensamientos de las demás personas.
Personalización	Asumir una causa personal con un hecho externo sin tener la suficiente evidencia.
Pensamiento dicotómico	Observar las situaciones en términos absolutistas, sin término medio.
Abstracción selectiva	Centrar la atención en algunos aspectos negativos, ignorando el resto de información.
Razonamiento emocional	Interpretar las situaciones acordes a nuestras emociones.
Magnificación y minimización	Exagerar los aspectos negativos y restar importancia a los positivos.
Sesgo confirmatorio	Buscar evidencias que confirmen las creencias y pensamientos.
Etiquetamiento	Asignar rasgos negativos a uno mismo o a los demás.
Predicción de futuro	Pronosticar un resultado negativo o un acontecimiento futuro.

Nota. Adaptado de Moreno y Martín (2011); Rodríguez-Biglieri y Vetere (2011); Wells (2013).

En definitiva, la ansiedad clínica es el resultado de un sistema disfuncional del procesamiento de la información que malinterpreta los eventos neutrales como potencialmente amenazantes para el bienestar personal del individuo; carentes de

seguridad, fruto de una vulnerabilidad excesiva y la incapacidad de afrontar las situaciones (Clark & Beck, 2012).

2.1.6. Efectos de los psicofármacos en el sistema nervioso central

En la actualidad, las Bz son los fármacos más utilizados para paliar la sintomatología ansiosa. A pesar de su dudosa seguridad y eficacia, el uso prolongado por un periodo superior a 13 semanas (e incluso a partir de las cuatro semanas) puede provocar efectos secundarios indeseables en la salud del paciente, tales como: dependencia tanto física como psicológica, sedación excesiva, somnolencia, falta de concentración y atención, pérdida de memoria y deterioro cognitivo. En este sentido, la guía NICE solo respalda su uso a corto plazo como medida durante una crisis de ansiedad. Sin embargo, a pesar del escaso apoyo empírico y con estudios relativamente antiguos, esta recomendación es contraria a la práctica clínica real, donde se hace un uso prolongado para intentar amortiguar los síntomas fisiológicos de ansiedad (Shinfuku et al., 2019; Soyka, 2017).

Las Bz pertenecen al grupo de medicamentos denominados psicotrópicos; es decir, que influyen en las funciones químicas del SNC con propiedades sedantes, ansiolíticas, miorrelajantes, hipnóticas, anticonvulsivas y amnésicas. Se trata de sustancias liposolubles de distribución fácil por todo el cerebro; estas sustancias actúan a través de mecanismos con potencial adictivo. Las Bz son depresores del SNC, y ejercen acciones, principalmente, en las estructuras GABAérgicas del sistema límbico y, particularmente, en los receptores benzodiazepínicos del núcleo amigdalino: el HPC, el hipotálamo, el LC y el septum. La acción farmacológica se produce por el aumento de la actividad inhibitoria del neurotransmisor GABA y la inhibición de la actividad serotoninérgica de los núcleos de rafe, que envía proyecciones hacia la amígdala y el HPC. Estos psicofármacos solo actúan sobre los receptores ionotrópicos GABA_A, aumentando la frecuencia de apertura del canal de cloro a la célula y potenciando así, la acción inhibitoria mediante la actividad aumentada de GABA (Bousofara & Raucoules-Aimé, 2016; Díaz-Peñaloza, 2017; Soyka, 2017). Además de los efectos ansiolíticos de las Bz, estos fármacos podrían reducir la actividad del SNA, disminuyendo la secreción de catecolaminas y cortisona (Sieghart, 2003). Aproximadamente existen 21 derivados

de Bz disponibles por todo el mundo. Estos compuestos pueden ser de acción corta para fines hipnóticos (Lormetazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Temazepam) y de acción larga para fines ansiolíticos (Diazepam, Alprazolam, Lorazepam, Bromazepam) (Soyka, 2017). Respecto a los efectos adversos por el uso a largo plazo de las Bz, además de los citados, encontramos estudios que vinculan el consumo de estos fármacos con un mayor riesgo de conductas prosuicidas. En uno de ellos comprobaron que las Bz pueden interferir en la conducta, aumentando los niveles de agresión e impulsividad. De igual modo, las personas que murieron por suicidio presentaban desregulación en el sistema GABAérgico (Dodds, 2017; Sieghart, 2003). Asimismo, los síntomas de abstinencia tras un uso prolongado, por lo general, presentan síntomas asociados como consecuencia de la hiperexcitabilidad neuronal: síntomas físicos (tensión muscular, debilidad, taquicardia, boca seca, dolor, espasmos, etc.); síntomas psicológicos (comunes a los TA y las crisis de pánico, depresión, cambios de humor, trastornos de sueño, pesadillas, etc.); y síntomas sensoriales (hiperacusia, fotofobia, etc.). Los más graves pueden presentar pensamientos paranoicos, alucinaciones, despersonalización y delirio por abstinencia (Soyka, 2017).

Otro de los tratamientos farmacológicos habitualmente utilizados para los TA es el uso de AD. Atendiendo a la clasificación, los AD más utilizados son los llamados de nueva generación; estos incluyen los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) (Ströhle et al., 2018). Los ISRS más comunes son la Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Citalopram y Escitalopram. Y en los IRSN, la Venlafaxina, Duloxetina y Desvenlafaxina (Carvalho et al., 2016; Racagni & Popoli, 2008). Existen otros como, los AD tricíclicos que inhiben la recaptación de noradrenalina; y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) encargados de aumentar la disponibilidad de noradrenalina y serotonina (Cussotto, Clarke, et al., 2019). En cuanto al mecanismo de acción farmacológico, los ISRS actúan inhibiendo la recaptación presináptica de serotonina, aumentando su disponibilidad en el espacio sináptico, y en el caso de los IRSN inhiben simultáneamente los receptores presinápticos de serotonina y noradrenalina. La vía por la cual ejercen su acción terapéutica, sería a través de la estimulación de los receptores 5-HT 1A situados en los núcleos de rafe hasta la corteza límbica y al

HPC. Existen importantes efectos secundarios asociados por el uso a largo plazo de los AD: GI (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, sangrado GI y dolor abdominal); hepatotoxicidad e hipersensibilidad (toxicidad hepática, reacciones cutáneas, hiperpigmentación del cabello, la piel y las uñas, alopecia); aumento de peso y trastornos metabólicos; cardiovascular (aumento o disminución de la frecuencia cardíaca basal, aumento en la presión arterial diastólica); genitourinario (alteraciones en la micción); disfunción sexual (pérdida de la libido, disfunción de excitación y disfunciones orgásmicas); hiponatremia; SNC (deterioro cognitivo, dolor de cabeza, trastornos del sueño; embotamiento emocional, ansiedad, agitación, ataques de pánico, irritabilidad, hostilidad, agresividad, ideas suicidas); transpiración (sudoración excesiva) (Carvalho et al., 2016; Heerlein, 2002). Además, es importante resaltar que muchos de estos efectos adversos persistirán incluso después de la interrupción del tratamiento (Carvalho et al., 2016).

Finalmente, un estudio reciente sobre revisión sistemática y meta-análisis, llevado a cabo por Shinfuku et al. (2019), confirmó que aquellos pacientes con un tratamiento inicial de Bz durante ocho semanas, los efectos que presentaban eran equivalentes a los AD o al placebo para mejorar los síntomas de ansiedad. Tampoco existen suficientes estudios científicos que avalen el uso de ISRS como tratamiento de primera elección para los TA frente al uso de Bz.

2.2. EL EJE MICROBIOMA – INTESTINO – CEREBRO

El Eje Microbioma-Intestino-Cerebro [*Microbiota-Gut-Brain Axis* (MGBA)] es un complejo sistema de comunicación y de regulación fisiológica, entre la MI, el Sistema Nervioso Entérico (SNE), el SNC, los sistemas endocrinos, y partes del sistema inmune. Durante la última década hemos sido testigos de las sorprendentes asociaciones entre los microbios intestinales y el cerebro, por su implicación en las funciones y en los procesos psicológicos, y por cómo esta compleja red de intercomunicación actúa como medio de transmisión adaptativo con el medio ambiente (Dumitrescu et al., 2018; Johnson et al., 2020; Sarkar et al., 2018).

A pesar de los recientes descubrimientos, es importante resaltar que, a lo largo de la historia, la relación entre la mente y el cuerpo fue cambiando desde una perspectiva indisoluble hasta una visión dualista cartesiana, donde se separó el cuerpo de la mente, dominando el pensamiento occidental hasta nuestros días (Amigo et al., 2017; Hergenhahn & Froufe, 2001). Si nos remontamos a los orígenes, en la Antigua Grecia, Hipócrates (c.460-377 a.C.) consideraba que todos los desórdenes, tanto físicos como mentales, estaban causados por factores naturales como la herencia, las lesiones orgánicas y el desequilibrio de los fluidos del cuerpo. Pensaba que la naturaleza de la enfermedad estaba en relación con la naturaleza de la alteración y creía firmemente que el cuerpo poseía la capacidad de sanar por sí mismo (Hergenhahn & Froufe, 2001). Entre sus terapias estaba la dieta, el aire fresco, el agua, la purgación, el masaje y el ejercicio físico, y resaltaba la influencia del ambiente en la salud y en la personalidad. Por tanto, la salud, según Hipócrates, la concebía como el resultado de la armonía del propio individuo y su interacción con el entorno (Amigo et al., 2017). Unos 500 años más tarde, el también influyente médico, Galeno (c. 130-200) puso de manifiesto en sus escritos que la ira, el miedo y el dolor, junto con otras emociones, eran “enfermedades del alma” (Bhatia & Tandon, 2005). Al mismo tiempo, relacionó algunos trastornos mentales con problemas intestinales (estreñimiento, indigestión y flatulencia). Inclusive prescribía a sus pacientes ayunos y dietas con efectos purgantes para aumentar los

movimientos peristálticos, reequilibrar los cuatro humores corporales² y optimizar el estado mental. Recomendaba abordar los síntomas GI con una intervención inmediata con el fin de disminuir o, incluso eliminar la turbación mental (Severance et al., 2015). Paralelamente en el mundo oriental, se concebía la relación mente-cuerpo desde una perspectiva indivisible, y la salud estaba profundamente influenciada por las emociones y las conductas de los individuos (Amigo et al., 2017).

Pero, sería antes del Renacimiento, a partir de la caída del Imperio Romano en occidente y con el inicio del Medievo, cuando la línea de investigación cambió hacia una concepción dualista del ser humano. Entendiendo el cuerpo como una máquina o entidad física y la mente como una consistencia espiritual (Amigo et al., 2017; Hergenhahn & Froufe, 2001). Estos principios fueron la base del modelo biomédico centrado en la búsqueda de las causas biológicas de los trastornos mentales y físicos. No obstante, no fue hasta el siglo XIX y XX cuando volvieron a reconsiderar que el intestino estaba influenciado por el cerebro, alejándose de nuevo de la visión reduccionista y mecanicista de la naturaleza del ser humano. Y fue en este periodo cuando en 1833 William Beaumont, un médico del ejército de los Estados Unidos, descubrió con un paciente herido de bala muchos aspectos relacionados con los estados emocionales; como el miedo o la ira, y su vinculación con la digestión humana. Igualmente, Claude Bernard fue otro gran científico que desarrolló el concepto de estabilidad del medio ambiente interno. Dando lugar a lo que hoy se conoce como la homeostasis del organismo (Cryan et al., 2019). Paralelamente, el biólogo ruso Élie Metchnikoff observó vidas inusualmente largas en una región de Bulgaria, atribuyéndole el hecho a la presencia de microorganismos en productos lácteos (Sarkar et al., 2018). Su coetáneo, el fisiólogo ruso Ivan Pavlov, en una de sus demostraciones frente al zar para demostrarle las respuestas viscerales anticipatorias de los perros, cuando hizo

² La *teoría de los cuatro humores* fue propuesta originalmente por Hipócrates donde asoció los cuatro elementos propuestos por Empédocles (c.495-435 a. C.) (tierra, aire, fuego y agua) a cuatro humores del cuerpo (tierra con bilis negra, aire con bilis amarilla, fuego con sangre y agua con flema). Posteriormente, fue Galeno quien asoció los cuatro humores del cuerpo a cuatro temperamentos, dando lugar a una básica teoría de la personalidad (flema con flemático; sangre con optimista; bilis amarilla con colérico; y bilis negra con melancólico) (Hergenhahn & Froufe Torres, 2001).

sonar la campana para que el perro salivara, no obtuvo el resultado esperado dado que el animal estaba sometido a una fuerte presión. Este hecho, fue lo que reveló que los reflejos condicionados podrían ser inhibidos por las situaciones emocionalmente estresantes (Bhatia & Tandon, 2005). Tras este importante acontecimiento, Pavlov perfeccionó la técnica y junto con Cannon reportaron los primeros informes experimentales de las interacciones del GBA. Ambos demostraron que los estímulos psicológicos y el miedo influyen en la secreción gástrica y en la función motora en los animales (Cryan et al., 2019; WHO, 1998).

En 1880, William James junto con el médico Carl Lange formularon la primera teoría unificadora entre el cerebro y el intestino. En la cual, las emociones de miedo, ira o, incluso el amor, generaban cambios viscerales a través del SNA y, a su vez, producían estímulos eferentes hasta el cerebro provocando cambios en las emociones y sentimientos (Mayer, 2011). Sin duda, otros trabajos pioneros fueron las investigaciones del bacteriólogo Herter en 1907. Este autor argumentó que los pacientes que padecían trastornos mentales presentaban un ácido estomacal diferente y, como consecuencia de la acción bacteriana, algunos aminoácidos estaban putrefactos (fenilalanina, triptófano y tirosina). Como sabemos, estas sustancias participan en la síntesis de neurotransmisores (serotonina, dopamina, epinefrina y norepinefrina) relevantes en los trastornos mentales, por lo que bajo estas circunstancias, la disponibilidad y la producción de estos neurotransmisores presentaban serias alteraciones (Severance et al., 2015). En 1977, el psiquiatra George Engel postuló un nuevo modelo llamado biopsicosocial, donde no solamente participaban los aspectos biológicos, sino también los psicológicos y los de carácter social (Borrell i Carrió, 2002; Deacon, 2013).

A finales del siglo XX, con la evolución de las imágenes cerebrales observaron objetivamente la bidireccionalidad del GBA y su capacidad interoceptiva. En 1999, Michael Gershon publicó un ambicioso artículo con el título de "El Sistema Nervioso Entérico: Un Segundo Cerebro". Gershon expresó que el SNE era neuroquímicamente y estructuralmente idéntico al cerebro; el intestino estaba dotado de una red neuronal capaz de producir las mismas sustancias químicas que en el cerebro (Gershon, 1999a). Finalmente, a lo largo de las últimas décadas, la MI ha surgido, como ya se ha indicado anteriormente, como un nuevo participante que regula la comunicación del GBA. Los investigadores han llegado

a la conclusión de que los microorganismos que residen en el intestino pueden comunicarse con el cerebro. Y es, a partir desde este marco, cuando las investigaciones han proliferado y han acumulado evidencia acerca de la influencia que tiene la MI en el desarrollo y función del SNC, afectando a los procesos psicológicos, al comportamiento y a la regulación fisiológica relacionada con el estrés, dando lugar a un nuevo concepto integrador, el MGBA (Cryan et al., 2019; Forsythe et al., 2010; Sarkar et al., 2018). Si bien, cada vez expresan más confianza los hallazgos de las investigaciones de este nuevo campo de investigación y, a pesar de la juventud, ya se ha empezado a proclamar como un cambio de paradigma en la neurociencia (Sarkar et al., 2018).

2.2.1. La conexión intestino – cerebro: una comprensión *de abajo hacia arriba*

Tal y como afirma Emeran Mayer “la conexión intestino-cerebro es poderosa”. Es evidente que existe una señalización bidireccional entre el SNE y el SNC, encargados de unir los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales en el entorno donde vivimos. Este mecanismo de retroalimentación es lo que se conoce como el GBA. El hecho de que el intestino pueda mediar en el cerebro a través de mensajes viscerales y, por el contrario, el cerebro intervenga en las funciones GI; describe un novedoso concepto integrador que interviene en la fisiología del organismo (Carabotti et al., 2015; Cryan et al., 2019; Oriach et al., 2016). Es más, gracias a su complejo sistema de señalización entre ambos órganos distales, no solo garantiza el mantenimiento y la coordinación adecuada de las funciones GI, sino que también permite que la retroalimentación del intestino provoque efectos profundos sobre el estado de ánimo y el comportamiento, garantizando la homeostasis del organismo (Foster et al., 2017; Mayer, 2011). A este respecto, hay suficiente evidencia científica que sugiere que las alteraciones se producen primero en el tracto GI, antes de presentar manifestaciones en el SNC y/o ser un factor clave que contribuye a la salud mental. Por tanto, cualquier disfunción del GBA afectaría a ambos sistemas (Khlevner et al., 2018).

Pero antes de profundizar en los mecanismos de comunicación del GBA, es necesario comprender con mayor profundidad la neurofisiología intestinal y la red que integra esta comunicación bidireccional.

2.2.1.1. Sistema Nervioso Entérico

El sistema entérico (es decir, de los intestinos) es un conjunto de estructuras nerviosas similares al SNC, albergadas en su totalidad dentro de la pared intestinal. El SNE es la parte más grande del sistema nervioso periférico y se caracteriza porque carece de conexiones directas con el SNC. Por ello, pertenece a la tercera división del SNA que, a su vez, incluye varias regiones interconectadas con el cerebro anterior, el tronco encefálico y la médula espinal (Gershon & Nakamura, 2019; Raff & Levitzky, 2013).

En cuanto a su organización funcional, el SNE presenta proyecciones con el SNS y el Sistema Nervioso Parasimpático (SNP) y, además, tiene su propio sistema autónomo de comunicación dentro del tracto GI capaz de modular su propia actividad (Gibbons, 2019; Khlevner et al., 2018). De este modo, el SNE se caracteriza por presentar, en primer lugar, una inervación *extrínseca* con la división simpática, por medio de nervios adrenérgicos posganglionares situados en los ganglios prevertebrales que activan al organismo ante cualquier demanda de estrés. E, igualmente, establece inervación con el SNP, a través de nervios preganglionares encargados de inhibir el sistema anterior y de mantener al organismo en reposo después de haber pasado la situación de estrés. Es decir, disminuye la actividad simpática. La mayoría de los nervios extrínsecos ingresan al intestino a través del Nervio Vago (NV), siendo el componente principal del SNP con conexiones aferentes distribuidas por todas las capas de la pared intestinal (Gershon, 1999a; Hansen & Lambert, 2006; Raff & Levitzky, 2013; Walsh & Zemper, 2019). Por ello, las señales extrínsecas están influenciadas por la actividad del SNC, por medio de fibras aferentes y eferentes pertenecientes, como se ha indicado, al SNA. Lo que explicaría cómo las respuestas emocionales de ansiedad y miedo pueden perturbar la función intestinal (Schneider et al., 2019). Por su parte, el SNE se caracteriza por su capacidad de proporcionar reflejos autónomos; es como un centro de control de información procedente del SNA,

que dirige y coordina al sistema GI. En concreto, es el responsable de llevar a cabo funciones que son vitales para la supervivencia del huésped: provoca cambios en la motilidad intestinal; transporta alimentos y desechos; actúa en la digestión y absorción de nutrientes; regula la secreción de agua, electrolitos, moco, moléculas de señalización y sustancias antimicrobianas; preserva la función de la barrera intestinal; modula el flujo sanguíneo; interviene en el mantenimiento de una microbiota saludable; y en la protección contra patógenos, alérgenos o toxinas (Gershon, 1999a; Gershon & Nakamura, 2019; Gibbons, 2019; Hansen & Lambert, 2006; Raff & Levitzky, 2013). En este sentido, la regulación de los procesos críticos de la neurofisiología intestinal está bajo el control del propio SNE (Gershon & Nakamura, 2019; Raff & Levitzky, 2013), que es considerado como un cerebro por su estructura y funcionalidad. En segundo lugar, presenta una inervación *intrínseca* que consta de una vasta red de microcircuitos conformada por neurotransmisores y neuromoduladores. En especial, se trata de un complejo entramado de neuronas y de células gliales (actúan de soporte de las neuronas) que son análogas a las del cerebro (Furness, 2006; Gershon, 1999a) y superiores en número, concretamente, entre 200 y 600 millones de ellas (Oriach et al., 2016). Esta estructura intrínseca contiene dos capas de neuronas distribuidas a lo largo de todo el intestino, interconectadas a dos plexos³ ganglionares que envían haces de fibras nerviosas por todo el tracto GI, interactuando entre sí y quedando vulnerable a lo que generalmente se consideran lesiones cerebrales (Gershon, 1999a; Schneider et al., 2019). Este “cerebro intestinal” da lugar a un excepcional sistema funcional encargado de procesar información sensorial y de elaborar respuestas motoras o secretoras.

En cuanto a la estructura de los plexos, por un lado, se encuentra los ganglios del *plexo mientérico* (de Auerbach) agrupados entre las capas musculares a lo largo de todo el intestino, en particular, entre la capa del músculo circular y longitudinal de la muscularis externa. La mayoría de las neuronas mientéricas están inervadas a neuronas motoras y se relacionan estrechamente con macrófagos que residen en estos tejidos musculares, para influir en patrones específicos de la motilidad intestinal. Además, intervienen en la producción de enzimas de los órganos

³ Plexo. Del latín *plexus* “tejido, entrelazado”. Red formada por varios filamentos nerviosos y vasculares entrelazados.

adyacentes. La activación simultánea de las neuronas motoras excitatorias e inhibitoras, causan contracción intestinal y relajación; este patrón se conoce como peristaltismo y frecuentemente se observa en el intestino delgado. De otro lado, el *plexo submucoso* (de Meissner) de tamaño más pequeño reside entre el plexo muscular y el epitelio intestinal. Este plexo contiene células sensoriales conocidas como células enterocromafines (CEE), distribuidas a lo largo de toda la mucosa del tracto GI entre las criptas y vellosidades. Se encargan de transferir información a las neuronas motoras del plexo mientérico, estimulando la secreción de las células de la cripta epitelial hacia la luz intestinal y el flujo sanguíneo local. Por su parte, las CEE detectan el contenido luminal para regular las funciones de la digestión y absorción de nutrientes, así como, para producir y liberar hormonas. Dentro de ambos plexos, los cuerpos neuronales residen en grupos llamados ganglios rodeados de células gliales. El plexo submucoso contiene menos neuronas por ganglio y conexiones interganglionares más delgadas que el plexo mientérico. Sin embargo, ambos plexos en conjunto contienen multitud de interneuronas que están involucradas en la formación de microcircuitos que inician respuestas funcionales apropiadas a través de la interacción del GBA que, en la actualidad, comienza a descifrarse (Furness, 2006; Gershon, 1999; Gershon & Nakamura, 2019; Latorre et al., 2016; Raff & Levitzky, 2013; Romero-Trujillo et al., 2012; Schneider et al., 2019; Walsh & Zemper, 2019) (véase Figura 6).

Además de las proyecciones neuronales, las neuronas y las células gliales se conectan a los ganglios individuales y a otras células importantes que residen en el SNE, incluidas las células estroma y células epiteliales; células intersticiales de Cajal (CIC) ubicadas entre las terminaciones nerviosas del músculo profundo y que actúan como marcapasos; células musculares lisas encargadas de establecer el ritmo de las contracciones musculares y de mover los alimentos no digeridos hasta el intestino distal para su eliminación; y, finalmente, las células inmunes (Gershon, 1999a; Gibbons, 2019; Schneider et al., 2019; Walsh & Zemper, 2019). Asimismo, el revestimiento epitelial del SNE está estructurado de células inmunes y epiteliales (entre ellas CEE) para promover la función de la barrera intestinal, con el fin de mantener la protección contra un intestino “permeable”, impidiendo el ingreso de sustancias nocivas hacia la luz, es decir, dentro de la cavidad intestinal (Rea et al., 2019; Schneider et al., 2019). Igualmente, este revestimiento contiene células

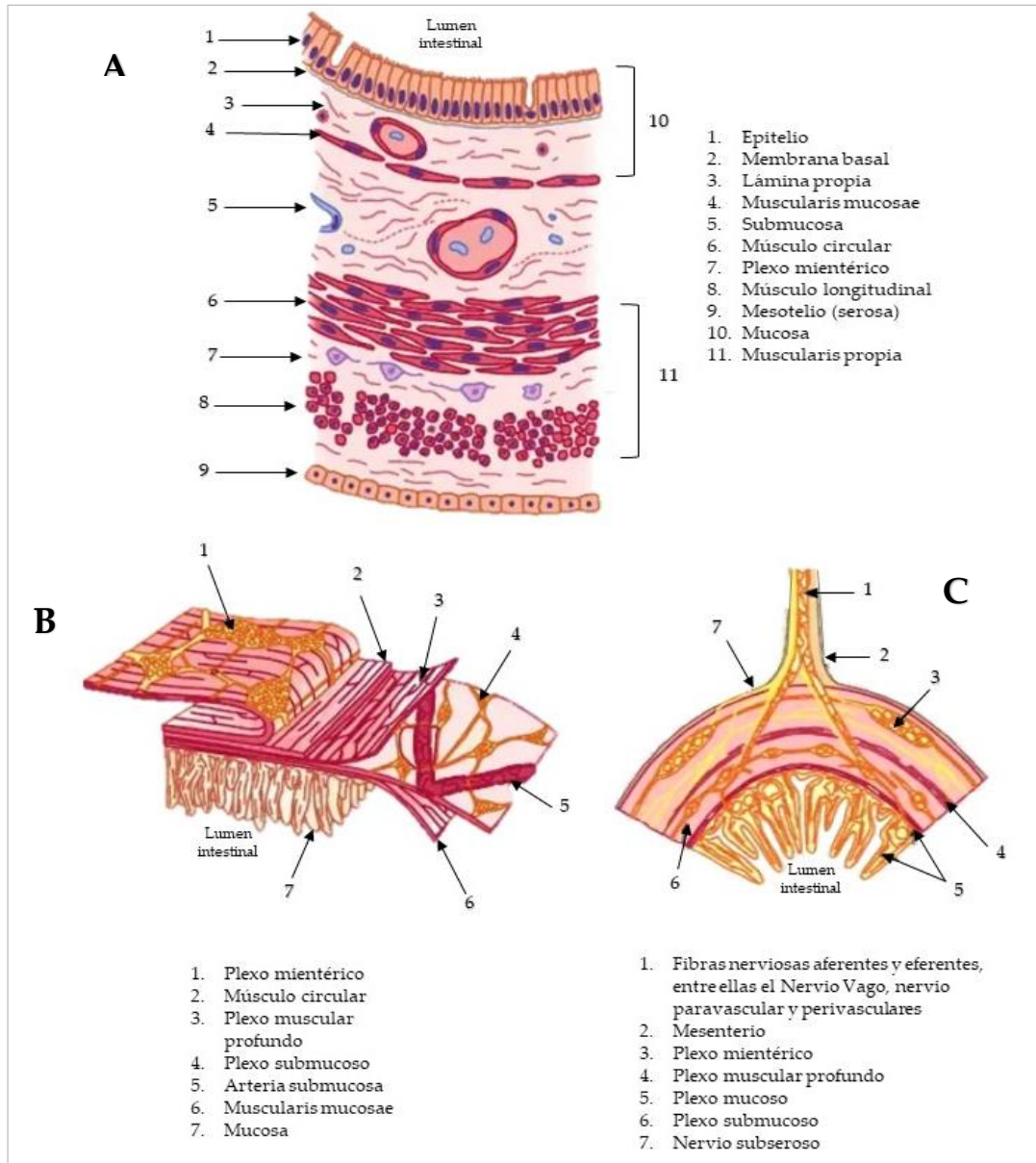
caliciformes encargadas de segregar un moco protector que recubre la pared intestinal, limitando el contacto directo de la MI con el tejido visceral (Rea et al., 2019). El intestino cuenta con un sistema inmunitario GI dotado de células inmunitarias para hacer frente a patógenos (Raff & Levitzky, 2013), constituyendo la principal barrera de protección entre el ambiente interno y externo.

Ahora bien, aunque el SNE es capaz de dirigir las funciones del sistema digestivo sin depender de la intervención del cerebro o la médula espinal (Furness, 2006; Gershon, 1999a; Gershon & Nakamura, 2019), gracias a la actividad coordinada de las neuronas sensoriales, interneuronas y neuronas motoras (Blanco & Schneider, 2010). La actividad del SNE está influenciada por otros factores tales como el contenido luminal de nutrientes, bacterias comensales, macrófagos, y por la acción de mediadores químicos (Schneider et al., 2019). En suma, el SNE es un gran circuito repleto de neuronas involucradas en actividades reflejas e integradoras que pueden darse, incluso, en ausencia de la influencia neuronal de fuentes extrínsecas, dando lugar a programas de secreción y motilidad intestinal, y a la regulación de los procesos inmunológicos e inflamatorios (Bertrand et al., 2016; Gershon & Nakamura, 2019).

Por todo lo anterior, analizar la actividad neuronal dentro del SNE es esencial para comprender la estrecha relación que guarda el intestino con el cerebro, ya que podríamos partir de la premisa de que la disrupción de ciertos mecanismos y mediadores químicos pueden subyacer en los TA.

Figura 6.

Esquema representativo de la pared del intestino y plexos del sistema nervioso entérico



Nota. La representación A muestra la organización de las capas funcionales del intestino. Las representaciones B y C muestran el corte transversal del tejido. Adaptado de *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas* por H. Raff y M. Levitzky (2013), McGraw-Hill Interamericana.

2.2.1.2. Neurotransmisores intestinales

Contrario de lo que se pensaba tradicionalmente, en la actualidad, se acepta que las mismas sustancias químicas que están presentes en el cerebro también se producen en el tracto GI. Los neurotransmisores tales como la serotonina, GABA y las catecolaminas, desempeñan un papel crucial en la fisiología intestinal y en el SNC. Estas moléculas participan en la regulación del flujo sanguíneo, la motilidad intestinal, la absorción de nutrientes, el sistema inmune innato y en la MI (Gershon, 1999; Khlevner et al., 2018; Mittal et al., 2017). De otro lado, existe suficiente evidencia que indica que los neuropéptidos afectan a los trastornos relacionados con el estrés, como la ansiedad y la depresión (Lach et al., 2018).

Si nos adentramos en el análisis, resulta llamativo que cerca del 95% de *serotonina* que hay en el organismo, se encuentra en el tracto GI y tan solo el 5% restante, en el cerebro (Gao et al., 2019; Gershon, 1999; Kennedy et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). A este respecto, la serotonina es un importante neurotransmisor del SNC y del tracto GI que funciona como un mediador estratégico de la respuesta del estrés a través del GBA: funciona como una molécula de señalización clave en la red de comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino. Se trata de un neurotransmisor que pertenece al grupo de monoaminas sintetizado a partir de la biosíntesis de un aminoácido esencial llamado triptófano, que se obtiene a través de la alimentación (Gao et al., 2019; Lyte et al., 2020; O'Mahony et al., 2015). A su vez, el triptófano es un precursor único que interviene tanto en la síntesis de la serotonina como, posteriormente, en la producción de melatonina (Gao et al., 2019). Como sabemos, el estudio de la serotonina en el cerebro ha sido foco de atención experimental durante muchos años, en parte, por el objetivo terapéutico de muchos medicamentos psiquiátricos (Kennedy et al., 2017). Las neuronas de Rafe son las encargadas de producir serotonina en el cerebro e interviene en procesos tan vitales como la regulación del estado de ánimo y el sueño; el control de la ingesta de alimentos; el nivel de activación y el procesamiento del dolor (Carlson, 2006; Gao et al., 2019). Por el contrario, la serotonina en el intestino se une a un total de 14 receptores específicos para producir múltiples respuestas. Se sabe que la serotonina es un regulador esencial en la secreción gástrica y la motilidad intestinal, además de controlar la

temperatura corporal y de mediar en la sensación de náuseas (Gershon, 1999b; Kennedy et al., 2017; Mittal et al., 2017). Otra de las funciones atribuidas a la serotonina es que a partir de su liberación en el tracto GI, se encarga de modular la ingesta de alimentos por medio de la estimulación de las vías aferentes vagales; en contraste, su inhibición reduce la obesidad y la disfunción metabólica (Kennedy et al., 2017). Pero lo más interesante es que la serotonina dentro del tracto GI está involucrada en la respuesta local del estrés, pudiendo provocar síntomas de diarrea (J. M. Lyte et al., 2020).

En cuanto a su síntesis es idéntica que en el SNC. La serotonina se produce en las CEE y los nervios entéricos dentro del tracto GI a través de la ruta fisiológica kinurenina. La kinurenina es sintetizada a partir del triptófano por la acción de dos enzimas [triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO); indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO)]. Si bien la enzima IDO está presente en el cerebro, en el tracto GI y en el hígado. Por el contrario, TDO se expresa por completo en el hígado (Gao et al., 2019). Estas enzimas son estimuladas en presencia de glucocorticoides por la activación del eje HHA ante la presencia de estrés y por la acción de las citoquinas proinflamatorias en respuesta a estímulos inmunes (Gao et al., 2019; Kennedy et al., 2017; Mittal et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Como resultado final de la síntesis en la ruta kinurenina, se obtienen dos metabolitos denominados "kinureninas". Por un lado, ácido quinurénico (un metabolito del triptófano) cuyos efectos son neuroprotectores [un antagonista del receptor alfa 7 nicotínico de acetilcolina y un agonista del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA)]. Y de otro lado, se obtiene el ácido quinolínico, un receptor del NMDA con efectos neurotóxicos. Debido a los roles opuestos de estos dos metabolitos, su equilibrio afecta a los estados de salud y enfermedad, pudiendo inducir deterioro cognitivo cuando los niveles están anormalmente elevados (Kennedy et al., 2017; Mittal et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Igualmente sucede cuando se sintetiza la serotonina en el SNC, las expresiones pueden verse alteradas por ciertos factores y afectar a los TA y a los síntomas GI (Gao et al., 2019). Además, recientemente se ha descubierto que las kinureninas pueden cruzar la barrera hematoencefálica [*Blood Brain Barried (BBB)*]⁴ y participar en la síntesis de metabolitos neuroactivos del SNC. Por lo tanto,

⁴ La barrera hematoencefálica se encarga de controlar el paso de nutrientes y otras moléculas, protegiendo al cerebro de toxinas y agentes patógenos (Q. Wu et al., 2020).

intervienen en los procesos fisiológicos y patológicos de los trastornos de depresión y ansiedad, así como en los GI (Gao et al., 2019; O'Mahony et al., 2015).

A su vez, hay que tener en cuenta que cuando el triptófano se desvía para producir tanto ácido quinurénico como quinolínico, el precursor de la serotonina está menos disponible para la síntesis de serotonina. Y solo aproximadamente el 1% de triptófano disponible en el organismo se metaboliza en serotonina. Sin embargo, en procesos de estrés agudo cuando la kinurenina compite por el triptófano, puede conducir a una reducción de las concentraciones de triptófano en sangre y, por tanto, producir disfunción de la serotonina afectando al estado de ánimo, al sueño y al comportamiento (Mittal et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Por lo que estos procesos neuronales que surgen en el intestino y que son influenciados por alteraciones que se producen en las concentraciones de serotonina; posteriormente, estas señales se transfieren a lo largo del GBA, interviniendo en la neurotransmisión del SNC y provocando alteraciones en la función cerebral (Mittal et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Ante esto, se podría expresar que la presencia de serotonina en el tracto GI tanto por exceso como por defecto, podría estar asociada a diversas enfermedades, inflamaciones e infecciones. Así lo sugieren investigaciones que indican que las alteraciones en el metabolismo de la serotonina pueden participar en la fisiopatología de los síntomas GI. Es más, los niveles fluctuantes de los metabolitos de la ruta kinurenina están asociados con numerosos trastornos psiquiátricos y problemas GI (Mittal et al., 2017).

Asimismo, tal y como indican O'Mahony et al. (2015), el buen funcionamiento del GBA, que es lo que otorga calidad de vida al individuo, va a depender de la correcta señalización del sistema serotoninérgico a lo largo de toda la vida; tanto para el desarrollo, la función y el mantenimiento del GBA. Los estudios revelan que la disponibilidad intestinal del triptófano y la señalización de la serotonina están profundamente influenciadas por la composición de la MI (Gao et al., 2019; O'Mahony et al., 2015).

De igual manera, GABA es otro neurotransmisor implicado en el SNE que controla las funciones GI. Aunque el sistema de señalización GABAérgico en el intestino continúa siendo un tema de debate, GABA puede ser un modulador

esencial en la actividad motora y secretora. La mayor actividad de GABA se sitúa en el plexo mientérico y en las células endocrinas de la mucosa, de ahí, su implicación como mediador neural y endocrino en el tracto GI. A este respecto, se han identificado tres tipos de receptores: los receptores ionotrópicos GABA_A y GABA_C; y los receptores metabotrópicos GABA_B, que parecen regular tanto la señalización excitatoria como inhibitoria en el SNE. Sin embargo, lo interesante es que GABA podría colaborar en la modulación de la actividad de las células inmunes asociadas a condiciones inflamatorias sistémicas y entéricas, por medio de la regulación negativa de la producción de citoquinas proinflamatorias y por la proliferación de las células inmunes. Se han encontrado receptores de GABA en células dendríticas, macrófagos (*glóbulos blancos*) y células T (*linfocitos*), todas ellas, actores principales en la respuesta inmunitaria innata. Por ello, y aunque de forma preliminar, se puede mencionar que el sistema GABAérgico del intestino tiene un papel modulador neuroinmune que influye en los estados fisiológicos y patológicos del organismo. Y un dato muy importante a resaltar es que los agonistas de GABA_A reducen la producción de macrófagos y de células T, mientras que los agonistas de GABA_B disminuyen la producción de citoquinas Interleucina (IL) 6, IL-2 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor Alpha* [TNF- α]) (Auteri et al., 2015; Mittal et al., 2017).

Por su parte, las *catecolaminas* están formadas por tres hormonas principales: noradrenalina, epinefrina (o también llamada adrenalina) y dopamina. Todas estas sustancias tienen un impacto global, desde el cerebro hasta la regulación del tracto GI. Lo que podría indicar que las enfermedades mentales pueden tener una profunda influencia del SNE (Mittal et al., 2017).

En cuanto a los *neuropéptidos*, al igual que en el SNC, existen más de 20 moléculas de señalización liberadas en las CEE del intestino con funciones endocrinas y metabólicas que pueden comunicarse con el cerebro. Entre ellos: la CCK, el péptido YY, el CRF, péptido similar al glucagón (*Glucagon-Like Peptide-1* [GLP-1]), y la oxitocina. Las alteraciones de estos componentes, a menudo, se han relacionado con efectos proinflamatorios o antiinflamatorios y con trastornos comportamentales similares a la ansiedad y la depresión, a través de la comunicación del GBA (Lach et al., 2018; Mittal et al., 2017).

2.2.1.3. Comunicación del eje intestino-cerebro

El GBA está formado por un entramado de vías interconectadas entre el SNE y el SNC que permiten la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro preservando no solo la homeostasis GI, sino también el equilibrio del estado emocional y comportamental. De forma general, el GBA incluye: el SNC, SNA y el eje HHA. Las señales eferentes enviadas desde el cerebro se llevan a cabo a partir de las ramas simpáticas y parasimpáticas del SNA y la información aferente sensorial transmitida desde el intestino, por medio de proyecciones neuronales, mecanismos neuroendocrinos y activación inmune (Carabotti et al., 2015; Foster et al., 2017; Fülling et al., 2019; Johnson et al., 2020; Kennedy et al., 2017).

A continuación, se describen las principales vías de comunicación involucradas en el GBA:

a) **Señalización neuronal.** El NV es el X de los XII pares craneales, encargado de unir las vísceras con el cerebro. Es el principal componente del SNP ya que enlaza la mayor parte del tracto digestivo. Nace en el núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo y se extiende a los pulmones, el corazón, el hígado, el páncreas y el tracto GI, inervando la capa de la mucosa y muscular del intestino. Se trata de un nervio mixto donde el 80% son fibras sensoriales aferentes y el 20%, fibras motoras eferentes. El NV tiene un papel clave en la conciencia interoceptiva, puesto que es el principal transmisor de información sensorial desde el intestino hasta el cerebro y está implicado en la regulación de la homeostasis del organismo (Bonaz et al., 2018; Fülling et al., 2019; Gibbons, 2019; Johnson et al., 2020). Su activación aferente es estimulada por señales químicas como hormonas peptídicas, citoquinas, metabolitos y moléculas neuroactivas. Estas señales aferentes son transmitidas por fibras viscerales hasta la corteza cerebral, pasando por varias estaciones hasta alcanzar el sistema límbico (Chandran et al., 2019; Johnson et al., 2020). Por tanto, las vías aferentes vagales regulan la ingesta de comida, la motilidad, la secreción, el estrés y la respuesta inflamatoria (Latorre et al., 2016). Otra vía de señalización neuronal es a través de los neurotransmisores, neuronas sensoriales y motoras del intestino hasta el cerebro.

b) *Señalización neuroendocrina*. Está suficientemente demostrado que una de las principales vías de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro es a través del eje HHA. La señalización endocrina se produce por medio de la activación del eje HHA en respuesta a factores estresantes y/o por la presencia de citoquinas proinflamatorias sistémicas, que provocan la liberación del CRF en el HPC y conduce a la liberación de cortisol. Es la principal vía eferente que coordina las respuestas adaptativas del organismo ante los estresores. Como sabemos, el eje HHA forma parte del sistema límbico e interviene en las respuestas emocionales; su activación interviene en el tracto GI provocando cambios en la fisiología intestinal (Carabotti et al., 2015; Khlevner et al., 2018; Neufeld, Kang, John Bienenstock, et al., 2011).

c) *Señalización inmune*. Del mismo modo, el sistema inmune se comunica bidireccionalmente con el cerebro a través del GBA, en particular, con el SNA y el eje HHA. Esta comunicación está mediada por la liberación de células inmunitarias albergadas en la mucosa del tracto GI, encargadas de liberar mediadores químicos como aminas (histamina), prostaglandinas y citoquinas que son activadas por la presencia de patógenos o lesiones. Estos mediadores también pueden provocar alteraciones intestinales como consecuencia de estados inflamatorios (Alessi & Bennett, 2020; Johnson et al., 2020; Raff & Levitzky, 2013); pudiendo afectar al SNC por medio de la modulación del metabolismo de los neurotransmisores, activando el eje HHA y el NV aferente o, por el contrario, cruzando la BBB (Alessi & Bennett, 2020).

2.2.2. Microbiota intestinal

La MI ha surgido durante la última década como un nuevo participante que interviene en la comunicación del GBA, dando lugar a un nuevo concepto llamado: el MGBA. A lo largo de la historia filogenética, los humanos han coevolucionado y diversificado sus bacterias intestinales conviviendo en armónica simbiosis durante aproximadamente 15 millones de años. Este mutualismo bacteria-huésped invita a reflexionar que muchas de las características biológicas y psicológicas adquiridas del ser humano, podrían proceder de la relación simbiótica de las

bacterias comensales. Y lo cierto es que la MI, definida como el conjunto de microorganismos que cohabitan en el tracto GI y especialmente en el colon, es un “órgano” oculto repleto por más de 100 billones de bacterias, virus, arqueas, protozoos y hongos (Bonaz et al., 2018; Forsythe et al., 2010; Oriach et al., 2016; Sarkar et al., 2018) y más de 1.000 especies diferentes, lo que supera al número total de células y de genes humanos (Oriach et al., 2016; Rea et al., 2019). Aunque este “segundo cerebro” difiere de composición entre individuos presentando características únicas, concretamente el 70% de los tipos filogenéticos por especie, y con posibilidad de experimentar fluctuaciones importantes a lo largo del tiempo (Paiva et al., 2020; Rooks & Garrett, 2016). La MI está formada por un perfil de seis filos más prominentes que velan por la salud del huésped, manteniendo un estado de “simbiosis armoniosa”: *Firmicurtes* (compuesta por géneros de *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* y *Prevotella*), *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacterias* (Forsythe et al., 2010; Paiva et al., 2020; Yin et al., 2020).

En la actualidad, la comunidad científica acepta que la MI interactúa con todos los órganos del organismo, especialmente con el SNC. Es por ello, y contrario a lo que se pensaba, que la MI es necesaria para el desarrollo normal del eje HHA, la capacidad de respuesta adecuada al estrés y la cognición social; es como un director que orquesta las funciones del cerebro, regulando la bioquímica y el sistema neuroendocrino, afectando al comportamiento y a la salud mental (Carabotti et al., 2015; Frankiensztajn et al., 2020; Luczynski, Whelan, et al., 2016; Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011). Aun así es importante destacar que se desconoce si las bacterias tienen comunicación directa o indirecta con el cerebro y permanecen dentro del tracto GI (Sarkar et al., 2018). Hasta la fecha se ha identificado el 75% de los microorganismos correspondiente a un humano adulto, por lo que queda un gran número de ellos por cultivar e identificar sus funciones (Oriach et al., 2016; Rajilić-Stojanović & de Vos, 2014). Lo que sí está claro es que la MI es esencial para el desarrollo y función GI, la regulación de las respuestas inflamatorias y del estrés, el equilibrio del sistema inmune y el correcto funcionamiento del SNC (Neufeld et al., 2011).

En este sentido, la comunidad microbiana es capaz de influir en el cerebro y sus *funciones* son claves para determinar la salud y la enfermedad del huésped:

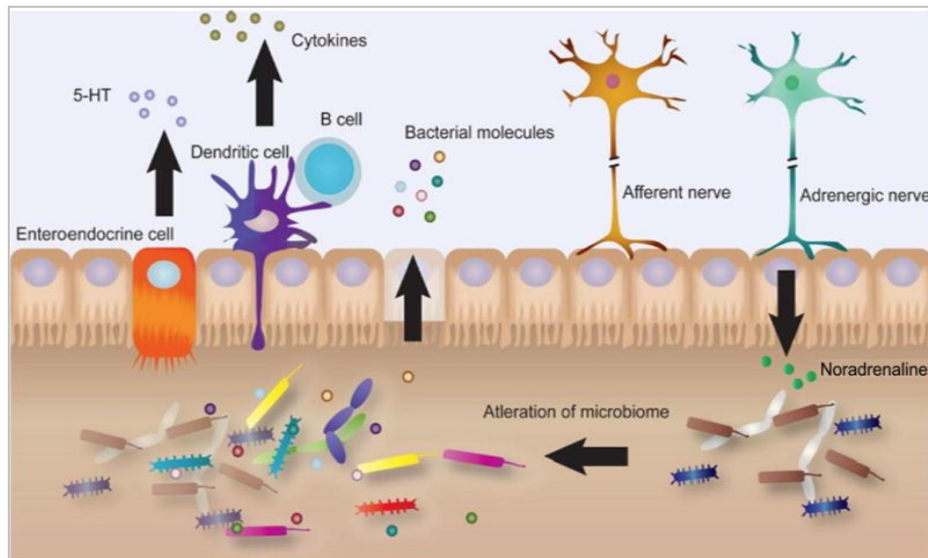
- a) **Actividad metabólica.** La MI produce gran cantidad de metabolitos⁵, que interactúan con las células del organismo e influyen en las respuestas inmunes y en el riesgo de enfermedad, enviando señales al cerebro e induciendo cambios (Jameson et al., 2020; Rooks & Garrett, 2016). Las bacterias fermentan y digieren los componentes derivados de la dieta produciendo vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos de cadena corta [*short-chain fatty acids* (SCFA)], con determinantes funciones fisiológicas y patológicas. Además, las bacterias modifican los ácidos biliares por medio del metabolismo de los alimentos (Jameson et al., 2020; Kubelkova & Macela, 2020; Oriach et al., 2016). En cuanto a los SCFA se producen gracias a la degradación de los carbohidratos complejos no digeridos (es decir, fibras dietéticas no digeridas) por grupos de bacterias llamadas *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. A partir de la fermentación generan ácido butírico, ácido acético y ácido propiónico con características antiinflamatorias que influyen en el desarrollo y función del sistema inmune. Estas moléculas están involucradas en la homeostasis energética y hay múltiples receptores de SCFA en gran variedad de células no neuronales, por ejemplo, en las células neuroendocrinas. Asimismo, los SCFA pueden estimular la liberación de hormonas en el intestino que interactúan directamente con el SNC e influir sobre las células para disminuir la respuesta neuroinflamatoria (Jameson et al., 2020; Paiva et al., 2020; Rooks & Garrett, 2016). La MI igualmente se encarga de degradar las *drogas* o los *fármacos* ingeridos, pudiendo afectar a la fisiología bacteriana y provocar alteraciones intestinales, lo que influiría en la eficacia del fármaco. No obstante, hay poca comprensión acerca de los síntomas provocados como consecuencia de la alteración del metabolismo microbiano por los medicamentos (Jameson et al., 2020).
- b) **Producción de moléculas neuroactivas.** Tal y como se comentó anteriormente, está claro que la MI tiene un papel fundamental en la

⁵ *Metabolito*, o también llamado componentes microbianos, se refiere a cualquier sustancia o molécula producida durante el metabolismo, ya sea por un proceso digestivo o por cualquier otra reacción química.

producción y regulación de compuestos bioactivos como neurotransmisores y neuromoduladores que, por medio de ellos, pueden estimular las células epiteliales intestinales y liberar moléculas (por ejemplo, citoquinas), que influyen en la función cerebral afectando la salud mental. Se sabe que existen bacterias pertenecientes a las familias *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae* o *Lactobacillaceae* encargadas de producir GABA y acetilcolina. Entre ellas, ciertas cepas bacterianas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden producir GABA, a partir de Glutamato Monosódico. Su presencia en el intestino puede tener un efecto en el GBA. Recordemos que la alteración de este neurotransmisor está relacionada con la ansiedad y la depresión. En el caso de la *serotonina* parece ser que hasta el 60% de su producción se encarga la MI; regulando el metabolismo del triptófano junto con el control del metabolismo de la vía kinurenina y la síntesis de serotonina. Cualquier cambio producido en la MI altera el metabolismo del triptófano afectando al GBA; este metabolito tiene funciones corporales y en el estado de ánimo. Es más, la MI es un regulador clave del estrés GI y del sistema serotoninérgico en el SNC, y la respuesta serotoninérgica GI al estrés agudo depende de la MI, presentando diferencias en cuanto al sexo. Las llamadas *catecolaminas* también parecen estar mediadas por bacterias entéricas de los miembros de las familias *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Staphylococcus*. Estos neurotransmisores pueden influir en los niveles hormonales del organismo y, a su vez, las propias hormonas pueden mediar en la composición de la MI. Igualmente, estas variaciones en la composición de la MI podrían ser responsables de las modificaciones hormonales del cerebro (Dinan et al., 2013; Frankiensztajn et al., 2020; Gao et al., 2019; Jameson et al., 2020; Johnson et al., 2020; Kennedy et al., 2017; Kubelkova & Macela, 2020; Leclercq et al., 2016; Lyte et al., 2020; Mittal et al., 2017) (véase Figura 7). La MI interviene en la liberación de *neuropéptidos* intestinales y de CEE afectando a la comunicación periférica y al comportamiento del huésped (Rea et al., 2019).

Figura 7.

Representación de la influencia de los neurotransmisores en la microbiota intestinal



Nota. Los neurotransmisores pueden alterar la MI y modular a su vez la producción de citoquinas y subproductos bacterianos que provocan directa o indirectamente un estado de salud o enfermedad. Adaptado de "Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis" (p. 9), por Mittal et al., 2017. *Journal of Cellular Physiology*, 232.

c) **Sistema inmunitario.** Está perfectamente establecido que la MI interviene en la promoción del desarrollo y maduración del sistema inmune y en la protección del organismo contra cualquier patógeno o infección. De este modo, interactúa estrechamente con el sistema *inmunitario innato* situado en la mucosa intestinal. Interviene en su modulación y, ambos, cooperan en la integridad de la barrera intestinal, reconocen los metabolitos, así como, los nutrientes ingeridos y responden a cambios locales en el medio ambiente como consecuencia de las citoquinas y los mensajeros endocrinos; representando una de las comunicaciones más importantes entre el MGBA. La mucosa intestinal alberga un entramado complejo de subpoblaciones de células T y de

citoquinas tanto inflamatorias como antiinflamatorias para regular la respuesta neuroinflamatoria (alrededor del 70% de las células inmunes del cuerpo residen en el intestino). La MI interviene en la maduración de los linfocitos y ayuda a inducir cambios en la producción de Inmunoglobulinas (Ig), con el propósito de evitar la colonización de patógenos y mantener la barrera intestinal estable e impermeable. La MI y el sistema inmune están involucrados en innumerables señales ambientales que interactúan en el cuerpo y cualquier alteración en su equilibrio puede desencadenar en enfermedad (Avelar Rodriguez et al., 2019; Cianci et al., 2018; Rea et al., 2019; Richards et al., 2017; Rooks & Garrett, 2016; Tao et al., 2020).

- d) ***Regulación de los procesos de sistema nervioso central.*** Recientemente, las investigaciones han revelado que la MI juega un papel importante en la neurogénesis, la mielinización, la poda sináptica, expresión de factores neurotróficos y la permeabilidad de la BBB. Igualmente, se ha descubierto que una MI abundante y diversa es imprescindible para la maduración y correcta funcionalidad de las células gliales que, a su vez, están reguladas por los SCFA sintetizados por los microorganismos intestinales (Lange et al., 2020; Rea et al., 2019; Yin et al., 2020). En definitiva, una MI diversa es fundamental para el desarrollo neurológico normal (Johnson et al., 2020), en especial, para los sistemas involucrados en el control motor, la actividad social y el comportamiento de la ansiedad (Lange et al., 2020).
- e) ***Regulación de la respuesta del estrés.*** Es interesante que también intervengan las bacterias intestinales en el desarrollo, la activación y el correcto funcionamiento del eje HHA (Frankiensztajn et al., 2020; Johnson et al., 2020; Rea et al., 2019). Es más, si la MI no se desarrolla correctamente durante los primeros años de vida, estableciendo un ambiente diverso y abundante, la regulación de la respuesta del eje HHA ante los estresores ambientales, se verá comprometida afectando a la salud mental del huésped (Wang et al., 2018). Por tanto, la MI afecta al desarrollo adecuado de la capacidad de respuesta del estrés (Luczynski, Whelan, et al., 2016; Wang et al., 2018). De otro lado, la hormona CRF es

el principal modulador del eje HHA y se ha establecido como un factor importante en la motilidad y sensibilidad GI (Blanco & Schneider, 2010).

Con respecto a las interacciones del MGBA, hasta el momento, se desconocen los mecanismos exactos de comunicación entre los microorganismos intestinales y el cerebro. Sin embargo, los informes actuales sugieren que las interacciones entre la MI y el GBA, en general, se llevan a cabo por medio del SNC, el SNA (SNS, SNP y SNE), el sistema inmune y el eje HHA (Johnson et al., 2020; Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011; Yin et al., 2020). Y en particular, a través de la liberación de metabolitos tales como citoquinas, SCFA, mensajeros endocrinos, neurotransmisores, neuropéptidos y otros subproductos bacterianos que pueden filtrarse al torrente sanguíneo y a los sistemas linfáticos atravesando la BBB. También pueden influir en los mensajes neuronales por medio de aferencias vagales y espinales que, del mismo modo, pueden repercutir en la regulación del eje HHA y en la neuroinflamación. Igualmente, los metabolitos pueden enviar una señal a las células inmunitarias para liberar citoquinas que afectan directamente al SNC. Ante todo, estos mensajeros moleculares se retroalimentan constantemente con el cerebro, informando del estado de la salud y regulando el estado de ánimo y el comportamiento del huésped (Frankiensztajn et al., 2020; Fülling et al., 2019; Järbrink-Sehgal & Andreasson, 2020; Rea et al., 2019; Yin et al., 2020).

En el caso, por ejemplo, de los SCFA pueden viajar hasta el torrente sanguíneo de forma directa o indirecta y activar receptores de ácidos grasos libres en el intestino, la periferia, el NV, los ganglios del SNA y el cerebro, pudiendo tener propiedades neuroactivas jugando un papel clave en el estrés. Asimismo, estudios sugieren que ciertos subgrupos de CEE pueden comunicarse con el cerebro por medio de fibras aferentes vagales receptoras de serotonina (Jameson et al., 2020). Lo mismo sucede con los neuropéptidos, existen receptores para estas moléculas en las neuronas entéricas, aferencias vagales y en el SNC, incluido el tronco encefálico y el hipotálamo (Rea et al., 2019). Además, en respuesta a ciertas condiciones de estrés, estas moléculas pequeñas pueden atravesar la barrera intestinal, llegar hasta el cerebro y activar receptores específicos del sistema inmune innato, alterando el comportamiento cerebral y activar el eje HHA (Kubelkova & Macela, 2020).

En definitiva, la gran cantidad de moléculas activas producidas por la MI, hace que puedan comunicarse con el cerebro a través del GBA e, igualmente, el SNC puede enviar señales a la MI indirectamente activando el eje HHA. Es por ello que una adecuada interrelación entre el MGBA, es esencial para garantizar el equilibrio homeostático del organismo y preservar la salud del huésped (Yin et al., 2020). Sin duda, cualquier perturbación en la MI puede provocar la desregulación de este eje, contribuyendo al desarrollo de un TA y de una enfermedad GI, un vínculo cada vez más reforzado dada la alta comorbilidad (Luczynski, Whelan, et al., 2016). La alteración de los sistemas de neurotransmisión, el aumento de la inflamación crónica y la hiperactividad del eje HHA (Johnson et al., 2020; Lange et al., 2020) pueden precipitar a un estado patológico conocido como *disbiosis intestinal*, caracterizada por el crecimiento excesivo de microorganismos potencialmente nocivos para la salud. Se trata de un desequilibrio entre bacterias beneficiosas y patógenas, así como también, la producción desregulada de antígenos y metabolitos microbianos (Belizário et al., 2018; Oriach et al., 2016). La investigación sobre estas interacciones entre los microbios y el cerebro, han permitido demostrar que la disbiosis intestinal puede estar relacionada con el deterioro del comportamiento y la salud mental (Lange et al., 2020).

2.2.2.1. Estudios preclínicos: ratones libres de gérmenes

Hasta hace muy poco tiempo, apenas se conocía información de la influencia de la MI en el funcionamiento del SNC, a través del GBA. Sin embargo, gracias a los estudios de modelos de animales con ratones Libres de Gérmenes (LG), en la actualidad, hay gran cantidad de evidencia que indica que la MI interviene en el comportamiento de la ansiedad y en la capacidad de respuesta al estrés. Los ratones LG son animales criados en condiciones estériles que carecen completamente de microorganismos en el intestino, ofreciendo la posibilidad de investigar el efecto de las bacterias intestinales en el cerebro (Cryan & O'mahony, 2011; Järbrink-Sehgal & Andreasson, 2020; Kennedy et al., 2017; Luna & Foster, 2015). En estas investigaciones, por lo general, utilizan una herramienta validada llamada, la prueba de laberinto elevada en cruz que examina el comportamiento de evitación en ratones, en comparación con los ratones libres de patógenos específicos (Luna & Foster, 2015; Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011). Tales

estudios han revelado, con relativa consistencia, que la MI modula el comportamiento similar de la ansiedad, la respuesta normal del estrés, la cognición y la interacción social (Luczynski, McVey Neufeld, et al., 2016).

En un experimento pionero llevado a cabo por Neufeld, Kang, Bienenstock, et al. (2011), sugirieron que, efectivamente, las bacterias intestinales influyen en el desarrollo del comportamiento de la ansiedad, provocando cambios bioquímicos en el cerebro de los ratones LG. En sus hallazgos observaron una disminución de la expresión del receptor NMDA en la CeA, un aumento de la expresión del (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* [BDNF]) en el HPC y una disminución de la liberación de serotonina en la circunvolución dentada, exhibiendo un aumento de los síntomas de ansiedad (Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011). Años más tarde, otro estudio publicado por Luczynski et al. (2016), concluyeron que, además, la MI es necesaria para desarrollar una morfología normal de la amígdala y el HPC. En su experimento, los ratones LG mostraron un mayor tamaño en estas estructuras, presentando hipertrofia en la BLA y en el HPC ventral, frente a los ratones criados en condiciones normales. Estos animales LG exhibieron comportamientos similares a la ansiedad y una interacción social comprometida. En otro estudio comprobaron que los factores estresantes vividos en la infancia y el estrés crónico en adultos alteran la MI y la barrera GI, manifestando un comportamiento similar a la ansiedad o un miedo extremo ante estímulos nuevos (Kuti et al., 2020).

Asimismo, algunos estudios han manifestado alteraciones en la señalización endocrina en ratones LG con disbiosis intestinal (Luczynski, McVey Neufeld, et al., 2016). Han comprobado que hay una hiperactivación del eje HHA ante las condiciones de estrés agudas, asociados con síntomas de ansiedad y déficits cognitivos sociales; presentando una actividad desmedida de glucocorticoides y de la hormona ACTH, influenciados por la amígdala y el HPC (Foster & Neufeld, 2013; Luczynski, Whelan, et al., 2016; Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011). A su vez y, de manera recíproca, la hiperactivación del eje HHA provoca alteraciones en la composición de la MI (Luczynski, McVey Neufeld, et al., 2016). Esto se sabe gracias a que el equipo de Sudo et al. (2004) realizó una investigación pionera, demostrando reacciones fisiológicas exageradas al estrés en ratones LG, cuyos síntomas fueron revertidos mediante la recolonización del intestino. Este descubrimiento evidenció la participación causal de la MI en el desarrollo de la

respuesta al estrés del eje HHA (Sudo et al., 2004). Los datos indican con claridad que, en la comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino, el eje HHA es un intercesor clave que puede verse alterado por los cambios sucedidos en la MI (Bravo et al., 2011).

Igualmente, y aunque los TA pueden estar influenciados por cambios en la MI, se desconoce la relación causa y efecto. En este sentido, en los ratones LG algunas alteraciones de comportamiento de ansiedad inducido por estrés pueden transmitirse a través de la transferencia fecal a otros animales normales (Kuti et al., 2020). En otra investigación, transfirieron microbios de pacientes con enfermedades digestivas a ratones LG, dando como resultado alteraciones GI y síntomas de ansiedad (Johnson et al., 2020). La infección con bacterias nocivas aumenta el comportamiento de ansiedad y disminuye las capacidades cognitivas (Luczynski, McVey Neufeld, et al., 2016). Un reciente estudio quiso demostrar si las funciones psicológicas pueden manipularse a través del microbioma intestinal. En sus resultados hallaron que el estrés crónico modifica la MI, debilita las funciones de la barrera intestinal, dando lugar a un intestino permeable con inflamación sistémica y acompañados de signos similares a la ansiedad. Tras el tratamiento con Rifaximina (un antibiótico de amplio espectro) redujo los niveles de bacterias patógenas pero no aumentó las beneficiosas; mejoró la permeabilidad intestinal y la inflamación, sin embargo, no hubieron cambios significativos en el comportamiento inducido por estrés (Kuti et al., 2020). En otra investigación, la administración de antibióticos alteró la composición de los microorganismos intestinales, asociados a una conducta de ansiedad reducida (Luczynski, McVey Neufeld, et al., 2016). Por tanto, una microbiota desequilibrada puede influir directamente en los neurocircuitos que influyen en la emoción y en la señalización visceral. Igualmente, se demostró que la MI puede repercutir en el desarrollo y la expresión del comportamiento social. Los animales LG muestran patrones de comportamiento social alterados que pueden normalizarse si la colonización bacteriana surge después del destete. En esta misma línea, hay estudios con modelos de activación inmune materna que genera una descendencia con déficits en el comportamiento social, trastornos GI, aumento de la permeabilidad intestinal y alteraciones en la composición de la MI (Kennedy et al., 2017). Igualmente, se está estudiando la existencia de una posible “ventana crítica” que pasado ese

periodo, el restablecimiento de la MI y del sistema inmune puede no normalizar el fenotipo conductual de la ansiedad (Neufeld, Kang, John Bienenstock, et al., 2011).

2.2.2.2. *Psicobióticos*

En 2013, respaldados por la evidencia preclínica, Dinan et al. crearon un atractivo concepto llamado, *psychobiotic* (en español, psicobiótico) definido como “un organismo vivo⁶ que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud en pacientes que sufren enfermedades psiquiátricas” (Dinan et al., 2013, p. 720); con la intención de impulsar investigaciones en humanos a partir de la eficacia demostrada en los estudios preclínicos. Años más tarde, ampliaron la definición incluyendo cualquier otra técnica que, a través de cambios en la MI indujera efectos psicológicos sin ser necesariamente un microorganismo vivo (Sarkar et al., 2016). En este sentido, se han realizado múltiples investigaciones con modelos de animales donde han permitido estudiar los beneficios de ciertas bacterias en la salud mental, evaluando el comportamiento de la ansiedad y la depresión. Aunque no existe un perfil específico de la MI implicado en la ansiedad y la depresión, las bacterias más analizadas son las familias pertenecientes a *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, ya que no poseen cadenas de lipopolisacáridos (LPS) proinflamatorios y no generan reacciones inmunitarias inmunológicas en el intestino (Bear et al., 2020; Sarkar et al., 2016).

Por ejemplo, los investigadores Bravo et al. (2011) estudiaron el impacto potencial de *Lactobacillus Rhamnosus* en el comportamiento y en los receptores de GABA en la amígdala de animales sanos. En sus resultados encontraron una disminución de la ansiedad y una expresión alterada de los receptores GABA_A y GABA_B, así como, una reducción de los niveles de corticosterona (corticosterona en animales y cortisol en humanos) impulsado por el estrés. También, realizaron una vagotomía y observaron que, ciertamente, *Lactobacillus Rhamnosus* media en los efectos conductuales y fisiológicos del SNC con un efecto directo y dependiente del NV. Los datos sugieren que las bacterias no patógenas pueden modular el

⁶ Los organismos vivos se refieren a alimentos *probióticos* compuestos de bacterias beneficiosas que, al ingerirlos en cantidades suficientes, alteran la microbiota intestinal del huésped produciendo efectos saludables.

sistema GABAérgico del SNC y, por lo tanto, tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la ansiedad y depresión. En modelos experimentales que se utilizan para estudiar cómo el microbioma regula la respuesta al estrés y el eje HHA. Demostraron que la ingesta mezclada de *Lactobacillus Rhamnosus* R0011 y *Lactobacillus Helveticus* R0052 disminuyó la actividad del eje HHA inducida por estrés, restableciendo los niveles normales de corticosterona (Sarkar et al., 2016). En otro estudio hallaron que el tratamiento con *Lactobacillus Rhamnosus* disminuye los déficits conductuales producidos por estrés, incluyendo el comportamiento similar a la ansiedad y las interacciones sociales; evitando alteraciones inmunorreguladoras como IL-10 asociadas con el fenotipo del estrés. Además, sugirieron que el psicobiótico modula directamente la señalización del GBA independientemente de la MI (Bharwani et al., 2017). Otro estudio demostró que los ratones tratados con *Bifidobacteria Infantis*, aunque no reportó cambios en el comportamiento, sí hubo una reducción significativa de las citoquinas TNF- α , IL-6 y IFN- γ y un aumento de los niveles de triptófano, concluyendo que el tratamiento con bifidobacterias puede poseer propiedades antidepresivas (Desbonnet et al., 2008). La administración de *Lactobacillus Brevis* FPA3709 (encargado de producir GABA) en ratones provocaron efectos AD similares a la fluoxetina sin los graves efectos adversos como la pérdida de apetito y la reducción de peso (Ko et al., 2013). Un reciente estudio examinó los efectos de *Lactobacillus Gassei* en el estrés en un modelo de derrota social subcrónico y leve e, igualmente, observaron que la suplementación puede ayudar a prevenir los trastornos inducidos por estrés psicosocial (Toyoda et al., 2020). Otro novedoso experimento quiso demostrar la influencia de la MI durante la pubertad por tratarse de un periodo crítico al estrés. Para ello, plantearon que el tratamiento con probióticos (kéfir) durante este periodo reduciría las respuestas inmunitarias inducidas por una endotoxina bacteriana LPS y los efectos a largo plazo sobre los comportamientos similares a la ansiedad y la depresión en la adultez. En sus resultados, en primer lugar, observaron que los ratones tratados con LPS mostraron más comportamientos de ansiedad y depresión frente a los controles. Los ratones machos tuvieron un comportamiento de ansiedad mayor y más prolongado que los ratones hembras. En segundo lugar, los probióticos redujeron la respuesta inflamatoria y el comportamiento de ansiedad y depresión después del desafío inmune durante la pubertad. En concreto, los ratones machos a las 48

horas y las hembras a las 12 horas después. La exposición a LPS produjo un aumento en la producción de citoquinas (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-10 e IL-12) y los probióticos redujeron la producción de las citoquinas proinflamatorias. Se encontraron diferencias de sexo en cuanto a la expresión de citoquinas donde los ratones hembras tuvieron una respuesta inflamatoria central mayor frente a los machos. Sin embargo, esto no sucedió con la administración de los probióticos. Finalmente, el tratamiento con probióticos previno las alteraciones en la MI, la respuesta inflamatoria y la reactividad al estrés en la edad adulta (Murray et al., 2019).

Como hemos visto, el tratamiento con psicobióticos puede modificar los niveles de los *neurotransmisores* que están asociados a los TA. La ingesta oral de *Bifidobacterium Infantis* aumenta los niveles de triptófano en la sangre de las ratas, sugiriendo un efecto AD; *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces* generan noradrenalina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* y *Enterococcus* producen serotonina; *Bacillus* y *Serratia*, dopamina, entre otros (Dinan et al., 2013).

De manera similar y aunque apoyados en un menor número de estudios, los *prebióticos*, compuestos fermentados en el intestino que producen cambios específicos en la composición bacteriana favoreciendo el crecimiento de bacterias comensales; también pueden reducir la respuesta inflamatoria, alterar la bioquímica del cerebro y modular el comportamiento de la ansiedad. En estas investigaciones se suelen utilizar los galacto-oligosacáridos (GOS) y los fructooligosacáridos (FOS), que son nutrientes específicos que alimentan y estimulan la producción de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, propagándose por el intestino (Sarkar et al., 2016). En esta línea, se examinaron los efectos de FOS y GOS en ratas machos y observaron que los niveles de expresión de BDNF aumentaron en el HPC y en el giro dentado, posiblemente por medio de la participación de las hormonas intestinales y con efectos ansiolíticos (Savignac et al., 2013). Años más tarde, Savignac et al. (2016) midieron los efectos neuroinmunes y conductuales de prebióticos con una mezcla de GOS, sobre el comportamiento de la ansiedad en ratones machos. En sus resultados observaron que la ingesta de prebióticos tiene efectos ansiolíticos, pudiendo relacionarse con la modulación de los receptores IL-1 β y 5-HT_{2A} en la corteza prefrontal. De manera similar, Burokas et al. (2017) afirmaron que el tratamiento crónico con FOS + GOS muestran efectos AD y

ansiolíticos; reduciendo la liberación de corticosterona inducida por estrés, modificando la expresión del gen BDNF en el HPC y el gen GABA_B, así como, una reducción de los niveles de ARNm de los receptores de glucocorticoides en el hipotálamo y de IL-6.

2.2.2.3. Estudios en humanos

Tal y como ya se ha resaltado, las investigaciones llevadas a cabo en poblaciones clínicas son escasas y, la mayor parte de ellas, en muestras de sujetos sanos. Aun así, han conseguido respaldar los hallazgos preclínicos que sugieren que la MI influye en el estado de ánimo y la ansiedad. No obstante, la indagación se encuentra en un estadio inicial y la metodología utilizada difieren entre sí (Järbrink-Sehgal & Andreasson, 2020; Kennedy et al., 2017). Basados en estos estudios, en 2017 llevaron a cabo un metaanálisis para informar acerca de la eficacia de los probióticos en la ansiedad. En total, seleccionaron diez artículos y concluyeron que pese a la heterogeneidad de los datos y algunas inconsistencias, los probióticos disminuyen significativamente los valores de ansiedad en comparación con los controles, pero no encontraron si los probióticos pueden reducir el riesgo general de sufrir ansiedad (Huang et al., 2017).

Como muestra de ello y basado en los resultados satisfactorios de estudios preclínicos, en 2016, Allen et al. probaron el efecto de *Bifidobacterium longum* 1714 en adultos sanos para medir la respuesta al estrés, la cognición y la actividad cerebral. Sus resultados observaron que el psicobiótico puede mejorar la respuesta fisiológica y psicológica ante un estresor agudo y, a largo plazo, mejorar el estrés percibido. Asimismo, observaron mejorías en el rendimiento de la memoria visoespacial y, tanto los niveles de cortisol como los de ansiedad fueron menores después de la intervención con psicobióticos. Los investigadores Kelly et al. (2017) examinaron el impacto de *Lactobacillus Rhamnosus* administrado durante ocho semanas en el comportamiento relacionado con el estrés, la fisiología, la respuesta inflamatoria, el rendimiento cognitivo y los patrones de actividad cerebral en hombres adultos sanos. Y, llamativamente, en sus resultados no hallaron efectos del tratamiento con probióticos en las medidas subjetivas, ni en la respuesta del eje HHA, ni efectos antiinflamatorios significativos y las pruebas de rendimiento de memoria tampoco mejoraron. Por el contrario, otro estudio evaluó el efecto de un

probiótico sobre la ansiedad en estudiantes universitarios sanos; plantearon cinco condiciones de estudio, modificando tanto el número de bacterias como de especies con una ingesta durante 28 días. Y aunque no especificaron con claridad el tipo de bacterias, hallaron una mejoría en las crisis de ansiedad, en los síntomas fisiológicos, en la afectividad negativa, la preocupación y una mejor regulación del estado de ánimo negativo en comparación con el grupo de placebo; sugiriendo que los probióticos pueden tener un efecto terapéutico para tratar la ansiedad (Järbrink-Sehgal & Andreasson, 2020; Tran et al., 2019).

En cuanto a los estudios con poblaciones clínicas con TA, se ha demostrado que el perfil de la MI en pacientes con TAG está asociado a una menor diversidad y variación de las poblaciones bacterianas (Jiang et al., 2018). En 2019 Eskandarzadeh et al. llevaron a cabo un ensayo doble ciego en pacientes diagnosticados de TAG, con el fin de determinar los efectos de los probióticos como terapia complementaria sobre la gravedad de los síntomas y la calidad de vida. En los resultados encontraron que el grupo que recibió probióticos y sertralina, disminuyó significativamente los síntomas de ansiedad frente al grupo que recibió placebo y sertralina después de ocho semanas. Sin embargo, no sucedió lo mismo con los síntomas de depresión y de calidad de vida que, aunque sí fueron menores en el grupo de tratamiento, no resultaron significativos. Otro trabajo informó que los pacientes con TAG presentaban menor diversidad bacteriana, una reducción de las bacterias productoras de SCFA y un crecimiento excesivo de bacterias nocivas para la salud, además, quienes tenían los niveles de ansiedad más graves, mostraron reducciones en las bacterias intestinales promotoras de la salud (Järbrink-Sehgal & Andreasson, 2020). Recientemente, un estudio examinó los efectos del gen IL-1 β sobre el desarrollo de la ansiedad y la evaluación de los beneficios de una formulación con probióticos sobre la ansiedad y los síntomas relacionados según el IL-1 β . En sus resultados, encontraron que los portadores del gen IL-1 β eran un 43,24% más ansiosos frente a los no portadores (11,43%) y sugirieron que tras el consumo de probióticos durante 12 semanas, se optimizaron los síntomas de ansiedad (Gualtieri et al., 2020).

En cuanto a los *prebióticos*, en un estudio actual, tuvieron como objetivo analizar los efectos de los prebióticos y probióticos sobre las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10), el Inventario de Depresión de Beck

y el cortisol en orina en pacientes con trastorno depresivo mayor. Tras ocho semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron probióticos presentaron menores puntuaciones en depresión; las citoquinas se mostraron sin cambios en todos los grupos; y los niveles de cortisol disminuyeron alrededor de un 20% en los grupos de pacientes que recibieron tanto probióticos como prebióticos. Por tanto, los pacientes tratados con prebióticos no tuvieron efectos ni en los síntomas de depresión ni en las citoquinas (Kazemi et al., 2019).

En suma, se podría decir que, tanto los probióticos como los prebióticos influyen en la relación del MGBA, ejerciendo efectos ansiolíticos y AD además de influir en las propiedades cognitivas y emocionales. No obstante, aunque la traducción de los estudios en animales a humanos ha sido sorprendentemente participativa y aquí solo se muestra una representación de ellos, los resultados muestran cierta heterogeneidad, lo que sugiere tomar ciertas precauciones a la hora de generalizarlos, por lo que sería necesario más estudios en humanos que padecen un TA.

2.3. LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD: FACTORES PROTECTORES Y DE RIESGO ASOCIADOS AL EJE MICROBIOMA-INTESTINO-CEREBRO

Ciertas experiencias tempranas en la vida pueden tener repercusiones negativas en la salud del individuo a largo plazo. Además, el estilo de vida actual es estresante, que, junto a las infecciones, la alimentación procesada, la ingesta de medicamentos, el consumo de drogas, las intervenciones médicas y diversas enfermedades, generan un impacto negativo en la composición de la MI que puede afectar en la abundancia, el número de especies y a su distribución. Estos factores pueden romper el equilibrio armónico del MGBA y favorecer una retroalimentación aberrante con consecuencias fisiopatológicas, donde se incluyan problemas de inflamación crónica y respuestas alteradas al estrés agudo y crónico. Esta dicotomía no solamente puede causar enfermedades GI, sino que también podría estar implicada en la patogenia de los TA y, por lo tanto, en la salud general de los pacientes (Cryan et al., 2019; Dinan & Cryan, 2013; Dinan et al., 2013; Mayer, 2011; Tao et al., 2020).

En este apartado se analizan los principales *factores de riesgo* que influyen en los microorganismos intestinales, desde el nacimiento hasta la adultez y que, estos a su vez, podrían influir en la gravedad de los síntomas, posibilitando el mantenimiento de los TA.

2.3.1. Factores protectores y de riesgo en la infancia

Uno de los descubrimientos más fascinantes en torno al MGBA es que, algunos trastornos relacionados con el estrés como los TA, tienen su origen en una MI perturbada durante la infancia (Wang et al., 2018). La primera etapa de la vida, donde se incluye el periodo prenatal, se trata de un factor determinante para ensamblar y configurar adecuadamente la composición de la MI; así como, para programar la salud a largo plazo del huésped. Igualmente, constituye una fase clave para establecer la correcta maduración del cerebro y de las funciones neurológicas (Butel et al., 2018; Leclercq et al., 2016; Wang et al., 2018). Se sabe que para una adecuada mielinización cortical es necesaria una MI funcional (Hoban et al., 2016). Además, el sistema serotoninérgico en vías de desarrollo puede ser

susceptible a los patrones diferenciales de colonización microbiana (O'Mahony et al., 2015). Pasado este periodo, aproximadamente, los dos o tres primeros años de vida, la MI experimenta un importante cambio adquiriendo un patrón estable y diverso, similar a la de un adulto (Butel et al., 2018; Wang et al., 2018). Después de esta etapa, durante la adolescencia, el cerebro sufre otros cambios sustanciales quedando expuesto a estímulos externos (Audet, 2019). Por ello, las primeras etapas de la vida representan un periodo de especial vulnerabilidad que, cualquier acontecimiento que interrumpa el proceso de maduración del sistema GI, podrá afectar a los circuitos neuronales con consecuencias en las funciones cerebrales (Wang et al., 2018), aumentando la probabilidad de desarrollar un TA en la vida adulta (Butel et al., 2018; Staude et al., 2018).

2.3.1.1. Nacimiento

Desde que somos concebidos, y contrario a lo que se pensaba, la microbiota materna transfiere al ambiente intrauterino componentes microbianos que empiezan a colonizar el intestino del feto (Sprockett et al., 2018; Staude et al., 2018). Llegado el momento del nacimiento, la mayoría de los microorganismos que residen en el intestino comienzan a desarrollarse. Un bebe nacido por *parto natural* y *a término*, continúa adquiriendo de la madre microorganismos de la vagina y del intestino; dotándolo de un perfil microbiano más diverso y abundante. Dominado por bacterias de tipo *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*. En contraste, los bebes nacidos por *cesárea* y/o *prematuridad* desarrollan una MI con un perfil microbiano estructuralmente diferente y descompensado, con géneros de bacterias como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, que presentan respuestas inmunitarias anormales a corto plazo y un mayor riesgo a largo plazo de tener enfermedades inmunes (Butel et al., 2018; Dong & Gupta, 2019; Staude et al., 2018).

2.3.1.2. Alimentación

Al igual que el tipo de nacimiento, la alimentación confiere diversas características individuales que promocionan la salud o, por el contrario, interfieren en ella. Durante el periodo de lactancia, la alimentación con *leche materna* es una fuente directa de microorganismos ricos en componentes antimicrobianos y de especies

beneficiosas para el ser humano. En este caso, diversos estudios han encontrado efectos positivos como, por ejemplo, una adecuada mielinización, aumento de las capacidades cognitivas no verbales y niveles altos de *Bacteroides* en bebés alimentados con lactancia natural. Por el contrario, la alimentación con *leche de fórmula* otorga unas características diferentes relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad (Butel et al., 2018; Dinan et al., 2013; Kubelkova & Macela, 2020; Sprockett et al., 2018; Staude et al., 2018; Wang et al., 2018). Es por ello, que la adquisición de la MI durante el periodo postnatal genera un impacto decisivo en el desarrollo y función de los sistemas GI, inmune, neuroendocrino y metabólico (Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011).

2.3.1.4. Antibióticos

Los antibióticos son una de las principales herramientas de la medicina occidental para tratar infecciones bacterianas en humanos, afectando no solamente a patógenos específicos, sino a toda la MI; generando profundas consecuencias en el sistema inmunitario, GI, metabólico y SNC (Nogacka et al., 2018; Q. Wu et al., 2020); sin poder garantizar la completa recuperación posterior de la MI asociada con la salud (Nogacka et al., 2018). En este sentido, ya durante el embarazo, cualquier complicación médica que pueda sufrir la madre afecta a la posterior colonización del neonato. Se ha demostrado que la exposición a los antibióticos en el periodo de gestación altera la diversidad microbiana de la madre, provocando cambios su estructura y afectando a la transferencia microbiana normal del lactante. Durante años se usaron extendidamente los antibióticos causando influencias negativas en la salud posterior de los nacidos (Nogacka et al., 2018). Asimismo, la administración temprana de antibióticos por enfermedad, durante los primeros años de vida e, incluso, en la adolescencia, es una práctica habitual que causa una fuerte perturbación en el ambiente microbiano (Lavebratt et al., 2019; Sprockett et al., 2018; Wang et al., 2018), presumiblemente, por la disminución de las bacterias beneficiosas y el aumento de las potencialmente patógenas (Butel et al., 2018). Existen informes que indican que la inmadurez de la MI propia de esta etapa temprana de la vida, implica vulnerabilidad en la exposición a los antibióticos: alterando la barrera intestinal, abriendo el paso a infecciones oportunistas y a un mayor riesgo de desarrollar posteriormente

trastornos psicológicos. Un estudio longitudinal comprobó que, en efecto, la exposición temprana a los antibióticos, en particular, durante el periodo fetal y los dos primeros años de vida, se relacionó con un aumento de la probabilidad (entre un 10-50%) de sufrir entre la niñez y la adolescencia trastornos del sueño, trastornos de la conducta, trastornos del estado de ánimo y ansiedad (Lavebratt et al., 2019). Otro motivo causal de exposición temprana a antibióticos es el parto por cesárea; los bebés nacidos por esta vía muestran un patrón alterado en el establecimiento de la MI en comparación con los bebés nacidos por vía natural. Lo mismo sucede con los bebés prematuros en las unidades de cuidados intensivos, quienes reciben más antibiótico, y por tanto, muestran una MI alterada con un mayor número de bacterias patógenas (Nogacka et al., 2018).

2.3.1.5. El estrés en la infancia y adolescencia

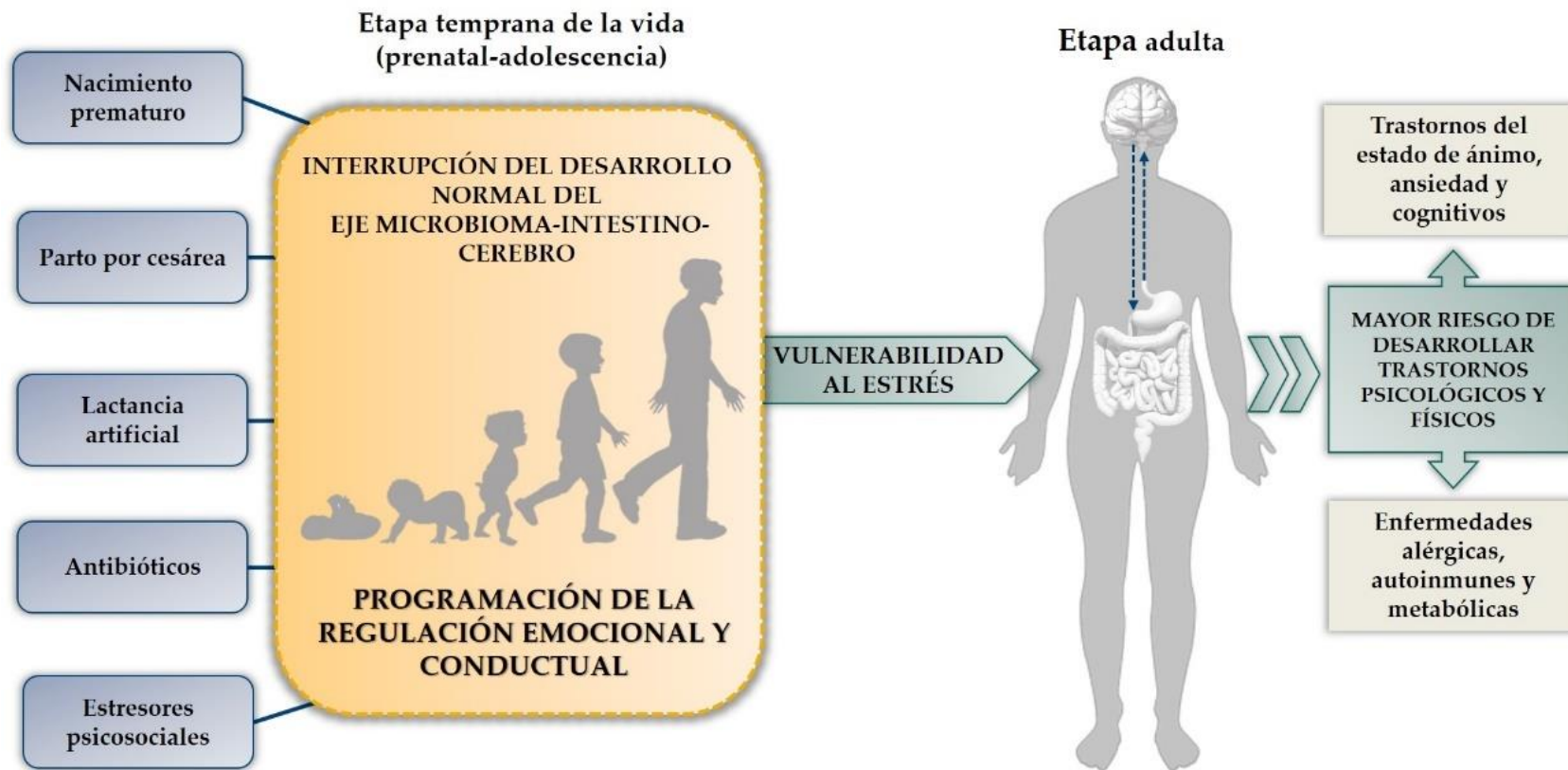
La infancia y la adolescencia temprana es un periodo sensible para la programación de la respuesta al estrés y el desarrollo social en la vida adulta. La exposición a las experiencias estresantes de la vida durante el crecimiento interrumpe drásticamente la señalización del MGBA, afectando al desarrollo del cerebro y aumentando el riesgo de padecer enfermedades mentales en la adultez (Amini-Khoei et al., 2019; Wah et al., 2019). En este sentido, tanto el eje HHA como la MI están completamente inmaduros, con lo que experimentar adversidades en la vida temprana, induce alteraciones de larga duración en la MI, en la respuesta inmunitaria (Leclercq et al., 2016) y en el funcionamiento del eje HHA. Por tanto, vivir hechos estresantes en la vida temprana afecta al desarrollo normal de la MI, pudiendo generar un estado de disbiosis intestinal; contribuyendo, a su vez, en la sobreactivación del eje HHA y al aumento de los niveles de cortisol. Pudiendo influir en la programación de los sistemas reguladores conductuales y emocionales, produciendo alteraciones psicológicas y de comportamiento. Estas asociaciones se han relacionado con trastornos psicológicos desarrollados en la vida adulta. Además, la exposición al estrés puede aumentar la permeabilidad de la BBB, destacando que todos estos procesos surgidos en el estadio temprano de la vida pueden inducir cambios persistentes y no ser reversibles en la edad adulta (Amini-Khoei et al., 2019; Cryan & Dinan, 2012; Frankiensztajn et al., 2020). La adolescencia es otra etapa fundamental de la vida caracterizada por sus

importantes cambios de reorganización y remodelación cerebral. Estas modificaciones exponen al cerebro a una especial vulnerabilidad al estrés y a la inflamación con consecuencias duraderas en los marcadores neuroquímicos y conductuales (Murray et al., 2019); provocando comportamientos similares a la ansiedad y trastornos cognitivos que persisten hasta la edad adulta (Audet, 2019). Asimismo, otros factores como el número de hermanos mayores, el contacto con las mascotas y el tipo de vivienda (vida rural vs urbana) afecta a la composición de la MI y al correcto desarrollo del sistema inmunológico (Pascal et al., 2018).

En suma, la *prematuridad*, el *parto por cesárea*, la *lactancia artificial*, la *exposición temprana a los antibióticos* y los *acontecimientos estresantes* son condiciones que pueden perturbar el desarrollo adecuado de la MI infantil (Sprockett et al., 2018), interrumpiendo el funcionamiento normal del sistema GI, la respuesta inmunitaria y del SNC. Igualmente, la recuperación completa de la MI no está garantizada, pudiendo ocasionar graves consecuencias para la salud mental (Butel et al., 2018; Nogacka et al., 2018). Es importante resaltar que la colonización bacteriana intestinal y el desarrollo de las funciones cerebrales son dos procesos primordiales que coinciden en el tiempo, y, lo más probable, es que se transfiera información a través del GBA (Wang et al., 2018) (véase Figura 8).

Figura 8.

Representación de los factores de riesgo en la etapa temprana de la vida y el riesgo de desarrollar en la adultez trastornos psicológicos relacionados con el estrés y enfermedades físicas inflamatorias



2.3.2. Factores protectores y de riesgo en la adultez

Entrados en la edad adulta, muchos factores ambientales relacionados con el estilo de vida moderno influyen notablemente en la composición de la MI, experimentando fluctuaciones constantes en respuesta a estos factores con consecuencias en la salud mental.

2.3.2.1. *El estrés en la vida adulta*

En respuesta a un factor estresante agudo o crónico, ya sea una amenaza física o psicológica, se producen diferentes cambios fisiológicos que pueden ser adaptativos si son de corta duración, pero pueden convertirse en desadaptativos si los sistemas fisiológicos se activan de forma repetida y sostenida en el tiempo; creando habituación (activación fisiológica disminuida) con consecuencias para la salud a largo plazo (Zoccola et al., 2014), entre ellos, inmunosupresión, trastornos metabólicos y psiquiátricos (Pinhasov & Kirby, 2022).

Por ejemplo, la exposición a factores estresantes conduce, principalmente, a la activación del eje HHA aumentando los niveles de cortisol circulantes y los marcadores inflamatorios, con el fin de adaptar al organismo a las demandas ambientales. Sin embargo, la activación crónica de estos sistemas de respuesta –como sucede cuando vivimos sometidos a situaciones que nos generan estrés crónico, o experimentamos experiencias traumáticas o sentimos un miedo intenso y desproporcionado o, incluso, por la presencia constante de rumiación o un pensamiento repetitivo y perturbador acerca de situaciones desagradables pasadas–, podría desencadenar una reacción endocrina deficiente, una función inmune comprometida y distorsiones cognitivas relacionadas con el mantenimiento o progresión de los síntomas de ansiedad y depresión (Misiak et al., 2020; Pinhasov & Kirby, 2022; Rea et al., 2019; Schnorr & Bachner, 2016; Zoccola et al., 2014). Hay pruebas que respaldan la idea de que el estrés psicológico, como son la preocupación excesiva y la rumia, propios de los TA, pueden prolongar la activación de los sistema de respuesta al estrés, desregulando el sistema endocrino (Gualtieri et al., 2020; Zoccola et al., 2014). Y, en consecuencia, cambiar el ambiente químico del intestino alterando el equilibrio de la MI; la

biodisponibilidad de ciertos neurotransmisores (GABA, noradrenalina y serotonina); la barrera GI, aumentando el riesgo de permeabilidad intestinal; la activación del sistema inmunitario; y el aumento de citoquinas proinflamatorias. Lo que afectaría al funcionamiento normal del cerebro y al comportamiento similar de la ansiedad (Frankiensztajn et al., 2020; Johnson et al., 2020; Misiak et al., 2020).

Aunque, los mecanismos exactos que incluyen las interacciones entre la MI, el sistema inmune y el estrés, no son claros (Rea et al., 2019). En este sentido, los investigadores dejan entrever la importancia recíproca y evidente entre la respuesta al estrés y la MI; donde han demostrado que el estrés psicológico ocasiona ciertos cambios en los niveles de los receptores de glucocorticoides en el HPC, influidos por la MI y asociados a alteraciones del eje HHA en los trastornos del estado de ánimo. Originando un fenotipo similar a la ansiedad (Frankiensztajn et al., 2020; Rea et al., 2019).

2.3.2.2. Alimentación

Cada vez se da más valor a la importancia de la nutrición como factor clave para mejorar la salud mental y física (Allen et al., 2017). Es interesante que un patrón de dieta poco saludable pueda aumentar el riesgo de desarrollar un TA y depresión y, por el contrario, una dieta saludable pueda disminuir los síntomas (Bear et al., 2020). Está científicamente demostrado que la MI es extremadamente sensible a la alimentación del huésped. Los patrones dietéticos son capaces de modificar la estructura y la función de la MI y, a su vez, provocar un profundo impacto en la salud mental y en el estado de ánimo (Sanz et al., 2018; Singh et al., 2017). Y es que en función del tipo de alimentación que reciban las personas, se estimulará el crecimiento de unos organismos u otros, definiendo la diversidad de las poblaciones bacterianas y quedando modificados los comportamientos de alimentación del huésped (Meslier et al., 2020; Oriach et al., 2016). Se trata de una relación compleja, afectada por múltiples factores de confusión y, en ocasiones, las elecciones dietéticas están condicionadas bajo el influjo del estrés y la ansiedad (Bear et al., 2020).

En la actualidad, debido a la globalización, los patrones dietéticos tradicionales han sufrido importantes cambios dando lugar al aumento de la

ingesta de alimentos procesados, carentes de nutrientes esenciales (vitaminas, minerales, SCFA, etc.) que son fundamentales para optimizar las capacidades cognitivas y la salud mental (Sanz et al., 2018). Estas modificaciones dietéticas favorecen la reducción y pérdida de especies bacterianas intestinales encargadas de la degradación de la fibra, fomentando el aumento de metabolitos proinflamatorios, que pueden incidir en el riesgo de desarrollar trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión (Oriach et al., 2016; Sanz et al., 2018). Numerosos estudios apoyan la idea de que una dieta alta en proteínas de origen animal, carbohidratos simples, alto contenido en azúcares, sal, grasas saturadas, pobre en fibras o, incluso, comer en exceso; propio de una *dieta occidental*. Provoca serias perturbaciones en la MI, caracterizándose por la proliferación de bacterias y compuestos altamente perjudiciales para la salud, y asociándose a un aumento de la permeabilidad intestinal (Moszak et al., 2020; Oriach et al., 2016; Sanz et al., 2018; Singh et al., 2017). Se ha demostrado que el consumo de estas grasas afecta a la regulación negativa de la actividad del eje HHA, disminuyendo las concentraciones diurnas de cortisol y mostrando una expresión alterada de CRF y glucocorticoides en el SNC. Estos hallazgos sugieren que el consumo de grasas afecta a la composición de la MI, mediando en los trastornos del estado de ánimo (Frankiensztajn et al., 2020). Por su parte, un equipo de investigación observó que los niños africanos que consumían una dieta baja en grasas y alta en fibras, tenían menos bacterias patógenas y una mayor riqueza microbiana, frente a los niños europeos con un tipo de alimentación alta en grasas (De Filippo et al., 2010). Igualmente, los edulcorantes artificiales como la sacarina, la sucralosa, el aspartamo y el acesulfamo-k, así como, los alimentos ultraprocesados con aditivos alimentarios nocivos, alteran la MI produciendo un estado de disbiosis con cambios en la capa de la mucosa intestinal, lo que aumentaría la translocación bacteriana y un impacto en la respuesta inflamatoria, conduciendo a una mayor producción de moléculas inflamatorias (Moszak et al., 2020; Singh et al., 2017).

En contraste, frente a todos los patrones dietéticos, la *dieta mediterránea* es la más adecuada por impulsar el crecimiento de bacterias responsables en la promoción de la salud y por producir cambios sustanciales en los marcadores metabólicos antiinflamatorios e inmunitarios (Singh et al., 2017). Este tipo de alimentación se caracteriza por el consumo elevado de vegetales, frutas,

legumbres, cereales completos, frutos secos y ácidos grasos esenciales; proporcionando fibras solubles como FOS y GOS. Gracias al aporte elevado de fibras, antioxidantes y carbohidratos de bajo índice glucémico otorga un modelo dietético ideal rico en *prebióticos*, proporcionando una fórmula perfecta para el crecimiento de bacterias beneficiosas que promueven efectos positivos en la salud mental (Meslier et al., 2020; Singh et al., 2017). A modo de ejemplo, la fermentación de los carbohidratos aumenta la producción de SCFA, caracterizados por sus propiedades antiinflamatorias y beneficiosas para la salud (Leclercq et al., 2016). Estos datos coinciden con un estudio reciente que administró fibra dietética (granos de centeno) a corto plazo a sujetos sanos de mediana edad. Observaron efectos beneficiosos en la regulación de las funciones cognitivas y del estado de ánimo, mediados por la disminución de los marcadores inflamatorios (IL-1 β) y por el aumento de hormonas intestinales (Sandberg et al., 2018). Esto favorece el aumento de metabolitos saludables que repercuten en el metabolismo energético y en la adecuada actividad del MGBA (Sanz et al., 2018). Otro dato atrayente es que la ingesta de pescado y ácidos grasos omega-3 [*Omega-3 fatty acids* (ω -3 FA)] en pacientes con alteraciones del estado de ánimo, puede tener un efecto beneficioso frente a los controles sanos. Estudios preclínicos han demostrado que la suplementación con ω -3 FA se asocia con el restablecimiento de la MI perturbada por el estrés vivido en la vida temprana; y los déficits en ω -3 FA puede provocar comportamientos de congelación o inmovilización por miedo, disminución de la sociabilidad y un aumento del comportamiento depresivo (Bear et al., 2020). Asimismo, hay estudios que muestran que la administración de una mezcla con fibras solubles (FOS, GOS) producen efectos ansiolíticos y AD (Bear et al., 2020).

De manera similar, los *probióticos* están presentes en ciertos alimentos fermentados que contienen bacterias de ácido láctico. Estos alimentos aumentan notablemente la producción de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* (Singh et al., 2017). Por ejemplo, el kéfir, que es una bebida fermentada, puede prevenir los cambios microbianos inducidos por el estrés y proteger la integridad estructural de la barrera intestinal, reduciendo la respuesta inflamatoria del huésped (Murray et al., 2019). Existen otros alimentos como el chucrut, el kimchi y el yogur que producen efectos beneficiosos sobre la MI y el estado de ánimo (Bear et al., 2020).

2.3.2.3. Alcohol y tabaco

Tanto el consumo de alcohol como de tabaco son actividades sociales normalizadas dentro de la cultura occidental actual, que conllevan serias repercusiones en la salud mental. Ambas prácticas pueden ejercer efectos nocivos en los componentes bacterianos del intestino provocando disbiosis intestinal y generando consecuencias indeseables en el SNC través del GBA: cambios en el comportamiento de la ansiedad, la depresión y en el manejo del “craving” (Hillemacher et al., 2018; Lowe et al., 2017).

Se sabe que el *consumo de alcohol* altera las bacterias en el intestino generando LPS y una respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18) influyendo en los síntomas de ansiedad y depresión (Hillemacher et al., 2018). A este respecto, en un estudio piloto investigaron la asociación entre inflamación y composición del microbioma en una muestra de 50 sujetos de etnia hispana que consumían alcohol. Hallaron correlaciones significativas entre disfunciones del sistema inmunitario y la disbiosis de la microbiota en el consumo de alcohol, con efectos perjudiciales en la salud mental. Además, identificaron biomarcadores inflamatorios salivares asociados al alcohol, tales como, TNF- β , IL-2, IL-4 e IL-13 (Rodríguez-Rabassa et al., 2020). En otro reciente estudio valoraron las posibles asociaciones entre los niveles de citoquinas y la MI en pacientes con un consumo de alcohol excesivo, administrando escalas de ansiedad y depresión para evaluar los síntomas psiquiátricos. Del mismo modo hallaron un perfil de citoquinas proinflamatorias, indicando activación sistémica del sistema inmune y mayores niveles de síntomas psiquiátricos entre los pacientes, correlacionándose negativamente con los niveles de IL-10; lo que indica asociaciones entre las citoquinas y los niveles de ansiedad y depresión (Bjørkhaug et al., 2020). Un estudio preclínico, exploró los cambios de la MI con la utilización de antibióticos en ratones alimentados con alcohol de forma continua y aguda. En sus resultados observaron neuroinflamación en el cerebro, junto con el aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias en el intestino delgado inducido por el alcohol. Curiosamente, después de la administración de los antibióticos, la inflamación tanto del intestino como del cerebro disminuyó drásticamente como consecuencia de la reducción de la carga bacteriana intestinal patógena (Lowe et al., 2018).

De otro lado, y a pesar de los intentos para explicar las altas tasas de *consumo de tabaco* en personas con ansiedad y depresión, en la actualidad, sigue habiendo incongruencias en cuanto a si fumar produce ansiedad y depresión, o si la ansiedad y la depresión son fruto de fumar, o si estos aumentan el comportamiento de fumar, o si existe una relación bidireccional entre ambos (Fluharty et al., 2017). No obstante, lo que sí se sabe es que el consumo de tabaco continuado, aparte de modular la neurotransmisión y alterar la estructura del cerebro (Bagga et al., 2018), parece estar relacionado con la desregulación del eje HHA y un mayor aumento de los niveles de cortisol durante todo el día y, en especial, al despertar; asociándose con una baja calidad del sueño y menor duración en población sana (A. Cohen et al., 2019; Lemieux et al., 2018). Sin embargo, hay estudios en población clínica que no hallaron asociación entre el cortisol salival y el tabaquismo, el grado de adicción y los síntomas clínicos, apuntando hacia una posible desensibilización del sistema de respuesta del estrés (Nedic Erjavec et al., 2017). Asimismo, el consumo de tabaco ejerce diferencias en la configuración y en la diversidad de la MI (Antinozzi et al., 2022), en especial, en la disminución de *Bacteroides* y el aumento de *Prevotella* (Gao et al., 2018), pudiendo desencadenar una respuesta inmunitaria con la intensificación de citoquinas proinflamatorias, como la IL-12. No obstante, existen estudios que han obtenidos resultados opuestos con efectos antiinflamatorios que disminuyen la producción de estas citoquinas (Gomes et al., 2018). En un estudio piloto examinaron los efectos del tabaquismo en la MI en una muestra de 30 participantes, hallando diferencias en los perfiles bacterianos en comparación con los controles (Stewart et al., 2018). Además, un ensayo preclínico estudió la actividad de la nicotina observando que la nicotina administrada en el agua potable, influye de manera específica en la composición de la MI en función del sexo (Cussotto, Clarke, et al., 2019).

2.3.2.4. Ejercicio físico

Recientemente, la evidencia científica sugiere que la MI puede ser modulada por el *ejercicio físico* (Suryani et al., 2022). Se sabe que protege la salud intestinal y el desarrollo de enfermedades, reduciendo la inflamación sistémica y estableciendo cambios significativos en la MI, en comparación con las personas sedentarias. El ejercicio físico estimula el metabolismo energético y el peristaltismo intestinal, al

aumentar los niveles de SCFA y mantener la estabilidad del sistema inmunitario (Wu & Wang, 2019). Si bien, la literatura en este contexto es escasa. No obstante, hay estudios que indican que la MI de los atletas profesionales tienen mayor diversidad y abundancia de bacterias beneficiosas, especialmente de *Firmicutes* y producción de SCFA, con efectos beneficiosos para la salud (Avelar Rodriguez et al., 2019; Clarke et al., 2014; Cook et al., 2016; Mohr et al., 2020). En un reciente trabajo de revisión observaron que ciertos factores asociados a los atletas como el ejercicio físico, la dieta y la composición corporal promueven una MI relacionada con la salud; mejorando la respuesta inmune y la barrera intestinal, en comparación con los controles sedentarios. Sin embargo, hay que ser cautelosos ya que un posible factor de confusión podría ser los patrones dietéticos de los atletas, por lo que se necesitaría más investigación. Aun así, los individuos que no practican deporte habitualmente, el ejercicio físico parece mejorar la MI (Mohr et al., 2020).

2.3.2.5. Calidad del sueño

El vínculo entre la salud física y mental, y la *calidad del sueño* está bien establecido. La privación de sueño tiene consecuencias negativas en la función endocrina, metabólica, inmunológica, así como, en la función cognitiva y neurológica, considerándose un factor estresor que se asocia con niveles aumentados de cortisol y alteraciones en las citoquinas proinflamatorias (McEwen & Karatsoreos, 2015; Wright et al., 2015). Esta relación podría deberse a que las citoquinas proinflamatorias activan la producción de los niveles de cortisol y, a su vez, suprimen la producción de citoquinas (McEwen & Karatsoreos, 2015). Con la creciente evidencia, se ha sugerido que la MI puede influir en la calidad del sueño (Smith et al., 2019). En general, el sueño es un estado fisiológico regulado a nivel circadiano a través de la producción de la hormona melatonina y que está íntimamente relacionado con el sistema inmune (Gao et al., 2019; Smith et al., 2019). El intestino está dotado de receptores de melatonina ejerciendo influencia en la fisiología del intestino y jugando un papel fundamental en la patología GI (Gao et al., 2019). Las citoquinas pueden representar una posible conexión entre la MI y la fisiología del sueño: IL-1 β e IL-6 están relacionadas con el sueño y los niveles de IL-1 β aumentan con la privación de sueño continua (Smith et al., 2019).

En un estudio preclínico llevado a cabo por Gao et al. (2019), analizaron el efecto de la melatonina en la disbiosis intestinal y en la disminución de la barrera intestinal en un modelo de ratón inducido por privación de sueño. Los resultados mostraron que la privación de sueño inhibe la secreción de melatonina, lo que desencadena estrés oxidativo en el intestino y una respuesta inflamatoria, alterando la composición de la MI y dando como resultado una disbiosis y una pérdida de la mucosa intestinal. De otro lado, existen múltiples factores estresores que provocan cambios fisiológicos que afectan a los ritmos del sueño. Los trastornos del estado de ánimo están relacionados con alteraciones circadianas y patrones alterados del sueño-vigilia, pudiendo interactuar de forma recíproca (McEwen & Karatsoreos, 2015). En otro interesante estudio, hallaron que la diversidad microbiana e IL-6 se correlaciona de forma significativa y positiva con la eficiencia del sueño, correlacionándose negativamente con el sueño interrumpido. Además, contrario a lo esperado no encontraron correlación significativa con el biomarcador del estrés, el cortisol, las medidas del sueño y la diversidad microbiana, exponiendo que, quizás, el vínculo entre diversidad de la MI y la IL-6 no está mediado por el estrés (Cook et al., 2015).

2.3.2.6. *Antibióticos*

Los antibióticos orales pueden modificar la estructura y el metabolismo de la MI, influir en las emociones y contribuir al desarrollo de un TA y depresión. Es una de las formas más inmediatas de atacar al equilibrio de la MI, incluso, con tratamientos a corto plazo (Cussotto, Clarke, et al., 2019). En una reciente investigación preclínica llevada por Wu et al. (2020), mostraron los efectos de la amoxicilina-ácido clavulánico en la MI y en la permeabilidad de la BBB y, por lo tanto, en el SNC. En sus resultados observaron cambios en la composición de la MI, especialmente, en los géneros productores de ácido acético y propiónico (SCFA) que podían afectar al aumento de la permeabilidad de la BBB y a áreas concretas del tálamo, núcleo caudado, corteza prefrontal, materia blanca e HPC, alterando la función del SNC; esto explicaría las correlaciones entre la alteración de la MI y los TA. En otro estudio preclínico pionero, estudió los efectos de los antibióticos en la función cerebral. Los resultados revelaron que, tras la infusión distal con antibióticos produjo alteraciones en los niveles de los metabolitos

microbianos, afectando la expresión de los neurotransmisores (serotonina, GABA y dopamina) en el hipotálamo; recordemos que el hipotálamo forma parte del eje HHA. Los investigadores muestran con claridad que la disbiosis de la MI inducida por los antibióticos, interfiere en las funciones hipotalámicas y, en particular, en la regulación de los procesos viscerales y neuroendocrinos, así como, en la respuesta del estrés, el estado de ánimo y la ansiedad (Gao et al., 2018). En otro experimento examinaron si la alteración de la MI en ratones LG podía tener implicación con la ansiedad. Los investigadores administraron ampicilina (un tipo de antibiótico de amplio espectro) y hallaron niveles altos de LPS (o endotoxinas presentes en las membranas externas de algunas bacterias que se liberan cuando la pared celular está dañada) en sangre y heces. Esto condujo al aumento la población de *Proteobacterias*⁷ que a su vez disminuyó la abundancia de *Lactobacillus reuteri*, lo que desencadenó el aumento de los niveles de ansiedad y la colitis (Frankiensztajn et al., 2020; Jang et al., 2018).

Es importante reconocer que el tratamiento con antibióticos puede afectar al funcionamiento normal del cerebro, la inflamación y el metabolismo al influir en la composición de la MI e interferir en la comunicación del GBA. Hay informes que indican que aquellos que consumieron antibióticos informaron manifestar trastornos psicológicos, entre ellos, TA (72%), depresión (62%), insomnio (48%), ataques de pánico (37%) y deterioro cognitivo (33%). De hecho, cuando se perturba la MI con antibióticos, los agentes inflamatorios pueden atravesar la BBB directamente o activar el eje HHA, aumentando los niveles de glucocorticoides (Hao et al., 2020). También puede dar lugar a la reducción de serotonina, que a su vez puede retrasar la motilidad intestinal. Se sabe que la manipulación de la MI con antibióticos afecta a la ruta kinurenina por el aumento de disponibilidad de triptófano y la reducción de su síntesis (Gao et al., 2019).

2.3.2.6. Psicofármacos

Hay poca evidencia que informa acerca de los efectos psicotrópicos en la MI, pero, hasta la fecha, las investigaciones sugieren que los psicofármacos pueden afectar a

⁷ *Proteobacterias* son un tipo de bacterias que incluyen una gran variedad de patógenos, tales como la *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Helicobacter*, etc.

la MI influyendo en el comportamiento de la ansiedad, con consecuencias a largo plazo en el huésped. Como se sabe, las Bz y los AD son los medicamentos más utilizados en los TA y existen investigaciones que correlacionan negativamente el número de fármacos consumidos con la calidad microbiana (Rea et al., 2019). Es necesario considerar la posibilidad de que la ingesta de estos medicamentos alteren exponencialmente la composición de la MI, ya sea directamente sobre los microorganismos o como resultado de los efectos tóxicos en el intestino (Wilson & Nicholson, 2017). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos científicos para delimitar los mecanismos de acción de los psicofármacos en el cerebro, sigue habiendo un gran vacío de conocimiento acerca de cómo interfieren en la fisiología de la MI (Cussotto, Strain, et al., 2019). Los fármacos administrados por vía oral actúan en el metabolismo bacteriano, alterando la composición y la capacidad metabólica de las drogas, produciendo variaciones en la disponibilidad, la eficacia o toxicidad del medicamento. En particular, destacan por sus efectos antimicrobianos, causando alteraciones en la MI y modificando la función GI (Leprun & Clarke, 2019; Wilson & Nicholson, 2017). Un estudio llevado a cabo por Cussotto, Strain, et al. (2019), evaluó la acción de los AD por vía oral en la función de la MI en ratas adultas sanas. Comprobaron que escitalopram y fluoxetina tienen una actividad antimicrobiana contra *E. coli* y *Lactobacillus rhamnosus*. Y aunque pertenecen a la misma clase de AD, presentan efectos diferentes: fluoxetina muestra una actividad antimicrobiana produciendo cambios evidentes en la MI con la disminución de los géneros *Prevotella* y *Succinivoidrio*; y escitalopram apenas mostró cambios, resultando ser un antimicrobiano débil. En otro estudio plantearon como objetivo que las perturbaciones en la MI de ratones inducidas por estrés podrían ser responsables de los cambios metabólicos que afectan al estado de ánimo y a la respuesta de los fármacos ISRS. Asimismo, resaltaron la idea de que la eficacia de estos AD depende de la disponibilidad de serotonina y, más aún, del metabolismo del triptófano. Los investigadores hallaron que la inoculación de MI de ratones con estrés crónico a receptores sanos que no responden bien al tratamiento con ISRS, produce comportamiento de desesperanza o desánimo, disminuye la neurogénesis en el HPC en adultos y altera la vía serotoninérgica del metabolismo del triptófano; por lo que el estrés crónico produce resistencia a los AD serotoninérgicos (Siopi et al., 2020). De otro lado, hasta la fecha no existen estudios pormenorizados que

estudien los efectos de las Bz en la MI, tan solo se han ceñido a comprobar la actividad antimicrobiana (Cussotto, Clarke, et al., 2019).

2.3.2.7. *Otros fármacos*

La ingesta de otros medicamentos, igualmente, influye en el intestino. La MI está sujeta a variaciones en relación a la cantidad y el tipo de medicamentos consumidos; detectando diferencias en cuanto a la abundancia de bacterias específicas en individuos que tomaban un solo medicamento, en combinación con otros, o ninguno. Por ejemplo, se encontraron variaciones en la MI en personas que tomaban conjuntamente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la bomba de protones (IBP), frente aquellos que solo ingerían AINEs (Cussotto, Clarke, et al., 2019). Es llamativo que, en ensayos preclínicos, los medicamentos AINEs previenen la desregulación del eje HHA, disminuyen los niveles de citoquinas en el hipotálamo e inducen cambios en el comportamiento. Además, se ha observado que reducen los síntomas depresivos más eficazmente que un placebo, así como en combinación con un AD (Alessi & Bennett, 2020). En otros estudios el tratamiento con AINEs se alteró la diversidad y composición de la MI en las mujeres, pero no en los hombres; sugiriendo una mayor sensibilidad inflamatoria en el sexo femenino (Audet, 2019). Igualmente, los efectos de los AINEs en la composición microbiana están sujetos en términos de diferencias relacionadas con la edad; observando menor diversidad en mayores que en jóvenes, llegando a afirmar que “las bacterias del tracto gastrointestinal reflejan las combinaciones de medicamentos que ingieren las personas” (Wilson & Nicholson, 2017, p. 18).

2.3.2.8. *Diferencias de sexo*

Las diferencias de sexo son cada vez más características de los trastornos relacionados con el estrés. Existe un sesgo femenino en los TA asociado a hormonas reproductivas y genes relacionados con el sexo. Sabemos que las mujeres son más vulnerables a desarrollar un TA, en especial, TP, TAG, agorafobia, FE y FS, junto a una mayor comorbilidad con otras patologías médicas (Audet, 2019; Jalnapurkar et al., 2018). Ya se conocía que existían diferencias

neurobiológicas en cuanto a funciones cerebrales, y que la respuesta al tratamiento con psicofármacos en los TA depende del sexo. Aunque con cierta heterogeneidad en los resultados (Jalnapurkar et al., 2018). Sin embargo, recientemente, las investigaciones han manifestado que existen diferencias específicas de sexo en la MI con variaciones notables de especies que pueden afectar a la comunicación del MGBA y, por tanto, a las vías de señalización inmune y a los procesos inflamatorios en hombres y mujeres (Audet, 2019; Jalnapurkar et al., 2018; Levy & Solt, 2018). En 2013, crearon el concepto de *microgendome* para estudiar las interacciones entre la MI, las hormonas sexuales y el sistema inmunitario (Levy & Solt, 2018; Markle et al., 2013), encontrando diferencias en la MI en estudios de gemelos dicigóticos de sexo opuesto después de la pubertad (Audet, 2019; Levy & Solt, 2018). En modelos de ratones machos LG, aislados socialmente y con una dieta rica en ácidos grasos, se mostraron comportamientos reducidos de ansiedad mientras que en los ratones hembras no se observaron cambios (Jalnapurkar et al., 2018). En un ensayo clínico evaluaron las diferencias de sexo en la MI en pacientes con depresión, donde hallaron desigualdades entre los filos dominantes en relación al sexo (Chen et al., 2018). También identificaron perfiles inflamatorios y microbianos sexualmente dimórficos en pacientes con ansiedad: IL-1, IL-6 fueron más pronunciadas en mujeres y TNF- α en hombres (Audet, 2019). No obstante, aún no se puede interpretar con precisión los resultados, pero existe la posibilidad de que ciertas relaciones específicas del sexo entre la inflamación y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión, puedan estar vinculados a cambios en la MI. Y, probablemente, este modulado por la actividad inmunitaria a través de las hormonas sexuales, puesto que pueden influir en las células inmunes y en los genes femeninos implicados en la inmunidad (Audet, 2019; Levy & Solt, 2018).

En este sentido, tanto la MI como las hormonas de la sexualidad, pueden ser responsables de las diferencias sexuales, tanto de las respuestas inmunes como de las enfermedades inmunes. Debido a que están estrechamente vinculadas con el sexo femenino (Audet, 2019; Elderman et al., 2018); pudiendo ser más susceptibles a la activación inducida por el estrés y a la translocación bacteriana patógena; iniciando una respuesta inmunitaria inflamatoria (Audet, 2019). Las hormonas reproductivas femeninas, en concreto, el estrógeno y la progesterona, sufren fluctuaciones periódicas hormonales a lo largo del ciclo vital de las mujeres donde,

incluyen, el ciclo menstrual, el periodo perimenopáusico y el posmenopáusico. Jugando un papel relevante en los TA; originando respuestas del eje HHA. Por el contrario, en los hombres, la testosterona parece tener un efecto protector frente a la ansiedad; por reducir la capacidad de respuesta del eje endocrino (Jalnapurkar et al., 2018). En distintas investigaciones se han encontrado niveles mayores de IL-6 en mujeres posmenopáusicas expuestas al estrés agudo en comparación a los hombres (Audet, 2019). Ahora, con los estudios de secuenciación genética, se ha descubierto un gen del receptor de estrógenos (*Estrogen Receptor 1* [ESR1]) fuertemente asociado con los síntomas de la ansiedad en mujeres. Ciertamente, el estrógeno es clave en la regulación y en la extinción del miedo; por tanto, se están estudiando mecanismos subyacentes para este gen en los circuitos neuronales de amenaza (Ressler, 2020).

En esta línea, el síndrome premenstrual (SP) es una afección frecuente entre las mujeres en edad reproductiva que suele ser comórbido con los TA. Sus síntomas tanto físicos (hinchazón, molestias en los senos, calambres musculares y abdominales); emocionales (depresión, irritabilidad, ira, ansiedad) y conductuales (deseo de alimentos, problemas de sueño), se manifiestan durante la semana anterior y desaparecen después de la menstruación. Siendo la menstruación un proceso inmunoinflamatorio ligado a las hormonas sexuales (Roomruangwong et al., 2020).

2.4. LA INFLAMACIÓN COMO INTERMEDIARIA ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA SINTOMATOLOGÍA ANSIOSA

Estaba en lo cierto Marco Aurelio cuando afirmó que “la felicidad de tu vida depende de la calidad de tus pensamientos”. Hoy en día, la ciencia le da la razón con investigaciones como la que llevó a cabo Zoccola et al. (2014), donde en un comunicado afirmó que “seguir rumiando mentalmente en torno a acontecimientos negativos incrementa los niveles de inflamación en el cuerpo”. Es decir, darle vueltas una y otra vez a los mismos pensamientos intensifica la angustia emocional e inflama el organismo y, por lo tanto, te alejan de gozar plenamente de tus capacidades físicas y mentales necesarias para el equilibrio emocional y, en definitiva, para experimentar la felicidad.

La evidencia científica sobre la conexión entre la MI y la salud mental apunta a la inflamación como un intermediario clave (Butler et al., 2019; Lange et al., 2020). Hay pruebas específicas que ante la sensibilidad al estrés, la inflamación es el resultado directo de la señalización bacteriana intestinal (Agranyoni et al., 2021; Pinhasov & Kirby, 2022). Por ello, la exposición crónica al estrés, ya sea por medio de amenazas psicológicas, emocionales o físicas, es un factor de riesgo importante en los TA que, por lo general, van acompañados de un MGBA dañado y un sistema inmunitario debilitado. En los últimos años, el estudio de los procesos inflamatorios en los TA ha ganado especial atención. A pesar de que se desconocen las causas exactas de la inflamación, de nuevo, la literatura nos conduce a que, en condiciones de estrés y ansiedad, tras la activación del sistema endocrino se producen cambios en la composición de la MI, aumentando la permeabilidad intestinal y el riesgo de que se produzca una translocación bacteriana (por ejemplo, por el aumento de los niveles circulantes de LPS) al torrente sanguíneo. El sistema inmune del huésped detecta las bacterias patógenas y envía información a las células inmunes, desencadenando una respuesta inflamatoria, a menudo, conocida como inflamación crónica de bajo grado (ICBG). Este estado activaría la producción de citoquinas circulatorias y la liberación desproporcionada de glucocorticoides; obteniendo como resultado la alteración de la comunicación del MGBA con cambios profundos en el comportamiento similares a la ansiedad. Por tanto, los eventos estresantes crónicos de la vida, o sentirse amenazado

constantemente, pueden iniciar procesos cognitivos que intensifican el malestar emocional de la persona; desencadenando respuestas fisiológicas y conductuales nocivas para la salud GI y mental. Es por ello que la hipótesis inflamatoria se ha empezado a observar en pacientes con TA que tienen asociados síntomas de depresión (Amini-Khoei et al., 2019; Kuti et al., 2020; Mörkl et al., 2020; Sarkar et al., 2018) (véase Figura 9).

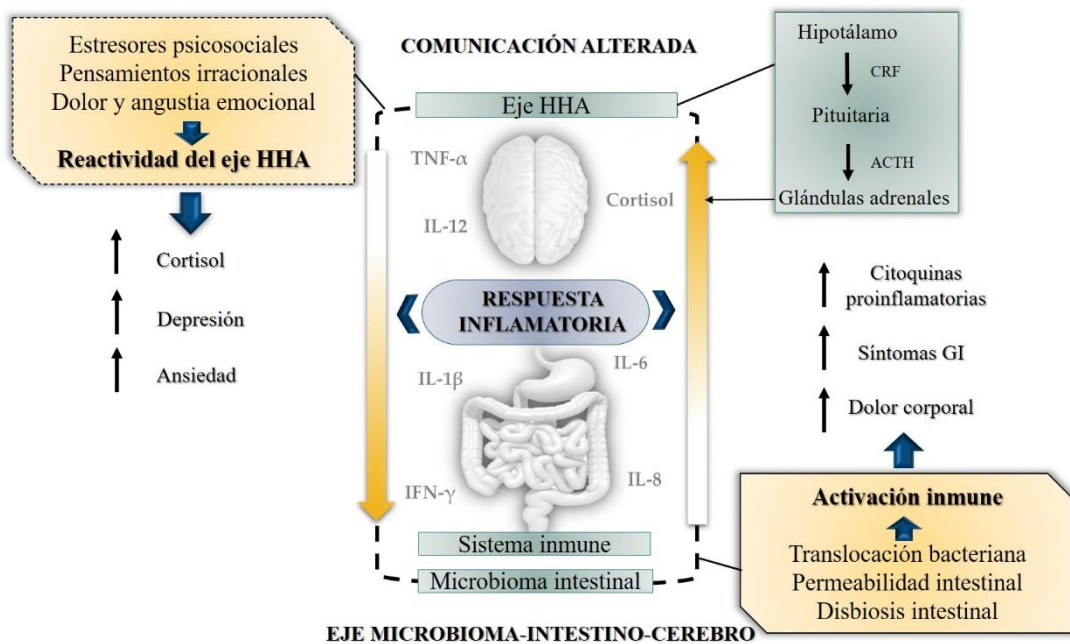
Desde este punto de vista, la inflamación es un proceso fisiológico natural dirigido por el sistema inmunitario que se activa en respuesta a lesiones o patógenos para proteger al organismo de infecciones (Pinhasov & Kirby, 2022; Sarkar et al., 2018). Por lo general, cuando la inflamación es local, conocida como inflamación aguda o *respuesta de fase aguda*, se considera como un mecanismo de protección clave para la defensa del huésped con acciones beneficiosas. Sin embargo, cuando esta respuesta inflamatoria falla, y también es extrema y persiste en el tiempo, puede desencadenar una tormenta de citoquinas y desarrollar una inflamación crónica con efectos perjudiciales para la salud (Pinhasov & Kirby, 2022; Salim et al., 2012).

Durante el proceso de ICBG en respuesta a los factores estresores, interviene una gran variedad de células inmunes (macrófagos, eosinófilos y neutrófilos) que pueden actuar directamente, o por medio de mediadores inflamatorios en ausencia de patógenos. Estos mediadores inflamatorios específicos están representados por la actividad de las citoquinas (además de prostaglandinas, quimiocinas, entre otros), encargadas de modular la inflamación del organismo. A su vez, la liberación de citoquinas generaría respuestas fisiológicas inespecíficas. Entre ellas, la activación del eje HHA (Michopoulos et al., 2017; Salim et al., 2012; Sarkar et al., 2018), alterando la comunicación del MGBA. De manera que, los niveles elevados de expresión de citoquinas en el organismo podrían explicar la hiperactivación del eje HHA característico en los TA: sabemos que el estrés continuado provoca la reactividad del eje HHA, la activación del sistema inmune, así como la evidencia sobre el aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias (Amini-Khoei et al., 2019; Jeon et al., 2019; Michopoulos et al., 2017). La MI influye en la producción de citoquinas inflamatorias y envía señales al cerebro por medio del sistema inmunitario (Paiva et al., 2020). La entrada de los subproductos bacterianos al cerebro está íntegramente regulada por la BBB, y si esta se encuentra

debilitada contribuiría a la progresión de enfermedades neurodegenerativas y psicológicas (Wu et al., 2020).

Figura 9.

Hipótesis inflamatoria de los trastornos de ansiedad



Nota. El estrés crónico altera la MI aumentando la permeabilidad y el riesgo de traslocación bacteriana al torrente sanguíneo; desencadenando una respuesta inflamatoria y la activación inespecífica del eje HHA. Alterando la comunicación del MGBA. (Eje HHA) eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Adaptado de "Negative correlation between IL-1β, IL-12 and TNF-γ and cortisol levels in patients with panic disorder" (p. 2) por A. B. Fernández-Serrano, F. J. Moya-Faz, C. A. Giner Alegría y J. C. Fernández Rodríguez, 2022. *Brain and Behavior*, e2624.

Por todo lo anterior, el organismo entraría en un círculo vicioso y, tanto la activación del eje HHA, como el aumento de los marcadores proinflamatorios, podrían disminuir las funciones de los glucocorticoides e interferir en el comportamiento de la ansiedad y en la reactividad al estrés. Se ha demostrado que como consecuencia de los efectos del estrés, parte de los cambios producidos en el

comportamiento de la ansiedad y de la depresión, así como también en la composición de la MI y en la respuesta inflamatoria, estaban mediados por los efectos de los glucocorticoides (Amini-Khoei et al., 2019). De la misma manera, la hiperactivación del eje HHA y la sobreproducción de corticosterona pueden ser responsables de los cambios producidos en la composición de la MI, e igualmente, del aumento de la permeabilidad intestinal (Amini-Khoei et al., 2019).

En este contexto, la alteración del MGBA puede modular directamente el comportamiento afectivo y estar relacionado con los TA. De hecho, se han descrito concentraciones elevadas de estos parámetros en el TAG, TP y en fobias. Sin embargo, y a pesar de las expectativas, no todas las investigaciones reportan resultados de asociaciones positivas entre la gravedad de los síntomas de ansiedad y la inflamación; lo que sugiere una relación compleja y específica entre el estrés, la MI, la inflamación y la función cerebral. Indicando la existencia de otros factores implicados en el mantenimiento de los TA (Kuti et al., 2020; Michopoulos et al., 2017). Por ello, si la ansiedad es causa de inflamación o, si la inflamación genera una respuesta de ansiedad, es una cuestión por desvelar. Ya que existen infinidad de variables de confusión que dificultan la obtención de resultados consistentes (Jeon et al., 2019). Aun así, es necesario tener en cuenta, que tanto la desregulación del eje endocrino; característico de los TA, como de la función inmune, podrían perpetuar la respuesta inflamatoria y contribuir al aumento de los síntomas de ansiedad e, incluso, interferir en el mantenimiento y recuperación de los mismos (Jeon et al., 2019; Michopoulos et al., 2017).

2.4.1. Las citoquinas

Se cree que la actividad inmunológica juega un papel importante en los TA y la hipótesis inflamatoria comienza a emerger en estos trastornos: el estrés psicológico modula la producción de citoquinas convirtiéndose en un posible intermediario de la salud mental. En los últimos años se han observado perfiles de citoquinas alteradas en pacientes con estas patologías (Alessi & Bennett, 2020). Se sabe que regulan algunas funciones del SNC, tales como, el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina, la plasticidad sináptica y algunos circuitos neuronales responsables del estado de ánimo. Modulando el

comportamiento (Salim et al., 2012). Las *citoquinas* son pequeñas proteínas, péptidos o glucoproteínas secretadas tanto en las células inmunes (monocitos y macrófagos) como en las del cerebro (microglía, astrocitos, neuronas y oligodendroglía). Cuando se producen procesos asociados a la inflamación, las citoquinas se encargan de modular la actividad inflamatoria y coordinar la respuesta celular ante desafíos inmunes (Furtado & Katzman, 2015; Jeon et al., 2019; Salim et al., 2012; Sarkar et al., 2018). Se pueden clasificar en proinflamatorias y antiinflamatorias, y ante cualquier respuesta inmune es necesaria la liberación simultánea de ambas. Las *citoquinas proinflamatorias* promueven la inflamación en el organismo e incluyen el TNF- α , interferón gamma (IFN- γ), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18. Las *citoquinas antiinflamatorias* tales como IL-4, IL-10, IL-11 y IL-13 se encargan de disminuir la inflamación y amortiguar la respuesta inmune. Algunas de ellas como IL-6 pueden ejercer ambos efectos en función del contexto en que se expresan. Y para una actividad normal del sistema inmune se requiere el equilibrio entre ambas expresiones de citoquinas (Jeon et al., 2019; Paiva et al., 2020; Salim et al., 2012; Sarkar et al., 2018). Por el contrario, la existencia de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en ausencia de infección o lesión tisular, se considera un proceso desadaptativo.

Sin duda, en estos momentos las investigaciones respaldan la presencia de citoquinas en el SNC encargadas de regular funciones neurológicas con consecuencias en el comportamiento. El cerebro cuenta con su propia línea de defensas inmunes (a través de células microglía) responsables de expresar señales a través de la interacción de estímulos inflamatorios periféricos y provocar una respuesta inflamatoria local, llamada neuroinflamación; las citoquinas periféricas llegan al cerebro por medio de rutas específicas atravesando la BBB y, contrario a lo que se pensaba, la barrera tiene la capacidad selectiva de modular el tráfico de células al cerebro, ayudando a promover la homeostasis cerebral. Esta respuesta neuroinflamatoria genera una cascada de citoquinas y de especies de oxígeno reactivas [*reactive oxygen species* (ROS)] perjudiciales que, a su vez, potencian los estímulos inflamatorios dentro del SNC. Aparte, las citoquinas proinflamatorias circulantes pueden alcanzar el SNC a través de rutas neuronales aferentes (NV) que llegan hasta el tracto del núcleo solitario del tronco encefálico, con conexiones hasta las regiones del prosencéfalo y el hipotálamo. Es conveniente resaltar que las

citoquinas pueden cambiar la actividad neuronal en diversas regiones cerebrales implicadas en los TA, tales como: la amígdala, el HPC, el hipotálamo, LC y la corteza prefrontal. Por ejemplo, se ha demostrado que IL-1 β e IL-6 disminuye la neurogénesis del HPC. Por tanto, la desregulación entre el equilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias provocaría disrupciones en el funcionamiento normal del SNC, induciendo síntomas conductuales de ansiedad y depresión (Furtado & Katzman, 2015; Jeon et al., 2019; Paiva et al., 2020; Quagliato & Nardi, 2018; Salim et al., 2012), jugando un papel fundamental en los TA (Furtado & Katzman, 2015; Jeon et al., 2019; Quagliato & Nardi, 2018).

Investigaciones preclínicas han comprobado que el aumento de IL-6 y TNF- α se vincula con un comportamiento similar a la ansiedad y, a su vez, se asocia con un estado de ánimo más deprimido, una mayor desconexión social, un aumento de la fatiga y una mayor vulnerabilidad a sufrir infecciones (Michopoulos et al., 2017; Salim et al., 2012). Lo mismo sucede con la liberación de la IL-1 β por las células de microglía, que pueden promover la activación del eje HHA con la subsecuente liberación de hormonas e influir directamente en la secreción de ACTH y de cortisol en las glándulas suprarrenales. Esto se produce porque IL-1 β es un regulador de las respuestas del estrés; en niveles bajos promueve el afrontamiento, mientras que en niveles altos tiene efectos perjudiciales. Estas alteraciones producidas en el cerebro tienen la capacidad de desencadenar cambios conductuales, tales como, síntomas de ansiedad y depresión, apetito reducido, actividad social y física disminuida, disfunción cognitiva y trastornos del sueño (Jeon et al., 2019; Paiva et al., 2020; Salim et al., 2012; Zhang et al., 2016). Además, se ha observado que el HPC sufre alteraciones como la disminución de su volumen, afectando a la cognición y a las emociones. Parece ser que en los procesos inflamatorios se atrofia el HPC por la liberación de citoquinas que inhiben la creación de nuevas neuronas y promueve la apoptosis neuronal (Michopoulos et al., 2017; Quagliato & Nardi, 2018). La corteza prefrontal es otra de las regiones involucradas en los procesos inflamatorios en pacientes con TA. En general, las investigaciones indican que esta área cerebral puede actuar como un mecanismo potente que altera el comportamiento, similar a la ansiedad (Michopoulos et al., 2017). Asimismo, es interesante resaltar que las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica característica de los síntomas de ansiedad,

pueda estar influenciada por la ruta kinurenina: se ha demostrado que las citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6) aumentan la expresión de la enzima IDO y reducen la disponibilidad del triptófano necesario para sintetizar serotonina. Lo mismo sucede con GABA; algunas citoquinas pueden alterar el neurotransmisor reduciendo su presencia y aumentando la respuesta inflamatoria. Estando asociada a enfermedades autoinmunes (Quagliato & Nardi, 2018). En este sentido, las citoquinas tienen la capacidad de iniciar procesos inmunes como la respuesta alérgica e intervienen en la secreción de neurotransmisores que modulan la activación del eje HHA (Furtado & Katzman, 2015; Jeon et al., 2019). Al igual que el SNC, el eje endocrino transfiere información al sistema inmune por medio de neurotransmisores y hormonas; y el sistema inmunitario se retroalimenta con el SNC y endocrino, a través de las citoquinas (Salim et al., 2012).

Ya sabemos que para una actividad normal del sistema inmunitario es necesario el equilibrio entre las citoquinas; y que la ansiedad y la depresión se ha relacionado con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (Quagliato & Nardi, 2018; Sarkar et al., 2018). Sin embargo, actualmente, no se han identificado los marcadores inflamatorios específicos que puedan predecir el riesgo de desarrollar un TA, pero existe cierto consenso en utilizar como referencia parámetros precisos que pueden indicar una respuesta inflamatoria. Así, se han observado niveles elevados de IFN- γ y de IL-1 β con una mayor severidad de síntomas de ansiedad (Alessi & Bennett, 2020). En particular, en pacientes con TP, al igual que en pacientes con trastorno de estrés postraumático, se reportan datos más altos de ICBG mediante la observación de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias; entre ellas, el TNF- α . Además, esta citoquina estaba asociada a mayores síntomas de reexperimentación, evitación e hiperactivación. En general, los hallazgos sugieren que la mayoría de los pacientes con TP muestran concentraciones más elevadas de IL-1 β , IL-6 y TNF- α relacionadas con una mayor gravedad de los síntomas del TP (Petrowski et al., 2018; Quagliato & Nardi, 2018). No obstante, existen otras investigaciones que muestran resultados contradictorios a los citados, donde expresan que IL-6 puede expresarse ante un estresor psicosocial agudo, es decir, depende de la gravedad de la ansiedad estado (Petrowski et al., 2018). Y lo cierto, es que se ha demostrado que el estrés psicológico agudo incrementa los niveles de IL-6 necesarios para la respuesta de

“lucha o huida”, tanto en estudios preclínicos como clínicos. Aunque sigue sin estar claro por qué el estrés induce la expresión de IL-6 (Qing et al., 2020). En un estudio preclínico realizado por Qing et al. (2020), se descubrió que IL-6 modula el metabolismo de la glucosa en condiciones de estrés agudo, posiblemente, con fines adaptativos. Por el contrario, cuando existe estrés crónico donde la presencia de IL-6 también es elevada y permanente, sugiere que puede ser como consecuencia de un estado desadaptativo de la respuesta inflamatoria.

No obstante, a pesar del vínculo encontrado entre mediadores inflamatorios, el sistema inmune y los TA. Las bases evolutivas de los efectos del sistema inmune en el comportamiento siguen siendo desconocidas (Sarkar et al., 2018), debido al aumento de la inflamación no es específico de los TA. Por ello, hay discordancia en los resultados de las investigaciones publicadas. Existen, asimismo, estudios con muestras de pacientes con TAG y TP donde se encontraron mayores niveles de TNF- α , mientras que en otros no encontraron diferencias significativas. De igual modo, en otras investigaciones se observaron niveles elevados de IL-1 e IL-6 en pacientes con TP, frente a otros que no hallaron diferencias (Michopoulos et al., 2017). En un estudio experimental donde se incluyeron 34 mujeres adultas sanas, se demostró la relación causal entre la rumiación, utilizada como factor estresante, y las respuestas inmediatas al estrés por cortisol y por la proteína c-reactiva (PCR). Aunque contrario a lo que esperaban no hallaron diferencias grupales en las concentraciones plasmáticas de IL-6 y TNF- α , pero sí encontraron aumentos de estas citoquinas en ambos grupos (Zoccola et al., 2014).

En definitiva, aunque existen escasos informes que relacionen el TA con las citoquinas proinflamatorias, probablemente, un mecanismo subyacente a los efectos de los psicobióticos sobre los procesos emocionales, se produzca a través de la reducción de las citoquinas proinflamatorias y el aumento de las antiinflamatorias, reduciendo la inflamación general del organismo. En general, este mecanismo puede ser la base de los beneficios psicológicos asociados a la ingestión de psicobióticos. Sin embargo, se han encontrado estudios que indican que estos beneficios emocionales de los psicobióticos pueden darse en ausencia de cambios en las concentraciones de citoquinas. Por lo que se presupone que este proceso inflamatorio sea un mediador parcial y no total de los efectos positivos en los síntomas de ansiedad y depresión (Sarkar et al., 2018).

2.4.2. El cortisol

Es preciso hacer un análisis profundo acerca de las implicaciones del cortisol en el organismo dada la interrelación que existe con el MGBA y los TA. Recordemos que existe evidencia acerca del papel que juega la MI en la regulación de la hormona del estrés (Schmidt et al., 2015). Tanto las experiencias traumáticas o el estrés crónico a largo plazo, así como también, el estrés psicoemocional agudo de las situaciones cotidianas, causan respuestas fisiológicas activando el eje HHA y el SNS; liberando glucocorticoides como el cortisol desde las glándulas suprarrenales (McEwen, 2000; Pinhasov & Kirby, 2022; Zoccola et al., 2014). Esta liberación de glucocorticoides influye a su vez en las reacciones inmunes e inflamatorias de manera importante (Elenkov & Chrousos, 1999); provocando cambios en la composición de la MI, alterando la biodisponibilidad y la liberación de algunos neurotransmisores tan importantes para los TA, como GABA y serotonina; y afectando a la comunicación del GBA (Johnson et al., 2020; Soria et al., 2018). Ante este desafío que amenaza la homeostasis del organismo, y aunque el cortisol puede inhibir la respuesta inflamatoria ejerciendo efectos inmunosupresores, otras hormonas del eje HHA activarían el sistema inmune con la subsecuente liberación de las citoquinas proinflamatorias que, igualmente, podrían estimular al eje HHA y al SNS ante la presencia de los mediadores del estrés (Elenkov & Chrousos, 1999; Pinhasov & Kirby, 2022; Soria et al., 2018).

El *cortisol* es la principal hormona liberada en respuesta al estrés que afecta a distintos órganos, entre ellos, el cerebro (Carabotti et al., 2015) y es considerado un importante regulador de los procesos inflamatorios. Su liberación crónica conduce a cambios estructurales en el cerebro responsables de modular la respuesta al estrés, contribuyendo al desarrollo de los TA y del estado de ánimo (Fiksdal et al., 2019). Además de su liberación bajo condiciones estresantes, de igual modo se expresa a lo largo de todo el día. Las concentraciones de esta hormona se regulan en un ritmo circadiano de 24 horas alcanzando valores más altos durante la madrugada y más bajos alrededor de la media noche. Al despertar, sus niveles adquieren su máxima expresión. En particular, la secreción de cortisol aumenta bruscamente durante los 30 primeros minutos después de despertar, y permanece elevada por una hora. Este fenómeno es conocido como la respuesta al

despertar del cortisol [*cortisol awakening response* (CAR)]. Por lo general, el CAR ha surgido como una medida importante para valorar el funcionamiento y la capacidad de reactividad del eje HHA, ya que su desregulación está asociada con el estrés crónico, los TA, la depresión y la salud física (A. Cohen et al., 2019; Milrad et al., 2018; Steptoe & Serwinski, 2016).

Hay que destacar que tanto el aumento como la supresión de las concentraciones de cortisol al despertar se han relacionado en individuos con TP y agorafobia. En este sentido, el incremento de la actividad simpática y la reducción parasimpática, así como, la desregulación del eje HHA en los TA, podrían conducir a un aumento de la respuesta inflamatoria del organismo (Michopoulos et al., 2017). Ya se conocía la relación entre la reactividad del eje HHA y los TA, en particular, en los TP; mostrando alteraciones en los niveles de cortisol. Sin embargo, investigaciones actuales han demostrado una reactividad suprimida del eje HHA bajo inducción de estrés tanto fisiológico como psicosocial. En este sentido, dada las interacciones entre las citoquinas y el eje HHA, una respuesta alterada de cortisol puede presentar también alteraciones en la expresión de citoquinas (Petrowski et al., 2018). La regulación del eje HHA y la recuperación del estado basal depende de la retroalimentación negativa de los glucocorticoides (Kormos & Gaszner, 2013). La producción de cortisol está bajo control del núcleo paraventricular y supraquiasmático (regulación circadiana) del hipotálamo que, a su vez, está regulado por estructuras superiores como el HPC, la amígdala y la corteza prefrontal (Steptoe & Serwinski, 2016). En condiciones normales, el cortisol influye en el funcionamiento de las células inmunitarias, suprimiendo la expresión de citoquinas proinflamatorias para reducir los procesos inflamatorios. Es decir, los glucocorticoides tienen capacidad inmunosupresora (Qing et al., 2020). Dado que los sistemas se influyen entre sí, mantener los niveles elevados de estrés, a largo plazo puede conducir a un mal funcionamiento de la respuesta endocrina y de la liberación de cortisol, pudiendo afectar a la respuesta inflamatoria y promover diversos procesos de enfermedad (Manigault et al., 2019; Petrowski et al., 2018). Por ejemplo, un exceso de cortisol está relacionado con el desarrollo de enfermedades infecciosas y una secreción insuficiente de cortisol puede conducir a un estado inflamatorio. Se cree que la exposición repetida del mismo factor estresante hace que la activación del eje HHA disminuya y reduzca la

respuesta de cortisol. Cuando esto sucede, el sistema de retroalimentación negativa se altera generando una sensibilización y estando asociado a indicadores de mala salud (Manigault et al., 2019, 2020). Desde esta perspectiva, la secreción continuada de cortisol puede afectar a la respuesta del SNC conduciendo a un estado de resistencia de glucocorticoides, afectando a la MI y pudiendo originar la desregulación del sistema inmune; dando lugar a una respuesta inflamatoria ineficaz (Lopresti, 2017; Milrad et al., 2018). Este planteamiento parece ser explicado por el concepto de *carga alostática*, propuesto por primera vez por McEwen (2000). Se refiere cuando el organismo se ve obligado a adaptarse ante las amenazas, suponiendo la presencia de demasiado estrés, es decir, un desgaste del organismo producido por una sobrecarga de cortisol con efectos inmunosupresores, creando resistencia a los glucocorticoides y alterando la producción de citoquinas proinflamatorias (Manigault et al., 2020; Milrad et al., 2018). Igualmente, el aumento de citoquinas inflamatorias puede inhibir la función del receptor glucocorticoide y activar directamente el eje HHA en el cerebro (C. J. Yang et al., 2017).

Bajo esta propuesta, investigaciones han manifestado que una CAR desregulada junto con el desequilibrio de la expresión de las citoquinas proinflamatorias, están relacionados con trastornos relacionados con el estrés (Milrad et al., 2018). Hay pocos estudios que examinen el cortisol al despertar durante 1 hora en los TA. En uno de ellos hallaron niveles más altos de este indicador en personas con un TA: mostraron una mayor CAR en la secreción total de cortisol y revelaron que el CAR de 1 hora fue mayor entre los sujetos con síntomas de ansiedad en comorbilidad de depresión. Otros informes reportaron una CAR más elevada en pacientes con TAG, no encontrando diferencias entre aquellos que tenían FS (Vreeburg et al., 2010). Otro estudio indicó que la medida de preocupación o rumia de estado, pero no de rasgo, puede ser más interesante para comprender las diferencias individuales en el CAR, frente a las de rasgo (Zoccola et al., 2011). De otro lado, Petrowski et al. (2018) sugiere que la disponibilidad reducida de cortisol bajo condiciones de estrés mental en pacientes con TP, podría estar acompañada por una mayor producción de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) como mecanismo latente de una ICBG. La gravedad de los síntomas del pánico parece tener un impacto en el estado inflamatorio

(correlacionándose con IL-6); estimando este proceso como la clave que explica la gravedad de este TA y considerándolo como posible factor de riesgo de afecciones somáticas comunes. Asimismo, otro estudio exploró los efectos de dos prebióticos en la CAR salival y en una batería de cuestionarios estandarizados. En sus resultados observaron que la ingesta de prebióticos produce efectos ansiolíticos disminuyendo la reactividad de cortisol en saliva al despertar, en comparación con el grupo de control. Aunque no encontraron efectos significativos de los prebióticos sobre las medidas subjetivas de ansiedad o estrés percibido (Schmidt et al., 2015).

Por lo general, en el campo de la investigación se ha realizado un importante avance para tratar de aclarar el funcionamiento anormal del eje HHA en los TA. Los informes han revelado inconsistencias durante al menos 20 años. En parte, algunas causas de las incongruencias de los resultados pueden estar explicadas por la influencia de otras variables no contempladas en los estudios como, por ejemplo, la comorbilidad depresiva, la edad, el sexo, el tabaquismo y la ingesta de medicamentos (Petrowski et al., 2018).

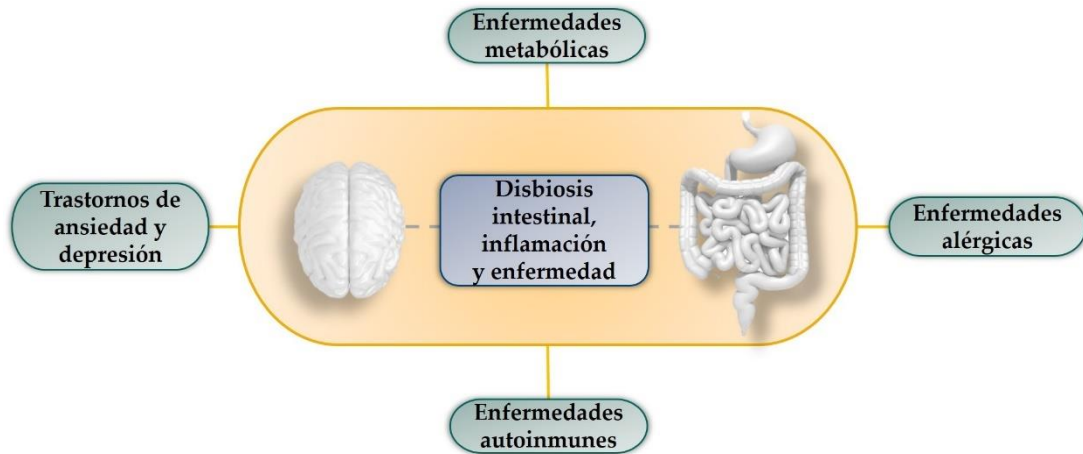
2.5. LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS ASOCIADAS AL EJE MICROBIOMA-INTESTINO-CEREBRO

Tal y como se ha descrito, la MI es un mediador importante de la fisiología del organismo estando implicada en la etiología y patogénesis de diversas enfermedades. Los TA son frecuentemente comórbidos con otras afecciones médicas. Generalmente, se presentan con una amplia gama de trastornos inflamatorios crónicos que incluyen las enfermedades inmunes y metabólicas; aumentando la discapacidad frente aquellos que solo sufren enfermedades médicas (Rook et al., 2014; Schnorr & Bachner, 2016). Por tales cuestiones, se hace necesario tener una comprensión global de la importancia de la salud y priorizar la consideración del MGBA como posible conector de las enfermedades físicas y psicológicas, de lo contrario, probablemente en el futuro las cifras de enfermedades serán aún más desalentadoras (Schnorr & Bachner, 2016). La MI interactúa con el GBA para mantener la homeostasis del organismo y preservar la salud (Wu & Wang, 2019).

Con este fin, la literatura científica sugiere que la ruptura de la composición de la MI altera la interacción del MGBA, pudiendo asociarse con algunas afecciones físicas con componente inflamatorio. La disfunción microbiana conduce a la expresión de una tormenta de citoquinas inflamatorias vinculadas a enfermedades metabólicas, autoinmunes y alérgicas. Y este proceso inflamatorio también es común en los trastornos del estado de ánimo y el estrés. En este contexto, la ICBG podría ser un denominador común entre las enfermedades médicas y los TA al producir neuroinflamación en el SNC (Michopoulos et al., 2017; Paiva et al., 2020) (véase Figura 10).

Figura 10.

Representación de la inflamación sistémica crónica como nexo de unión entre la salud mental y las enfermedades físicas inflamatorias crónicas



Nota. La interrupción crónica de la microbiota intestinal conduce a una inflamación crónica de bajo grado asociada a enfermedades físicas y psicológicas.

Por lo general, en la población española es común presentar enfermedades físicas crónicas en comorbilidad con los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, que dificultan la funcionalidad de las personas, por ejemplo: artritis o reumatismo, dolor de espalda o cervical, cefaleas recurrentes o intensas, alergias, hipertensión, asma y diabetes, son algunas de ellas (Haro et al., 2006). De otro lado, es fundamental considerar que las personas con TA tienen asociados patrones de comportamiento nocivos, que podrían incrementar el estado inflamatorio del organismo. Por ejemplo, el no tener una buena higiene del sueño, el tipo de alimentación, el hábito de fumar o tener una vida sedentaria, podrían influir negativamente en el sistema inmunitario y, por tanto, contribuir al aumento de los niveles de inflamación y de ansiedad (Michopoulos et al., 2017; Rizzetto et al., 2018). A modo de inciso, es importante resaltar que a lo largo de la historia, los hombres han sido más propensos a desarrollar enfermedades infecciosas teniendo un sistema inmunitario más soportable, frente a las mujeres que sufren más enfermedades autoinmunes impulsadas, posiblemente, por las diferencias hormonales sexuales (Levy & Solt, 2018).

2.5.1. Enfermedades inmunológicas

Las *enfermedades inmunológicas* son trastornos causados por alteraciones en los mecanismos del sistema inmunitario. Según parece, la ICBG representa un mecanismo patológico derivado de las vías inmunes y metabólicas, como consecuencia de la alteración del MGBA. En las últimas décadas la incidencia de estas enfermedades ha aumentado significativamente en los países occidentales, teniendo una mayor prevalencia en las mujeres. Aunque los factores implicados en la patogénesis siguen siendo desconocidos, por lo general, se caracterizan por ser enfermedades multifactoriales donde, no solo interviene una predisposición genética sino también los factores ambientales (antibióticos, alimentación, hormonas sexuales, etc.), influyendo significativamente en la alteración de la MI y provocando un estado de disbiosis, el cual contribuiría a una respuesta inmunitaria; generando una susceptibilidad a desarrollar una enfermedad inmunológica (Alessi & Bennett, 2020; Hirata & Kunisawa, 2017; Komine, 2020; Myers et al., 2020; Nishida et al., 2018; Rizzetto et al., 2018).

De acuerdo con estas clases de enfermedades, encontramos los *trastornos autoinmunitarios* que surgen cuando el propio sistema inmunitario ataca y destruye por error las células sanas del organismo. La evidencia epidemiológica vincula estas patologías con los trastornos del estado de ánimo (Ouabbou et al., 2020), entre ellas, existen diversos tipos con una clara vinculación a los TA y a la depresión. A continuación, se describen las más estudiadas hasta el momento:

a) **Artritis reumatoide (AR)**. La AR es un trastorno inflamatorio crónico, debilitante y sistémico que afecta a las articulaciones sinoviales, provocando un fuerte dolor, rigidez, hinchazón y pérdida de la función, afectando gravemente a la calidad de vida de las personas (Bustamante et al., 2020; Coit & Sawalha, 2016; Figueiredo-Braga et al., 2018). A tal efecto, la investigación reporta valores significativamente mayores de IL-12, IL-17, TNF- α e IL-6 en pacientes con AR, en comparación de los individuos sanos. Otros estudios han demostrado un mayor riesgo de sufrir un TA entre las personas hospitalizadas con AR (Ouabbou et al., 2020). Posiblemente, la sintomatología de los que padecen simultáneamente AR y un TA, estén

mediados por niveles aumentados de IL-17, cuyos valores se correlacionan positivamente según la gravedad de la ansiedad (Coit & Sawalha, 2016; Furtado & Katzman, 2015).

b) *Lupus eritematoso sistémico (LES)*. El LES se caracteriza por inflamación severa y persistente que conduce al daño en diferentes órganos. Numerosos estudios han informado la presencia de síntomas de ansiedad y depresión en personas con LES (Alessi & Bennett, 2020; Ouabbou et al., 2020; Rizzetto et al., 2018), influenciados por una compleja interacción de factores biopsicosociales (Figueiredo-Braga et al., 2018). Estos pacientes, a menudo, presentan disbiosis intestinal, incluso en periodos de remisión de la enfermedad. A este respecto, en investigaciones en modelos de animales descubrieron que los ratones hembras mostraron niveles mucho más altos de mediadores proinflamatorios como IL-6, IL-9, IL-17, IL-22 e IFN, sugiriendo que la MI interviene en la regulación de las citoquinas y sus metabolitos (Rizzetto et al., 2018). En otro ensayo clínico encontraron que la gravedad de la fatiga, la satisfacción de la relación y los niveles de IL-10 predecían la depresión en pacientes con LES (Figueiredo-Braga et al., 2018).

c) *Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)*. La EII (donde incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa) es un trastorno inflamatorio crónico del tracto GI (Nishida et al., 2018), caracterizado por síntomas como dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, hinchazón, entre otros. Se trata de una patología ampliamente estudiada y reconocida desde la interacción del GBA, debido a que se han identificado diferentes factores de riesgo como la ICBG, la permeabilidad intestinal, la activación inmunitaria y alteraciones en la MI (Black et al., 2020). Por lo general, se estima que el 40% de estos pacientes sufren ansiedad clínicamente significativa (Alessi & Bennett, 2020). Asimismo, en los últimos años han identificado más de 200 genes asociados a la EII, algunos de ellos implicados en las respuestas de la MI. Son muchas las pruebas que indican que la disbiosis intestinal está relacionada con la EII, aunque hasta la fecha sigue siendo desconocida la relación causal. Aun así, es común encontrar una respuesta inmune exacerbada con altos niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-12, TNF- α e IFN (Nishida et al., 2018). Por ello, es interesante que se haya enfatizado la comprensión de estas

cascadas inflamatorias en el intestino, para el uso de terapias dirigidas a regular las citoquinas en la EII (Friedrich et al., 2019).

d) **Tiroiditis de Hashimoto (TH)**. La TH es de los trastornos autoinmunes más prevalentes en todo el mundo, asociados a síntomas psicológicos de ansiedad y depresión. Desde hace tiempo se conoce el vínculo entre la función tiroidea y el intestino, produciendo alteraciones GIs como consecuencia de los cambios de las hormonas tiroideas en sangre. En la actualidad, diversos estudios demuestran que las variaciones hormonales perturban la MI, creando un estado de disbiosis intestinal que, a su vez, son responsables de variaciones en la función tiroidea (Virili et al., 2018; Zhao et al., 2018). Probablemente, la traslocación bacteriana de especies nocivas active las respuesta inmune con consecuencias en la glándula (Zhao et al., 2018). A este respecto, en un ensayo preclínico con ratones LG examinaron el impacto de *Lactobacillus reuteri* sobre la glándula tiroides. En sus resultados hallaron efectos beneficiosos como consecuencia del aumento de la hormona tiroxina (T4) y de la citoquina IL-10, provocando efectos antiinflamatorios (Virili et al., 2018).

e) **Psoriasis**. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter grave que produce lesiones en la piel (tales como rojeces, escamas o irritación) y está relacionada con niveles elevados de ansiedad y depresión, interfiriendo gravemente en la calidad de vida de las personas (Martínez-Ortega et al., 2019). Por esta razón, investigaciones han evidenciado que la alteración de la MI provoca una respuesta inflamatoria exacerbada, estimulando la producción de citoquinas como IL-17, IL-23 y afectando a la patogénesis de la psoriasis (Komine, 2020). En un artículo de revisión llevado a cabo por Myers et al., (2020), informaron que, hasta la fecha, tan solo existían ocho publicaciones donde relacionaban la MI en pacientes con psoriasis. En sus resultados encontraron que la disbiosis intestinal alteraba las funciones metabólicas indispensables para el buen funcionamiento del organismo con consecuencias en la salud.

Por último, dentro de la clasificación de *enfermedades inmunológicas* encontramos las *enfermedades alérgicas* (EA), tales como las alergias respiratorias,

cutáneas y alimentarias, caracterizadas por una respuesta inmunitaria de linfocitos T, que producen la liberación de citoquinas proinflamatorias. Hasta el momento, está bien documentado que las EA como, por ejemplo, el asma (patología que afecta a los pulmones), tienen una alta prevalencia con los TA (C. J. Yang et al., 2017). Probablemente, la disfunción inmune esté motivada por diferencias en la función y composición de la MI. En particular, la disbiosis intestinal puede alterar la tolerancia inmunológica dando lugar a una EA (Hirata & Kunisawa, 2017; Pascal et al., 2018). Diversos estudios han informado que las personas que sufren alergias alimentarias tienen una pobre diversidad de especies microbianas (*clortridium* y *bacteroides*) (Hirata & Kunisawa, 2017). Del mismo modo, la desregulación fisiológica del eje HHA propia de los TA, puede afectar a las EA a través del aumento de secreción de citoquinas proinflamatorias (C. J. Yang et al., 2017). Diferentes investigaciones epidemiológicas han encontrado un grado de asociación entre la exposición temprana a los antibióticos y las EA iniciadas en periodos posteriores de la vida. A este fin, las pruebas cada vez son más contundentes al indicar que, el uso de estos fármacos durante la infancia puede relacionarse con la manifestación de asma. Probablemente porque interfiere en el desarrollo adecuado de las respuestas inmunitarias (Nogacka et al., 2018). Esto se sabe porque hay bacterias en el intestino, que producen metabolitos beneficiosos encargados de modular las respuestas alérgicas mediadas por el aumento de la producción de IL-10 y el mantenimiento de la barrera intestinal (Hirata & Kunisawa, 2017).

2.5.2. Enfermedades metabólicas

Las *enfermedades metabólicas* (EM) son diversas afecciones que interfieren en el metabolismo del organismo (tales como la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, etc.). Como ya sabemos, no existe una comprensión completa de cómo la MI interviene en el inicio, el desarrollo y/o el mantenimiento de estas complejas patologías, pero sí se sabe que, para tener un metabolismo saludable, depende del equilibrio y el correcto funcionamiento de la MI. De igual modo, el complejo ecosistema microbiano se encarga de regular múltiples procesos metabólicos del huésped tales como el de la glucosa, el de la energía y el de los lípidos a través de diferentes vías, entre ellas, la respuesta inflamatoria. La interrupción de la MI,

junto con la producción de los metabolitos microbianos pueden producir la activación ICBG, contribuyendo al desarrollo de una EM (Belizário et al., 2018; Richards et al., 2017).

Por esta razón, los estudios preclínicos han permitido estudiar la conexión que hay entre la MI, la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, así como su interrelación con los genes, el estilo de alimentación y la composición microbiana. De igual forma que en los TA, el proceso inflamatorio crónico vuelve a ser el punto de conexión entre ambas patologías. La translocación bacteriana de LPS al torrente sanguíneo puede precipitar el desarrollo de alteraciones metabólicas. Se sabe que las personas que sufren de estas patologías tienen una MI colonizada por bacterias con especies patógenas, relacionadas con un estilo de vida sedentario y una alimentación rica en azúcares (Belizário et al., 2018). En este sentido, la MI puede regular la mucosa intestinal manteniendo la integridad de la barrera intestinal y reducir la absorción de azúcar para controlar la obesidad y la diabetes tipo 2 (Wu & Wang, 2019).

Igualmente, la *hipertensión* está relacionada con alteraciones en el metabolismo. Todo apunta a que el intestino y la MI pueden estar implicados en el control de la presión arterial por medio de la actividad del GBA y los procesos inflamatorios crónicos. Estudios preclínicos han observado que conforme la patología intestinal es más problemática (mayor permeabilidad, disminución de las células caliciformes y longitud de las vellosidades del intestino delgado), la hipertensión se hace más visible en el organismo (Richards et al., 2017). De otra parte, la *dislipemia* es otro trastorno relacionado con el metabolismo y las alteraciones en la MI. El metabolismo de los lípidos se encarga de sintetizar y degradar los ácidos grasos, los triglicéridos y el colesterol desde el intestino hasta el hígado. De nuevo, los estudios con ratones han permitido hallar cambios en la composición de la MI asociada con alteraciones lipídicas; pudiendo estar mediado por metabolitos y factores proinflamatorios producidos por la MI (Schoeler & Caesar, 2019).

Otra de las afecciones comunes entre la población actual es el *dolor crónico*. A menudo, los pacientes con esta disfunción presentan un exceso de peso corporal y síntomas GIs aumentados (hinchazón, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea).

Asimismo, las investigaciones recientes centradas en esta área han informado que el aumento del tejido adiposo produce un estado de ICBG; asociado a enfermedades del metabolismo. La presencia de trastornos metabólicos conduce al desarrollo de un síndrome metabólico, caracterizado por un estado inflamatorio a través de la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α IFN- γ e IL-1 β (Belizário et al., 2018; De Gregori et al., 2018). Igualmente y para finalizar, es interesante resaltar que el tratamiento con antibióticos en la vida temprana, se ha relacionado con el dolor abdominal visceral o crónico en la vida adulta, mientras que el tratamiento con probióticos rescinde la sintomatología (Kennedy et al., 2017).

2.6. LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD: POSIBLES IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS AL EJE MICROBIOMA-INTestino-CEREBRO

Tal y como se ha expuesto, actualmente, la comprensión de la fisiopatología de los TA sigue siendo incompleta y las respuestas a los tratamientos varían mucho entre pacientes debido al estilo de vida y los antecedentes clínicos. La literatura emergente acerca de las interacciones entre la MI y el GBA, reporta cierta claridad en cuanto a los procesos biológicos. La ICBG es un mecanismo de respuesta universal, frente a los factores estresantes psicológicos sostenidos en el tiempo y puede ser un marcador general tanto de las enfermedades físicas como de los trastornos relacionados con el estrés. En este sentido, las interrelaciones surgidas entre el intestino, el cerebro, la MI y el sistema inmune, así como, su relación con los TA, la depresión y la salud GI; pone de relieve el papel fundamental de la inflamación como mecanismo común de las enfermedades (Alessi & Bennett, 2020).

Partiendo de este marco, el restablecimiento de los síntomas de ansiedad a través de la administración de *psicobióticos*, incluidos cualquier intervención que, a través de cambios en la MI, induzca efectos psicológicos sin ser necesariamente un microorganismo vivo (Sarkar et al., 2016). Podría disminuir, por un lado, la ICBG a través de la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias y, por otro lado, ayudar a la normalización de la reactividad del eje HHA y la respuesta a glucocorticoides; recuperando así el equilibrio y el correcto funcionamiento del MGBA y sus síntomas asociados. Por ello, cabe pensar que intervenir sobre MI provocará efectos más beneficiosos en la salud física y mental. Siendo un componente imprescindible de los protocolos para las enfermedades mentales y físicas crónicas, las intervenciones psicológicas y los tratamientos antiinflamatorios, ofreciendo así una atención médica integrada (Alessi & Bennett, 2020; Q. Gao et al., 2017; Guo et al., 2018; Mikami et al., 2019).

2.6.1. La terapia cognitivo-conductual

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es el tratamiento psicológico habitual para tratar los TA y la reducción del estrés. Dada la bidireccionalidad entre el intestino

y el cerebro, la TCC podría ser una estrategia beneficiosa para los procesos psicofisiológicos y biológicos implicados en la ansiedad, a través de la normalización de la actividad del eje HHA y la regulación de los procesos inflamatorios, ayudando a restablecer la comunicación del MGBA.

Existen escasos estudios que hayan examinado la eficacia del TCC en la reducción de la inflamación y, por lo tanto, en el equilibrio homeostático del organismo; la ICBG podría ser modulada a través de cambios cognitivos disfuncionales asociados a las interpretaciones y valoraciones de los acontecimientos que inician respuestas fisiológicas al estrés. Este enfoque podría reducir los niveles inflamatorios del organismo, afectando directamente a la activación crónica del eje HHA y al tiempo de recuperación de los factores estresantes (Alessi & Bennett, 2020). En 2017, Lopresti llevó a cabo una revisión sistemática para examinar los efectos antiinflamatorios de la TCC en personas con depresión y afecciones médicas crónicas. Partiendo de la hipótesis *citoquina/inflamación*, la ICBG desempeña un papel fundamental en el inicio, progresión y mantenimiento de los síntomas. En esto, los investigadores hallaron que la TCC ejerce efectos antiinflamatorios y que la inflamación, en aquellos pacientes con niveles elevados, influye en la respuesta al tratamiento con TCC. A pesar de los resultados, hicieron especial hincapié a la posible existencia de variables mediadoras que podrían explicar la relación, dada las causas multifactoriales que influyen en la respuesta inflamatoria (factores biológicos, psicológicos, sociales y de estilo de vida). En otro ensayo clínico controlado evaluaron el efecto de la TCC sobre las citoquinas proinflamatorias circulantes en pacientes con fibromialgia. La TCC se utilizó para modificar los patrones de pensamiento negativo e incorporar nuevos comportamientos para afrontar el dolor. Asimismo, se midieron las citoquinas IL-6, IL-8 y TNF- α antes y después del tratamiento. En sus resultados observaron que el TCC redujo los niveles de citoquinas proinflamatorias, considerándose un tratamiento seguro y efectivo frente a los síntomas de la fibromialgia (Zabihyeganeh et al., 2019).

De otro lado, el estudio de la desregulación del eje HHA y la respuesta de los glucocorticoides en los TA, ha recibido mayor atención por ser uno de los principales mecanismos de respuesta ante los estresores. Las investigaciones han manifestado cambios en el funcionamiento del eje HHA tras la intervención

psicológica, tanto en pacientes con trastornos físicos como mentales (Lelli et al., 2019). De entre ellos, el estudio de Manigault et al. (2019) examinó los efectos de la intervención psicológica (TCC y reducción del estrés basado en la atención plena) en la habituación del eje HHA, ante factores estresantes agudos presentados repetidamente. En sus resultados hallaron que ambos tratamientos psicológicos produjeron una mayor habituación de cortisol. En otra investigación evaluaron el efecto de la TCC, sola o en combinación con ISRS sobre los niveles de cortisol en adultos mayores (50-60 años) con un TA. Los resultados mostraron mayores beneficios fisiológicos al combinar la TCC con la medicación ISRS, frente a las terapias farmacológicas individuales (Rosnick et al., 2016). En pacientes afectados con un trastorno de estrés postraumático, el control cognitivo redujo el CAR mejorando los síntomas clínicos después del tratamiento psicológico. Asimismo, la disminución de los síntomas de la angustia psicológica va asociada de una disminución de los niveles de cortisol diurnos, indicando una mejor regulación en el eje HHA (Lelli et al., 2019).

2.6.2. El agua rica en hidrógeno

El agua rica en hidrógeno [*hydrogen-rich water* (HRW)] ha recibido especial atención por parte de los investigadores debido a sus propiedades antioxidantes, antiapoptóticas (es decir, que previene la muerte celular), antialérgicas y antiinflamatorias; ayudando a mejorar la calidad de vida de las personas sin provocar efectos secundarios no deseados en el organismo, dado que no perturba las reacciones metabólicas, ni afecta a la señalización (Q. Gao et al., 2017; Iketani & Ohsawa, 2017; Mikami et al., 2019; Mizuno et al., 2017; Nakao et al., 2010; Niu et al., 2020; Y. Yang et al., 2018; Zhang et al., 2016). A este respecto, la creciente investigación acumulada acerca de sus beneficios tanto biológicos como médicos, hace que se convierta en una posible estrategia terapéutica prometedora para prevenir e intervenir en los trastornos relacionados con el estrés, tales como la ansiedad y la depresión (Q. Gao et al., 2017; Guo et al., 2018; Mikami et al., 2019).

En este sentido, el hidrógeno molecular (H_2) es un elemento químico formado por dos átomos de hidrógeno que se encuentra de forma natural en la naturaleza y en los organismos vivos. Esta molécula tiene la capacidad de

difundirse rápidamente en los tejidos y células, y atravesar fácilmente la BBB alcanzando el cerebro (Q. Gao et al., 2017; Mikami et al., 2019). La evidencia de ensayos tanto clínicos como preclínicos ponen de manifiesto que, el H₂ tiene efectos *neuroprotectores* ayudando a mitigar la respuesta inflamatoria excesiva y el estrés oxidativo [*oxidative stress* (OS)]. Es presumible que esta reducción sea a través de la regulación de los niveles de TNF- α , IL-1 β e IL-6 ya que puede suprimir la endotoxina bacteriana LPS, protegiendo así a las células neuronales (Q. Gao et al., 2017; Iketani & Ohsawa, 2017; Spulber et al., 2012). Aunque los mecanismos de acción exactos del H₂ no se han aclarado completamente, el H₂ tiene la capacidad de desactivar selectivamente ROS perjudiciales y proteger al ácido desoxirribonucleico (ADN) del daño oxidativo (Shirahata et al., 2011; Y. Yang et al., 2018). Así pues, se sabe que estas especies oxidativas se producen de forma natural por procesos estresores endógenos en el cuerpo humano o por interacciones con factores exógenos dañinos como la exposición a tabaquismo, contaminantes, rayos X, productos químicos, entre otros. A este respecto, el desequilibrio entre la producción de ROS y la actividad del sistema antioxidante de protección, genera OS (Dumitrescu et al., 2018; Ghanizadeh & Berk, 2013; Nakao et al., 2010; Y. Yang et al., 2018; Zhang et al., 2016), pudiendo provocar un impacto negativo en el organismo y estar involucrado en los procesos inflamatorios y en el fenotipo similar de la ansiedad (Y. Yang et al., 2018). En algunas investigaciones se ha utilizado el HRW como un inmunomodulador seguro y efectivo, mostrando una influencia positiva a través de la reducción selectiva de ROS en los tejidos y el restablecimiento de las citoquinas proinflamatorias (Nakao et al., 2010; Zhu et al., 2018).

Hasta la fecha apenas existen estudios que hayan probado el HRW como estrategia para el tratamiento de los TA. No obstante, si partimos de la *hipótesis inflamatoria*, donde la exposición crónica al estrés altera la comunicación del MGBA a través de la liberación desproporcionada de citoquinas proinflamatorias y de glucocorticoides; quedando comprometido el funcionamiento del sistema inmunológico y contribuyendo a un estado de ánimo deprimido y a un comportamiento similar de la ansiedad. En base a este planteamiento, los investigadores Q. Gao et al. (2017) examinaron los efectos moduladores del H₂ sobre la actividad del eje HHA y la respuesta inflamatoria al estrés crónico en

ratones, incluyendo el fenotipo similar de la ansiedad y la depresión. En sus resultados descubrieron que el H₂ mejora la resiliencia ante el estrés agudo y crónico, debido a que desapareció el comportamiento de depresión y ansiedad. Adicionalmente, el H₂ restableció la actividad del eje HHA y la respuesta inflamatoria inducida por el estrés leve crónico, atenuando los niveles de corticosterona, ACTH, IL-6 y TNF- α ; lo que sugiere que el H₂ ejerce efectos neuroprotectores, ansiolíticos y ADs. Se sabe, que el HRW tiene características antiinflamatorias y antialérgicas; inhibiendo las citoquinas proinflamatorias, tales como el TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-12, reduciendo el comportamiento similar a la ansiedad y mejorando la interacción social deteriorada (Guo et al., 2018; Niu et al., 2020; Y. Yang et al., 2018). Otras investigaciones preclínicas encontraron que, beber HRW previene el desarrollo del comportamiento depresivo en un modelo de ratón inducido por estrés leve crónico e impredecible durante cuatro semanas. Los autores vieron que el estrés crónico aumentaba la liberación de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el SNC y, a su vez, provocaba neuroinflamación con consecuencias en la fisiopatología de los síntomas de depresión. Además, informaron que el HRW reduce con éxito los niveles de IL-1 β en el HPC, disminuyendo significativamente el comportamiento depresivo. En definitiva, el HRW tiene efectos similares a los ADs ya que tiene la capacidad de inhibir la inflamación, el OS y la apoptosis tanto en HPC como en el córtex prefrontal (Q. Gao et al., 2017; Zhang et al., 2016). En otro estudio clínico llevado a cabo por Mizuno et al. (2017), probaron los efectos de beber 600ml de HRW por día durante cuatro semanas en la calidad de vida de 31 voluntarios sanos. En sus resultados hallaron que el HRW puede mejorar el estado de ánimo y la ansiedad, por medio de la disminución de la actividad del SNS. Por lo que el H₂ tiene efectos beneficiosos en la vida diaria de las personas sanas (Mikami et al., 2019), al reducir la muerte celular y la respuesta antiinflamatoria (Sim et al., 2020).

De forma similar, diversas investigaciones han descubierto que la ingesta de H₂ es eficaz para reducir los síntomas GIs tales como la distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, entre otros; estando implicado en la normalización de la actividad GI (Tanaka et al., 2019). Esto podría deberse a que la mayoría de las especies bacterianas de la MI (tales como *Firmicutes* y *Bacteroidetes*) tienen la capacidad genética de metabolizar H₂, lo que significa que puede afectar a la

composición de la MI (Ghanizadeh & Berk, 2013; Zhang et al., 2020). A este respecto, Higashimura et al. (2018) observó que la administración oral de H₂ facilita la fermentación intestinal; mostrando mayor abundancia de SCFA en ratones alimentados con H₂ y una composición microbiana más rica en especies beneficiosas. Parece ser que el OS es otro de los mecanismos patógenos importantes implicados en las enfermedades inflamatorias crónicas y puede estar asociado a los TA. La literatura científica muestra que la MI, encargada del revestimiento de la mucosa intestinal, genera niveles fisiológicos de OS y este estado de oxidación, a su vez, interfiere en la composición y función de la MI, pudiendo influir en la permeabilidad del intestino facilitando el paso de moléculas al torrente sanguíneo. Igualmente, OS viajaría por vía vagal llegando hasta el cerebro, desencadenando desequilibrios oxidativos en el SNC (Dumitrescu et al., 2018). Dada la interrelación que existe entre los mecanismos biológicos implicados en la respuesta al estrés, se sabe que la ansiedad disfuncional puede dañar la función normal del sistema neuroendocrino y del sistema inmune, deteriorando el equilibrio de oxidación/inflamación (Masuda et al., 2017) y, por tanto, alterando el funcionamiento normal del MGBA. Es probable que la desregulación de las vías fisiológicas genere a su vez OS, el cual conduce a estados de neuroinflamación causando disbiosis y deterioro de la barrera intestinal, con la posterior manifestación en el estado de ánimo y en los síntomas asociados de la ansiedad (Fedoce et al., 2018).

En esta línea, existen investigaciones que han estudiado los efectos terapéuticos del H₂ en diversas enfermedades inflamatorias crónicas, mostrando resultados alentadores. En modelos preclínicos con *trastornos neurodegenerativos*, la administración de H₂ mejoró la función cognitiva de las ratas y retrasó la progresión de la enfermedad (Sim et al., 2020). Igualmente sucedió en un estudio piloto controlado aleatorizado, aunque con un escaso número de sujetos y variables medidas, encontraron una mejoría significativa en las puntuaciones de los pacientes con enfermedad de Parkinson que tomaron 1000 ml de H₂ a lo largo de 48 semanas (Yoritaka et al., 2013). En un modelo de EIL, el H₂ alivió significativamente los síntomas y el daño asociado a la enfermedad; mejorando la respuesta inflamatoria con la reducción de las citoquinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 y OS (Shen et al., 2017). En pacientes con AR se comprobó que beber HRW reduce los

niveles de OS y los síntomas clínicos después de cuatro semanas de tratamiento (Ghanizadeh & Berk, 2013). En el *síndrome metabólico*, el HRW tiene la capacidad de mejorar los niveles de azúcar en sangre y la tolerancia al azúcar alterada en ratones con diabetes tipo 2 resistentes a la insulina (Shirahata et al., 2011). Lo mismo sucede en condiciones de hipertensión y dislipemia, el HRW disminuye los niveles de colesterol total y, en particular, las lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoproteins* [LDL]) (Nakao et al., 2010).

En definitiva y desde el punto de vista científico, aunque siguen quedando muchas preguntas abiertas en torno al H₂; el HRW ha demostrado tener *efectos antiinflamatorios* beneficiosos sobre la salud, pudiendo convertirse en un potencial tratamiento dirigido al MGBA, tanto para la prevención como la intervención de los trastornos relacionados con el estrés, como la ansiedad y la depresión, y, en general, para mejorar la salud física y mental de las personas.

III - JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

Tras el marco teórico planteado, el estudio de los TA, siguen despertando gran interés debido su alta prevalencia a nivel mundial. Además, los tratamientos psicofarmacológicos presentan limitaciones por sus graves efectos secundarios y el alto impacto socioeconómico que este supone. De igual modo, el incremento de los trastornos relacionados con el estrés, a menudo, son concomitantes con trastornos inflamatorios crónicos que incluyen las enfermedades físicas inmunes y metabólicas, intrínsecamente relacionadas con el estilo de vida de las sociedades desarrolladas del siglo XXI.

La tendencia acumulada durante los últimos años en torno al GBA y la MI como mediador de este sistema de comunicación, pone de manifiesto la conexión que existe entre la salud mental e intestinal como un regulador bidireccional que afecta a la inmunidad, la función neuroendocrina y el comportamiento relacionado con la ansiedad y la depresión. Por tales cuestiones, el MGBA y el proceso neuroinflamatorio asociado podrían ser el nexo común que vincula las afecciones médicas con los TA y la depresión. Aunque todavía se desconoce con exactitud cómo se relaciona la MI con el cerebro, todo apunta a que interactúa con el sistema inmunitario, regula el eje HHA y el estrés inflamatorio para mantener la homeostasis del organismo y preservar la salud física y psicológica (Timothy G. Dinan & Cryan, 2017a; Tao et al., 2020; Wu & Wang, 2019). Por ello, los factores *estresores* (tanto exógenos como endógenos) que influyen en la MI desde el nacimiento, provocarían a largo plazo la hiperactivación crónica del MGBA, creando un estado de agotamiento de las respuestas fisiológicas del organismo; modulando la señalización endocrina y comprometiendo la función inmunitaria. Instalándose progresivamente la ansiedad clínica. Este estado desencadenaría alteraciones endocrinas y consecuencias Gis, y patrones cognitivos disfuncionales que distorsionarían la realidad de los pacientes intensificando los síntomas de ansiedad y depresión. El miedo y la ansiedad a nivel orgánico 0son el resultado de reacciones moleculares y se expresan interconectadas a nivel cognitivo, fisiológico y conductual. Por lo general, los pacientes que sufren un TA han configurado sus

creencias y pensamientos en torno a la percepción de un mundo amenazante y hostil, viviendo en continuo estado de alerta que genera emociones y sentimientos desadaptados que activan sustancias químicas relacionadas con el estrés en el MGBA, e influyen en el estado de salud mental e intestinal del individuo, con carácter retroalimentativo.

Hasta ahora, se sabe que el restablecimiento de los mecanismos de este importante eje, podría estar mediado por los efectos de los *psicobióticos*. Lo que ayudaría a mejorar los efectos psicológicos de los procesos emocionales y cognitivos de los TA; la reactividad del eje HHA, normalizando los niveles de cortisol; y la reparación de la inflamación sistémica caracterizada por la disminución de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias (Sarkar et al., 2016). Hay suficiente evidencia que respalda la idea de que mantener una MI saludable puede ayudar a la función inmunológica del organismo, disminuyendo la respuesta inflamatoria y promoviendo la funcionalidad saludable del cerebro; lo que mitigaría los síntomas de la ansiedad y depresión (Yin et al., 2020). Sin duda, potenciar el uso de estrategias sin riesgos dirigidas al MGBA (*arriba/abajo* y *abajo/arriba*) para tratar la ansiedad, podrían resultar un recurso prometedor para transformar la biología, restableciendo el equilibrio del organismo y aumentando el bienestar físico y mental. Por ello, tanto el estilo de vida como las intervenciones psicológicas deberían ser componentes imprescindibles en los protocolos de las enfermedades mentales y físicas crónicas, ofreciendo así una atención médica integrada (Alessi & Bennett, 2020; Schnorr & Bachner, 2016).

Esta Tesis Doctoral trata de evidenciar, desde una perspectiva sistémica, la interrelación existente entre los circuitos neurobiológicos del miedo y la ansiedad y su conexión con la MI y el GBA. Así, como también, los posibles factores estresores que puedan alterar la MI desde que nacemos, y que pueden influir en la probabilidad de desarrollar un TA. Y, finalmente, estudiar el efecto de intervenir terapéuticamente utilizando un enfoque integrativo dirigido al MGBA. Por un lado, de *arriba/abajo* implementando un tratamiento psicológico cognitivo-conductual para el control de la ansiedad y el pánico, que podría tener efectos moduladores en la MI restableciendo los mensajes viscerales entre el GBA a través de cambios fisiológicos, neuroendocrinos e inmunológicos. Y de otro lado, de *abajo/arriba*, utilizando una bebida de HRW que ayudaría, igualmente, a disminuir

la actividad neuroinflamatoria y restablecer la actividad del eje HHA, consiguiendo efectos ansiolíticos y mejorando la salud mental e intestinal.

El aspecto más novedoso y relevante de este proyecto radica en cuatro pilares: a) reconceptualizar los TA desde la perspectiva del MGBA como posible mecanismo subyacente; b) analizar el perfil clínico de la muestra de pacientes con TA desde la óptica del MGBA; c) buscar nuevos factores de riesgo asociados a los TA que puedan influir en la MI y en el funcionamiento del GBA; y, por último, d) implementar un tratamiento integrativo dirigido al MGBA, utilizando una bebida de HRW y un tratamiento psicológico en una muestra clínica con TA.

El estado actual de la literatura científica acerca del MGBA y los procesos inflamatorios en los TA reside, en su mayoría, en estudios preclínicos de modelos con animales con los que se han obtenido resultados muy alentadores. Por ello, sería prometedor trasladar estos efectos a una muestra clínica de pacientes con TP, tal y como se establece en esta Tesis Doctoral. En definitiva, se trata de un campo emergente dentro de la investigación que no solo nos brinda una mejor comprensión de estos trastornos, sino que, además, nos ofrece la posibilidad de desarrollar nuevas *líneas de investigación* para hallar tratamientos más eficaces. Esto supondría un avance en cuanto al conocimiento científico con el que poder impulsar nuevos métodos científico/técnicos que al implementarlos reestablezcan la homeostasis del MGBA.

IV - OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Esta Tesis Doctoral presenta tres objetivos principales. En primer lugar, analizar el perfil clínico de los participantes desde la perspectiva del MGBA. En segundo lugar, estudiar la relación que existe entre los TA y las variables que afectan al MGBA. Y, en tercer lugar, analizar los efectos terapéuticos de la implementación de un tratamiento integrativo dirigido al MGBA en una muestra clínica con diagnóstico principal de TP, sobre las variables psicológicas y biomarcadores relacionados con la alteración de este eje.

4.1.1. Objetivos específicos

Para la consecución de los objetivos principales, seguidamente, se desglosan los objetivos específicos:

1. Contextualizar bibliográficamente los TA desde el punto de vista del MGBA, conectando los circuitos neuronales del miedo y la ansiedad con los mecanismos de la MI y el GBA.
2. Diseñar una entrevista que recoja las variables que afectan al desequilibrio de la MI desde el nacimiento hasta la adultez a partir de la bibliografía científica existente.
3. Analizar el perfil clínico de los pacientes que acuden al servicio de salud mental con un TP, contemplando las variables que afectan al MGBA y que pueden influir negativamente en la sintomatología de la ansiedad y en el estado de salud en general.

4. Estudiar los factores de riesgo que alteran la composición de la MI desde el nacimiento hasta la adultez e interfieren en la correcta comunicación del MGBA y que, a su vez, median en el desarrollo y/o mantenimiento de los síntomas de ansiedad y sus variables asociadas.
5. Evaluar si la intervención psicológica (*arriba/abajo*) y el consumo de HRW (*abajo/arriba*), aplicados durante un periodo de tres meses, reducen los niveles de los biomarcadores de cortisol y de las citoquinas proinflamatorias con mayor eficacia en pacientes con TP, respecto al grupo de control.
6. Evaluar si la intervención psicológica (*arriba/abajo*) y el consumo de HRW (*abajo/arriba*), aplicados durante un periodo de tres meses, disminuyen las puntuaciones de los cuestionarios estandarizados con mayor eficacia en pacientes con TP, respecto al grupo de control.
7. Conceptualizar un nuevo modelo teórico de los TA desde la perspectiva del MGBA.

4.2. HIPÓTESIS

Por tanto, para llevar a cabo los objetivos de la investigación se establecen las siguientes hipótesis:

1. Los pacientes con un TP tienen un perfil clínico con características afines a un MGBA desregulado.
2. Los factores de riesgo que interfieren en la MI promueven una comunicación alterada del MGBA, afectando a la gravedad de la sintomatología ansiosa y a las variables asociadas en pacientes que sufren un TP.
3. La intervención dirigida al MGBA con un tratamiento psicológico cognitivo-conductual, y la administración de una bebida de agua rica en hidrógeno, disminuyen con mayor eficacia los síntomas de ansiedad y las variables asociadas, frente aquellos que solo reciben intervención psicológica en una muestra clínica de pacientes con TP en función del sexo.

V - METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

5.1. PARTICIPANTES

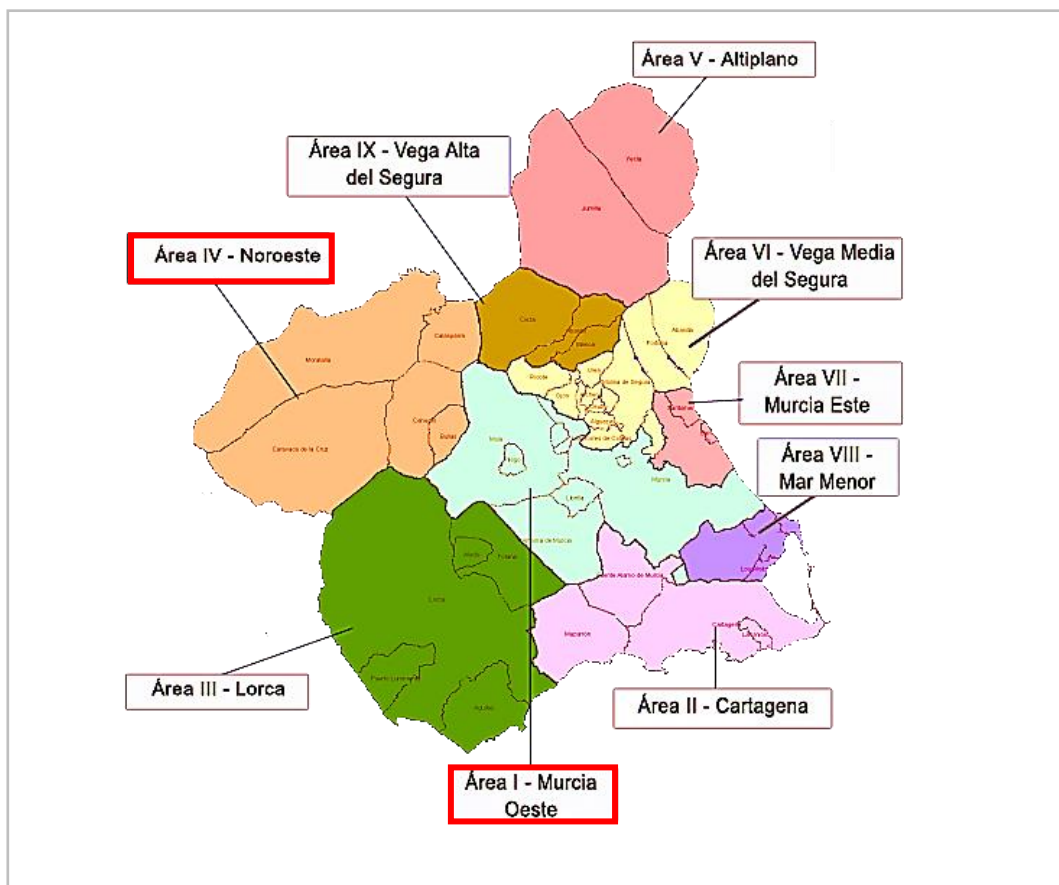
Este proyecto de estudio estuvo formado por una muestra clínica de 41 pacientes diagnosticados de un TP. Los participantes fueron seleccionados de dos unidades de adultos de la Red de Salud Mental del Servicio Murciano de Salud. Primeramente, 17 pacientes (41,50%) pertenecían al Centro de Salud Mental (CSM) de Caravaca de la Cruz dentro del área IV-Noroeste, cuyo hospital de referencia es el Hospital Comarcal del Noroeste y da una prestación sanitaria a más de 72.202 habitantes. De otro lado, 24 pacientes (58,50%) formaban parte del CSM de Mula dentro del área I-Murcia Oeste que corresponde al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y da una prestación de sus servicios a más de 534.517 habitantes (véase Figura 11). La prestación de los servicios sanitarios del área IV tiene como centro de referencia el CSM de Caravaca y recoge los municipios de Calasparra, Caravaca, Barranda, Cehegín y Moratalla. Sin embargo, el área I tiene adheridos otros centros de referencia, entre ellos: CSM de Alcantarilla, CSM-Hospital Virgen Arrixaca, CSM San Andrés y CSM de Mula. El CSM de Mula presta sus servicios al municipio de Mula y sus pedanías.

La muestra se clasificó en tres grupos de edades (véase Figura 12) comprendidas entre los 19 y los 64 años, con una media de 44,54 años de edad y una desviación típica de 9,42. El 26,80% fueron hombres ($n = 11$) y el 73,20% mujeres ($n = 30$). En cuanto al *estado civil*, 26 sujetos (63,40%) indicaron que estaban casados; 8 (19,50%) vivían en unión libre; 5 (12,20%) estaban solteros; 1 (2,40%) divorciado; y 1 (2,40%) refirió estar viudo. Respecto al *nivel académico*, la mayor parte de los participantes cursaron los estudios primarios ($n = 17$; 41,50%); seguidos de estudios secundarios ($n = 9$; 22%); estudios de grado medio ($n = 7$; 17,10%); estudios de grado superior ($n = 5$; 12,20%); y, finalmente, estudios universitarios ($n = 3$; 7,30%). En cuanto a la *situación laboral*, el 46,30% estaban

desempleados ($n = 19$); seguidos del 24,40% de trabajadores en activo ($n = 10$); el 14,60% con incapacidad temporal ($n = 6$) debido a enfermedad común; el 7,30% realizaban tareas del hogar ($n = 3$); el 4,90% informó estar jubilado ($n = 2$); y el 2,40% con invalidez por enfermedad ($n = 1$).

Figura 11.

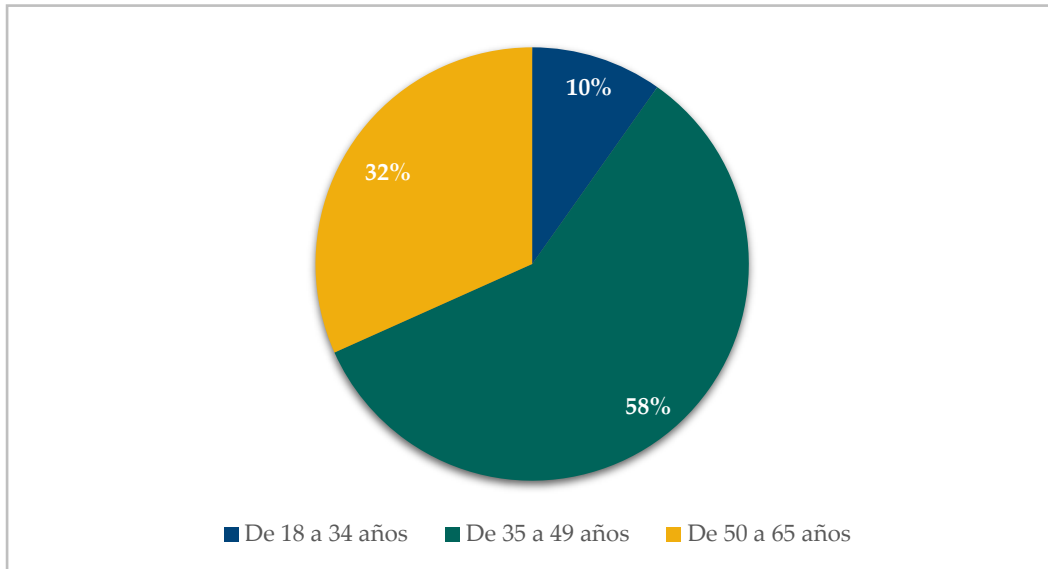
Localizador por áreas de los centros de salud mental de la Región de Murcia



Nota. Recuperado de la web www.murciasalud.es

Figura 12.

Porcentajes de pacientes por grupos de edad



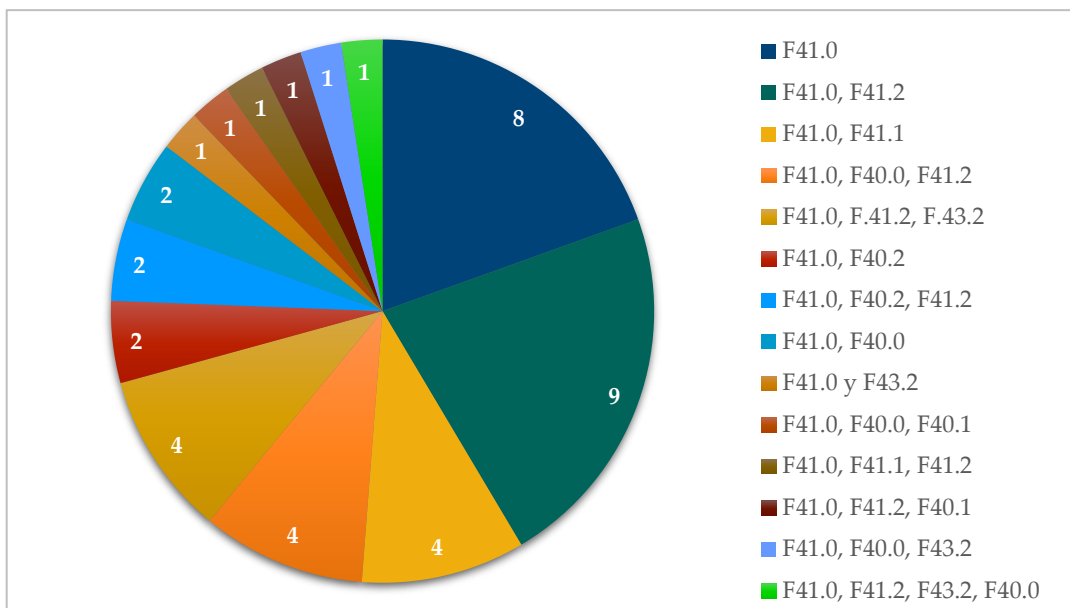
Nota. De 18 a 34 años ($n = 4$); de 35 a 49 años ($n = 24$); de 50 a 65 años ($n = 13$).

Asimismo, los pacientes que conformaron la muestra clínica, y como requisito imprescindible para ser incluidos en el estudio, tenían que tener como diagnóstico principal un TP [F41.0] con crisis de angustia recurrentes en base a los criterios diagnósticos de la CIE-10 (WHO, 1992). En este sentido, el 48,80% de la muestra indicó tener sus primeras crisis de pánico durante la adolescencia ($n = 20$) y el 51,20% ($n = 21$) las inició en la adultez. Dentro de la clasificación de los grupos de ansiedad, la gran mayoría de los pacientes presentaban un TP en comorbilidad con otro TA (80,48%; $n = 33$). En este sentido, el 19,51% ($n = 8$) estaban diagnosticados de un TP; el 21,95% ($n = 9$) tenían TP y un trastorno mixto ansioso-depresivo; el 9,75% ($n = 4$) TP y TAG; el 9,75% ($n = 4$) TP, agorafobia y trastorno mixto ansioso-depresivo; el 9,75% ($n = 4$) TP, trastorno mixto ansioso-depresivo y trastorno adaptativo; el 4,87% ($n = 2$) TP y FE; el 4,87% ($n = 2$) TP, FE y trastorno mixto ansioso-depresivo; el 4,87% ($n = 2$) TP y agorafobia; el 2,43% ($n = 1$) TP y trastorno adaptativo; el 2,43% ($n = 1$) tenía TP, agorafobia y fobia social; el 2,43% ($n = 1$) TP, TAG y trastorno mixto ansioso depresivo; el 2,43% ($n = 1$) presentaba un TP, un trastorno mixto ansioso-depresivo y una FS; el 2,43% ($n = 1$) TP, agorafobia

y trastorno adaptativo; y el 2,43 % ($n = 1$) TP, trastorno mixto ansioso-depresivo, trastorno adaptativo y agorafobia; (véase Figura 13).

Figura 13.

Número de pacientes que presentan un trastorno de pánico y en comorbilidad con otro trastorno de ansiedad o por estrés



Nota. F41.0 (trastorno de pánico); F40.2 (fobias específicas); F41.1 (trastorno de ansiedad generalizada); F41.2 (trastorno mixto ansioso-depresivo); F40.1 (fobias sociales); F40.2 (fobias específicas); F40.0 (agorafobia); F43.2 (trastorno adaptativo).

5.2. INSTRUMENTOS

En este apartado se describen los elementos de medida utilizados en la investigación. De esta manera, aparte de los cuestionarios estandarizados previamente seleccionados, se desarrolló una entrevista psicológica sistematizada y organiza en siete secciones, y se realizaron diversos análisis biológicos a partir de las muestras en saliva.

5.2.1 Entrevista psicológica

Como se ha indicado anteriormente, se elaboró una entrevista psicológica organizada, de manera individual y con preguntas abiertas y cerradas, en base a la literatura científica, con el fin de recabar la información más exhaustiva posible sobre el estado de cada participante, y que analizara los factores de riesgo que pudieran estar afectando a la estructura y función de la MI desde el nacimiento hasta la adultez; alterando el equilibrio fisiológico con consecuencias en la salud mental. La entrevista se estructuró en *siete secciones* cuyo contenido se describe detalladamente en los párrafos siguientes.

En la **primera sección** se extractaron “datos sociodemográficos generales” de los participantes, tales como: fecha de nacimiento y una clasificación por grupos de edad; el sexo (hombre o mujer); el nivel de estudios (estudios primarios, secundarios, grado medio, grado superior, universitarios y sin estudios); el estado civil (soltero, casado, divorciado, separado, viudo y en unión libre); la situación laboral (estudia, trabaja, desempleado, jubilado, con invalidez, tareas del hogar y baja laboral). Además, se recabó información referente a los criterios de inclusión: si tenían un trabajo por turnos y nocturnos (*¿tiene un trabajo por turnos y de noche?; ¿Cuándo fue la última vez que trabajó de noche?*); si consumían corticosteroides (*¿Ha consumido durante los últimos quince días corticosteroides?*) y por la cantidad de agua que bebían (*¿Consumo un mínimo de 1,5 litro de agua diaria?*). Al final de la sección se contemplaron preguntas generales acerca de variables que influyen en el ensamblaje de la MI, como: si tenían hermanos mayores (*¿Tiene hermanos*

mayores?); si convivían con mascotas (*¿Vive con animales domésticos?*); y si vivían en una zona rural o urbana (*¿Vive en una zona rural o urbana?*) (Pascal et al., 2018).

En la **segunda sección** se elaboraron una serie de preguntas sobre “la infancia” relativas al nacimiento, infecciones, consumo de antibióticos, enfermedades físicas y traumas sufridos durante esta primera etapa de la vida. Los ítems se iban preguntando atendiendo al siguiente orden y según distintas opciones de respuesta: el tipo de parto (natural o por cesárea); si nació como un bebe prematuro (menos de 37 semanas de gestación) o a término (de 37 a 42 semanas de gestación); el peso aproximado de nacimiento (más de 2500 gr, menos de 2500 gr, menos de 1500 gr y menos de 1000 gr); el tipo de lactancia que recibió (lactancia materna y/o artificial); si la madre sufrió alguna infección durante el embarazo; si cuando nació sufrió algún tipo de infección grave entre los dos o tres primeros años de vida; y si estuvo expuesto a antibióticos durante ese periodo de tiempo (Butel et al., 2018; Sprockett et al., 2018; Staude et al., 2018); si vivió algún tipo de trauma durante la niñez y/o adolescencia temprana; si sufrió alguna enfermedad física; y si estuvo expuesto igualmente durante ese periodo de tiempo a antibióticos (Leclercq et al., 2016; Wah et al., 2019); y, por último, información sobre el tipo de zona donde creció (rural o urbana) (Pascal et al., 2018). En cada ítem existía una opción de respuesta con un “no lo recuerda” lo que se hacía constar en caso de no saber la información con seguridad.

En la **tercera sección** contenía información acerca de los “hábitos y estilo de vida” de los pacientes cuyas opciones de respuesta se categorizaron en función del tipo de frecuencia (*nunca, casi nunca, algunas veces, casi siempre y siempre*). En este sentido se preguntó por el consumo de drogas como el tabaco y el número de cigarrillos diarios (*¿Con qué frecuencia fuma tabaco?*) (Bagga et al., 2018; Curtis et al., 2019), el alcohol y el tipo de bebida (*¿Con qué frecuencia bebe alcohol?; Indique el tipo de alcohol*) (Lowe et al., 2018), la cocaína (*¿Con qué frecuencia consume cocaína?*) y el cánnabis (*¿Con qué frecuencia fuma cánnabis?*). De igual modo, se recabó información sobre el ejercicio físico y el tipo de práctica (*¿Con qué frecuencia practica ejercicio físico?; Indique el tipo de ejercicio físico que practica*) (G. Clarke et al., 2013; Cook et al., 2016), y, finalmente, por la calidad del sueño (*¿Tiene problemas para conciliar el sueño, permanecer dormido y/o dormir las horas que necesita para descansar adecuadamente?*) (Cook et al., 2016; Gao et al., 2019).

En la **cuarta sección** se incluyó información acerca de los “antecedentes de enfermedades físicas y/o mentales”. Primeramente, se preguntó por las crisis de pánico o angustia (*Durante el último mes ¿cuántas crisis de pánico o angustia ha sufrido?*), indicando el número de veces que lo habían padecido. Asimismo, se registró el inicio de las crisis de pánico, ya fuera en la adolescencia o en la adultez (*¿Cuándo iniciaron las crisis de pánico por primera vez?*). Igualmente, se recogieron datos sobre otros posibles TA que pudiera sufrir simultáneamente el paciente (*Indique el tipo y el inicio de otro posible trastorno de ansiedad*). Seguidamente se les preguntó por otras posibles enfermedades mentales que pudieran tener (*¿Le han diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades o trastornos?*), cuyas opciones de respuesta incluían: ninguna enfermedad mental o neurológica, trastorno de depresión, trastorno de somatización, trastorno hipocondriaco, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista, esclerosis múltiple, Alzheimer, Parkinson y otras enfermedades no mencionadas. En cuanto a las enfermedades físicas, se segmentaron en tres grandes grupos (*¿Sufre de alguna de las siguientes enfermedades físicas?*). En primer lugar, el grupo de las EM y/o hormonales (diabetes tipo II, hipertensión, dislipemia, obesidad o sobrepeso e hipertiroidismo o hipotiroidismo). El siguiente grupo correspondía a las EA (asma bronquial, reacciones alérgicas a alimentos, medicamentos o picaduras de insectos, alergia estacional, dermatitis atópica o reacciones alérgicas de la piel, rinitis alérgica, urticaria y anafilaxia) (C.-J. Yang et al., 2017). Y el último grupo correspondía a las enfermedades autoinmunes (diabetes tipo I, artritis reumática inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, colitis ulcerosa, fibromialgia, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de fatiga crónica y tiroiditis de Hashimoto) (Ouabbou et al., 2020). Adicionalmente, se incluyó otra clasificación para que informaran otros tipos de enfermedades no mencionadas.

En la **quinta sección** se recabaron datos sobre el “consumo de antibióticos, psicofármacos y fármacos para patologías médicas”. En los dos primeros ítems se evaluó la frecuencia, tal y como se indicó en la sección tercera, del consumo de antibióticos (*¿Con qué frecuencia suele consumir antibióticos?*) (K. Gao et al., 2018) y si durante el último mes había tenido un tratamiento con antibióticos (*¿Ha tomado antibióticos durante el último mes?*). Le siguió el consumo de benzodiazepinas

(¿*Consume benzodiacepinas?*) (Cussotto, Strain, et al., 2019; Leprun & Clarke, 2019), indicando el nombre del principio activo, la cantidad y la posología, así como el tiempo que llevaba consumiendo estos psicotrópicos (¿*Cuánto tiempo lleva consumiendo benzodiacepinas?*): menos de un mes, menos de tres meses, menos de seis meses, menos de un año y más de un año. Al igual que estos, se registró el consumo de AD (¿*Consume antidepresivos?*) (Cussotto, Strain, et al., 2019) apuntando igualmente el nombre del principio activo, la cantidad, la posología y el tiempo que llevaba consumiendo AD. Referente a los fármacos para patologías médicas (¿*Consume cualquier otro tipo de medicación?*), se preguntó por el nombre de cada uno de los medicamentos que tenían prescritos y consumían diariamente durante el último mes. Toda la información quedaba registrada en una tabla con el nombre del medicamento, la cantidad y la posología.

En la **secta sección** se confeccionaron ítems atendiendo a un patrón dietético de tipo occidental frente al mediterráneo, cuyas opciones de respuesta se categorizaron en función del tipo de frecuencia (*nunca, casi nunca, algunas veces, casi siempre y siempre*). En primer lugar y siguiendo el patrón de dieta occidental, se preguntó por el consumo de carbohidratos simples y pobre en fibras, por proteínas de origen animal y grasas saturadas (Oriach et al., 2016; Y. Sanz et al., 2018; Singh et al., 2017) (¿*Consume alimentos procesados como pizzas, hamburguesas, patatas fritas, kebabs, nuggests, etc.?*; ¿*Consume harinas refinadas de trigo como pasta, pan de molde, pan, etc.?*; ¿*Consume bollería industrial, galletas, flanes, churros, pasteles, cereales de desayuno, etc.?*; ¿*Consume bebidas azucaradas como Coca-Cola, Fanta, Sprite, etc.?*; ¿*Consume refrescos edulcorados como "Zero y Light"?*; ¿*Consume bebidas energizantes como Red-Bull, Monster, etc.?*; ¿*Consume zumos de fruta envasados o naturales?*; ¿*Consume leche de vaca y otros lácteos?*; y ¿*Consume carne roja, embutidos, hamburguesas y salchichas?*). De otro lado, y siguiendo un patrón de dieta de tipo mediterráneo se hicieron preguntas entorno al consumo de vegetales, fruta, legumbres, cereales integrales de grano completo, frutos secos y ácidos grasos esenciales (Singh et al., 2017) (¿*Consume pescados grasos como salmón, sardinas, boquerones, etc.?*; ¿*Consume aceite de oliva virgen extra para cocinar y para tomarlo en crudo?*; ¿*Consume frutos secos crudos como almendras, nueces, avellanas, etc.?*; ¿*Consume fruta variada?*; ¿*Consume verduras y hortalizas frescas?*; ¿*Consume legumbres?*; y ¿*Consume cereales integrales de avena, centeno, espelta, arroz integral,*

etc.?). Finalmente, se completó la sección con ítems sobre alimentos fermentados y enriquecidos con bífidus y el uso de probióticos (*¿Consume yogures enriquecidos con bífidus?; ¿Consume alimentos fermentados como kéfir, miso, chucrut, kombuncha, etc.?; y ¿Consume suplementos con probióticos?*) (Bear et al., 2020; Murray et al., 2019; Singh et al., 2017).

Para terminar, en la **sección séptima** se incluyeron datos relativos a la mujer, tales como, el ciclo menstrual (*¿Tiene el ciclo menstrual?*), en caso afirmativo se preguntaba por la última fecha del inicio del ciclo y los días de duración, junto con ítems referidos a los síntomas premenstruales (*¿Tiene síntomas premenstruales?*), a ciclos menstruales irregulares (*¿Tiene ciclos menstruales irregulares?*) y a la ingesta de conceptivos orales (*¿Tomas anticonceptivos orales?*). En caso contrario, se pasaba directamente a preguntas relacionadas con la menopausia (*¿Tiene síntomas premenopáusicos?; ¿Tiene la menopausia?*) (Audet, 2019; Jalnapurkar et al., 2018).

5.2.2. Cuestionarios estandarizados

Según lo establecido al inicio del apartado, se administraron cinco escalas estandarizadas para medir los objetivos del estudio. Además, previamente se analizaron las propiedades psicométricas de los cuestionarios, para valorar la consistencia interna por medio del criterio de fiabilidad de *Alfa de Cronbach*.

- **Escala de Estrés Percibido [Perceived Stress Scale (PSS)]** (Cohen et al., 1983; Remor, 2006; Remor & Carrobbles, 2001). Originariamente esta escala fue desarrollada por Cohen, Kamarck y Mermelstein (1983) para medir el grado en que las situaciones de la vida son evaluadas por la persona como estresantes. La valoración del estrés se mide en base a la preocupación, la sensación de control y de seguridad ante las situaciones acontecidas. Más tarde fue adaptada al español por Remor y Carrobbles (2001) confirmando que los tres componentes centrales del estrés son el grado en que los sujetos encuentran que su vida es imprescindible, incontrolable o está sobrecargada. Y debido al amplio uso de la escala, Remor (2006) la validó psicométricamente en muestras de pacientes españoles, teniendo como resultado una adecuada fiabilidad (α de

Cronbach = 0,81). Actualmente existen tres versiones de la escala PSS (de 4 ítems, de 10 ítems y de 14 ítems). Para este estudio se utilizó la versión adaptada al español de 14 ítems, cedidos por la Biblioteca Virtual de Cuestionarios en español de Resultados Percibidos por los Pacientes (web de BiblioPRO). Los ítems de la escala se organizan en cinco opciones de respuesta de tipo Likert, que oscilan entre 0 (“nunca”) a 4 (“Muy a menudo”), invirtiéndose la puntuación en los ítems negativos (5,6,7,9,10,14). Se trata de una escala diseñada para ser auto-administrada y en relación a los hechos ocurridos respecto al último mes. La escala puntúa de 0 a 56; la puntuación total se obtiene a través del sumatorio de todos los ítems, donde una mayor puntuación indica mayor estrés percibido. Las puntuaciones de estrés percibido tuvieron un α de Cronbach de 0,84.

- **Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo [State-Trait Anxiety Inventory (STAI)]** (Buela-Casal et al., 2015; Seisdedos, 1982; Spielberger et al., 1970). Desde que la escala fue adaptada al español por Seisdedos (1982), ha mostrado ser un instrumento eficaz para autoevaluar dos conceptos independientes de la ansiedad en el ámbito clínico. Por un lado, la ansiedad Estado mide un estado o condición emocional transitoria de la persona, caracterizado por la percepción de sentimientos de tensión y aprensión, y por la presencia de síntomas fisiológicos que fluctúan en el tiempo y en intensidad. Y, por otro lado, la ansiedad Rasgo indica una predisposición ansiosa de la persona relativamente estable, que percibe las situaciones como amenazadoras, y que, a su vez, hace elevar los niveles de ansiedad estado. En general, los sujetos que presentan mayores niveles de ansiedad rasgo, presentarán niveles más altos de ansiedad estado porque las situaciones las perciben como más amenazadoras. Además, el STAI dispone de baremos de percentiles y decatipos para una muestra clínica en adultos por sexo: con una media de ansiedad estado de 16,25 ($DT = 9,65$) para hombres y de 18,32 ($DT = 11,33$) para mujeres; y con una media de ansiedad rasgo de 18,98 ($DT = 9,75$) para hombres y de 23,37 ($DT = 0,45$) para mujeres. El instrumento está diseñado para ser autoaplicado de forma individual y colectiva sin

tiempo limitado. El cuestionario está formado por un total de 40 ítems distribuidos en ambas subescalas (20 para estado y 20 para rasgo). Las opciones de respuestas están organizadas en una escala tipo Likert que varía entre 0 (“nada”) a 3 (“mucho”) para la dimensión estado; y entre 0 (“casi nunca”) a 3 (“casi siempre”) para rasgo. Las puntuaciones totales obtenidas pueden oscilar entre 0 y 60 puntos para cada subescala por lo que, a mayor puntuación, mayores niveles de ansiedad (Buela-Casal et al., 2015). En cuanto al índice fiabilidad se obtuvo un α de Cronbach de 0,62, mientras que para la ansiedad rasgo un α de Cronbach de 0,58.

- ***Inventario de Depresión de Beck-II [Beck Depression Inventory (BDI-II)]*** (Beck et al., 1961, 1996; J. Sanz et al., 2005). Este medidor fue creado originalmente por los investigadores Beck et al. (1961) y en 1996 se publicó la versión actual (Beck et al., 1996) convirtiéndose en el instrumento más utilizado dentro de la práctica clínica y la investigación. En 2005 fue adaptado al español con unas propiedades psicométricas aceptables y válido para utilizarlo como instrumento de medición de la sintomatología depresiva en pacientes adultos que sufren trastornos psicológicos. Se trata de una herramienta de autoadministración individual o colectiva, donde el paciente tiene que escoger la frase que mejor describe su estado durante las últimas dos semanas. Está compuesta por 21 ítems que recogen síntomas relativos a los criterios diagnósticos de los trastornos depresivos. Cada ítem se organiza en torno a cuatro opciones de respuestas de tipo Likert, ordenadas de menor a mayor gravedad (de 0 a 3 puntos), excepto la pregunta 16 (“cambios en el patrón de sueño”) y 18 (“cambios en el apetito”) con 7 opciones de respuesta. Las puntuaciones totales fluctúan entre 0 y 63 puntos. Adicionalmente, el inventario tiene establecidos puntos de corte clasificados en cuatro grupos: mínima depresión (0 a 13 puntos); depresión leve (de 14 a 19 puntos); depresión moderada (de 20 a 28 puntos); y depresión grave (de 29 a 63 puntos) (Sanz et al., 2005). Las puntuaciones de fiabilidad para la depresión obtuvieron un α de Cronbach de 0,92.

- **Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales [Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)]** (Dimenäs et al., 1993, 1995, 1996; Kulich et al., 2005; Porcelli et al., 2003; Revicki et al., 1997; Svedlund et al., 1988). Originalmente, la escala fue creada por los investigadores Svedlund et al. (1988) basada en las entrevistas pasadas a los pacientes, y que sirve para medir síntomas específicos de los trastornos gastrointestinales. Años más tarde, Dimenäs et al. (1993) modificaron la escala convirtiéndola en un instrumento de autoadministración y con la suficiente sensibilidad como para medir cambios en los síntomas gastrointestinales. Para este estudio se utilizó la versión validada psicométricamente al español por Kulich et al. (2005), quienes evaluaron la validez y fiabilidad del constructo. El cuestionario evalúa la severidad de los síntomas gastrointestinales durante la última semana y está compuesto por 15 ítems agrupados en cinco categorías: reflujo (“ardor de estómago” y “reflujo ácido”); dolor abdominal (“dolor o malestar en la parte alta del abdomen o en la boca del estómago”, “sensación de hambre” y “náuseas”); indigestión (“ruido en las tripas”, “hinchazón de estómago”, “eructos” y “ventosidades”); diarrea (“diarrea”, “deposiciones blandas” y “necesidad urgente de ir al baño”); y estreñimiento (“estreñido”, “deposiciones duras”, y “no haber terminado de hacer de vientre”). El GSRS se organiza en una escala tipo Likert con siete alternativas de respuesta que varían entre 1 (“ninguna molestia en absoluto”) y 7 (“molestias muy fuertes”). La puntuación total se obtiene sumando cada uno de los ítems, donde a mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas gastrointestinales. Las puntuaciones de fiabilidad para los síntomas gastrointestinales obtuvieron un α de Cronbach de 0,85.

- **Cuestionario de Salud [Short Form 36 Health Survey (SF-36v2®)]** (Alonso, 1995; Alonso et al., 1998; López-García et al., 2003; Maruish, 2009; Vilagut et al., 2008; Ware, 1988; Ware et al., 1993, 2007). Este instrumento es uno de los cuestionarios de calidad de vida relacionado con la salud más evaluados y utilizados. Originalmente, la escala fue creada por el investigador Ware (1988) y fue en 2007 cuando se desarrolló

el SF-36v2, fruto de varios estudios y como solución a varios problemas relacionados con la formulación de ítems y sus respuestas (Ware et al., 2007). Igualmente, se dispone de la adaptación española del cuestionario con una fiabilidad aceptable (Alonso, 1995). El SF-36v2® está diseñado para ser autoadministrado en una población adulta cuyas puntuaciones están distribuidas en ocho dimensiones, donde una mayor puntuación indica un mejor estado de salud del paciente. La Función Física (*Physical Functioning*) está formada por diez ítems que representan distintos aspectos del funcionamiento físico y el grado de severidad de las limitaciones físicas, incluidos los esfuerzos intensos. Las puntuaciones bajas indican limitaciones significativas en la realización de actividades físicas. El Rol Físico (*Role Physical*) está compuesto por cuatro ítems que miden una serie de limitaciones de roles relacionados con la salud física, que incluyen el trabajo u otras actividades habituales. Las puntuaciones bajas reflejan problemas con el trabajo u otras actividades como resultado de problemas físicos. El Dolor Corporal (*Body Pain*) está comprendido por dos ítems relacionados con la intensidad del dolor corporal y el grado de interferencia con las actividades normales. Las puntuaciones bajas señalan niveles altos de dolor que afectan a las actividades normales diarias. La Salud General (*General Health*) consta de ítems donde valoran la salud del paciente y las opiniones y expectativas relacionadas con la salud. Las puntuaciones bajas indican que la evaluación de la salud es deficiente y probablemente empeore. La Vitalidad (*Vitality*) está conformada por cuatro ítems para evaluar las diferencias subjetivas en cuanto al nivel de energía y la fatiga. Las puntuaciones bajas manifiestan sentimientos de cansancio y agotamiento. La Función Social (*Social Functioning*) está formada por dos ítems que evalúan los efectos relacionados con la salud sobre la cantidad y la calidad de las actividades sociales, incluyendo el impacto que generan los problemas físicos y/o emocionales en las actividades sociales. Las puntuaciones bajas indican una interferencia frecuente de los problemas físicos y emocionales en las actividades sociales. El Rol Emocional (*Role Emotional*) está compuesto por tres ítems para evaluar las limitaciones de los roles relacionados con la salud mental. Las

puntuaciones bajas reflejan problemas con el trabajo u otras actividades como resultado de los problemas emocionales. La Salud Mental (*Mental Health*) incluye cinco ítems con los principales problemas de salud mental (ansiedad, depresión, pérdida de control conductual/emocional y bienestar psicológico). Las puntuaciones bajas indican sentimientos frecuentes de nerviosismo y depresión. Asimismo, la escala dispone de dos componentes generales de la salud física y mental para simplificar las ocho dimensiones sin perder información relativa. El Componente Sumatorio Físico (*Physical Component Summary*) se utiliza como una medida global de la salud física. Las puntuaciones bajas indican limitaciones en la participación de los roles debido a problemas físicos, altos niveles de dolor corporal y/o mala salud en general. El Componente Sumatorio Mental (*Mental Component Summary*) se usa como una medida única que evalúa globalmente la salud mental. Las puntuaciones bajas indican angustia psicológica, discapacidad social y de roles como consecuencia de problemas emocionales frecuentes y/o mala salud en general (Maruish, 2009). El cuestionario fue obtenido con licencia por QualityMetric Incorporated, a través de la web BiblioPRO y para la corrección de las puntuaciones se hizo a través del programa Optum® PRO CoRE en su versión 1.2. Las puntuaciones de fiabilidad del cuestionario de salud obtuvieron un α de Cronbach de 0,87.

5.2.3. Biomarcadores de inflamación

5.2.3.1. Recolección de muestras biológicas en saliva

El análisis de saliva es una forma mínimamente invasiva para medir valores biológicos confiables en condiciones de vida normales, sin estrés y sin personal médico cualificado (Hellhammer et al., 2009; Vreeburg et al., 2010). Las muestras de saliva se recolectaron en un escobillón estéril con forma de tubo de polipropileno de la marca Deltalab. Y a partir de las muestras recogidas, se utilizó la mitad de cada isopo para analizar los niveles de cortisol y la otra mitad para determinar los valores de citoquinas.

5.2.3.2. Análisis de cortisol en saliva

La medición de los niveles de cortisol en saliva se analizó y cuantificó mediante la técnica de inmunoensayo enzimático de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, Thermo Fisher Scientific®, Waltham, MA USA) y con el kit de reactivos Meck Millipore (Ref. HNCSMAG-35K) según las instrucciones de los fabricantes. El día del ensayo las muestras de saliva se descongelaron, se agitaron en vórtex y se centrifugaron entre 2000-3000 xg durante 10 minutos. Las muestras fueron leídas inmediatamente después en un lector de placas y los resultados se mostraron dentro de los rangos de detección indicados en los kits. Las concentraciones finales fueron expresadas en µg/dl.

Aunque es cierto que existe una considerable variabilidad en la sensibilidad a los glucocorticoides entre sujetos sanos, el cortisol salival es un biomarcador útil en la investigación del estrés (Hellhammer et al., 2009). Para determinar de una forma fiable la capacidad de respuesta del eje HHA, se utilizó como medida objetiva el indicador CAR. Diferentes estudios han relacionado alteraciones en el CAR (tanto por exceso como por defecto) con una variedad de factores psicosociales, así como, trastornos físicos y mentales (A. Cohen et al., 2019; Powell & Schlotz, 2012; Steptoe & Serwinski, 2016). A este respecto, el CAR refleja una respuesta adaptativa anticipatoria que ayuda al organismo a afrontar las demandas del día, estimulando así la actividad del eje HHA (Powell & Schlotz, 2012); y se encarga de estimar la variación de la concentración de cortisol durante la primera hora después de despertar. Cada secreción de cortisol produce un aumento de cortisol libre en saliva de aproximadamente 2,50 nmol/l; por lo que se supone que el CAR es el resultado de entre 1 y 4 secreciones en respuesta al proceso de despertar (A. Cohen et al., 2019; Steptoe & Serwinski, 2016).

Ahora bien, puesto que el pico más alto de CAR se observa entre los 30 y 40 minutos después de despertar (Steptoe & Serwinski, 2016), el presente estudio tomó tres medidas de cortisol distribuidas en un intervalo de tiempo determinado: *al despertar* (m1), *a los 30 minutos* (m2) y *a los 45 minutos* (m3). Para valorar el CAR se utilizaron dos tipos de fórmulas trapezoides calculadas en base al área bajo la curva [*area under the curve* (AUC)] propuestas por Pruessner et al. (2003). Este cálculo permite simplificar el análisis estadístico y aumentar la potencia

estadística, ya que se trata de un método comúnmente usado en la investigación para estimar cambios hormonales y para valorar la respuesta de un tratamiento específico (Fekedulegn et al., 2007; Pruessner et al., 2003):

- *Área bajo la curva con respecto al suelo (AUC_G)*. El AUC_G es una estimación de la producción total de cortisol donde incluye las mediciones individuales m_1, \dots, m_3 y las distancias de tiempo entre las mediciones t_1 (30 minutos) y t_2 (15 minutos), prediciendo los niveles medios de cortisol a lo largo del día.

$$AUC_G = \frac{(m_2 + m_1) \times t_2}{2} + \frac{(m_3 + m_2) \times t_2}{2}$$

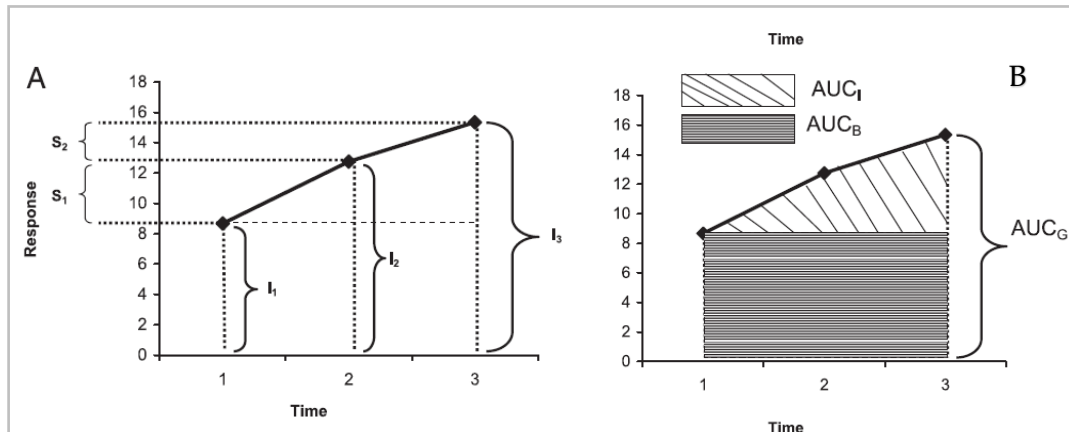
- *Área bajo la curva con respecto al aumento (AUC_I)*. El AUC_I es una medida relacionada con la sensibilidad del sistema hormonal y los posibles cambios que se puedan producir a lo largo del tiempo.

$$AUC_B = m_1 \times (t_1 + t_2) \quad AUC_I = AUC_G + AUC_B$$

Tal y como hemos visto, a partir de AUC extraemos dos tipos de información; la distancia (referida a la magnitud e intensidad de la respuesta) que hay desde el suelo, y la distancia que hay hasta el siguiente punto de medición (cambio producido en el tiempo) (véase Figura 14A). En la Figura 14B podemos ver reflejadas las fórmulas anteriores (AUC_G y AUC_I) de una forma simplificada.

Figura 14.

Representación del área bajo la curva



Nota. (A) I_1 , I_2 e I_3 magnitud o intensidad de la respuesta; S_1 y S_2 sensibilidad del cambio. (B) refleja las tres fórmulas de AUC: AUC_B (área bajo la curva con respecto a la línea base); AUC_G (área bajo la curva con respecto al suelo); AUC_I (área bajo la curva con respecto al aumento). Adaptado de "Área Under the Curve and Other Summary Indicators of Repeated Waking Cortisol Measurements" por Fekedulegn et al., 2007. *Psychosomatic Medicine*, 69, p. 652.

Asimismo, la literatura científica ha demostrado que el CAR no se ve influenciado por los despertares repetidos durante la noche, ni tampoco parece estar afectado si la persona se despierta *espontáneamente* o con *despertador*. No obstante, existe una amplia variedad de variables que pueden influir en los resultados de CAR y, por lo tanto, en la capacidad de respuesta del eje HHA y en el cortisol salival. En cuanto al *sexo*, varias investigaciones han demostrado que el CAR es mayor en mujeres que en hombres. Esto puede deberse a que, a menudo, las mujeres se ven afectadas por más factores estresores psicosociales, que pueden causarles estrés. Además, a nivel biológico las mujeres con *ciclo menstrual* que están en la fase folicular muestran respuestas de ACTH y cortisol salival más pequeñas que los hombres. Y aquellas que toman *anticonceptivos orales* que contienen etinilestradiol producen niveles más altos de cortisol libre. Lo mismo ocurre con el *tabaco*; los niveles de cortisol son mayores en personas que fuman de forma crónica. Por lo que fumar provoca un impacto en la regulación del eje HHA debido a la

estimulación que produce la nicotina (A. Cohen et al., 2019; Hellhammer et al., 2009; Steptoe & Serwinski, 2016), al igual que lo hace en la duración del sueño (A. Cohen et al., 2019). El *ejercicio físico* a largo plazo ofrece como resultado una respuesta aumentada de cortisol (Hellhammer et al., 2009). De igual modo, existen otros estudios que han mostrado valores inconsistentes en las asociaciones entre la duración y la *calidad del sueño*, así como, el tiempo de vigilia y CAR; hay estudios que muestran heterogeneidad en los resultados, por lo que no se pueden extraer conclusiones consistentes al respecto (Steptoe & Serwinski, 2016). Por lo general, la CAR se presenta mayor en personas que experimentan *estrés crónico*, pero existen otras que la CAR es reducido o con hiporreactividad, como es el caso del estrés postraumático. Diversos estudios asociaron el *estrés crónico percibido* con una mayor elevación de los niveles de cortisol después de despertar, pero hay otros que muestran una covarianza deficiente. La literatura que correlaciona la ansiedad y la depresión con la CAR es heterogénea. Encontrando estudios que informan de asociaciones con un CAR aumentado, mientras que otros han reportado efectos contrarios cuando los estresores psicológicos producen ansiedad. Un dato interesante a resaltar es que, el cortisol matutino alto o un CAR elevado, puede predecir la depresión (Fiksdal et al., 2019; Pruessner et al., 2003; Steptoe & Serwinski, 2016); y, a su vez, los síntomas de depresión predicen una respuesta de cortisol más pronunciada. Pero hay que tener en cuenta que esta asociación puede ser dependiente en cuanto al sexo; es decir, en mujeres se puede presentar embotamiento y en hombres un cortisol elevado. Lo mismo puede suceder con los TA, las mujeres tienen una producción más reducida y los hombres más elevada después del estrés agudo (Fiksdal et al., 2019). En definitiva, la CAR puede ser un buen indicador de disfunción del eje HHA relacionado con el riesgo de desarrollar trastornos psicológicos en personas vulnerables (Hellhammer et al., 2009; Steptoe & Serwinski, 2016). Es más, los síntomas de ansiedad y depresión pueden interrumpir el correcto funcionamiento del eje HHA, lo que a su vez puede contribuir a la enfermedad (Fiksdal et al., 2019).

De otro lado, es fundamental cumplir con la recogida de las muestras en los tiempos establecidos. En caso contrario, si la muestra “al despertar” se retrasa, la CAR puede comenzar y los resultados pueden mostrar una disminución de la magnitud del aumento en los siguientes 20 y 30 minutos. Lo mismo sucedería con

el resto de mediciones. En el caso de que existiera retrasos, y aunque existe cierto desacuerdo y controversia, algunos investigadores indican que los retrasos de 5 minutos pueden distorsionar los resultados, y otros, que los retrasos de hasta 10 y 15 minutos pueden ser aceptables (Steptoe & Serwinski, 2016). Dicho esto, y previamente a la recogida de las muestras, se instruyó a los participantes que no podían cepillarse los dientes, comer, beber, fumar o hacer ejercicio físico vigoroso durante el periodo que duraba la prueba, debido a que estas variables podrían afectar a los resultados de cortisol. Indicándoles que podían hacer sus tareas matutinas habituales. Además, se insistió en que era especialmente importante cumplir con las pautas determinadas para la recogida de las muestras justo en el momento indicado, pues en caso contrario, el incumplimiento podía confundir los valores dando resultados confusos. Para evitar el retraso en las recogidas de las muestras se elaboró una hoja de registro (véase Anexo III, Figura 42) donde indicaron cuándo se despertaron y cuándo se tomaron cada muestra. Llegado el día, cada participante recolectó las muestras de saliva cómodamente en casa: la primera, inmediatamente, después de despertar; la segunda a los 30 minutos; y la tercera a los 45 minutos, es decir, 15 minutos más tarde de la segunda muestra. Cada muestra de saliva se recogió con el escobillón estéril en forma de tubo de polipropileno (tal y como se describió anteriormente) debidamente marcados con una etiqueta. Tras su recolección, se indicó a los participantes que las conservaran en el frigorífico hasta llevarlas al CSM correspondiente ese mismo día, donde un miembro del personal de investigación se encargaba de recogerlas y enviarlas al laboratorio. Una vez entregadas al laboratorio, las muestras de saliva se congelaron a -20°C hasta que finalizó el estudio y se procedió con posterioridad a su análisis.

5.2.3.3. Análisis de citoquinas en saliva

La medición de los niveles de citoquinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ y TNF- α recogidas en las muestras de saliva de los pacientes, se llevó a cabo por medio del inmunoensayo multiplex utilizando la técnica *sándwich de captura* y perteneciente a la tecnología Luminex Multianalyte Profiling (xMAP). Está científicamente demostrado que se trata de una técnica totalmente eficaz para la cuantificación de proteínas en saliva, debido a su alta sensibilidad, rendimiento y eficiencia

(Arellano-Garcia et al., 2008). La tecnología Luminex® xMAP (Chicago, IL, EEUU) utiliza microesferas o perlas de poliestireno multiplexadas (es decir, que miden simultáneamente) teñidas internamente que permiten la detección de un gran número de proteínas en una misma muestra (Arellano-Garcia et al., 2008; Bjerre et al., 2009). Así, los valores de las citoquinas fueron expresados en $\mu\text{g/ml}$.

Las microesferas codificadas por diferentes colores se unen mediante varios reactivos de captura. Detectan los antígenos utilizando un anticuerpo de captura adherido a la superficie de la microesfera y un anticuerpo de detección marcado por fluorescencia, dando lugar a un “sándwich” que determina la cantidad de proteínas y, en función del código del color especifica el tipo de proteína (Angeloni et al., 2013; Arellano-Garcia et al., 2008; Bjerre et al., 2009) (véase Figura 15).

Figura 15.

Representación de la técnica con formato sándwich de captura

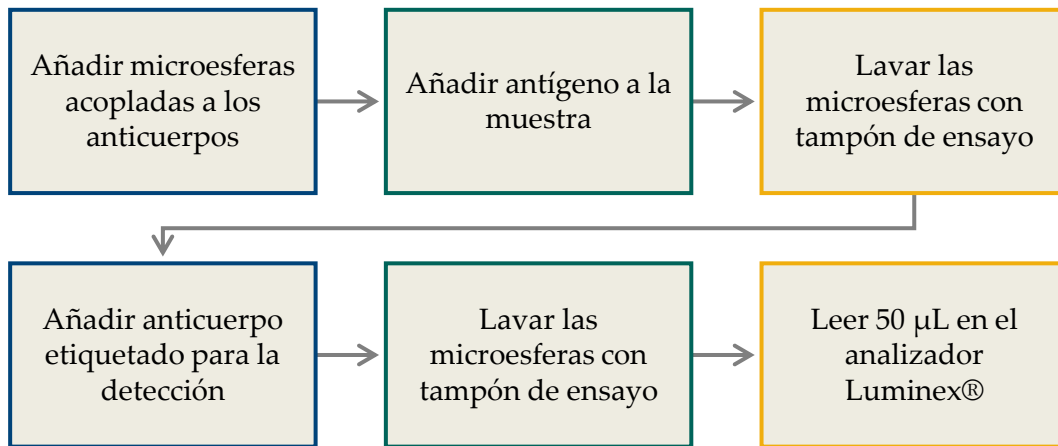


Nota. Adaptado de *xMAP® Cookbook. A collection of methods and protocols for developing multiplex assays with xMAP Technology* (Edición nº 1, p. 9) por Angeloni et al. 2013, Luminex xMAP Technology.

En cuanto al procedimiento llevado a cabo, a continuación, se detalla esquemáticamente el protocolo establecido para el inmunoensayo con formato tipo sándwich de captura (véase Figura 16):

Figura 16.

Representación del protocolo para el ensayo con formato sándwich de captura



Nota. Adaptado de xMAP® Cookbook. A collection of methods and protocols for developing multiplex assays with xMAP Technology (Edición nº 1, p. 13) por Angeloni et al. 2013, Luminex xMAP Technology.

Seguidamente, desarrollamos con más detalles el protocolo empleado en el presente estudio, siguiendo la guía de trabajo propuesta por el fabricante Luminex® xMAP (Angeloni et al., 2013): a) se seleccionaron los grupos de microesferas acopladas a los anticuerpos; b) las microesferas se suspendieron mediante vórtex y sonicación durante 20 segundos aproximadamente; c) se preparó una mezcla de microesferas acopladas con una concentración final de 50 microesferas por cada citoquina en un tampón de ensayo; d) se colocó proporcionalmente la mezcla de las microesferas en las placas; e) se mezclaron los reactivos homogéneamente; f) se cubrió la placa e incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador aproximadamente 800 rpm; g) acto seguido se colocó la placa en el separador magnético y se produjo la separación durante 30-60 segundos; h) se cogió una pipeta multicanal para aspirar cuidadosamente sin alterar las microesferas; i) se retiró la placa del separador magnético y se volvieron a suspender las microesferas en 50 µL en el tapón de ensayo; j) se diluyó el anticuerpo de detección a 4 µg/ml en el tampón de ensayo; k) se añadió también 50 µL del anticuerpo de detección bien diluido; l) se mezclaron las reacciones; m) se cubrieron las placas e incubaron unos 30 minutos a temperatura ambiente en el

agitador a 800 rpm; n) se puso la placa en el separador magnético y se dejó 30-60 minutos para que se produjera la separación; ñ) en la misma placa se procedió a los pasos para el lavado; o) se retiró la placa del separador magnético y se procedió a suspender las microesferas en 50 μL en el tapón de ensayo; p) se diluyó con el indicador SAPE a 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se mezclaron las reacciones; q) se cubrió la placa y se volvió a incubar a temperatura ambiente otros 30 minutos; r) se puso en la placa del separador magnético otros 30-60 segundos; s) se aspiraron los sobrantes y se procedió al lavado; t) se retiró la placa del separador magnético; u) se volvieron a suspender las microesferas en 100 μL ; v) y finalmente, se analizó 50-75 μL en el analizador Luminex (Angeloni et al., 2013).

Para ello, se utilizó el analizador de biología molecular por citometría de flujo Luminex® 100/200™ y el software xPONENT® (véase Figura 17). Y en cuanto a los reactivos, se utilizaron las microesferas MagPlex® de 6,5 micras de diámetro estipulados y adquiridas por el fabricante Luminex®.

Figura 17.

Representación del sistema Luminex® 100/200™



Nota. Sistema de analizador flexible basado en los principios de la citometría de flujo. Recuperado de la web <https://www.luminexcorp.com/luminex-100200/#overview>

5.3. TIPO DE TRATAMIENTO

5.3.1. Tratamiento psicológico

En relación a la intervención psicológica, se utilizó como referencia un manual de tratamiento para el control del pánico y la ansiedad del Dr. David H. Barlow, llamado *Mastery of your anxiety and panic* (Barlow & Craske, 1989). Este es un tratamiento psicológico cognitivo-conductual basado en la evidencia y considerado como método de elección para tratar a los individuos afectados de un TA con crisis de pánico recurrentes (Barlow, 2002b; Barlow et al., 2000).

El protocolo de intervención establecido se implementó a nivel grupal y estuvo estructurado en 12 sesiones de una hora y media de duración aproximada, programadas cada una de ellas una vez por semana (véase Figura 18). En general, en cuanto al procedimiento a seguir en cada sesión del programa, se iniciaba pasando lista a los asistentes, acto seguido, se repasaban las tareas realizadas a lo largo de la semana y se introducía una nueva actividad, ya fuera informativa o práctica; además de ofrecer retroalimentación del psicólogo, así como por parte de los compañeros. Al finalizar cada sesión se entregaban nuevas tareas para realizar en casa (Moreno & Martín, 2011). El objetivo principal del programa se enfocaba en el aprendizaje de nuevas herramientas para el control de la ansiedad a través de técnicas de control físico (reentrenamiento de la respiración y relajación), psicoeducación de la ansiedad, reestructuración cognitiva (modificación de cogniciones) y exposición interoceptiva (identificación de reacciones condicionadas a señales internas físicas).

Figura 18.

Protocolo de actuación para el tratamiento del trastorno de ansiedad y el pánico

<p>Sesión 1</p> <p>Consolidación del grupo y evaluación: información básica de las crisis de ansiedad</p>	<p>Sesión 2</p> <p>Ansiedad, crisis de pánico y depresión: sistema de respuesta de la ansiedad</p>	<p>Sesión 3</p> <p>Descripción de las crisis de ansiedad. Psicoeducación de la fisiología del pánico</p>
<p>Sesión 4</p> <p>Aprendizaje y práctica de la respiración diafragmática</p>	<p>Sesión 5</p> <p>Aprendizaje y práctica de la relajación muscular progresiva</p>	<p>Sesión 6</p> <p>Control de la respiración e introducción en autoafirmaciones</p>
<p>Sesión 7</p> <p>Control de la respiración y reestructuración cognitiva</p>	<p>Sesión 8</p> <p>Introducción a la exposición interoceptiva</p>	<p>Sesión 9</p> <p>Práctica de la exposición interoceptiva en casa</p>
<p>Sesión 10</p> <p>Práctica de la exposición interoceptiva en la vida real</p>	<p>Sesión 11</p> <p>Práctica de la exposición interoceptiva en la vida real</p>	<p>Sesión 12</p> <p>Valoración de los logros y mantenimiento</p>

A continuación, se desarrolla detalladamente el protocolo que se estableció en cada sesión (Barlow & Craske, 1989; Craske & Lewin, 2007; Moreno & Martín, 2011):

- **Sesión 1.** La *primera sesión* del tratamiento se iniciaba con la presentación del psicólogo especialista en Psicología Clínica y la enfermera que colaboraba en la organización de los grupos y de apoyo en las sesiones. Se pasaba lista a los miembros que habían asistido y se proporcionaban las recomendaciones y normas a seguir que resultaban fundamentales

para la consolidación, la cohesión de grupo y el buen funcionamiento del programa, tales como: la puntualidad, la confidencialidad y la continuidad de la asistencia. Se explicaba la estructura que iba a seguir la terapia, el número de sesiones y la duración de la intervención; insistiendo en la importancia de los autorregistros como tareas para practicar en casa entre las sesiones. Tras esto, se realizaban las presentaciones individuales entre los miembros del grupo donde se les preguntaba por el tipo de tratamiento psicofarmacológico, y para que expusieran las primeras crisis de ansiedad experimentadas; con el fin de ir identificando el problema, dándoles voz a todos los pacientes el primer día. Para finalizar, se describía brevemente el modelo cognitivo de pánico, enseñando a identificar tanto las condiciones como los antecedentes por los cuales se suelen producir las crisis de ansiedad. Se les entregaba una hoja de autorregistro (“Registro diario de las emociones”) para contabilizar los niveles de ansiedad, la depresión y la preocupación, así como, para registrar el número de crisis de ansiedad (“Registro de ataques de pánico”) que pudieran sufrir a lo largo de la semana.

- **Sesión 2.** En la *segunda sesión*, el psicólogo comenzaba revisando a cada participante las hojas de autorregistros entregados la semana anterior. Se preguntaba sobre el día que había experimentado mayor ansiedad; hablando de los síntomas y acerca de los acontecimientos ocurridos para analizar el tipo de patrón de ansiedad, estado de ánimo y los pensamientos anticipatorios que habían experimentado ante la posibilidad de sufrir una nueva crisis de ansiedad. Seguidamente, se presentaba, con ayuda de una pizarra, el modelo de los tres sistemas de respuesta (cognitivo, fisiológico y conductual) a través de los propios ejemplos que iban exponiendo los pacientes; estableciendo con claridad las diferencias entre las respuestas típicas de la ansiedad y las de pánico. Es decir, se preguntaba por los *síntomas* (taquicardia, ahogo, presión en el pecho, etc.), los *pensamientos* (“me estoy volviendo loco”, “me voy a morir”, etc.) y las *acciones* (“me voy a urgencias”, “me tomo un Orfidal”, “me fumo un cigarro”, etc.) que solían llevar a cabo cuando estaban

ansiosos o cuando vivían una crisis de ansiedad. Explorando los factores estresantes que acontecieron durante el primer ataque de pánico, y especificando la activación fisiológica y los esquemas de pensamiento asociados a los acontecimientos vividos. La sesión se terminaba con la entrega de un autorregistro de los componentes de la ansiedad y el pánico, una hoja explicativa con una serie de puntos clave para entender las diferencias entre la ansiedad y el pánico, y el registro diario de las emociones y de las crisis de pánico de la sesión anterior.

- **Sesión 3.** El objetivo principal de la *tercera sesión* era contemplar todos los aspectos fundamentales relativos a la fisiología de la ansiedad y el condicionamiento interoceptivo. Se comenzaba repasando los registros semanales anteriores y resaltando aquellos patrones de ansiedad con mayores puntuaciones. Se entregaba un documento informativo y se iniciaba explicando los procesos fisiológicos implicados en la ansiedad y el pánico. Los principales conceptos que se abordaban eran con relación a la fisiología del miedo y la ansiedad, así como, los posibles mecanismos de respuesta desde el punto de vista evolutivo para la supervivencia del ser humano. Adicionalmente, se explicaba cómo podían surgir las primeras crisis de ansiedad a través del “Modelo de vulnerabilidad de estrés para las falsas alarmas”, poniendo de manifiesto el proceso por el cual el paciente puede llegar a condicionar interoceptivamente algunas sensaciones físicas propias de la ansiedad. Como tarea para casa, se insistía en que pusieran atención a los tipos de pensamientos que surgieran a lo largo de la semana, relacionándolos con la anticipación propia del pánico y la ansiedad. Y se continuaba registrando el diario de las emociones y las crisis de pánico.
- **Sesión 4.** Durante la *cuarta sesión* se iniciaba a los pacientes en la técnica de autocontrol de la respiración diafragmática, o también conocida como respiración antipánico. La sesión comenzaba repasando los registros anteriores y se procedía a explicar el concepto de hiperventilación y en qué se basan sus efectos, poniendo énfasis en la similitud que tiene con los síntomas de ansiedad. Además, se practicaba un ejercicio voluntario pidiendo a los pacientes que hiperventilaran respirando rápida y

profundamente con el fin de provocar síntomas físicos desagradables análogos a las sensaciones que se experimentan cuando tienen una crisis de ansiedad. Tras la práctica, se introdujo la técnica de respiración diafragmática, modelando los patrones de respiración y proporcionando retroalimentación hasta conseguir una respiración cada vez más lenta y obtener resultados. Al finalizar la sesión, se proporcionaba una hoja de autorregistro (“Registro de reeducación de la respiración”) para ejercitar la respiración diafragmática un mínimo de diez minutos dos veces al día, con el objetivo de que los pacientes aprendan a controlar la respiración conscientemente y, a la larga, incorporarlo como patrón habitual de respiración. Asimismo, se continuaba con el diario de las emociones y de las crisis de pánico.

- **Sesión 5.** La *quinta sesión* estaba destinada a conseguir el control de la respiración y a iniciarlos en la práctica de la relajación muscular progresiva. Se repasaban registros y se enseñaba la diferencia entre la tensión y distensión de los diferentes grupos musculares, centrando la atención en las sensaciones musculares para distinguir el estado de tensión y relajación. En primer lugar, se procedía con la relajación completa sobre los 16 grupos musculares más relevantes del cuerpo; pidiéndoles que mantuvieran la atención centrada en la experiencia muscular y en las sensaciones experimentadas. Tras finalizar la práctica, se continuaba guiando a los pacientes a que disfrutaran del estado en el que se encontraban. Además de evaluar la experiencia y valorar el grado de relajación. La tarea nueva que se recomendaba para casa era una hoja de registro (“Registro de la relajación”) para la práctica de la relajación muscular, pero esta vez reduciéndola a siete grupos musculares para su ejercicio en casa, dos veces al día durante la siguiente semana. Se continuaba registrando la respiración diafragmática, el diario de las emociones y las crisis de pánico.
- **Sesión 6.** Los objetivos de la *sexta sesión* consistieron en pedirle a los pacientes que continuaran con la práctica de la respiración diafragmática, pero esta vez, implementándolo en los diferentes escenarios cotidianos. Aparte de introducirlos en la reestructuración

cognitiva; abordando los pensamientos o afirmaciones automáticos y las distorsiones cognitivas más frecuentes de los TP. Se repasaban los registros de la sesión anterior y se explicaban los conceptos básicos del modelo cognitivo, y se ayudaba a los pacientes a identificar y a registrar los errores de pensamiento más comunes; comenzando por la *sobreestimación*. Acto seguido, a través del método *socrático*, se les enseñaba a confrontar o a cuestionar las razones por las que se mantienen los errores de sobreestimación, así como, las probabilidades que existen de darse; analizando a su vez las consecuencias de los mismos. Asimismo, se ayudaba en la reestructuración de los pensamientos asociados a las crisis de ansiedad que recordaran con mayor intensidad y malestar. Al finalizar, se hacía entrega de una hoja informativa (“Modificando las autoafirmaciones”) con ejemplos de los errores más comunes de sobreestimación y las pruebas, a favor o en contra, con las que proponer un análisis basado en la evidencia. Se entregaba una hoja de registro para anotar las autoafirmaciones y comprobar las predicciones. Y se continuaba registrando el control de la respiración, relajación muscular, el diario de las emociones y las crisis de pánico.

- **Sesión 7.** Igualmente, durante la *séptima sesión*, se iniciaba repasando los registros de la semana anterior, analizando los logros alcanzados en la reeducación de la respiración y en el entrenamiento de la relajación, así como también, haciendo un repaso de los patrones de pensamiento de sobreestimación que dieron lugar a lo largo de la semana. Acto seguido se procedía con la introducción del segundo error de pensamiento, es decir, el de *catastrofismo*. Haciendo un repaso de los conceptos básicos de la reestructuración cognitiva y cómo surge este tipo de error. Las tareas que se mandaban para casa, consistían en continuar practicando los ejercicios de respiración y relajación en situaciones donde se experimentaran síntomas de ansiedad. Además de seguir registrando el diario de las emociones y de las crisis de pánico, y atender a los pensamientos irracionales aprendidos (sobreestimación y catastrofismo), utilizando autoafirmaciones que evidenciaban las predicciones de los pensamientos y anotándolos en las hojas de registro.

- **Sesión 8.** El objetivo principal de la *octava sesión* consistió en introducir la exposición interoceptiva. Como en el resto de las sesiones, se comenzaba repasando los registros anteriores, resaltando aquellos datos de interés. Primeramente, insistiendo en la continuación del control de la respiración y la relajación en los contextos donde experimentaban sensaciones de ansiedad desagradables. Y, en segundo lugar, seguir con el aprendizaje de la confrontación de los pensamientos irracionales para la reestructuración cognitiva, con el fin de obtener pruebas objetivas de la probabilidad que existe de que las predicciones sean ciertas. En esta sesión, tras el dominio de los ejercicios anteriores, se procedía a comprobar las reacciones físicas propias del pánico de forma gradual, utilizando las estrategias aprendidas con el propósito de reducir y/o eliminar el miedo a las sensaciones somáticas en un entorno controlado. Para ello, los pacientes tenían que practicar una serie de ejercicios para inducir e identificar las sensaciones temidas, evaluando en un registro (“Registro de ejercicios de exposición”) la intensidad experimentada en cada práctica. Tras la valoración, se establecía una jerarquía de exposición ordenada de menor a mayor miedo experimentado, con un punto de corte de tres puntos como mínimo. Se alentaba a los pacientes a que repitieran el mismo ejercicio en casa las veces que fueran necesarias, hasta lograr un nivel de ansiedad/miedo no superior a dos puntos, antes de pasar de nivel. Repitiendo el mismo procedimiento para cada uno de los niveles dispuestos en la jerarquía, hasta lograr alcanzar todos los ítems y dejar de experimentar miedo al sentir las sensaciones físicas; utilizando las técnicas de respiración y/o relajación en los momentos de ansiedad o pánico. En esta ocasión, la tarea para casa consistía en practicar diariamente los ejercicios realizados en la sesión, registrando en la hoja cada ejercicio de exposición llevado a cabo. Además de continuar anotando los registros de las emociones, crisis de pánico, la evaluación de las autoafirmaciones y revisando las estrategias de control físico.
- **Sesión 9.** La *novena sesión* iniciaba con un breve repaso de los registros de las emociones, crisis de pánico y las predicciones de los pensamientos

irracionales, resaltando aquellos aspectos de interés de la reestructuración cognitiva. Y se ponía especial atención a los registros de la práctica diaria de la exposición interoceptiva para analizar el progreso de cada uno de los pacientes y detectar posibles evitaciones. Ofreciendo retroalimentación ante interpretaciones erróneas de las sensaciones físicas. De nuevo, las tareas para casa, consistían en continuar con la práctica de la exposición interoceptiva avanzando en los niveles de la jerarquía e identificando los ejercicios de evitación; poniendo en práctica las estrategias aprendidas como la relajación, respiración y afirmaciones, y preguntas en los momentos con mayor ansiedad y pánico. Asimismo, tenían que seguir practicando las estrategias aprendidas, registrando las autoafirmaciones y predicciones.

- **Sesión 10.** La *décima sesión* estaba dedicada a la implementación de la exposición interoceptiva a las actividades de la vida cotidiana. Se comenzaba repasando los registros de la semana anterior, comprobando la hoja de registro del diario de las emociones, las crisis de ansiedad y los errores de pensamientos más sobresalientes; ofreciendo retroalimentación por parte del terapeuta. Seguidamente, se ampliaba la exposición interoceptiva hacia aquellas situaciones de la vida real que se hubieran evitado o afrontado con un excesivo miedo, como consecuencia de las sensaciones corporales asociadas. A través de ejemplos típicos, cada paciente construía una jerarquía con escenarios ordenados en función del grado de malestar, de acuerdo a su propia experiencia. Con ayuda del terapeuta se enseñaba a identificar los errores de pensamiento asociados y a que ejercitaran la reestructuración cognitiva antes de enfrentarse a las situaciones temidas. Al finalizar la sesión, los pacientes debían tener planificadas las actividades que tenían que ir afrontando. La tarea para casa, consistía en llevar a cabo los escenarios de la jerarquía tantas veces como fueran necesarias hasta reducir los niveles de miedo y ansiedad, haciendo uso de la hoja de registro de los ejercicios de exposición.
- **Sesión 11.** La *onceava sesión* estaba destinada a repasar las prácticas de exposición interoceptiva llevadas en las actividades cotidianas,

comprobando los patrones de miedo experimentados y reforzando la necesidad de continuar trabajando en aquellos casos en que los niveles de ansiedad continuaban siendo intensos. La sesión se completaba con una relajación rápida. Las tareas para casa consistían en seguir con la práctica de la exposición a situaciones temidas de la vida real hasta lograr disminuir los niveles de ansiedad, así como del resto de estrategias aprendidas incorporarlas en los patrones habituales de los pacientes.

- *Sesión 12.* Finalmente, la *doceava sesión* se enfocaba en realizar una valoración personal de los cambios experimentados desde el inicio del tratamiento; pidiendo que expusieran aspectos a mejorar del programa. Además, se hacía un repaso rápido de cómo gestionar las posibles reacciones futuras mostrando las estrategias aprendidas con el fin de conseguir una respuesta adaptativa.

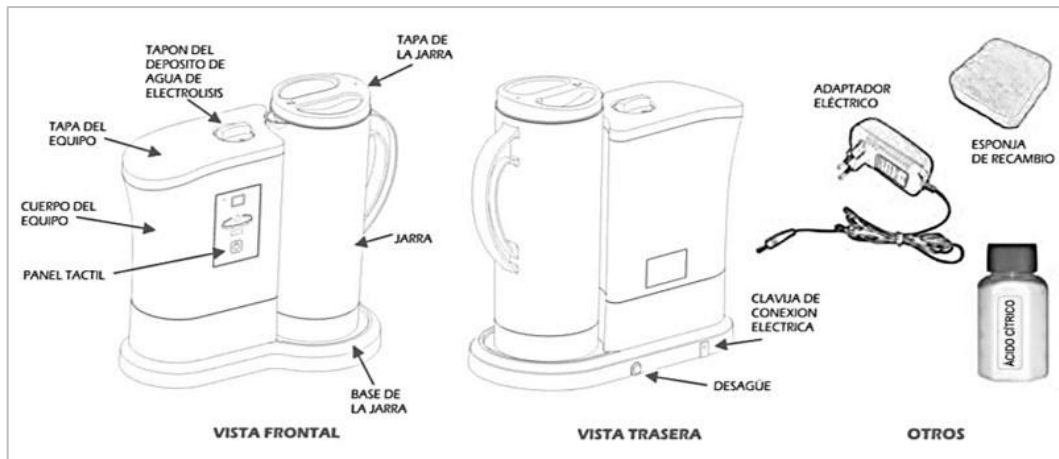
5.3.2. Agua Hidrogenada

Asimismo, para el presente estudio se utilizó el generador de AH modelo Jarra Hydrogen® de la gama Osmostar (Osmostar Soriano, Elche, ALC, Spain), con certificado de concesión de patente con número 2567942. Se trata de una marca registrada con garantía de homologación y que cumple con los parámetros indicados por la norma UNE149101, basado en el Real Decreto 140/2003 aprobado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y la Directiva 98/83 CE.

La Jarra Hydrogen® está fabricada con resina de copoliéster (libre de Bisferol A) y presenta unas medidas totales de 32,40 x 16,00 x 30,60 cm. Ésta alberga una capacidad máxima de 1,80 litros y utiliza un adaptador de corriente DC 24V-1A. El material de los electrodos y pins de contacto está hecho de titanio revestido de platino. Presenta una concentración de hidrógeno disuelto entre un mínimo de 0,8 ppm y un máximo de 1,2 ppm y un potencial de oxidación-reducción [*oxidation-reduction potential* (ORP)] mínimo de -400 mV y máximo de -550 mV (véase Figura 19).

Figura 19.

Representación de los componentes del generador de agua hidrogenada Hydrogen®

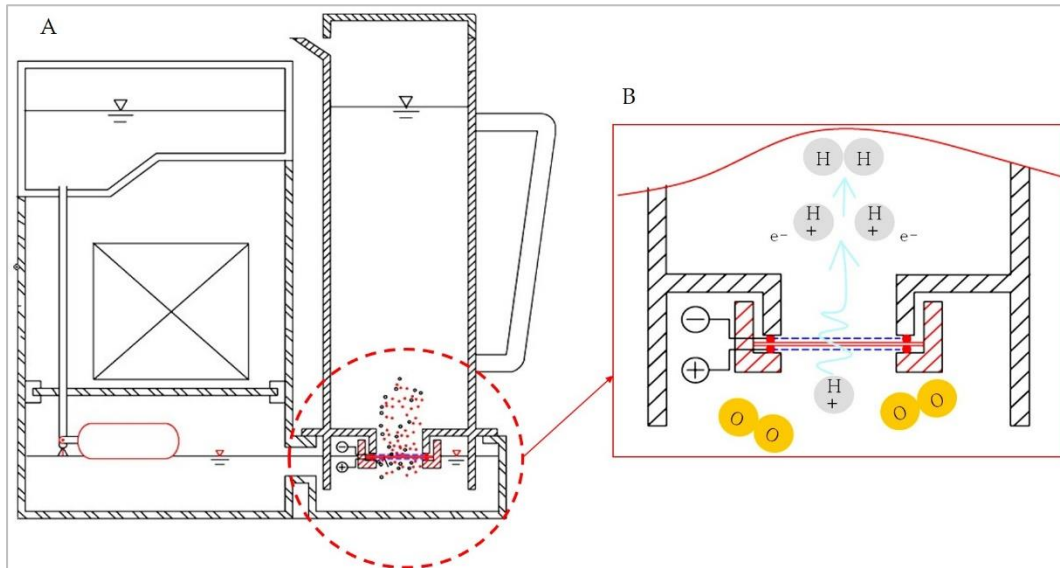


Nota. Recuperado del manual de instrucciones de la web <https://www.hydrogen.com.es/es/>

En cuanto a su funcionamiento, el generador de AH Hydrogen® utiliza el método de *electrolisis* para descomponer el agua (H_2O) mediante corriente eléctrica, obteniendo oxígeno e hidrógeno. Tal y como observamos en la imagen A de la Figura 20, en la parte inferior de la cubeta es donde se produce la separación de los átomos por medio de la acción de dos electrodos; un polo positivo que está en contacto con el agua de la cubeta inferior y un polo negativo que está en contacto con el agua de la jarra. Los dos electrodos quedan separados por una membrana [*proton-exchange membrane* (PEM)] que permite el paso a la jarra de “hidrógeno activo”.

Figura 20.

Representación del funcionamiento y sección del generador de agua hidrogenada Hydrogen®



Nota. (A) esquema del equipo completo; (B) base de la jarra y cubeta inferior. Recuperado del manual de instrucciones de la web <https://www.hydrogen.com.es/es/>

El HRW se administró por vía oral con una concentración de hidrógeno diluido en el agua de 1.2 ppm y un ORP de -550 mV. Se trata de una vía de administración totalmente segura y conveniente (Iketani & Ohsawa, 2017; Xiao et al., 2018). Se usó agua de mineralización débil (menos de 100 mg/litro de residuo seco) tanto en el depósito de electrólisis como en la jarra. El personal técnico de la empresa suministró a cada participante en su correspondiente domicilio, el generador de agua hidrogenada Hydrogen® para la instalación y la puesta en marcha del aparato; instruyendo debidamente acerca del funcionamiento y mantenimiento del mismo. Además, se surtieron botellas de aluminio como recipientes para transportar el HRW, dado que mantiene sus propiedades hasta 8h (Y. Yang et al., 2018). Se pidió a los participantes que bebieran un total de 1,50 litros de AH al día distribuidos en tomas de 250 ml (en ayunas, a media mañana, antes

de la comida, a media tarde, antes de la cena y antes de acostarse). Para más información sobre el modelo utilizado del generador de agua hidrogenada, se puede consultar la Figura 41 del Anexo II.

Con respecto a las máquinas utilizadas como *placebo*, se diseñó un prototipo con características y anagramas visuales similares a los originales, que dispensaban agua normal.

5.4. PROCEDIMIENTO

Los participantes que conformaron la muestra clínica fueron derivados a una lista de espera exclusivamente por psicólogos clínicos y psiquiatras de cada CSM, respectivamente. Se remitían a los pacientes si cumplían con los criterios diagnósticos de TA. Cada lista de espera y el inicio de cada grupo, era gestionado por las enfermeras de los CSM que colaboraban de coterapeutas. El tratamiento grupal para el control de la ansiedad se impartió por el mismo psicólogo clínico, con más de 30 años de experiencia y especializado en TA. Se contó con un total de cinco grupos, tres pertenecían al CSM de Mula y dos al CSM de Caravaca (véase Tabla 5). Cada grupo de tratamiento psicológico recibía una sesión por semana: los miércoles en el CSM de Caravaca y los viernes en el CSM de Mula, con una duración de una hora y media, y a lo largo de tres meses consecutivos. De este modo, la recogida de datos se inició el 14 de septiembre de 2018 y finalizó el 17 de julio de 2019.

Tabla 5.

Distribución por grupos de participantes

CSM/GRUPO	Fecha de inicio	Fecha de fin	N.º de sujetos
Grupo 1: CSM Mula	14/09/2018	21/12/2018	9
Grupo 2: CSM Caravaca	25/10/2019	06/02/2019	7
Grupo 3: CSM Mula	28/01/2019	10/04/2019	10
Grupo 4: CSM Caravaca	14/02/2019	22/05/2019	10
Grupo 5: CSM Mula	06/05/2019	19/07/2019	5

Nota. (CSM) Centro de Salud Mental.

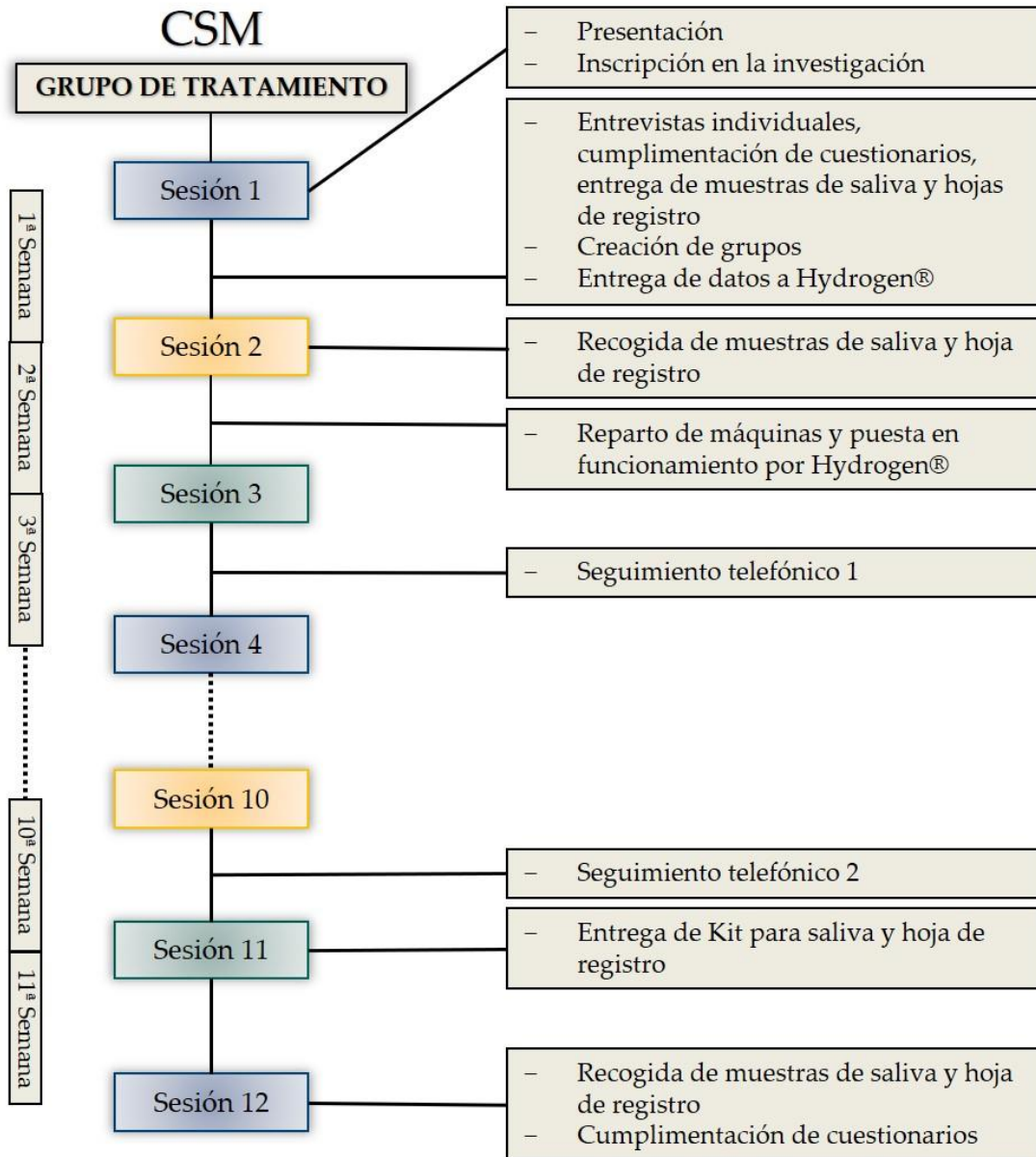
En la Figura 21 se expone el protocolo de actuación del proceso de ejecución del estudio, que se describe a continuación. Cuando comenzaba un grupo (“sesión 1”), se exponía la presentación de la investigación y la propuesta para la participación, así como, una breve descripción de los objetivos y contenidos de la terapia grupal, y de las normas a seguir. Aquellos que accedían a participar, se inscribieron en un listado con el día y la hora para ser entrevistados individualmente. Cada entrevista se gestionaba en el CSM de pertenencia, y todas

las entrevistas se completaban a lo largo de la semana previa a la siguiente sesión grupal.

En cuanto a la *entrevista individual*, previamente se diseñó un protocolo de actuación de una hora de duración aproximadamente. A continuación, se explicaba el proceso que se seguía con cada paciente entrevistado. En primer lugar, se hacía la entrega de un documento informativo con aspectos relativos a la investigación, así como, del consentimiento informado. Seguidamente, el entrevistador realizaba la entrevista psicológica recabando toda la información y entregaba la batería de cuestionarios estandarizados para su cumplimentación. Tras finalizar, se valoraba el perfil de cada participante siguiendo los criterios de inclusión y, aquellos que lo cumplían, continuaban con la entrevista, explicando debidamente cómo tenían que beber el HRW; a lo que se les entregaba un documento explicativo con las pautas a seguir y se indicaba que el servicio técnico de la empresa haría la entrega a domicilio del generador de AH. Además, se les comunicaba que debían abstenerse de hacer comentarios al respecto durante las sesiones grupales, para no influenciar a los compañeros y poder confundir los resultados de la investigación. Al finalizar, se facilitaba un kit para recoger las muestras de saliva, junto con una hoja de registro que debían completar y entregar el día de la “sesión 2”. Tras finalizar todas las entrevistas individuales, se procedía a la asignación aleatoria de los sujetos a cada uno de los tratamientos, teniendo como resultado un grupo de control (tratamiento psicológico y placebo) y un grupo experimental (tratamiento psicológico y AH). De este modo, se entregaba a la empresa Osmostar Soriano, S. L. la información relativa de los grupos y las direcciones postales de los participantes. La empresa, por su parte, distribuía las máquinas a cada paciente antes de la “sesión 3” y les asesoraba nuevamente de cómo tenían que hacer uso de la máquina y la forma de beber el AH. En el momento de recibirla, los pacientes ya comenzaban con el consumo de un litro y medio de agua todos los días, durante el tratamiento psicológico.

Figura 21.

Protocolo de actuación del proceso de ejecución del estudio



Nota. (CSM) Centro de Salud Mental. Este protocolo se establecía cuando se iniciaba un nuevo grupo de tratamiento psicológico.

Asimismo, durante el proceso de la ingesta de agua, se practicaba un seguimiento telefónico a cada participante, que constaba de dos llamadas, con el fin de verificar si el procedimiento indicado estaba siendo el adecuado o si, por el contrario, existía algún tipo de problema. Todo esto con el fin de poder subsanarlo en el menor tiempo posible. Ya en la “sesión 11” se entregaba de nuevo otro kit de recogida de saliva, y una nueva hoja de registro. Y, por último, al final de la “sesión 12”, se recogían las muestras de saliva traídas desde casa y se cumplimentaban de nuevo todos los cuestionarios estandarizados. Esta vez, grupalmente. Dando por finalizado el grupo de tratamiento. Este protocolo de actuación se repetía cada vez que se iniciaba un nuevo grupo para el control de la ansiedad.

Finalmente, para confirmar el diagnóstico principal y secundario, así como otras posibles comorbilidades, se contó con la información de las historias clínicas (siempre bajo supervisión del personal autorizado y del consentimiento informado de cada participante). Para más información de los documentos informativos entregados a los pacientes acerca de los registros para la recogida de muestras de saliva y pautas a seguir del HRW, se puede consultar las Figuras 42 y 43 del Anexo III.

5.4.1. Criterios de inclusión y exclusión

Seguidamente se detallan los criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron para la selección de la muestra clínica:

En primer lugar y atendiendo a los *criterios de inclusión*: a) se incluían a participantes con un rango de edad comprendido entre los 18 y 65 años; b) como diagnóstico principal debían cumplir con los criterios diagnósticos establecidos por la CIE-10 para un TP (F41.0); c) tenían que presentar una puntuación mínima de los niveles de ansiedad según los baremos establecidos por el STAI en una muestra clínica de adultos (ver subapartado “Cuestionarios Estandarizados”); d) se precisaba que tuvieran el hábito de beber un mínimo de litro y medio de agua diariamente; e) la obligatoriedad de asistir a un mínimo de ocho sesiones de terapia y de forma regular, con el fin de garantizar la eficacia del tratamiento psicológico; f) y, por último, a los candidatos que tenían jornadas laborales en horario nocturno,

se les establecía un periodo mínimo de quince días para normalizar los ritmos circadianos, previo a cada recogida de muestra de saliva.

En cuanto a los *criterios de exclusión*, fueron los siguientes: a) presentar comorbilidad con otros trastornos mentales, tales como, esquizofrenia, trastornos de personalidad, trastorno bipolar, abuso de sustancias, trastorno hipocondriaco, trastorno obsesivo-compulsivo, etc.; b) consumir glucocorticoides y otros fármacos que interfirieran en el funcionamiento normal del sistema endocrino e inmune; c) tener jornadas laborales por turnos o en horario nocturno de forma permanente; d) estar embarazada o haber pasado enfermedades físicas graves como cáncer, enfermedades víricas o cualquier tipo de operación o patología del aparato digestivo; e) presentar alteraciones cognitivas para la cumplimentación de los cuestionarios y seguimiento de las sesiones grupales; f) presentar enfermedades orales, inflamaciones o lesiones que pudieran ocasionar sangrado; g) y, finalmente, estar participando en otro estudio médico o psicológico.

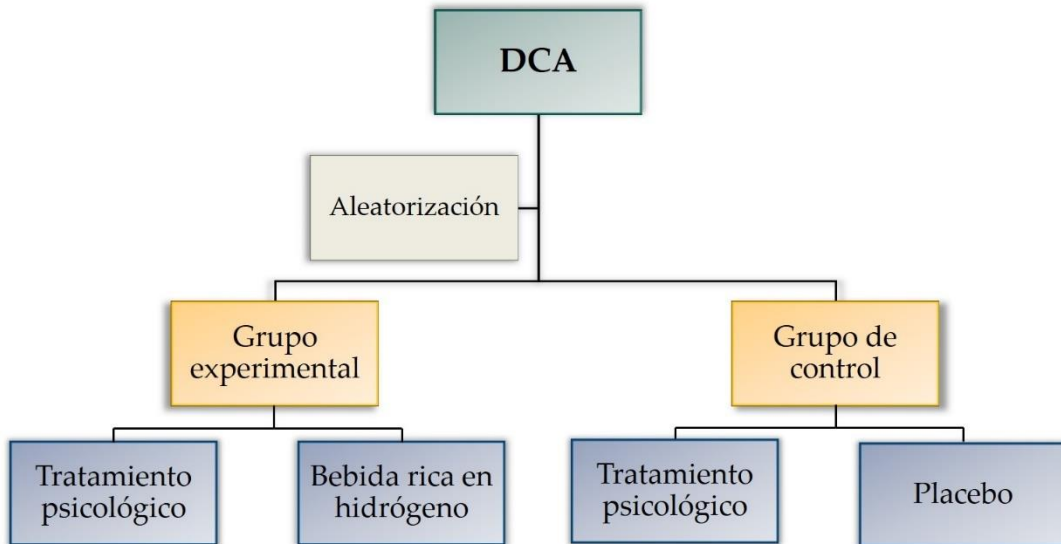
5.5. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Siguiendo el sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología propuesto por los investigadores Ato, López-García y Benavente (2013). A continuación, se clasifica el estudio atendiendo a los *objetivos principales* expuestos en el apartado de Hipótesis y Objetivos (Ato et al., 2013):

- **Estudio I.** En el primer objetivo se estableció una *estrategia descriptiva* para analizar las características clínicas relevantes de los pacientes que acuden a Salud Mental con un TP.
- **Estudio II.** Para dar respuesta al segundo objetivo planteado, se propuso una *estrategia asociativa* con la finalidad de explorar las relaciones funcionales que existen entre las variables. En este caso, se adoptó un *estudio comparativo* con el propósito de buscar relaciones entre las variables para examinar diferencias entre grupos.
- **Estudio III.** Según el tercer objetivo, se formuló un *estudio experimental* inter-sujetos con dos grupos derivados de una *estrategia manipulativa*. La estructura seleccionada fue un *diseño completamente aleatorizado* (Lasa & Iraeta, 2002) con medidas pre y postratamiento (véase Figura 22).

Figura 22.

Representación de la estructura del diseño de investigación



Nota. DCA (Diseño completamente aleatorio).

5.6. ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizó con el software estadístico JASP para Windows en su versión 0.9.0.1.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis de fiabilidad a través del coeficiente de consistencia interna *Alpha de Cronbach*, en cada uno de los cuestionarios de medida estandarizados utilizados. Igualmente, para estudiar y presentar los datos descriptivos, se determinó un análisis descriptivo de las variables estudiadas en la investigación. Ofreciendo los resultados en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Así como los estadísticos descriptivos de media, desviación típica, valores mínimos y máximos y asimetría para las variables continuas en cada una de las escalas clínicas utilizadas.

En segundo lugar, se realizó la prueba del coeficiente de *Correlación de Pearson* como índice estadístico para medir la relación lineal entre dos variables cuantitativas. Esta prueba se dispuso para establecer las relaciones entre las variables clínicas y biológicas.

En tercer lugar, se estableció el *Análisis de Varianza de un Factor (Analysis of Variance [ANOVA])* para las comparaciones entre grupos. Asimismo, para evaluar la igualdad de varianza se propuso la prueba paramétrica de *Levene*. En caso contrario, y como alternativa, se utilizó la prueba robusta de igualdad de varianza *Brown-Forsythe*. También, se comprobó la distribución normal de la población a través del estadístico *Kolmogorov-Smirnov*. Igualmente, se estimó el tamaño del efecto por medio del coeficiente *Eta cuadrado* (η^2). El ANOVA estudia el efecto de una o varias variables independientes, (llamadas factores) sobre la media de una variable continua (variable dependiente) con el fin de comparar las medias de los grupos.

En cuarto lugar, se realizó el coeficiente de *Correlación de Spearman* para llevar a cabo el análisis de relación entre las variables ordinales “tipo de alimentación” recogidos en la *sexta sección* de la entrevista psicológica. Las opciones de respuesta se ordenan en función de la frecuencia de ciertos tipos de alimentos que los pacientes consumían.

En quinto lugar, se ejecutó la prueba *t* de *Student* para muestras independientes, con el fin de determinar diferencias entre los valores de las variables clínicas y biológicas (variables continuas), y la variable sexo (variable nominal dicotómica) antes de la intervención. Calculando el tamaño del efecto con el estadístico *d* de *Cohen* y la prueba de igualdad de varianzas entre muestras independientes con la prueba *Levene*.

Y, finalmente, se realizó un ANOVA de dos factores (sexo y tratamiento) de medidas repetidas para comprobar los cambios y los resultados en las variables clínicas, a través del tiempo (pretest y postest). Analizando el tamaño del efecto con el coeficiente *Eta cuadrado* (η^2). Previamente, se comprobó el cumplimiento de los supuestos de normalidad y esfericidad asumida de las varianzas. Asimismo, para obtener los resultados de las variables biológicas (AUCG y citoquinas proinflamatorias), se hizo un *Análisis de la Covarianza* (*Analysis of Covariance* [ANCOVA]) para eliminar la influencia de la covariable “tabaco” medida cuantitativamente por el número de cigarrillos que fumaban los pacientes. Los resultados descriptivos y diferencias de medias de la prueba, efectos inter-sujetos e intra-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento, se expresaron con medias (\pm) y desviación típica. Ahora bien, es importante resaltar que se eligió este tipo de análisis estadístico dado que, a nuestro entender, no hay pruebas no paramétricas para este tipo de diseño.

No se propuso tratamiento para los valores perdidos, ya que no hubo ninguno. Y en todos los análisis se consideró estadísticamente un nivel de significancia de $p < 0,05$.

5.7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La presente investigación fue sometida a evaluación por el Comité de Ética de la Universidad Católica San Antonio – UCAM, con el código CE041807, y con el consiguiente dictamen “favorable”. Para ello, la investigación contó con el consentimiento informado de cada uno de los participantes, donde se les informó del estudio, del procedimiento a seguir y del uso de los datos personales recabados, como de sus historias médicas, según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; así como la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Asimismo, se les informó de la voluntariedad del estudio, y de que en cualquier momento podían abandonar el programa sin que supusiera ningún perjuicio. Igualmente, se contó con la autorización del Coordinador de las áreas de Salud Mental I Murcia Oeste y IV Noroeste (centros de Mula y Caravaca), para la realización del proyecto.

De otro lado, el ensayo clínico se inscribió en el registro ISRCTN con número de referencia ISRCTN95058526, obteniendo el siguiente identificador digital: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN95058526>

VI – RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. ESTUDIO I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA CLÍNICAS DESDE LA PERSPECTIVA DEL EJE MICROBIOMA-INTestino-CEREBRO

En este apartado se desarrolla el Estudio I para dar respuesta a la Hipótesis 1: *Los pacientes con un TP tienen un perfil clínico con características afines a un MGBA desregulado*. El objetivo es analizar descriptivamente las características que presentan los pacientes que acuden a salud mental con un TP, con el fin de identificar el perfil clínico de la muestra desde la perspectiva del MGBA.

6.1.1. Descripción general de la muestra en relación a las variables de la infancia

En base a las variables recogidas sobre la infancia, se contabilizan los datos de los pacientes que recordaban la información con certeza. En cuanto al *nacimiento*, el 92,70% afirmó haber nacido por parto natural ($n = 38$), frente al 4,90% nacidos por cesárea ($n = 2$) y el 2,40% no recordó la información ($n = 1$). La mayoría de los participantes ($n = 38$; 92,70%) nacieron con una *edad gestacional* a término (de 37 a 42 semanas de gestación), en contraposición, tan solo el 4,90% ($n = 2$) tuvo una edad gestacional prematura (menos de 37 semanas de gestación) y el 2,40% no lo recordaba ($n = 1$). El 92,70% nació con un *peso* normal de más de 2500 gr ($n = 38$); el 4,90% con un peso pequeño de menos de 1500 gr ($n = 2$); y el 2,40% con un peso de menos de 1000 grs ($n = 1$). En cuanto al tipo de *alimentación* que recibió la muestra, el 68,30% tomó lactancia materna o natural ($n = 28$), el 29,30% fue con alimentación artificial o no natural ($n = 12$) y el 2,40% no recordó la información ($n = 1$).

Asimismo, el 87,80% de los pacientes indican que sus madres no habían sufrido ningún tipo de *infección* en el embarazo ($n = 36$), mientras que el 12,20% ($n = 5$) no lo recordaba. El 17,10% informó haber tenido una *infección* grave durante

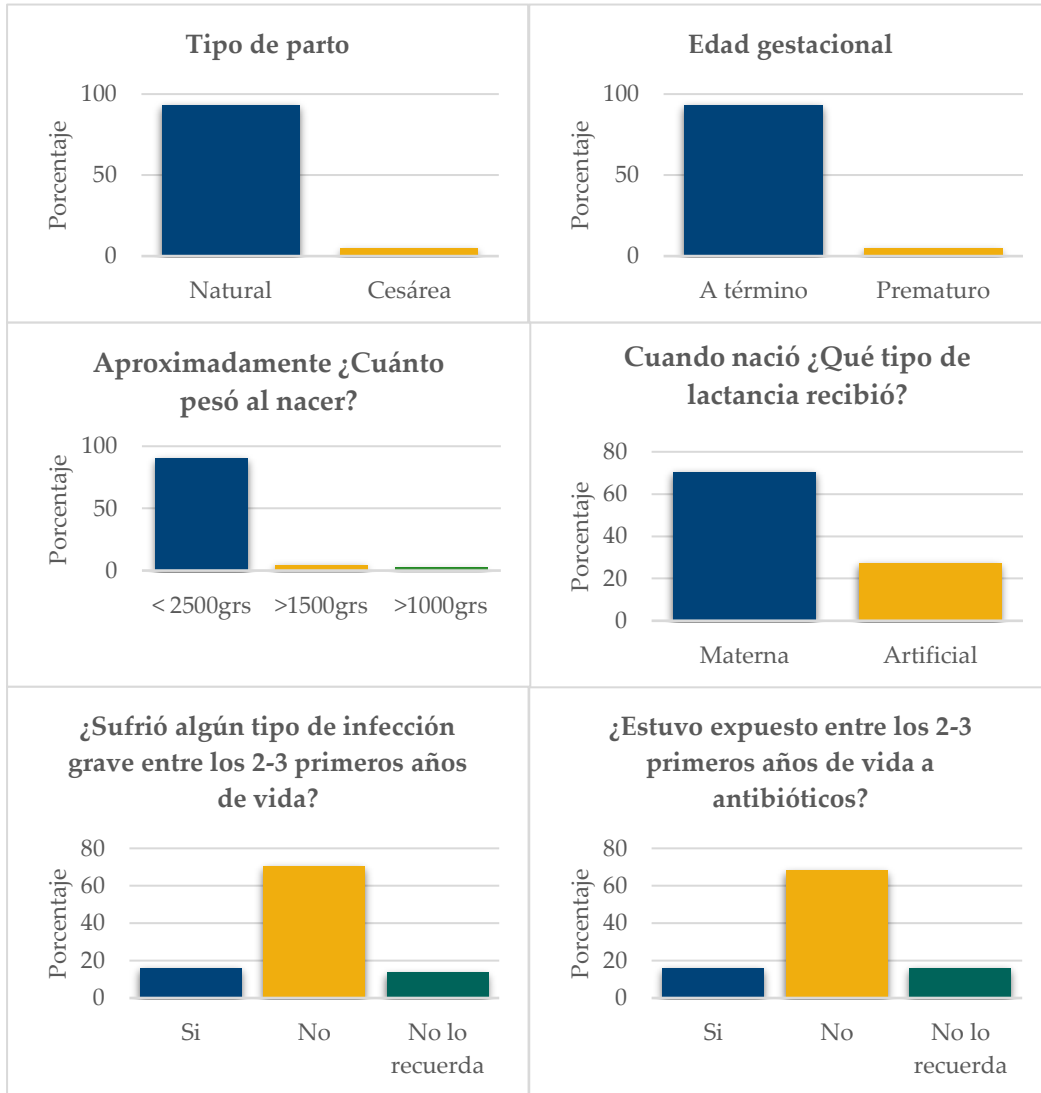
los dos o tres primeros años de vida ($n = 7$), frente al 70,70% que aseguró no haber sufrido ninguna infección ($n = 29$) y el 12,20% no lo recordó ($n = 5$). Referente al consumo de *antibióticos*, el 17,10% señaló haber consumido durante los dos o tres primeros años de vida ($n = 7$), el 68,30% nunca hicieron uso ($n = 28$) y el 14,60% no lo recordaba ($n = 6$) (véase Figura 23).

Durante la niñez, el 56,10% de los sujetos seleccionados aseguraron sufrir alguna *enfermedad* o infección grave de carácter recurrente ($n = 23$), frente al 41,50% que indicó que no ($n = 17$) y el 2,40% no lo recordó ($n = 1$). Para mayor detalle del tipo de enfermedad y su distribución, se puede consultar la Figura 44 del Anexo IV. Igualmente, el 41,50% informó haber tomado *antibióticos* de forma repetida durante esta etapa ($n = 17$), el 53,70% no hizo un uso excesivo ($n = 22$) y el 4,90% no lo recordaba ($n = 2$) (véase Figura 24).

Destacar, que los sujetos que contestaron de forma afirmativa a las cuestiones planteadas sobre su infancia, fue porque tanto sus padres como ellos mismos, vivieron esas experiencias como acontecimientos relevantes. En cuanto a los *traumas* vividos durante la niñez, el 51,20% de los participantes afirmaron haber sufrido un trauma emocional ($n = 21$), frente al 48,80% que aseguró que no ($n = 20$) (véase Figura 25). De igual modo, tan solo el 24,40% creció en una *zona rural* ($n = 10$), el resto lo hizo en una zona urbana ($n = 31$; 75,60%). El 61% tiene hermanos mayores ($n = 25$), frente al 39% que indicó que no ($n = 16$). Igualmente, el 48,80% señaló convivir con *animales domésticos* ($n = 20$), en contraposición del 51,20% que indicó que no ($n = 21$).

Figura 23.

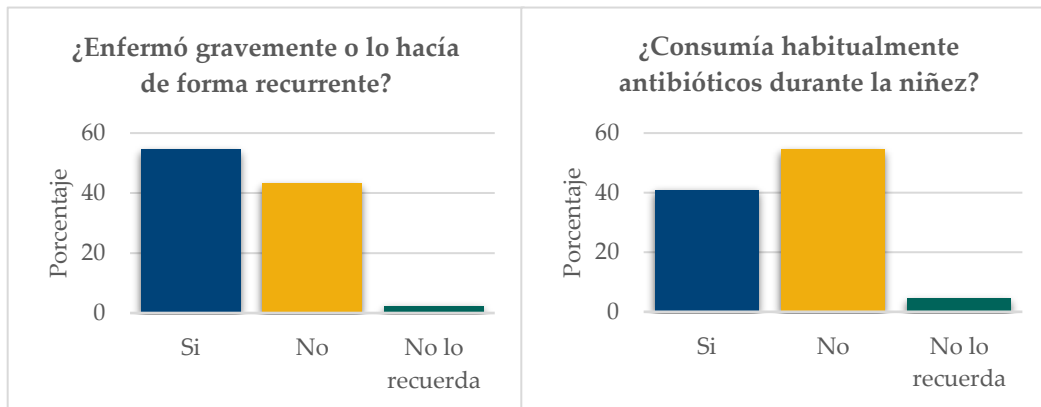
Porcentajes de pacientes que informaron acerca de las variables recogidas en la infancia I



Nota. Información recogida acerca del tipo de parto (izquierda superior), la edad gestacional (derecha superior), el peso al nacer (izquierda intermedia), el tipo de lactancia (derecha intermedia), haber sufrido una infección y haber consumido antibióticos (derecha inferior) entre los 2-3 primeros años de vida.

Figura 24.

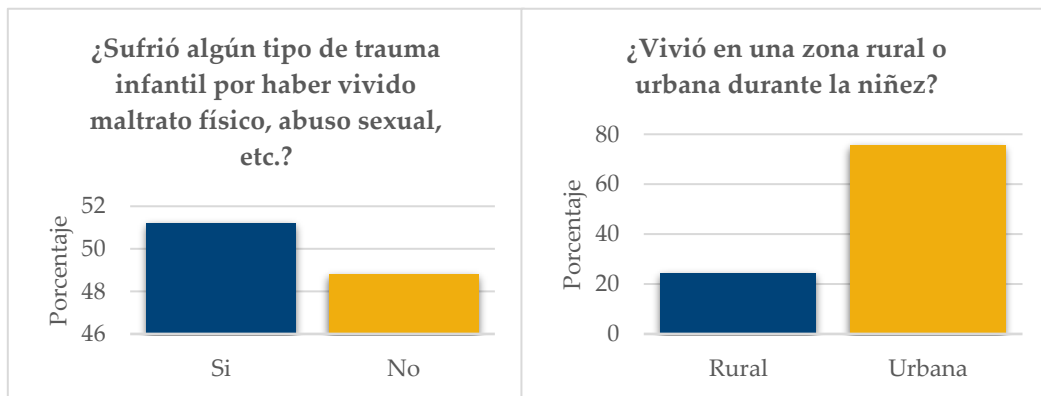
Porcentaje de pacientes que informaron acerca de las variables recogidas en la infancia II



Nota. Información recogida sobre si sufrieron alguna enfermedad (izquierda) y consumo de antibióticos (derecha).

Figura 25.

Porcentajes de pacientes que informaron acerca de las variables recogidas en la infancia III



Nota. Información recogida sobre si sufrieron un trauma (izquierda) y el tipo de zona donde vivieron (derecha).

Finalmente, decir que, del total de la muestra, el 82,90% de los pacientes sufrieron algún tipo de alteración en la infancia ($n = 34$) y tan solo el 17,10% ($n = 7$) vivieron una infancia sin haber referido acontecimientos que pudieran influir en el desarrollo normal del MGBA.

6.1.2. Descripción general de la muestra en relación a las variables de la adultez

Referente a los “hábitos y estilo de vida” que llevaban los participantes, el 41,50% refirió fumar *tabaco* ($n = 17$) con una media de consumo de cigarrillos de 4,31 y una desviación típica de 6,84, frente a aquellos que informaron no fumar (58,50%; $n = 24$). De los pacientes que bebían *alcohol*, el 14,60% apuntó beber “siempre” ($n = 6$); el 4,90% “casi siempre” ($n = 2$); el 9,80% lo hacía “algunas veces” ($n = 4$); el 56,10% “casi nunca” ($n = 23$); y el 14,60% “nunca” ($n = 6$). Además, ningún sujeto informó consumir *cannabis* y *cocaína*. Por otra parte, una importante parte de la muestra (41,50%) indicó tener *insomnio* con problemas para conciliar el sueño o quedarse dormido ($n = 17$), frente al 58,50% que no refirió problema alguno ($n = 24$). La mayoría de los participantes dijeron que “nunca” practicaban *ejercicio físico* (36,60%; $n = 15$); el 19,50% lo hacía “casi nunca” ($n = 8$); el 17,10% “algunas veces” ($n = 7$); el 14,60% “casi siempre” ($n = 6$); y, finalmente, el 12,20% “siempre” ($n = 5$) (véase Tabla 6).

En relación a los “antecedentes de enfermedades inflamatorias crónicas”, la muestra se describe atendiendo a tres clasificaciones principales: *enfermedades alérgicas*, *enfermedades autoinmunes* y *enfermedades metabólicas*. De entre los pacientes, el 29,30% estaba afectado de alguna enfermedad alérgica ($n = 12$); el 4,90% de una enfermedad autoinmune ($n = 2$); el 9,80% de una enfermedad metabólica ($n = 4$); el 19,50% presentaba una enfermedad alérgica en concomitancia con una autoinmune ($n = 8$); el 9,80% tenía una enfermedad alérgica y metabólica ($n = 4$); el 4,90% una enfermedad alérgica, autoinmune y metabólica ($n = 2$); el 4,90% una enfermedad autoinmune y metabólica ($n = 2$); y, finalmente, el 17,10% indicó no presentar ninguna de estas patologías ($n = 7$) (véase Figura 26). Para mayor información de los grupos de enfermedad, el tipo de patología y su distribución, se puede consultar las Figuras 45, 46 y 47 del Anexo IV.

Tabla 6.

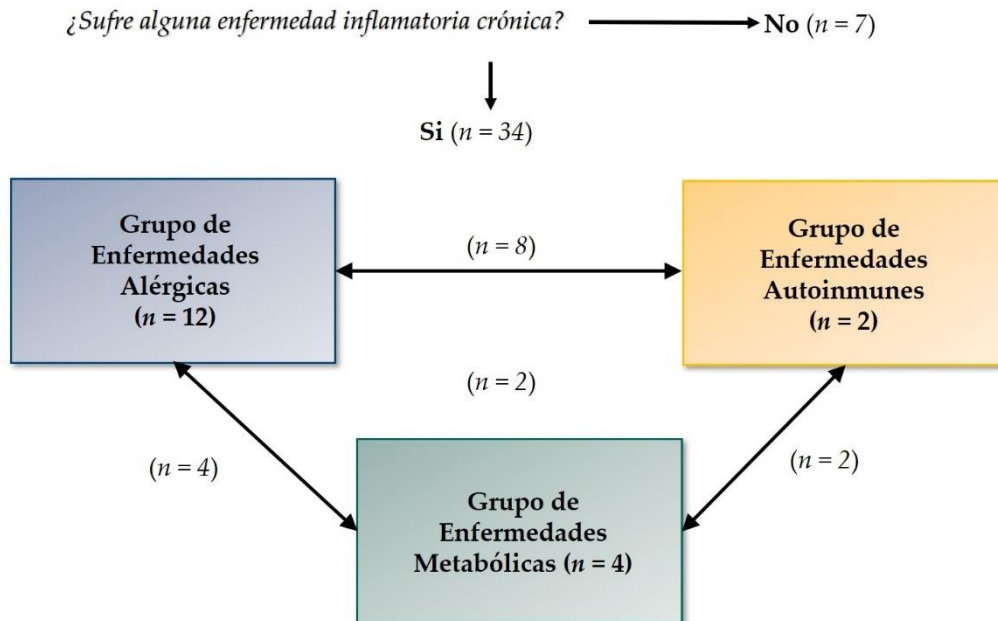
Frecuencias y porcentajes de los hábitos y estilo de vida de los pacientes con trastorno de ansiedad

Hábitos y estilo de vida	Frecuencia	Porcentaje (%)
¿Fuma tabaco?		
Si	17	41,50
No	24	58,50
¿Con qué frecuencia bebe alcohol?		
Nunca	6	14,60
Casi nunca	23	56,10
Algunas veces	4	9,80
Casi siempre	2	4,90
Siempre	6	14,60
¿Con qué frecuencia practica ejercicio físico?		
Nunca	15	36,60
Casi nunca	8	19,50
Algunas veces	7	17,10
Casi siempre	6	14,60
Siempre	5	12,20
¿Tiene problemas para conciliar el sueño, permanecer dormido y/o dormir las horas que necesita para descansar adecuadamente?		
Si	17	41,50
No	24	58,50

Asimismo, y fuera de estas categorías, el 22% también advirtió tener una hernia discal ($n = 9$); el 9,80% migrañas ($n = 4$); el 14,60% sufría migrañas en combinación con hernias discales ($n = 6$) y el 53,70% ninguna de estas alteraciones físicas ($n = 22$). Es importante resaltar que, del total de los pacientes de la muestra, el 63,40% tenía asociada una enfermedad inflamatoria y física ($n = 26$); el 12,20% una enfermedad inflamatoria ($n = 5$); el 9,80% solo una enfermedad física ($n = 4$); y tan solo el 14,60% ($n = 6$) informó no sufrir ninguna de las patologías físicas e inflamatorias ya mencionadas. Finalmente, el 29,30% tenía sobrepeso leve ($n = 12$); el 9,80% moderado ($n = 4$) y el 61% en normopeso ($n = 25$). Del mismo modo, para mayor información de la distribución de estas patologías en los pacientes, se puede consultar la Figura 48 del Anexo IV.

Figura 26.

Clasificación de las enfermedades inflamatorias crónicas



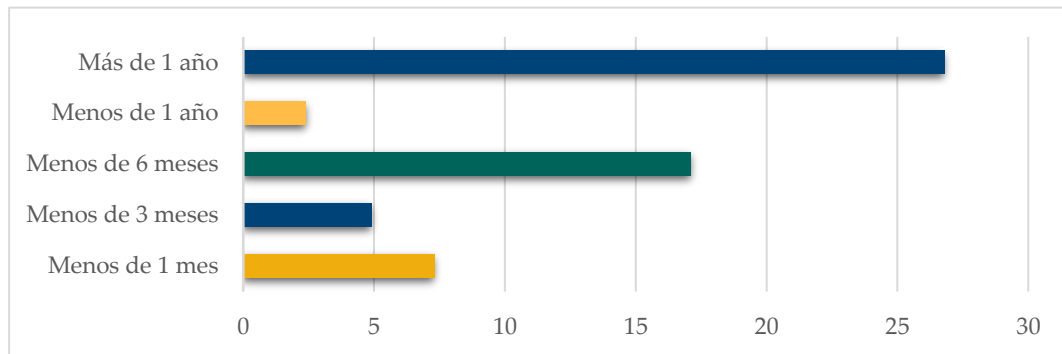
Nota. Algunos de los pacientes presentaban comorbilidad entre los grupos de enfermedades.

Con respecto al “consumo de fármacos”, seguidamente, se clasifica en dos grupos según las categorías terapéuticas: psicofármacos y fármacos para patologías médicas. De forma general, el 17,07% ($n = 7$) de los pacientes informaron no tomar ningún tipo de sustancia farmacológica, ya fuera psiquiátrica o médica; el 39% ($n = 16$) consumían psicofármacos junto con fármacos para enfermedades médicas; el 22% ($n = 9$) solo psicofármacos; y el 22% ($n = 9$) fármacos médicos. En primer lugar, de los pacientes que indicaron consumir *psicofármacos*, el 48,80% ($n = 20$) tomaban Bz, de entre los cuales el 9,60% ($n = 4$) en combinación con otras Bz. Además, gran parte de ellos los consumían durante más de un año (26,80%; $n = 11$) (véase Figura 27), frente al 41,50% ($n = 18$) que indicaron no tomar. Del mismo modo, para una mayor información sobre el tipo de Bz y su distribución se puede consultar la Figura 49 del Anexo IV. En segundo lugar, el 48,80% ($n = 19$) de la muestra tomaba AD y, entre ellos, el 2,40% ($n = 1$) en combinación con otro AD,

frente al 51,20% ($n = 21$) que informó no consumir. Y el 26,80% ($n = 11$) afirmó tomarlo durante más de un año (véase Figura 28). Se puede consultar la Figura 50 del Anexo IV para una mayor información del tipo de AD y su distribución.

Figura 27.

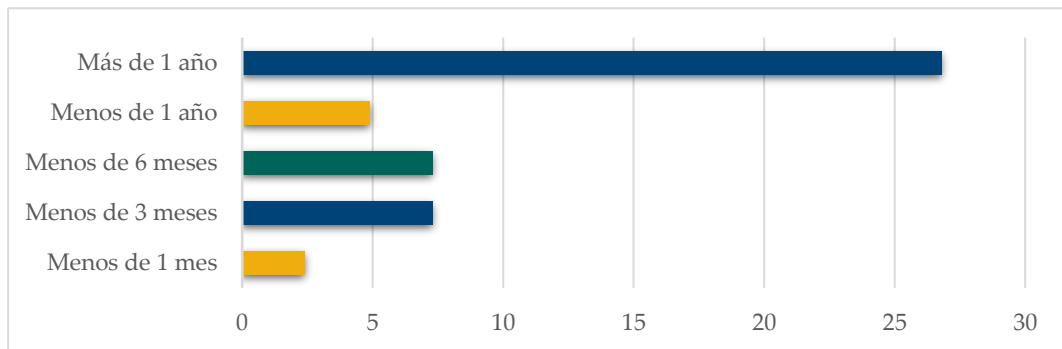
Porcentaje del tiempo que llevaban los pacientes consumiendo benzodiazepinas



Por último, algunos pacientes consumían AD y Bz sincrónicamente, el 14,60% ($n = 6$) indicó tomar solo Bz; el 4,90% ($n = 2$) solo AD; y el 43,90% ($n = 18$) Bz y AD. En relación al consumo de *fármacos para enfermedades médicas* y con tratamientos cronificados, el 61% ($n = 25$) señaló hacer uso de ellos, frente al 39% ($n = 16$) que no. Para mayor información de la clasificación de los fármacos, porcentajes y distribución, se puede consultar la Figura 51 del Anexo IV.

Figura 28.

Porcentaje del tiempo que llevaban los pacientes consumiendo antidepresivos



De otro lado, se expone la frecuencia del consumo de *antibióticos* en el último año. Del total de participantes, el 65,90% ($n = 27$) lo consumieron “casi nunca” y el 34,10% ($n = 14$) “algunas veces”. Con respecto a las mujeres, de entre todas ellas, tan solo el 7,30% ($n = 3$) tomaba *anticonceptivos* orales, frente al 51,20% ($n = 21$) que no. Y el 92,70% afirmó que “nunca” había ingerido un *probiótico* ($n = 38$).

En cuanto a los “hábitos de alimentación”, llama la atención que el 97,60% de los pacientes ($n = 40$) “nunca” habían consumido alimentos fermentados y tampoco yogures enriquecidos con *bifidus* (75,60%; $n = 31$). Dentro del grupo de *dieta mediterráneo* y resaltando los porcentajes con mayor frecuencia acumulada, el 36,40% de la muestra afirmó tomar verduras y hortalizas frescas “casi siempre” ($n = 15$); el 43,90% consumían legumbres “algunas veces” ($n = 18$); el 34,10% “algunas veces” comían fruta variada ($n = 14$); el 43,90% “casi nunca” tomaban frutos secos crudos ($n = 18$); el 48,80% “casi nunca” ingerían pescados grasos ($n = 20$); y el 78% “nunca” habían tomado cereales de grano completo ($n = 32$). En cuanto al grupo de *dieta occidental*, el 56,10% aseguró tomar alimentos procesados “algunas veces” ($n = 23$); el 53,70% “siempre” comían harinas refinadas ($n = 22$); el 34,10% tomaban dulces “casi siempre” ($n = 14$); el 51,20% “nunca” bebían refrescos azucarados ($n = 21$) y edulcorados (58,50%; $n = 24$); ninguno tomaba bebidas energéticas (100%; $n = 41$); el 34,10% “nunca” bebían zumos de frutas ($n = 14$); el 61% “siempre” tomaban leche de vaca o derivados de lácteos ($n = 25$); y, por último, el 41,50% comían “algunas veces” embutidos y carnes procesadas ($n = 17$). Para una mayor información de la frecuencia y distribución del tipo de alimentación se puede consultar el Anexo IV de la Figuras 52, 53 y 54.

Finalmente, y en relación a las características inherentes al sexo femenino, el 58,50% ($n = 24$) de las mujeres señalaron tener el *ciclo menstrual*, frente al 14,60% ($n = 6$) que no. La mayoría presentaban “siempre” *síntomas premenstruales* (36,60%; $n = 15$), frente al 21,90% que no ($n = 9$). Además, el 34,10% de las mujeres informaron no tener una *menstruación irregular* ($n = 14$) y el 24,40% sí la tenían ($n = 10$). De igual modo, el 7,30% de ellas sufrían *síntomas premenopáusicos* ($n = 3$) y el 4,90% tenía la *menopausia* ($n = 2$).

6.1.3. Descripción general de la muestra en relación a las variables autoinformadas

Seguidamente, en la Tabla 7 se presentan los estadísticos descriptivos de las variables de estudio de la muestra de pacientes con TP. En relación a la asimetría, se puede ver que las variables PSS, STAI-R y SF36-CSF exhiben una asimetría negativa donde predominan los valores más altos de las puntuaciones de las escalas.

Tabla 7.

Estadísticos descriptivos de las variables clínicas en pacientes con trastorno de pánico

Escalas	M	DT	Mínimo	Máximo	Asimetría
PSS	33,41	7,26	13	47	-0,64
STAI-E	34,24	10,25	18	57	0,21
STAI-R	40,05	8,62	18	57	-0,40
BDI-II	25,83	11,96	6	53	0,38
GSRs-T	41,85	13,10	17	73	0,42
SF36-CSF	46,70	9,42	23,19	65,26	-0,29
SF36-CSM	32,26	9,36	10,72	56,33	0,49

Nota. (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRs) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales; (SF-36) Cuestionario de Salud; (CSF) Componente Sumatorio Físico; (CSM) Componente Sumatorio Mental.

En general, los participantes del estudio exponen medias en las puntuaciones registradas que alcanzan niveles clínicos. En este sentido, los sujetos evalúan las situaciones de vida como estresantes, caracterizados por la sensación de falta de control y seguridad (PSS *M*: 33,41, *DT*: 7,26). Además, tienen mayores niveles de ansiedad rasgo (STAI-R *M*: 40,05, *DT*: 8,62) que de estado (STAI-E *M*: 34,24, *DT*: 10,25) puesto que los acontecimientos lo perciben como más amenazantes, estando muy por encima de los baremos establecidos para los grupos clínicos en adultos (STAI-E *M*: 17,28, *DT*: 10,49; STAI-R *M*: 21,17, *DT*: 5,10). Lo mismo sucede con la sintomatología depresiva (BDI-II). Los pacientes sufren

niveles de depresión moderados con una media de 25,83 puntos (*DT*: 11,96), quedando cerca de los límites de la categoría de *depresión grave* (29-63 puntos). La evaluación de los síntomas GI (GSRS-T) también manifiestan una media alta de 41,85 y una desviación típica de 13,10 puntos. Y, finalmente, en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud que tienen los pacientes con un TP, tanto la media global de la salud física (SF36-CSF *M*: 46,70, *DT*: 9,42) como la mental (SF36-CSM *M*: 32,26, *DT*: 9,36) presentan puntuaciones por debajo del promedio para los pacientes con ansiedad, indicando limitaciones en la salud general.

6.2. ESTUDIO II. FACTORES ASOCIADOS A LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD DESDE LA PERSPECTIVA DEL EJE MICROBIOMA-INTestino-CEREBRO

A lo largo de este apartado se presenta el Estudio II para comprobar la Hipótesis 2: *Los factores de riesgo que interfieren en la MI promueven una comunicación alterada del MGBA, afectando a la gravedad de la sintomatología ansiosa y a las variables asociadas en pacientes que sufren un TP.* El objetivo es explorar las asociaciones entre las posibles variables de riesgo que influyen en la MI desde el nacimiento y que pueden mediar en los TA. Para ello, se utilizan los datos de mayor interés recogidos en las secciones de la entrevista: *segunda sección "la infancia"; tercera sección "hábitos y estilo de vida"; cuarta sección "antecedentes de enfermedades físicas"; quinta sección "consumo de antibióticos, psicofármacos y fármacos para patologías médicas; y sexta sección "tipo de alimentación".*

6.2.1. Análisis correlacional de las variables clínicas y biológicas de la muestra

Primeramente, se analiza la matriz de correlación de las variables clínicas con el fin de comprobar si, en efecto, los pacientes, además de sufrir síntomas de ansiedad, depresión y estrés, presentan otros síntomas característicos de la desregulación del MGBA.

En la Tabla 23 del Anexo IV, se puede observar los resultados del análisis de correlación de Pearson. Por un lado, se obtiene una relación lineal positiva donde los sujetos que puntúan alto en ansiedad también puntúan alto en estrés, depresión y síntomas GI. Y, en segundo lugar, se contempla una correlación lineal negativa donde a mayor puntuación en ansiedad menor calidad de vida relacionada con la salud. Como se expone, la mayoría de los datos son estadísticamente significativos: los pacientes que sufren niveles elevados de estrés percibido (PSS) correlaciona de forma positiva con las escalas STAI-E ($r = 0,58, p < 0,001$), STAI-R ($r = 0,72, p < 0,001$), BDI-II ($r = 0,64, p < 0,001$), GSRs-DA ($r = 0,50, p < 0,001$), GSRs-D ($r = 0,40, p < 0,01$), GSRs-T ($r = 0,35, p < 0,05$); y de forma negativa con las escalas SF36-RF ($r = -0,27, p < 0,04$), SF36-DC ($r = -0,40, p < 0,01$), SF36-SG ($r = -0,41, p < 0,01$), SF36-V ($r = 0,59, p < 0,001$), SF36-FS ($r = -0,55, p < 0,001$), SF36-RE ($r = -0,37, p < 0,05$), SF36-SM ($r = -0,73, p < 0,001$) y SF36-CSM ($r = -0,67, p < 0,001$).

Para la evaluación del funcionamiento del eje HHA se ha realizado a través del indicador de la CAR (AUCG y respuesta de cortisol al despertar), por su implicación en el estrés crónico, la ansiedad y la depresión. Para tal fin, se lleva a cabo, igualmente, el estudio de correlación de Pearson, pero esta vez, con las variables biológicas. En la Tabla 8 se puede ver cómo los niveles de cortisol (AUCG) correlaciona negativamente con las citoquinas proinflamatorias IL-1 β ($r = -0,35$, $p < 0,01$), IL-12 ($r = -0,30$, $p < 0,01$) e IFN- γ ($r = -0,30$, $p < 0,05$). Del mismo modo, destacamos la relación lineal positiva que establece IL-1 β con IL-8 ($r = 0,77$, $p < 0,001$), IL-12 ($r = 0,57$, $p < 0,001$), FNT- α ($r = 0,41$, $p < 0,01$) e IFN- γ ($r = 0,60$, $p < 0,001$), exceptuando IL-6. Sin embargo, IL-8 e IL-12 sí tienen una relación directa y estadísticamente significativa con IL-6 ($r = 0,39$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$), respectivamente.

Tabla 8.

Matriz de correlación entre las variables de cortisol y las citoquinas proinflamatorias

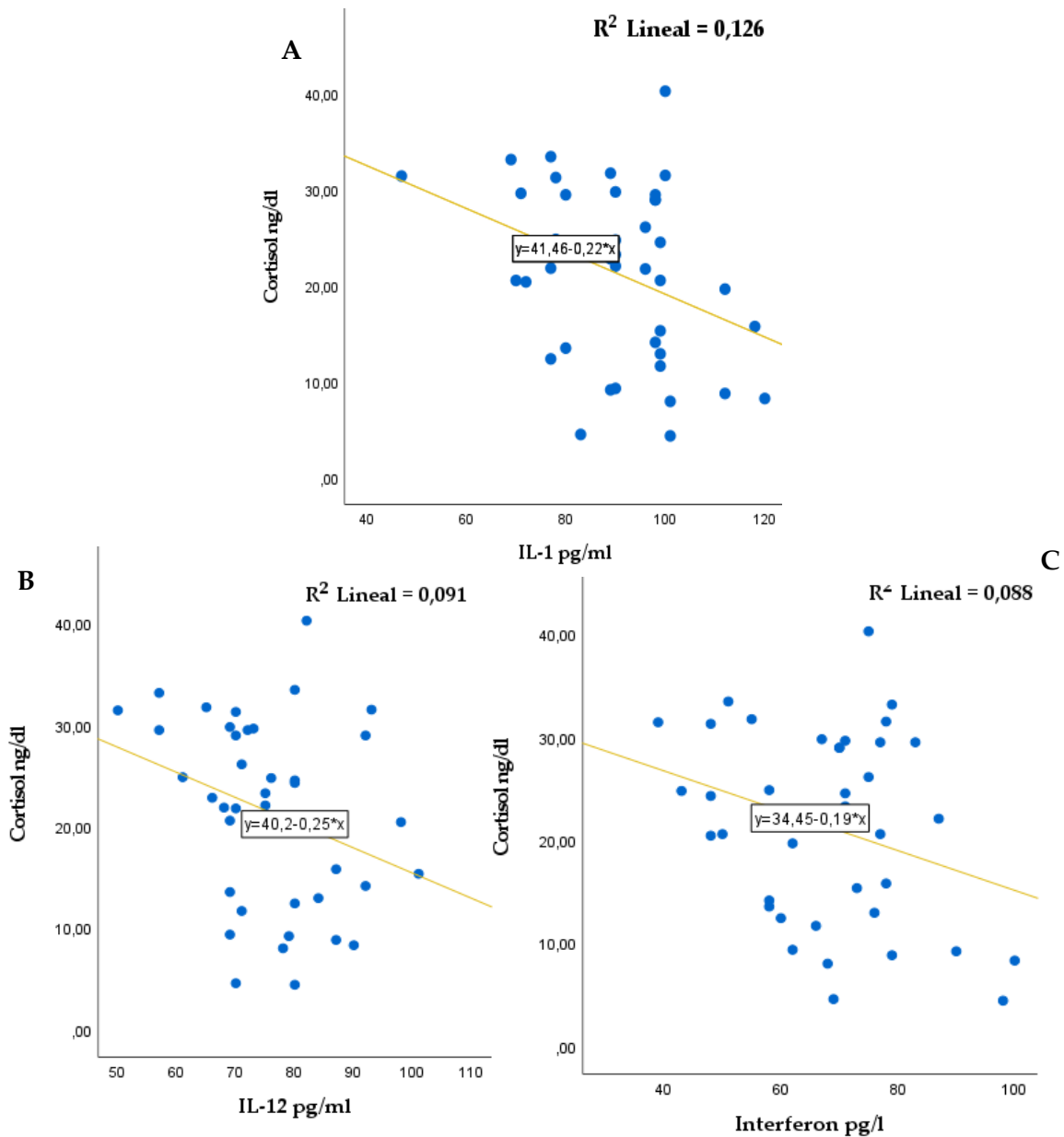
Variables	1	2	3	4	5	6	7
1. AUCG	-						
2. CD	0,99***	-					
3. IL-1 β	-0,35**	-0,36**	-				
4. IL-8	-0,14	-0,16	0,77***	-			
5. IL-12	-0,30**	-0,29*	0,57***	0,55**	-		
6. IL-6	-0,06	-0,06	0,18	0,39*	0,31*	-	
7. FNT- α	-0,10	-0,15	0,41**	0,41**	0,22	0,34*	-
8. IFN- γ	-0,30*	-0,31*	0,60***	0,33*	0,25	0,07	0,29*

Nota. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .00$. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (CD) Cortisol al despertar; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral Alpha; (IFN- γ) Interferón gamma.

En la Figura 29 se puede ver el gráfico de dispersión de la correlación inversa entre el cortisol y las citoquinas proinflamatorias con efectos significativos.

Figura 29.

Gráfico de dispersión de la correlación negativa entre la respuesta de cortisol al despertar y las citoquinas proinflamatorias



Nota. Los datos del cortisol están calculados con AUCG. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (IL) Interleucina.

Y, finalmente, se hizo el análisis de correlación de Pearson entre las variables biológicas y las medidas autoinformadas. En los resultados se observa que PSS correlaciona negativamente con IL-12 ($r = -0,30, p < 0,03$); STAI-Estado lo hace con IFN- γ ($r = -0,35, p < 0,01$); STAI-Rasgo con IL-12 ($r = -0,27, p < 0,04$); BDI-II con IL-1 β ($r = -0,27, p < 0,04$) e INF- γ ($r = -0,42, p < 0,003$); GSRS-T correlaciona con IL-1 β ($r = -0,31, p < 0,02$), IL-8 ($r = -0,27, p < 0,04$), IL-12 ($r = -0,43, p < 0,003$) e IL-6 ($r = -0,25, p < 0,05$). De otro lado, SF36-DC correlaciona positivamente con IL-12 ($r = 0,26, p < 0,03$); SF36-SG lo hace con IL-12 ($r = 0,32, p < 0,02$); y SF36-V también lo hace positivamente con IL-12 ($r = 0,28, p < 0,03$) e IFN- γ ($r = 0,29, p < 0,03$).

6.2.2. Análisis comparativo entre las variables biológicas y clínicas en función del grado de depresión

En este apartado se estudia el contraste de medias entre el grado de depresión, el estrés percibido, la sintomatología ansiosa y GI, el estado de salud general, así como, el cortisol y las citoquinas proinflamatorias. Para analizar las relaciones entre las variables clínicas y biológicas, se realiza un ANOVA de un factor mostrando en las tablas y figuras solo los efectos significativos.

La Tabla 9 expone los resultados de las variables medidas en función del grado de depresión. Como se puede ver, hay una asociación entre el nivel de depresión que tienen los pacientes con la percepción del estrés (PSS), la sintomatología ansiosa estado (STAI-E) y rasgo (STAI-R), los síntomas GI (GSRS-T), la vitalidad, la función social, la puntuación global de la salud mental y en IFN- γ .

Tabla 9.*Diferencias de medias entre el grado de depresión y las variables clínicas y biológicas*

Variables	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2	
PSS	Depresión mínima	6	22,67	7,28	11,07	0,00	0,47
	Depresión leve	9	32,78	4,55			
	Depresión moderada	7	32,71	6,62			
	Depresión grave	19	36,86	4,81			
STAI-E	Depresión mínima	6	25,50	7,50	3,23	0,03	0,21
	Depresión leve	9	30,89	8,61			
	Depresión moderada	7	35,14	11,45			
	Depresión grave	19	38,26	9,26			
STAI-R	Depresión mínima	6	32,00	11,03	4,22	0,01	0,25
	Depresión leve	9	38,78	8,06			
	Depresión moderada	7	37,57	7,39			
	Depresión grave	19	44,11	6,51			
GSRs-T	Depresión mínima	6	26,17	8,56	6,02	0,002	0,33
	Depresión leve	9	38,00	7,52			
	Depresión moderada	7	47,43	8,58			
	Depresión grave	19	46,58	13,65			
SF36-V	Depresión mínima	6	52,40	11,31	5,29	0,004	0,30
	Depresión leve	9	40,06	4,88			
	Depresión moderada	7	39,86	9,80			
	Depresión grave	19	37,36	7,52			
SF36-FS	Depresión mínima	6	46,48	8,03	7,33	0,000	0,37
	Depresión leve	9	40,07	10,06			
	Depresión moderada	7	32,27	8,19			
	Depresión grave	19	30,16	7,53			
SF36-CSM	Depresión mínima	6	48,54	9,20	5,71	0,003	0,35
	Depresión leve	9	43,50	6,59			
	Depresión moderada	7	42,41	5,56			
	Depresión grave	19	35,69	6,85			
INF-γ	Depresión mínima	6	78,17	17,43	2,73	0,05	0,18
	Depresión leve	9	70,67	12,88			
	Depresión moderada	7	70,71	13,62			
	Depresión grave	19	62,00	11,63			

Nota. (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado, (R) Rasgo; (GSRs) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (T) Totales; (SF-36) Cuestionario de Salud (V) Vitalidad, (FS) Función Social (CSM) Componente Sumatorio Mental; (INF- γ) Interferón gamma.

En cuanto a los niveles de cortisol (AUCG), aunque el ANOVA de un factor no muestra diferencias significativas entre grupos ($F = 1,85$ $p < 0,15$), se puede observar que aquellos pacientes que tienen “depresión mínima” tienen una respuesta de cortisol menor ($M: 15,90$, $DT: 9,88$), frente a aquellos que tienen una “depresión leve” ($M: 18,77$, $DT: 10,27$) y “depresión moderada” ($M: 26,34$, $DT: 3,84$). Lo mismo sucede con el dolor corporal (SF36-DC) ($F = 2,42$ $p < 0,08$), cuanto más grave es la depresión (Depresión mínima $M: 48,09$, $DT: 11,93$; Depresión leve $M: 39,33$, $DT: 5,94$; Depresión moderada $M: 38,04$, $DT: 37,21$; Depresión grave $M: 37,21$, $DT: 8,51$), mayores los niveles de dolor.

De otro lado, es interesante mostrar que los pacientes que iniciaron las crisis de ansiedad en la *adolescencia*, tienen una respuesta mayor de cortisol ($F = 5,93$, $p < 0,02$, $\eta^2 = 0,13$) y niveles menores de IL-1 β ($F = 4,99$, $p < 0,03$, $\eta^2 = 0,14$), FNT- α ($F = 6,34$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,14$) e IFN- γ ($F = 4,85$, $p < 0,03$, $\eta^2 = 0,11$) (véase Tabla 10), que aquellos pacientes que tuvieron sus primeras crisis de angustia durante la *adulthood*.

Tabla 10.

Descriptivos y diferencias de medias entre las variables biológicas y el inicio de las crisis de pánico

VARIABLES		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2																																
AUCG	Adolescencia	20	24,67	8,42	5,93	0,02	0,13																																
	Adulthood	21	18,13	8,76				IL-1β	Adolescencia	20	85,20	9,66	4,99	0,03	0,11	Adulthood	21	94,86	16,86	FNT-α	Adolescencia	20	71,75	11,47	6,34	0,01	0,14	Adulthood	21	80,48	10,72	IFN-γ	Adolescencia	20	63,05	10,34	4,85	0,03	0,11
IL-1β	Adolescencia	20	85,20	9,66	4,99	0,03	0,11																																
	Adulthood	21	94,86	16,86				FNT-α	Adolescencia	20	71,75	11,47	6,34	0,01	0,14	Adulthood	21	80,48	10,72	IFN-γ	Adolescencia	20	63,05	10,34	4,85	0,03	0,11	Adulthood	21	72,24	15,68								
FNT-α	Adolescencia	20	71,75	11,47	6,34	0,01	0,14																																
	Adulthood	21	80,48	10,72				IFN-γ	Adolescencia	20	63,05	10,34	4,85	0,03	0,11	Adulthood	21	72,24	15,68																				
IFN-γ	Adolescencia	20	63,05	10,34	4,85	0,03	0,11																																
	Adulthood	21	72,24	15,68																																			

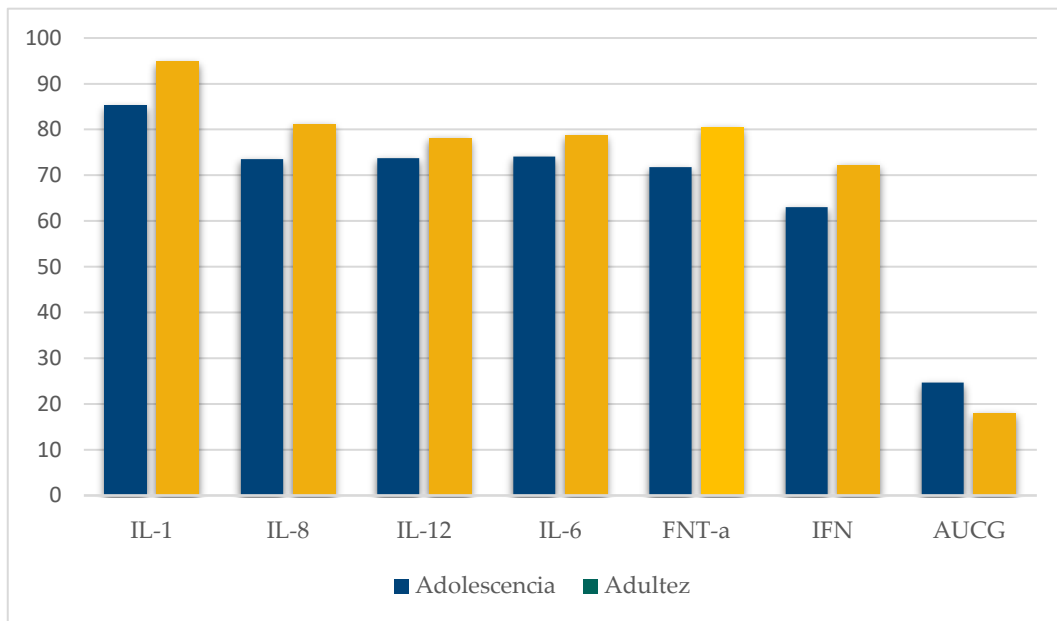
Nota. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral Alpha; (IFN- γ) Interferón gamma.

El resto de citoquinas proinflamatorias, aunque no tienen efectos significativos en IL-8 ($F = 2,96$, $p < 0,09$), IL-12 ($F = 1,64$, $p < 0,20$) e IL-6 ($F = 1,01$, $p < 0,32$), de igual modo las diferencias de medias tienen el mismo patrón tal y como se observa en la Figura 30. A este respecto, los pacientes que tuvieron las primeras

crisis de ansiedad en la adultez, tienen una respuesta de cortisol al despertar menos aguda. Sin embargo, los niveles de citoquinas proinflamatorias son mayores para este grupo.

Figura 30.

Diferencias de medias entre las variables biológicas y el inicio de las crisis de ansiedad



Nota. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral Alpha; (IFN- γ) Interferón gamma.

6.2.3. Análisis comparativo entre los factores de riesgo asociados a la infancia y las variables de estudio

A continuación, se comprueba si los factores de riesgo que interfieren durante la infancia en el desarrollo y el correcto funcionamiento del MGBA, influyen en la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión en la adultez. Para ello, se lleva a cabo el análisis de varianza entre los datos recogidos en la infancia y las variables clínicas y biológicas medidas. En relación a las variables biológicas, se muestran los resultados del análisis donde los efectos son significativos.

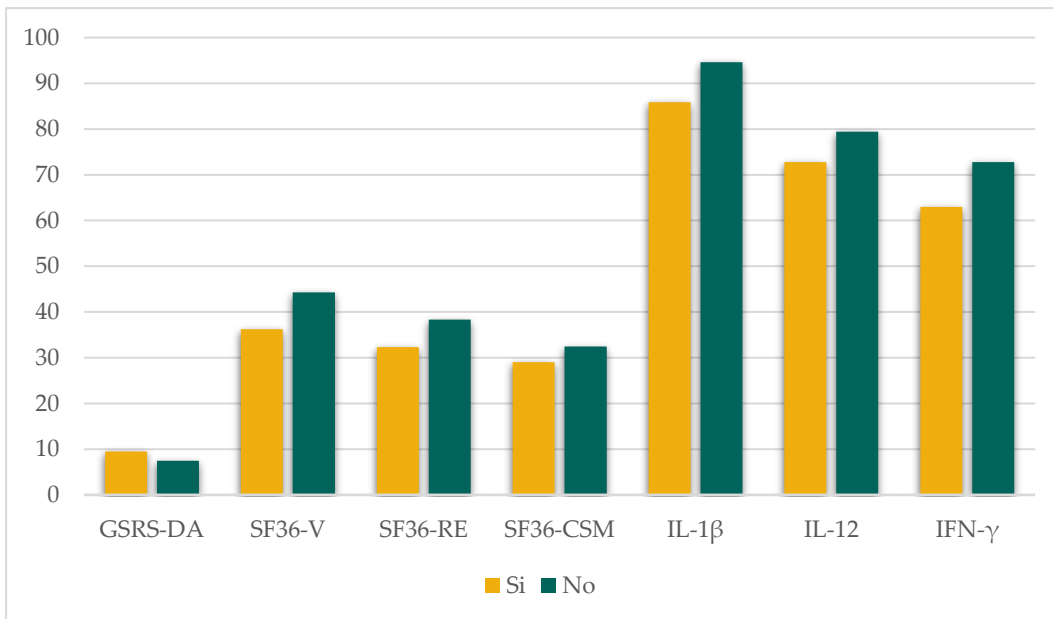
Referente al grupo de preguntas relativas al “nacimiento”, el ANOVA de un factor no reporta diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables estudiadas. Aun así, mostramos las medias poblacionales que presentan mayor sintomatología. Aunque hay que ser cautelosos porque los factores *tipo de parto, semanas de gestación y peso al nacer*, solo hay dos pacientes nacidos por cesárea, prematuros y con un peso al nacer inferior, frente a los 39 participantes que tuvieron un parto natural, nacidos a término y con un peso normativo. En este sentido, los que nacieron por *cesárea* ($n = 2$) muestran mayores puntuaciones en las medias de las variables PSS (Natural $M: 33,18$, $DT: 7,36$; Cesárea $M: 39,00$, $DT: 5,65$), STAI-E (Natural $M: 34,21$, $DT: 10,29$; Cesárea $M: 41,50$, $DT: 0,70$); y BDI-II (Natural $M: 25,63$, $DT: 12,23$; Cesárea $M: 33,50$, $DT: 2,12$). De igual modo, los *nacidos con prematuridad* ($n = 2$), tienen síntomas más elevados en PSS (Prematuro $M: 41,00$, $DT: 8,45$; A término $M: 33,12$, $DT: 6,96$); STAI-E (Prematuro $M: 46,00$, $DT: 5,65$; A término $M: 33,56$, $DT: 9,77$); STAI-R (Prematuro $M: 46,50$, $DT: 10,60$; A término $M: 39,46$, $DT: 8,30$); BDI-II (Prematuro $M: 39,50$, $DT: 6,36$; A término $M: 25,32$, $DT: 11,89$); GSRS-T (Prematuro $M: 46,00$, $DT: 89,89$; A término $M: 41,90$, $DT: 13,78$); y SF36-CSM (Prematuro $M: 26,62$, $DT: 6,03$; A término $M: 32,87$, $DT: 9,22$). Los nacidos con un *peso inferior a 1500 grs* ($n = 2$) y *1000 grs* ($n = 1$) tienen mayores puntuaciones en las variables de STAI-E (Más de 2500 grs $M: 33,17$, $DT: 9,95$; Menos de 1500 grs $M: 39,50$, $DT: 3,53$; Menos de 1000 grs $M: 50,00$); BDI-II (Más de 2500 grs $M: 25,44$, $DT: 11,57$; Menos de 1500 grs $M: 32,00$, $DT: 4,24$; Menos de 1000 grs $M: 44,00$); GSRS-T (Más de 2500 grs $M: 41,66$, $DT: 13,77$; Menos de 1500 grs $M: 43,50$, $DT: 6,36$; Menos de 1000 grs $M: 53,00$); y SF36-CSM (Más de 2500 grs $M: 32,64$, $DT: 9,27$; Menos de 1500 grs $M: 28,84$, $DT: 9,18$; Menos de 1000 grs $M: 30,89$). En cuanto al tipo de alimentación, los neonatos que recibieron *leche artificial* ($n = 12$) tienen más síntomas en las variables STAI-E (Materna $M: 32,58$, $DT: 9,55$; Artificial $M: 36,75$, $DT: 11,32$); STAI-R (Materna $M: 39,16$, $DT: 9,28$; Artificial $M: 42,08$, $DT: 5,93$); y en SF36-CSM (Materna $M: 33,75$, $DT: 9,80$; Artificial $M: 29,34$, $DT: 6,67$).

En línea con los datos recogidos en la niñez y/o adolescencia temprana, en relación a los traumas vividos ($n = 21$) (*¿Sufrió algún tipo de trauma infantil por haber vivido maltrato físico, abuso sexual, acoso escolar, abandono, etc.?*), el ANOVA de un factor muestra valores estadísticamente significativos en GSRS-DA ($F = 5,36$, $p < 0,02$, $\eta^2 = 0,11$), SF36-V ($F = 10,66$, $p < 0,002$, $\eta^2 = 0,20$), SF36-RE ($F = 4,36$, $p < 0,04$, $\eta^2 =$

0,09) y SF36-CSM ($F = 6,34$, $p < 0,01$, $\eta^2 = 0,13$) (véase Figura 31). Teniendo también puntuaciones con mayor diferencia en STAI-R (Sí M: 42,38, DT: 7,14; No M: 37,83, DT: 9,04), aunque este último no resultó significativo ($F = 3,39$, $p < 0,07$). El resto de variables estudiadas del mismo modo presentan medias grupales mayores, los sujetos que vivieron acontecimientos traumáticos: PSS (Sí M: 34,86, DT: 5,99; No M: 32,13, DT: 7,79; $F = 1,66$, $p < 0,20$), STAI-E (Sí M: 34,38, DT: 10,78; No M: 33,35, DT: 9,48; $F = 0,14$, $p < 0,73$), BDI-II (Sí M: 27,14, DT: 11,11; No M: 25,26, DT: 12,20; $F = 0,28$, $p < 0,59$), GRS-T (Sí M: 43,62, DT: 10,26; No M: 40,52, DT: 15,88; $F = 0,57$, $p < 0,45$). Por el contrario, las puntuaciones globales de salud física tienen una media poblacional prácticamente igual (SF36-CSF Sí M: 46,34, DT: 11,26; No M: 45,03, DT: 8,18; $F = 0,19$, $p < 0,66$),

Figura 31.

Diferencias de medias entre las variables clínicas y haber sufrido un trauma en la infancia



Nota. (GRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (DA) Dolor Abdominal; (SF-36) Cuestionario de Salud (V) Vitalidad, (RE) Rol Emocional, (CSF) Componente Sumatorio Mental; (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral Alpha; (IFN- γ) Interferón gamma.

En cuanto a las variables biológicas, los resultados exhiben efectos significativos para IL-1 β (Sí M: 85,90, DT: 13,15; No M: 94,60, DT: 14,84; $F = 3,95$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,09$), IL-12 (Sí M: 72,76, DT: 10,37; No M: 79,40, DT: 11,01; $F = 3,95$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,09$) e IFN- γ (Sí M: 62,95, DT: 12,63; No M: 72,80, DT: 1,82; $F = 5,68$, $p < 0,02$, $\eta^2 = 0,13$) (véase la Figura 31). Por el contrario, el resto de variables, aunque no presentan efectos significativos, exhiben el mismo patrón: AUCG (Sí M: 23,29, DT: 8,64; No M: 18,68, DT: 9,09; $F = 2,96$, $p < 0,09$), IL-8 (Sí M: 74,43, DT: 14,19; No M: 80,55, DT: 14,23; $F = 1,90$, $p < 0,17$), FNT- α (Sí M: 73,24, DT: 12,09; No M: 79,26, DT: 11,23; $F = 2,93$, $p < 0,09$).

Finalmente, y en cuanto a los pacientes que sufrieron algún tipo de enfermedad grave o enfermaban de forma recurrente (*¿Enfermó gravemente durante la infancia o lo hacía de forma recurrente?*), el análisis de varianza no muestra efectos significativos entre los grupos, pero si hay una mayor sintomatología en la media de los pacientes que informaron que sí ($n = 23$): PSS (Sí M: 35,13, DT: 7,33; No M: 31,42, DT: 6,44, $F = 1,27$, $p < 0,29$); STAI-R (Sí M: 42,70, DT: 8,24; No M: 37,06, DT: 8,17, $F = 3,07$, $p < 0,06$); BDI-II (Sí M: 28,33, DT: 12,01; No M: 23,95, DT: 10,94, $F = 1,23$, $p < 0,30$); SF36-V (Sí M: 38,30, DT: 9,23; No M: 43,15, DT: 8,47, $F = 1,83$, $p < 0,17$).

6.2.4. Análisis comparativo entre los factores de riesgo asociados a la adultez y las variables de estudio

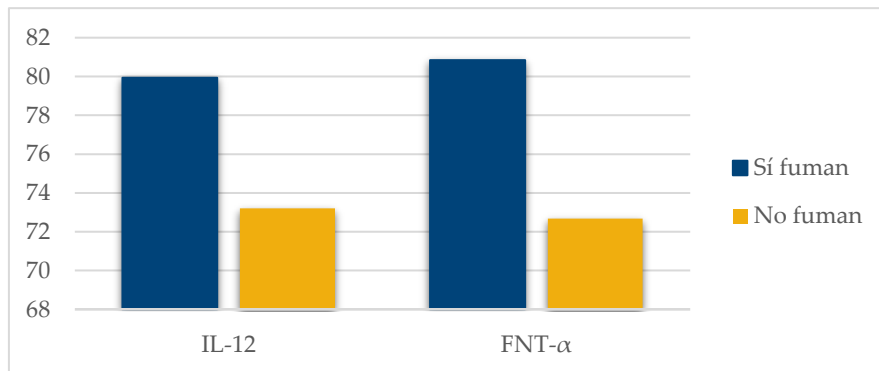
Para terminar y al igual que en el apartado anterior, en este capítulo se estudian las variables que pueden influir negativamente en el correcto funcionamiento del MGBA, y mediar en la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión en la adultez. De igual modo, se muestran en las tablas y figuras los resultados del análisis de varianza donde los efectos son significativos.

Respecto a las variables recogidas en la sección “hábitos y estilo de vida”, el análisis de varianza de los pacientes que fuman tabaco (*¿Con qué frecuencia fuma tabaco?*) no reporta diferencias significativas para ninguna de las variables medidas PSS ($F = 0,05$, $p < 0,94$), STAI-E ($F = 0,80$, $p < 0,37$), STAI-R ($F = 0,62$, $p < 0,43$), BDI-II ($F = 0,33$, $p < 0,57$), GSRST ($F = 0,39$, $p < 0,53$), SF36-SCF ($F = 0,19$, $p < 0,65$), SF36-SCM ($F = 0,01$, $p < 0,90$), excepto para IL-12 (Sí M: 79,94, DT: 12,67; No M: 73,21, DT: 9,05; $F = 3,95$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,09$) y FNT- α (Sí M: 81,24, DT: 11,90; No M: 72,67, DT: 10,60;

$F = 5,87, p < 0,02, \eta^2 = 0,13$) (véase Figura 32). Para el resto de variables, tan solo hay una puntuación con mayor diferencia entre las medias de la variable SF36-DC (Sí M: 36,39, DT: 8,33; No M: 40,91, DT: 9,73) y, en cuanto a la respuesta de cortisol, es ligeramente menor para el grupo de los pacientes que fuman (Sí M: 20,77, DT: 9,87; No M: 21,71, DT: 8,73). En relación al factor consumo de alcohol (*¿Con qué frecuencia bebe alcohol?*), el análisis tampoco muestra efectos significativos en las variables PSS ($F = 1,47, p < 0,22$), STAI-E ($F = 1,44, p < 0,23$), STAI-R ($F = 2,07, p < 0,10$), BDI-II ($F = 0,71, p < 0,58$), GSRS-T ($F = 0,50, p < 0,73$), SF36-SCF ($F = 0,75, p < 0,56$), SF36-SCM ($F = 2,48, p < 0,06$) y lo mismo para las variables biológicas AUCG ($F = 1,22, p < 0,35$), IL-1 β ($F = 1,34, p < 0,27$), IL-8 ($F = 0,86, p < 0,50$), IL-12 ($F = 0,48, p < 0,75$), IL-6 ($F = 1,72, p < 0,16$), FNT- α ($F = 1,47, p < 0,25$), IFN- γ ($F = 0,85, p < 0,49$). La práctica de ejercicio físico (*¿Con qué frecuencia practica ejercicio físico?*) no expresa relaciones significativas entre las variables PSS ($F = 1,33, p < 0,33$), STAI-E ($F = 1,70, p < 0,16$), STAI-R ($F = 0,58, p < 0,67$), BDI-II ($F = 0,66, p < 0,62$), GSRS-T ($F = 1,27, p < 0,29$), SF36-SCF ($F = 0,41, p < 0,79$), SF36-SCM ($F = 1,48, p < 0,22$).

Figura 32.

Diferencias de medias entre IL-12, FNT- α y fumar tabaco



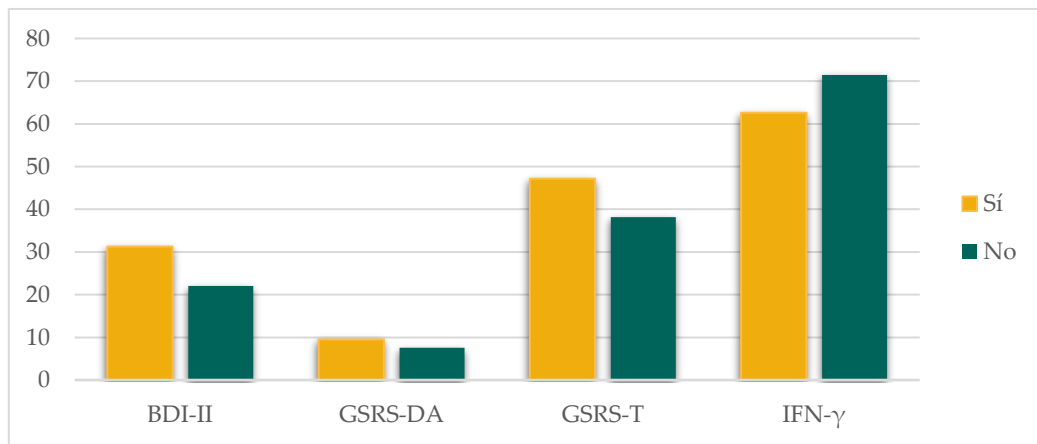
Nota. (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral Alpha

Para la variable sueño (*¿Tiene problemas para conciliar el sueño, permanecer dormido y/o dormir las horas que necesita para descansar adecuadamente?*) el ANOVA de un factor si reporta diferencias significativas entre las medias de las medidas BDI-II ($F = 6,79, p < 0,01, \eta^2 = 0,15$), GSRS-DA ($F = 4,85, p < 0,03, \eta^2 = 0,10$), GSRS-T ($F = 5,1, p < 0,03, \eta^2 = 0,12$) e IFN- γ ($F = 4,30, p < 0,04, \eta^2 = 0,10$), mostrando mayores

puntuaciones los pacientes que tienen insomnio, a excepción del valor de la citoquina donde expresa menor puntuación frente aquellos que no sufren de insomnio (véase Figura 33). Por el contrario, el resto de variables no manifiestan efectos significativos (PSS: $F = 1,35$, $p < 0,25$; STAI-E: $F = 0,66$, $p < 0,41$; STAI-R: $F = 3,02$, $p < 0,08$; GSRS-T: $F = 2,61$, $p < 0,11$; SF36-SCF: $F = 2,37$, $p < 0,13$; SF36-SCM: $F = 0,69$, $p < 0,40$; AUCG: $F = 1,64$, $p < 0,20$; IL-1 β : $F = 1,18$, $p < 0,28$; IL-8: $F = 0,03$, $p < 0,85$; IL-12: $F = 0,00$, $p < 0,99$; IL-6: $F = 0,94$, $p < 0,33$; FNT- α : $F = 0,00$, $p < 0,97$). Aunque siguen presentando mayor sintomatología aquellos que tienen problemas para dormir, donde destaca STAI-R (Sí M: 42,47, DT: 7,45; No M: 38,12, DT: 8,76), GSRS-T (Sí M: 45,68, DT: 10,96; No M: 39,20, DT: 14,64), SF36-DC (Sí M: 36,55, DT: 8,02; No M: 40,61, DT: 9,97) y AUCG (Sí M: 22,88, DT: 8,29; No M: 19,36, DT: 9,52). E inversamente proporcional IL-1 β (Sí M: 85,05, DT: 18,51; No M: 90,72, DT: 15,94).

Figura 33.

Diferencias de medias entre las variables de estudio y el insomnio



Nota. (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (T) Totales, (DA) Dolor Abdominal; (IFN- γ) Interferón gamma.

Ahora bien, en relación a la sección “antecedentes de enfermedades físicas”, si analizamos en conjunto los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (donde se incluyen las enfermedades alérgicas, autoinmunes y metabólicas), frente a los que no sufren ningún tipo de alteración física. El ANOVA de un factor no expresa diferencias significativas entre las medias de las poblaciones. Resaltar que

los pacientes que sufren una enfermedad inflamatoria crónica tienen mayor sintomatología en BDI-II (Sí M: 26,97, DT: 12,08; No M: 22,30, DT: 11,45, $F = 1,16$, $p < 0,29$), GSRS-T (Sí M: 43,68, DT: 12,86; No M: 36,20, DT: 12,85, $F = 2,56$, $p < 0,12$), SF36-DC (Sí M: 37,87, DT: 8,26; No M: 44,18, DT: 10,73, $F = 3,79$, $p < 0,06$), SF36-CSF (Sí M: 44,97, DT: 9,63; No M: 50,85, DT: 7,49, $F = 3,10$, $p < 0,09$), AUCG (Sí M: 22,13, DT: 8,85; No M: 18,82, DT: 9,95, $F = 0,99$, $p < 0,32$) y menor en FNT- α (Sí M: 75,03, DT: 12,26; No M: 79,90, DT: 9,93, $F = 1,29$, $p < 0,26$).

Por otra parte, en la sección “consumo de antibióticos, psicofármacos y fármacos para patologías médicas”, la Tabla 11 recoge el análisis de varianza con efectos significativos entre las medias de las variables clínicas y el factor antibióticos (*¿Con qué frecuencia suele consumir antibióticos?*). Como se puede ver, las variables PSS, STAI-R, BDI-II, GSRS-R, GSRS-I, GSRS-T, SF36-DC, SF36-V y SF36-SM expresan mayor sintomatología en aquellos pacientes que tienen un consumo mayor de antibióticos (“algunas veces”) e inversamente proporcional en las variables IL-1 β e IL-12. En cambio, en el resto de las variables no se obtienen efectos significativos, pero sí se observa una tendencia mayor en las medias de las puntuaciones SF36-SCF (Casi nunca M: 48,04, DT: 6,71; Algunas veces M: 43,24, DT: 12,90; $F = 2,49$, $p < 0,12$), SF36-SCM (Casi nunca M: 33,71, DT: 9,36; Algunas veces M: 29,48, DT: 9,05; $F = 1,92$, $p < 0,17$), AUCG (Casi nunca M: 20,09, DT: 9,71; Algunas veces M: 23,70, DT: 7,58; $F = 1,46$, $p < 0,23$) y menor en FNT- α (Casi nunca M: 78,59, DT: 10,92; Algunas veces M: 71,64 DT: 12,51; $F = 3,38$, $p < 0,07$) e IFN- γ (Casi nunca M: 70,74, DT: 14,51; Algunas veces M: 62,00, DT: 11,21; $F = 3,86$, $p < 0,056$).

Tabla 11.

Diferencias de medias entre los pacientes que consumen antibióticos en relación a las variables clínicas

		<i>¿Con qué frecuencia suele consumir antibióticos?</i>					
Variables		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2
PSS	Casi nunca	27	31,59	7,15	6,59	0,01	0,14
	Algunas veces	14	37,00	5,43			
STAI-R	Casi nunca	27	37,44	8,24	8,57	0,00	0,18
	Algunas veces	14	45,07	7,20			
BDI-II	Casi nunca	27	22,44	10,40	7,34	0,01	0,16
	Algunas veces	14	32,36	12,41			
GSRS-R	Casi nunca	27	3,97	1,95	7,75	0,008	0,15
	Algunas veces	14	6,20	3,38			
GSRS-I	Casi nunca	27	11,72	4,29	3,88	0,05	0,08
	Algunas veces	14	14,60	5,12			
GSRS-T	Casi nunca	27	38,15	10,93	7,32	0,01	0,16
	Algunas veces	14	49,00	14,35			
SF36-DC	Casi nunca	27	41,48	9,49	4,33	0,04	0,10
	Algunas veces	14	35,42	7,39			
SF36-V	Casi nunca	27	42,41	8,96	4,32	0,04	0,09
	Algunas veces	14	36,66	8,13			
SF36-SM	Casi nunca	27	34,98	8,39	4,16	0,05	0,10
	Algunas veces	14	29,75	6,36			
IL-1β	Casi nunca	27	93,59	12,19	4,90	0,03	0,11
	Algunas veces	14	83,50	16,68			
IL-12	Casi nunca	27	78,85	10,23	5,88	0,02	0,13
	Algunas veces	14	70,50	10,90			

Nota. (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (R) Rasgo; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (R) Reflujo, (I) Indigestión, (T) Totales; (SF-36) Cuestionario de Salud (DC) Dolor Corporal, (V) Vitalidad, (SM) Salud Mental; (IL) Interleucina

Asimismo, en la Tabla 12 se exhiben los resultados significativos en relación a la variable Bz (*¿Consume benzodiazepinas?*).

Tabla 12.

Diferencias de medias entre los pacientes que consumen benzodiazepinas en relación a las variables clínicas

<i>¿Consume benzodiazepinas?</i>							
VARIABLES		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2
BDI-II	Si	24	29,08	12,32	4,68	0,04	0,11
	No	17	21,24	10,05			
GSRs-I	Si	24	14,17	4,78	6,06	0,02	0,14
	No	17	10,65	4,09			
GSRs-T	Si	24	45,21	13,49	4,09	0,05	0,10
	No	17	37,12	11,27			
SF36-V	Si	24	37,93	6,43	5,16	0,03	0,12
	No	17	44,31	11,49			
SF36-SM	Si	24	30,70	5,58	6,22	0,01	0,14
	No	17	36,71	9,79			

Nota. (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRs) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (I) Indigestión; (SF-36) Cuestionario de Salud (V) Vitalidad, (SM) Salud Mental.

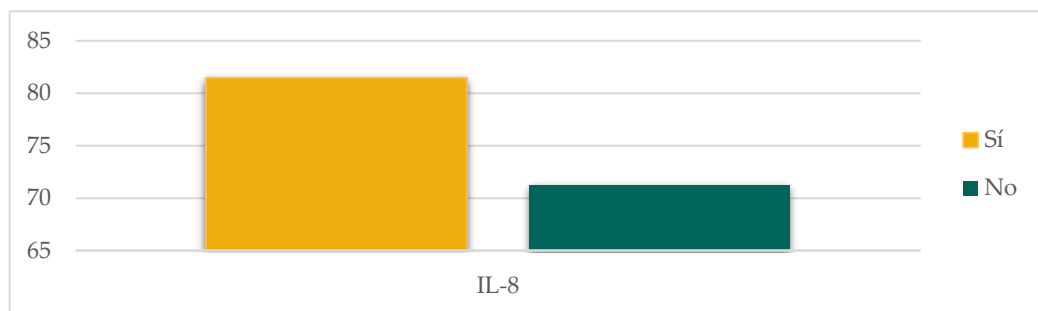
El resto de variables aunque no expresan valores significativos entre las medias PSS ($F = 0,54, p < 0,46$), STAI-E ($F = 1,33, p < 0,26$), STAI-R ($F = 1,57, p < 0,22$), SF36-DC ($F = 3,84, p < 0,06$), SF36-SCF ($F = 1,31, p < 0,26$), SF36-SCM ($F = 2,89, p < 0,09$), IL-1 β ($F = 2,10, p < 0,15$) e IFN- γ ($F = 2,45, p < 0,12$), sí tienen puntuaciones más elevadas el grupo de pacientes que toman Bz: PSS (Sí $M: 34,13, DT: 6,26$; No $M: 32,41, DT: 8,57$), STAI-E (Sí $M: 35,79, DT: 10,21$; No $M: 32,06, DT: 10,21$), STAI-R (Sí $M: 41,46, DT: 8,52$; No $M: 38,06, DT: 8,64$), SF36-DC (Sí $M: 37,12, DT: 42,64$; No $M: 42,64, DT: 11,12$), SF36-CSF (Sí $M: 44,99, DT: 8,97$; No $M: 48,40, DT: 9,96$), SF36-CSM (Sí $M: 30,22, DT: 7,11$; No $M: 35,15, DT: 11,47$), IL-1 β (Sí $M: 92,88, DT: 16,02$; No $M: 86,29, DT: 11,41$) e IFN- γ (Sí $M: 70,58, DT: 13,99$; No $M: 63,76, DT: 13,34$). Y, por último, la variable AUCG muestra efectos entre grupos prácticamente nulos (Sí $M: 20,85, DT: 10,45$; No $M: 21,99, DT: 7,07$; $F = 0,15, p < 0,70$).

Por el contrario, referente al consumo de AD (*¿Consume antidepresivos?*), el ANOVA no muestra relaciones significativas en ninguna de las variables clínicas, entre los pacientes que consumen AD frente a los que no: PSS (Sí $M: 32,40, DT: 6,15$; No $M: 34,38, DT: 8,21$; $F = 0,76, p < 0,39$), STAI-E (Sí $M: 35,25, DT: 10,00$; No

M: 33,29, DT: 10,63; $F = 0,37$, $p < 0,54$), STAI-R (Sí M: 39,95, DT: 9,05; No M: 40,14, DT: 8,42; $F = 0,00$, $p < 0,94$), BDI-II (Sí M: 27,95, DT: 12,48; No M: 23,81, DT: 11,36; $F = 1,23$, $p < 0,27$), GSRS-T (Sí M: 42,55, DT: 12,39; No M: 41,19, DT: 14,02; $F = 0,10$, $p < 0,74$), SF36-SCF (Sí M: 46,03, DT: 8,76; No M: 46,76, DT: 10,21; $F = 0,06$, $p < 0,81$), SF36-SCM (Sí M: 29,91, DT: 8,58; No M: 34,50, DT: 9,72; $F = 2,56$, $p < 0,12$). No obstante, sí hay efectos significativos en la variable biológica IL-8 ($F = 5,31$, $p < 0,03$, $\eta^2 = 0,12$) tal y como se puede ver en la Figura 34. IL-12 (Sí M: 78,90, DT: 11,24; No M: 73,24, DT: 10,44, $F = 2,79$, $p < 0,10$) e IL-1 β (Sí M: 94,10, DT: 15,96; No M: 86,38, DT: 12,18, $F = 3,05$, $p < 0,08$) solo muestran diferencias entre medias.

Figura 34.

Diferencias de medias entre las variables de estudio y el consumo de antidepresivos



Nota. (IL) Interleucina.

Ahora bien, al comparar las medias de los pacientes que no toman ningún tipo de psicofármaco frente a los pacientes que toman simultáneamente Bz y AD. Es interesante resaltar, aunque el análisis de varianza no muestra diferencias significativas posiblemente debido al tamaño muestral, que el grupo de pacientes que toman medicación psiquiátrica sincrónicamente presentan medias poblacionales mayores tanto en las variables clínicas como en las biológicas, frente aquellos que no toman nada (véase Tablas 13 y 14).

Tabla 13.

Descriptivos y diferencias de medias entre las variables clínicas y los pacientes que consumen mediación psiquiátrica (I)

Variables	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2	
STAI-E	Bz y AD	18	36,44	9,65	0,95	0,34	0,03
	No	15	33,07	10,27			
STAI-R	Bz y AD	18	40,67	8,68	0,45	0,50	0,01
	No	15	38,67	8,31			
BDI-II	Bz y AD	18	28,67	12,57	3,43	0,07	0,10
	No	15	21,20	10,13			
GSRS-T	Bz y AD	18	43,61	12,34	2,01	0,16	0,06
	No	15	37,67	11,54			
SF36-CSF	Bz y AD	18	45,55	8,97	0,58	0,45	0,02
	No	15	48,13	10,45			
SF36-CSM	Bz y AD	18	28,79	7,36	3,05	0,09	0,09
	No	15	34,51	11,33			

Nota. (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado, (R) Rasgo; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (T) Totales; (SF-36) Cuestionario de Salud, (CSF) Componente Sumatorio Físico, (CSM) Componente Sumatorio Mental.

Como se observa en las Tablas 13 y 14, los sujetos que toman psicofármacos, tienen peor puntuación global en la calidad de vida relacionada con la salud mental (SF36-CSM *M*: 28,79, *DT*: 7,36), más síntomas GI (GSRS-T *M*: 43,61, *DT*: 12,34), más niveles de depresión (BDI-II *M*: 28,67, *DT*: 12,57), mayor ansiedad estado (STAI-E *M*: 36,44, *DT*: 9,65) y rasgo (STAI-R *M*: 40,67, *DT*: 8,68), frente al grupo de pacientes que no toman ningún tipo de medicación. En relación a las variables biológicas, ambos grupos presentan los mismos niveles de cortisol. En cambio, los valores de las citoquinas proinflamatorias son mayores en el grupo de pacientes que consumen psicofármacos a excepción de IL-6 y FNT- α .

Tabla 14.

Descriptivos y diferencias de medias entre las variables biológicas y los pacientes que consumen medicación psiquiátrica (II)

Variables		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2
AUCG	Bz y AD	18	22,00	9,83	0,06	0,80	0,00
	No	15	22,75	6,70			
IL-1 β	Bz y AD	18	94,56	16,81	2,84	0,10	0,08
	No	15	85,80	12,11			
IL-8	Bz y AD	18	82,28	16,65	2,57	0,12	0,08
	No	15	74,27	10,77			
IL-12	Bz y AD	18	79,67	11,57	1,48	0,23	0,05
	No	15	74,80	11,27			
IL-6	Bz y AD	18	77,56	15,90	0,00	0,96	0,00
	No	15	77,80	13,82			
FNT- α	Bz y AD	18	75,72	12,51	0,17	0,68	0,00
	No	15	77,53	12,77			
IFN- γ	Bz y AD	18	69,39	14,50	1,43	0,24	0,04
	No	15	63,40	14,12			

Nota. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral Alpha; (IFN- γ) Interferón gamma.

En cuanto a los fármacos para patologías médicas (*¿Consumes cualquier otro tipo de medicación?*), el análisis de varianza expone diferencias entre las medias de los grupos de la variable PSS (Sí *M*: 31,56, *DT*: 7,81; No *M*: 36,31, *DT*: 5,30; *F* = 4,55, *p* < 0,04, η^2 = 0,10) y, como era de esperar, en la variable SF36-CSF (*F* = 7,42, *p* < 0,01, η^2 = 0,16), teniendo peor calidad de vida relacionada con la salud los pacientes que toman estos fármacos (Sí *M*: 43,43, *DT*: 10,01; No *M*: 51,05, *DT*: 6,19). Y, por último, en las variables biológicas tampoco hay efectos significativos en AUCG (*F* = 0,74, *p* < 0,39), IL-1 β (*F* = 0,71, *p* < 0,40), IL-8 (*F* = 0,90, *p* < 0,34), IL-12 (*F* = 3,06, *p* < 0,08), IL-6 (*F* = 0,18, *p* < 0,66), FNT- α (*F* = 0,06, *p* < 0,80), IFN- γ (*F* = 0,60, *p* < 0,44). Aunque, igualmente, muestra el mismo patrón de cambio que en las variables anteriores, expresando menos niveles de cortisol el grupo de pacientes que consumen fármacos para patologías médicas (Sí *M*: 20,34, *DT*: 8,71; No *M*: 22,86, *DT*: 9,78) y mayores niveles de citoquinas en cada una de ellas [IL-1 β (Sí *M*: 91,68, *DT*: 16,26;

No M: 87,75, DT: 11,33), IL-12 (Sí M: 78,36, DT: 11,62; No M: 72,31, DT: 9,34), IFN- γ (Sí M: 69,12, DT: 14,21; No M: 65,63, DT: 13,78)].

Referente al “tipo de alimentación”, se establece una correlación de *Spearman* con el fin de analizar las relaciones entre las variables con el fin de identificar el patrón de dieta de los pacientes con TP. La Tabla 24 del Anexo IV expone los resultados del análisis entre dichas variables. Como se aprecia, los sujetos que consumen con mayor frecuencia alimentos procesados (*¿Consume alimentos procesados como pizzas, hamburguesas, patatas fritas, kebabs, nuggests, etc.?*) correlaciona positivamente con aquellos que tienen puntuaciones más altas en consumo de harinas refinadas (*¿Consume harinas refinada de trigo como pasta, pan de molde, pan, etc.?*) $r = 0,30, p < 0,05$; dulces (*¿Consume bollería industrial, galletas, flanes, churros, pasteles, cereales de desayuno, etc.?*) $r = 0,42, p < 0,01$; refrescos azucarados (*¿Consume bebidas azucaradas como Coca-Cola, Fanta, Sprite, etc.?*) $r = 0,30, p < 0,05$; refrescos edulcorados (*¿Consume refrescos edulcorados como “Zero y Light”?*) $r = 0,38, p < 0,01$; zumos de fruta envasados (*¿Consume zumos de fruta envasados?*); $r = 0,25, p < 0,05$; carne roja o procesada (*¿Consume carne roja, embutidos, hamburguesas y salchichas?*) $r = 0,37, p < 0,01$. Por el contrario, correlacionan negativamente y directamente proporcional con un menor consumo de verduras y hortalizas (*¿Consume verduras y hortalizas frescas?*) $r = -0,27, p < 0,05$; legumbres (*¿Consume legumbres?*) $r = -0,37, p < 0,01$; y, finalmente, con cereales integrales (*¿Consume cereales integrales de avena, centeno, espelta, arroz integral, etc.?*) $r = -0,25, p < 0,05$. Estos resultados podrían sugerir que la muestra presenta un patrón de alimentación propio de un estilo occidental.

6.3. ESTUDIO III. EFECTOS TERAPÉUTICOS DEL TRATAMIENTO INTEGRATIVO DIRIGIDO AL EJE MICROBIOMA-INTESTINO-CEREBRO

En el presente apartado se expone el Estudio III para dar respuesta a la Hipótesis 3: *La intervención dirigida al MGBA con un tratamiento psicológico cognitivo-conductual y la administración de una bebida de agua rica en hidrógeno, disminuye con mayor eficacia los síntomas de ansiedad y las variables asociadas, frente aquellos que solo reciben intervención psicológica en una muestra clínica de pacientes con TP y en función del sexo.*

El objetivo de este estudio es analizar los efectos terapéuticos de la implementación de un tratamiento integrativo dirigido al MGBA, interviniendo con un tratamiento psicológico (*arriba hacia abajo*) y una bebida rica en hidrógeno (*abajo hacia arriba*), para valorar los efectos sobre la actividad del eje HHA y el proceso inflamatorio, así como, los síntomas de ansiedad junto con las variables clínicas medidas.

6.3.1. Participantes del estudio

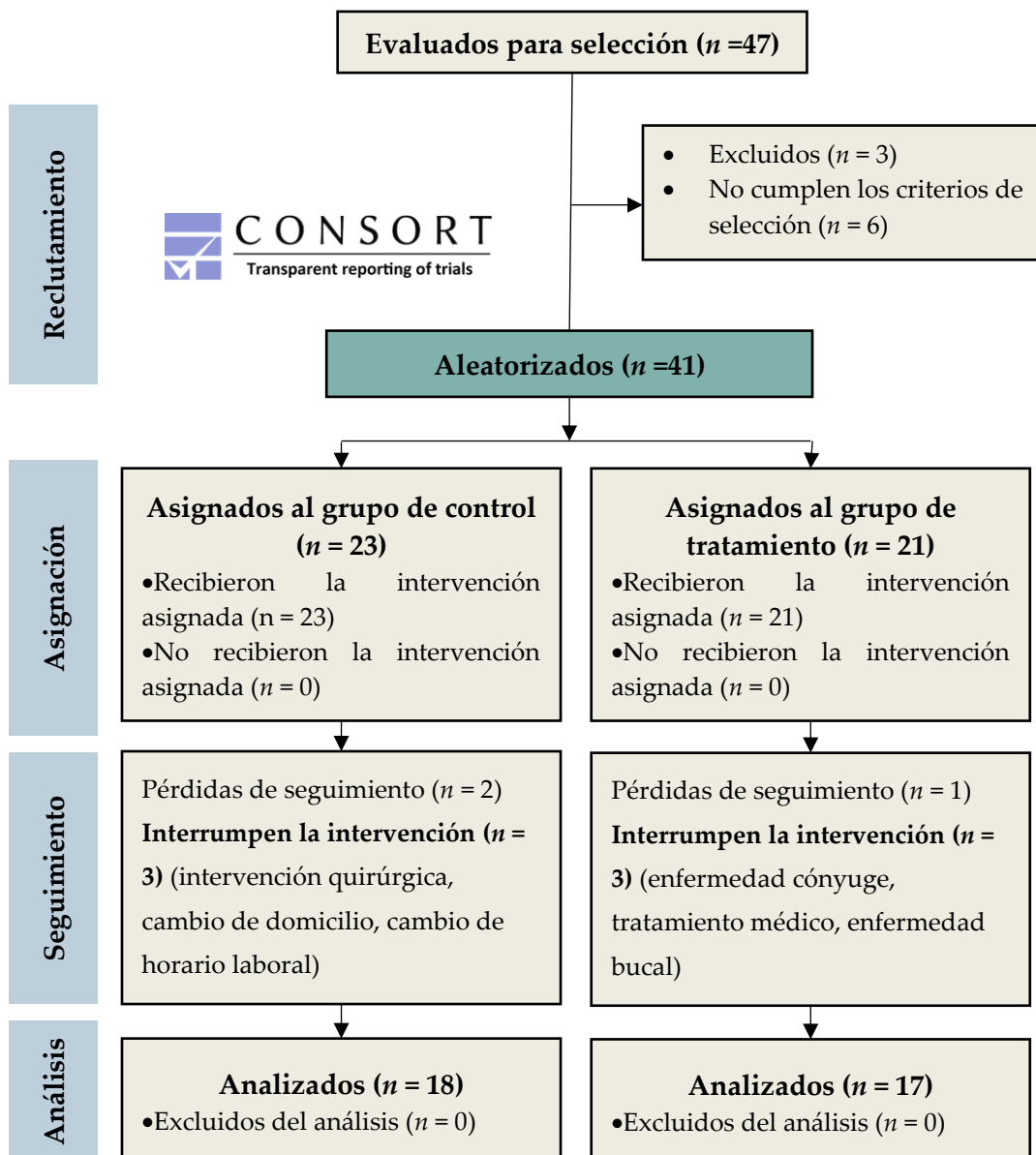
En el presente estudio se incluye solo a los participantes que cumplen con los criterios de inclusión. En total, 12 sujetos fueron excluidos de la investigación: tres participantes no cumplieron con los criterios de inclusión; tres abandonaron la participación en el estudio; y seis interrumpieron el tratamiento por diferentes motivos personales. La Figura 35 representa el diagrama de flujo de los participantes diagnosticados de un TP, que ingresaron en el ensayo clínico controlado aleatorizado. La muestra final del estudio incluye a 35 pacientes, entre los cuales, 18 pertenecían al grupo de control (GC) y 17 al grupo de tratamiento (GT).

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (71,40%; $n= 25$), frente a los hombres que representaron solo un 28,60% ($n= 10$). Los participantes asistieron a una media de 10,54 ($DT: 1,03$) sesiones de TCC. En la Tabla 15 y Tabla 16 se muestran las puntuaciones de los cuestionarios de los grupos antes del tratamiento en relación al sexo. La edad de las mujeres ($M: 42,92$, $DT: 9,84$) y de los hombres ($M: 46,70$, $DT: 9,62$) así como, la media de cigarrillos consumidos por día (Hombres

M: 7,30, DT: 9,92; Mujeres M: 3,76, DT: 5,65), no fueron diferentes entre los grupos respectivamente ($t = 1,03$, $p < 0,31$; $t = 1,33$, $p < 0,19$).

Figura 35.

Diagrama de flujo CONSORT



En relación a los grupos de pacientes entre el CSM de Caravaca y de Mula, la prueba *t* para muestras independientes tampoco reporta diferencias de síntomas de ansiedad estado (CSM-Caravaca *M*: 32,71, *DT*: 9,33; CSM-Mula *M*: 34,71, *DT*: 11,15; *t* = 0,55, *p* < 0,58) y de rasgo entre los grupos (CSM-Caravaca *M*: 40,00, *DT*: 9,27; CSM-Mula *M*: 38,29, *DT*: 8,52; *t* = 0,56, *p* < 0,57).

Tabla 15.

Descriptivos y diferencias de medias entre las variables clínicas en función del sexo (I)

Variables		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
PSS	Hombre	10	30,50	3,82	1,31	0,19	0,49
	Mujer	25	34,08	2,30			
STAI-E	Hombre	10	35,00	6,58	0,38	0,70	0,14
	Mujer	25	33,48	4,18			
STAI-R	Hombre	10	37,70	3,88	0,54	0,59	0,20
	Mujer	25	39,48	3,77			
BDI-II	Hombre	10	21,00	3,06	1,26	0,21	0,47
	Mujer	25	36,76	4,18			
GSRS-R	Hombre	10	5,20	3,64	0,74	0,46	0,27
	Mujer	25	4,40	2,55			
GSRS-DA	Hombre	10	6,70	3,52	1,71	0,09	0,64
	Mujer	25	8,52	2,53			
GSRS-I	Hombre	10	11,30	6,58	1,11	0,27	0,41
	Mujer	25	13,36	4,18			
GSRS-D	Hombre	10	7,70	3,88	0,49	0,62	0,18
	Mujer	25	7,00	3,77			
GSRS-E	Hombre	10	6,40	3,06	1,79	0,08	0,67
	Mujer	25	9,04	4,19			
GSRS-T	Hombre	10	37,30	18,37	0,98	0,33	0,36
	Mujer	25	42,32	11,30			

Nota. (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado y (R) Rasgo; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (R) Reflujo, (DA) Dolor Abdominal, (I) Indigestión, (D) Diarrea, (E) Estreñimiento.

Asimismo, y contrario a lo esperado, las variables clínicas no sugieren diferencias significativas entre hombres y mujeres. Por tanto, las medias

poblacionales de las variables estudiadas son similares en ambos grupos. Aunque sí podemos observar que, en efecto, los promedios de las mujeres presentan mayores síntomas en la mayoría de las variables, frente a los hombres a excepción de STAI-E, GSRS-R, GSRS-D, SF36-FF, SF36-RF, SF36-SG y SF36-CSM.

Tabla 16.

Descriptivos y diferencias de medias entre las variables clínicas en función del sexo (II)

VARIABLES		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
SF36-FF	Hombre	10	46,43	7,48	1,08	0,28	0,40
	Mujer	25	49,25	6,68			
SF36-RF	Hombre	10	41,88	11,92	0,44	0,66	0,16
	Mujer	25	43,40	7,95			
SF36-DC	Hombre	10	42,64	12,09	1,16	0,25	0,43
	Mujer	25	38,69	7,61			
SF36-SG	Hombre	10	38,06	9,40	1,02	0,31	0,38
	Mujer	25	41,24	7,86			
SF36-V	Hombre	10	46,06	12,35	1,87	0,07	0,70
	Mujer	25	39,54	7,84			
SF36-FS	Hombre	10	37,28	12,50	0,66	0,51	0,24
	Mujer	25	34,67	9,61			
SF36-RE	Hombre	10	37,09	13,12	0,30	0,76	0,11
	Mujer	25	35,84	9,84			
SF36-SM	Hombre	10	37,78	12,27	1,81	0,07	0,68
	Mujer	25	32,24	5,91			
SF36-CSF	Hombre	10	44,63	10,20	1,07	0,29	0,40
	Mujer	25	48,21	8,38			
SF36-CSM	Hombre	10	36,97	13,29	1,64	0,11	0,61
	Mujer	25	31,00	7,97			

Nota. (SF-36) Cuestionario de Salud (FF) Función Física, (RF) Rol Físico, (DC) Dolor Corporal, (SG) Salud General, (V) Vitalidad, (FS) Función Social, (RE) Rol Emocional, (SM) Salud Mental, (CSF) Componente Sumatorio Físico y (CSM) Componente Sumatorio Mental.

En cuanto a las medidas biológicas, en la Tabla 17 se detallan, igualmente, los descriptivos y diferencias de medias entre las medidas de cortisol y citoquinas

proinflamatorias en función del sexo. Se aprecia que tanto los niveles de cortisol basal como los de las citoquinas proinflamatorias, no difieren entre los dos grupos.

Tabla 17.

Descriptivos y diferencias de medias entre las variables biológicas en función del sexo

		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Cortisol							
Al despertar	Hombre	10	0,47	0,18	0,22	0,82	0,08
	Mujer	25	0,49	0,21			
30 minutos	Hombre	10	0,47	0,19	0,19	0,84	0,07
	Mujer	25	0,48	0,20			
45 minutos	Hombre	10	0,43	0,19	0,14	0,88	0,05
	Mujer	25	0,44	0,21			
AUCG	Hombre	10	20,98	8,46	0,19	0,84	0,07
	Mujer	25	21,66	9,40			
AUCI	Hombre	10	-0,43	1,87	0,20	0,83	0,07
	Mujer	25	-0,54	1,25			
Citoquinas							
IL-1 β	Hombre	10	91,60	22,46	0,09	0,92	0,03
	Mujer	25	91,04	11,19			
IL-8	Hombre	10	77,70	17,33	0,08	0,93	0,03
	Mujer	25	78,16	14,33			
IL-12	Hombre	10	79,00	13,86	0,92	0,36	0,34
	Mujer	25	75,04	10,45			
IL-6	Hombre	10	78,80	11,77	0,58	0,56	0,21
	Mujer	25	75,64	15,38			
FNT- α	Hombre	10	80,80	12,27	1,14	0,26	0,42
	Mujer	25	75,80	11,44			
FNT	Hombre	10	70,20	18,61	0,32	0,74	0,12
	Mujer	25	68,40	12,79			

Nota. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (AUCI) Área bajo la curva con respecto al aumento; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral; (IFN- γ) Interferón gamma.

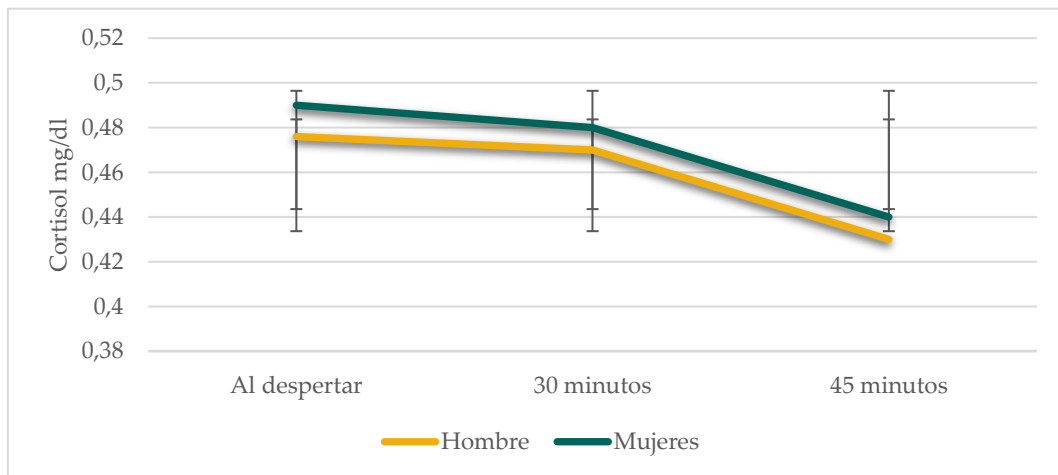
Sin embargo, contrario a los resultados de las variables clínicas, se registran puntuaciones ligeramente mayores en las medias de los hombres (IL-1 β , IL-12, IL-6, FNT- α y FNT), a excepción de la variable cortisol e IL-8 que son superiores para

las mujeres. Además, el ANOVA de dos factores (sexo y tabaco) no reporta diferencias significativas en las interacciones para las variables de cortisol y citoquinas entre los pacientes que fuman frente a los que no en función del sexo (AUCG: $F_{1,32} = 0,95$, $p < 0,33$; IL-1: $F_{1,32} = 0,23$, $p < 0,64$; IL-8: $F_{1,32} = 0,29$, $p < 0,59$; IL-12: $F_{1,32} = 1,05$, $p < 0,31$; IL-6: $F_{1,32} = 2,61$, $p < 0,11$; TNF- α : $F_{1,32} = 0,28$, $p < 0,59$; FNT: $F_{1,32} = 0,37$, $p < 0,54$).

En la Figura 36 se exponen los valores medios de la CAR según el sexo. Tanto los hombres como las mujeres manifiestan un patrón de disminución levemente constante, mostrando unos niveles de cortisol prácticamente planos entre el despertar (Hombres $M: 0,47$, $DT: 0,18$; Mujeres $M: 0,49$, $DT: 0,21$) y los 30 minutos después de despertar (Hombres $M: 0,47$, $DT: 0,19$; Mujeres $M: 0,48$, $DT: 0,20$). La tasa de disminución es un poco más alta para las mujeres, dado que el valor del cortisol disminuye en $0,54$ ml/dl (AUCI).

Figura 36.

Valores medios de la respuesta de cortisol al despertar en función del sexo



Nota. Los datos se muestran como *media* y las barras de error representan $\pm DT$. Niveles medios de cortisol en saliva al despertar, a los 30 minutos y 45 minutos después de despertar para hombres y mujeres.

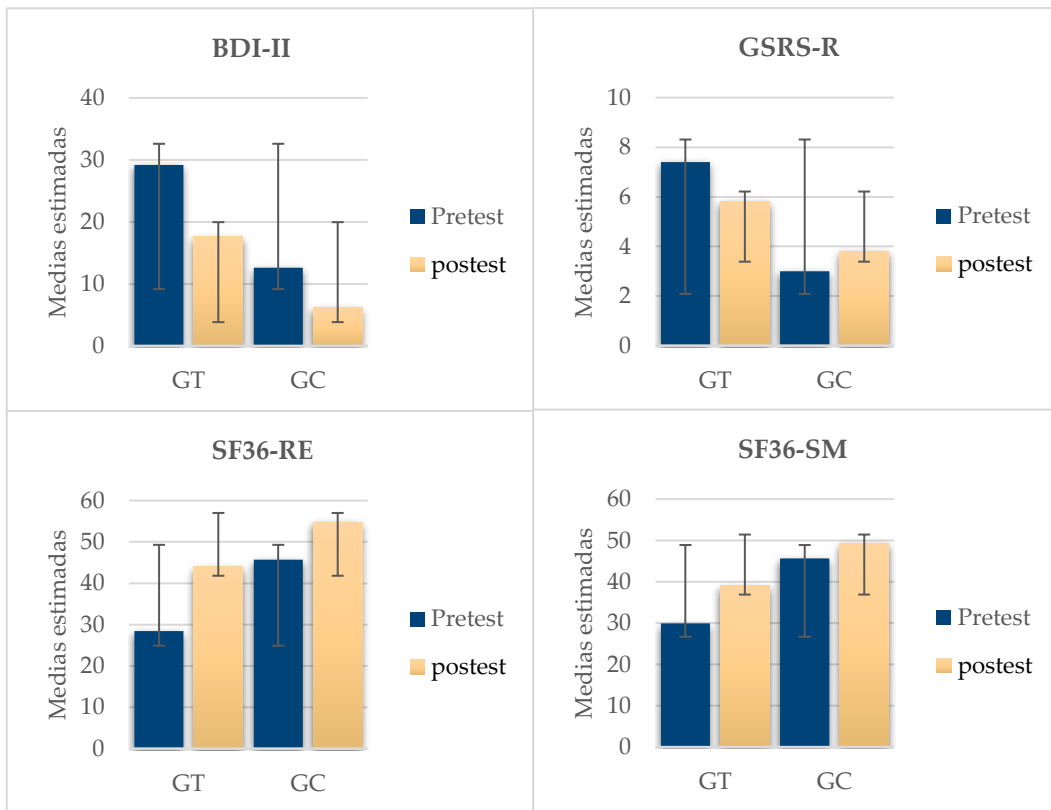
6.3.2. Efectos de la intervención en las variables clínicas y biológicas

En relación a los resultados obtenidos en las variables clínicas, en la Tabla 18 y 19 se exponen los resultados del ANOVA factorial de medidas repetidas, que estudia las diferencias entre hombres y mujeres para cada grupo de tratamiento (GC y GT). Para ello, hay que adoptar suma cautelosa a la hora de analizar los datos debido a la baja potencia estadística. Como se puede observar, los resultados de la interacción entre los factores *sexo* y los *grupos de tratamiento* reporta efectos significativos en las variables dependientes STAI-E ($F_{1,32} = 4,67, p < 0,03, \eta^2 = 0,13$), BDI-II ($F_{1,32} = 5,05, p < 0,03, \eta^2 = 0,14$), GSRS-R ($F_{1,32} = 4,79, p < 0,03, \eta^2 = 0,13$), SF36-RE ($F_{1,32} = 6,06, p < 0,02, \eta^2 = 0,16$), SF36-SM ($F_{1,32} = 5,01, p < 0,03, \eta^2 = 0,14$), SF36-CSM ($F_{1,32} = 5,13, p < 0,03, \eta^2 = 0,15$). Mostrando un tamaño del efecto de magnitud débil, donde explica menos del 20% de la varianza de las variables clínicas. Para mayor información, los gráficos de los efectos del tratamiento se pueden consultar en las Figuras 55, 56 y 57 del Anexo IV. De este modo, aunque los efectos son significativos, las diferencias del tratamiento se contemplan en el grupo de los hombres y con salvedades a considerar, mientras que las mujeres tienen un efecto prácticamente nulo. A este respecto y en relación a los hombres, lo que se aprecia son diferencias en las medias antes del tratamiento, por lo que los efectos significativos no son atribuibles al tratamiento, es decir, la intervención utilizada en cada grupo (GT y GC) funcionan de igual manera. Lo que sí se observa son diferencias mayores entre las puntuaciones de los hombres incluidos en el GT, pero no son significativos (véase Figura 37).

En otras palabras, los efectos significativos se deben a diferencias de grupo y de sexo en el pretest, esto posiblemente se deba al escaso tamaño muestral representado por el sexo masculino.

Figura 37.

Diferencias de medias entre las variables clínicas después del tratamiento en hombres



Nota. (GT) Grupo de tratamiento, (GC) Grupo de control; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (R) Reflujo; (SF-36) Cuestionario de Salud (RE) Rol Emocional, (SM) Salud Mental.

Tabla 18.

Descriptivos y diferencias de medias de la prueba de efectos inter-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento (I)

		Grupo de tratamiento (n = 17)			Grupo de control (n = 18)		F	p-valor	η^2
Variables	n	pretest	postest	pretest	postest				
PSS	Hombre	10	33,80 ± 4,43	27,00 ± 7,10	27,20 ± 10,25	23,80 ± 9,33	0,97	0,33	0,03
	Mujer	25	33,42 ± 6,51	26,25 ± 5,08	34,69 ± 7,46	24,69 ± 9,21			
STAI-E	Hombre	10	41,20 ± 13,70	31,60 ± 10,23	28,80 ± 7,98	18,00 ± 8,18	4,67	0,03	0,13
	Mujer	25	33,50 ± 8,45	25,08 ± 6,03	33,46 ± 11,03	25,15 ± 10,99			
STAI-R	Hombre	10	41,20 ± 10,61	32,00 ± 8,32	34,20 ± 12,31	24,20 ± 11,47	0,79	0,37	0,02
	Mujer	25	39,50 ± 6,58	31,83 ± 6,01	39,46 ± 8,66	27,69 ± 10,84			
BDI-II	Hombre	10	29,40 ± 17,14	17,60 ± 12,25	12,60 ± 6,84	6,20 ± 5,21	5,05	0,03	0,14
	Mujer	25	25,83 ± 11,04	13,50 ± 9,04	27,61 ± 11,03	14,77 ± 8,66			
GSRs-R	Hombre	10	7,40 ± 3,84	5,80 ± 3,89	3,00 ± 1,73	3,80 ± 2,05	4,79	0,03	0,13
	Mujer	25	4,25 ± 2,45	3,33 ± 1,2	4,53 ± 2,72	3,23 ± 1,59			
GSRs-DA	Hombre	10	8,80 ± 3,56	6,80 ± 3,76	4,60 ± 2,07	5,80 ± 1,48	1,07	0,31	0,03
	Mujer	25	9,08 ± 2,11	6,91 ± 3,00	8,00 ± 2,85	6,53 ± 2,18			
GSRs-I	Hombre	10	13,80 ± 6,97	11,00 ± 5,61	8,80 ± 5,76	7,40 ± 2,19	2,41	0,13	0,07
	Mujer	25	13,33 ± 4,16	8,83 ± 3,76	13,38 ± 4,37	9,77 ± 4,60			
GSRs-D	Hombre	10	9,80 ± 4,26	8,80 ± 4,60	5,60 ± 2,19	5,40 ± 2,88	1,76	0,19	0,05
	Mujer	25	7,75 ± 3,10	5,16 ± 2,44	6,30 ± 4,31	5,15 ± 3,80			
GSRs-E	Hombre	10	7,20 ± 3,49	5,40 ± 1,51	5,60 ± 2,70	5,80 ± 2,68	0,12	0,72	0,00
	Mujer	25	8,91 ± 4,31	6,33 ± 3,75	9,15 ± 4,25	6,53 ± 4,05			
GSRs-T	Hombre	10	47,00 ± 19,93	37,80 ± 16,51	27,60 ± 11,28	28,20 ± 7,26	2,47	0,12	0,07
	Mujer	25	43,33 ± 9,35	31,42 ± 11,20	41,38 ± 13,17	31,62 ± 11,02			

Nota. Los datos muestran la media ± DT. * véase en Tabla 20 notas aclaratorias

Tabla 19.

Descriptivos y diferencias de medias de la prueba de efectos inter-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento (II)

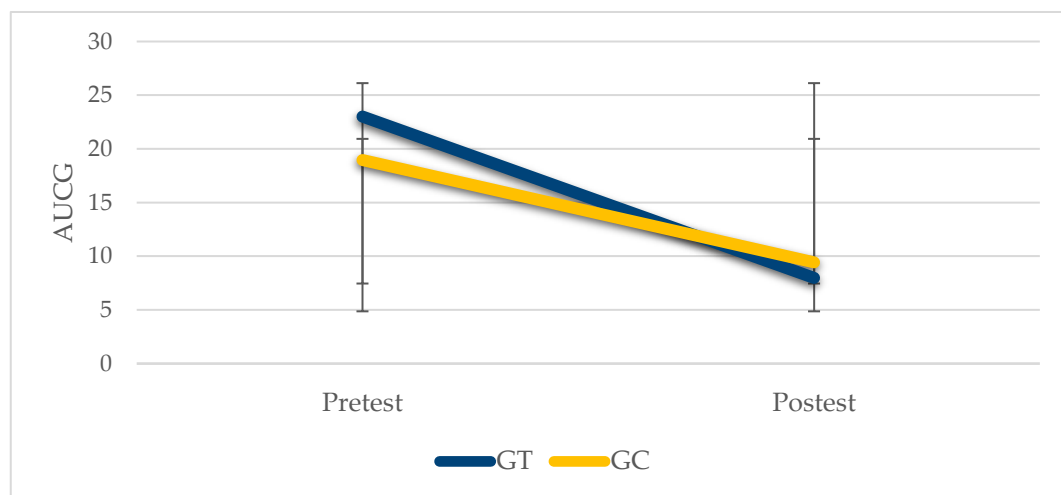
Variables		n	Grupo de tratamiento (n = 17)		Grupo de control (n = 18)		F	p-valor	η ²
			pretest	postest	pretest	postest			
SF36-FF	Hombre	10	41,85 ± 8,16	48,35 ± 6,95	51,03 ± 2,56	52,56 ± 2,57	0,92	0,34	0,03
	Mujer	25	47,18 ± 7,50	50,68 ± 4,92	51,17 ± 5,44	52,68 ± 4,18			
SF36-RF	Hombre	10	35,60 ± 10,83	43,68 ± 5,26	48,18 ± 10,16	52,22 ± 6,81	3,62	0,06	0,07
	Mujer	25	42,56 ± 7,07	45,74 ± 6,66	44,19 ± 8,91	47,83 ± 4,92			
SF36-DC	Hombre	10	38,69 ± 11,34	42,40 ± 12,46	46,60 ± 12,70	54,26 ± 7,07	3,02	0,09	0,09
	Mujer	25	37,81 ± 7,65	46,88 ± 9,58	39,51 ± 7,79	43,20 ± 9,84			
SF36-SG	Hombre	10	32,74 ± 6,15	38,54 ± 9,25	43,39 ± 9,50	49,29 ± 9,48	0,83	0,36	0,02
	Mujer	25	38,41 ± 4,41	41,62 ± 5,47	43,86 ± 9,50	47,12 ± 10,17			
SF36-V	Hombre	10	40,12 ± 11,19	45,47 ± 5,40	52,00 ± 11,39	53,79 ± 9,53	2,35	0,13	0,07
	Mujer	25	38,36 ± 5,66	44,43 ± 4,22	40,64 ± 9,53	46,14 ± 8,05			
SF36-FS	Hombre	10	32,28 ± 9,37	41,39 ± 4,08	42,30 ± 14,18	47,31 ± 12,28	2,31	0,14	0,07
	Mujer	25	36,45 ± 9,52	43,59 ± 7,81	33,04 ± 9,78	43,84 ± 8,77			
SF36-RE	Hombre	10	28,47 ± 10,22	44,04 ± 7,52	45,72 ± 9,84	54,78 ± 3,11	6,06	0,02	0,16
	Mujer	25	36,17 ± 9,44	39,05 ± 7,19	35,55 ± 10,58	39,33 ± 8,79			
SF36-SM	Hombre	10	29,94 ± 8,06	39,03 ± 7,95	45,64 ± 10,94	49,30 ± 7,99	5,01	0,03	0,14
	Mujer	25	31,69 ± 3,40	40,19 ± 4,38	32,76 ± 7,66	43,62 ± 9,44			
SF36-CSF	Hombre	10	39,24 ± 9,98	47,19 ± 9,29	50,03 ± 7,87	53,30 ± 5,61	0,97	0,33	0,03
	Mujer	25	45,58 ± 8,20	49,40 ± 7,71	50,65 ± 8,11	50,93 ± 5,31			
SF36-CSM	Hombre	10	29,59 ± 10,57	41,99 ± 6,40	44,37 ± 12,22	50,25 ± 8,19	5,13	0,03	0,14
	Mujer	25	32,03 ± 5,31	38,49 ± 4,49	30,05 ± 9,95	40,31 ± 7,77			

Nota. Los datos muestran la media ± DT. *(PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado y (R) Rasgo; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (R) Reflujo, (DA) Dolor Abdominal, (I) Indigestión, (D) Diarrea, (E) Estreñimiento; (SF-36) Cuestionario de Salud (FF) Función Física, (RF) Rol Físico, (DC) Dolor Corporal, (SG) Salud General, (V) Vitalidad, (FS) Función Social, (RE) Rol Emocional, (SM) Salud Mental, (CSF) Componente Sumatorio Físico y (CSM) Componente Sumatorio Mental.

De otro lado, y en relación a las variables biológicas, tras eliminar el sesgo de la covariable “tabaco”, la Tabla 20 expone el análisis de covarianza de medidas repetidas para explicar el efecto del tratamiento y el sexo en las variables de cortisol y citoquinas proinflamatorias. Como se aprecia, solo reporta efectos significativos la variable dependiente AUCG ($F_{1,30} = 4,23, p < 0,05, \eta^2 = 0,12$) con una magnitud del efecto débil donde apenas explica el 12% de la varianza. En la Figura 38 se puede ver los cambios en las puntuaciones de las medias de cortisol en relación a los hombres. Por el contrario, las mujeres no mostraron diferencias en las puntuaciones en relación al tratamiento.

Figura 38.

Cambio en las puntuaciones de las medias de cortisol en relación a los hombres



Nota. (GT) Grupo de tratamiento, (GC) Grupo de control, (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo

No obstante, y aunque los efectos no son significativos, es importante indicar que en el grupo de mujeres muestran cambios mayores en las puntuaciones de las medias pertenecientes al GT, en todas y cada una de las citoquinas proinflamatorias después de la intervención (véase Figura 39).

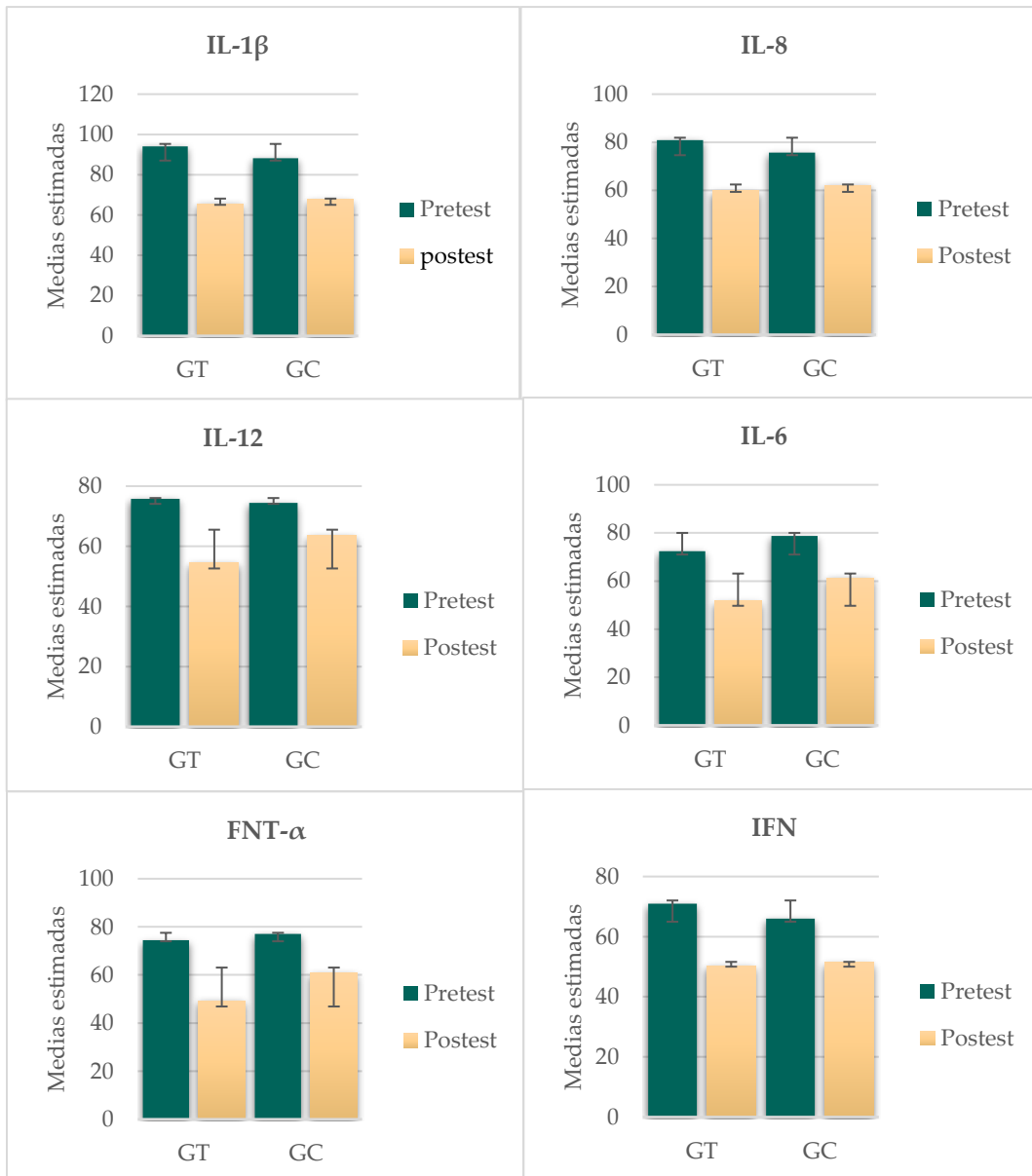
Tabla 20.*Descriptivos y diferencias de medias de la prueba inter-sujetos para grupos independientes en función del sexo y el tratamiento (III)*

Variables	n		Grupo de tratamiento (n = 17)		Grupo de control (n = 18)		F	p-valor	η^2
			pretest	postest	pretest	postest			
AUCG	10	Hombre	23,01 ± 9,40	7,98 ± 3,22	18,96 ± 7,90	9,43 ± 2,78	4,23	0,04	0,12
	25	Mujer	15,85 ± 7,88	9,83 ± 5,44	27,03 ± 7,44	12,22 ± 7,28			
AUCI	10	Hombre	-1,29 ± 1,06	-0,65 ± 0,33	0,42 ± 2,22	-1,18 ± 1,33	2,69	0,11	0,02
	25	Mujer	-0,34 ± 1,67	-0,48 ± 0,44	-0,73 ± 0,70	-0,89 ± 0,72			
IL-1 β	10	Hombre	89,20 ± 30,11	68,40 ± 20,60	94,00 ± 14,63	70,00 ± 11,85	0,33	0,56	0,01
	25	Mujer	94,08 ± 11,32	65,50 ± 14,15	88,23 ± 10,74	67,69 ± 17,64			
IL-8	10	Hombre	73,60 ± 21,20	61,00 ± 22,35	81,80 ± 13,57	61,40 ± 5,27	0,33	0,56	0,01
	25	Mujer	80,83 ± 16,19	59,83 ± 15,92	75,69 ± 12,52	62,00 ± 17,76			
IL-12	10	Hombre	73,20 ± 15,02	55,00 ± 14,96	84,80 ± 11,07	71,40 ± 18,16	2,04	0,16	0,06
	25	Mujer	75,75 ± 6,87	54,50 ± 13,81	74,38 ± 13,19	63,62 ± 15,95			
IL-6	10	Hombre	75,00 ± 14,09	55,00 ± 15,31	82,60 ± 8,79	56,20 ± 18,26	0,09	0,76	0,00
	25	Mujer	72,33 ± 13,26	51,67 ± 12,20	78,69 ± 17,05	61,15 ± 21,51			
FNT- α	10	Hombre	79,80 ± 14,25	60,40 ± 16,23	81,80 ± 11,54	57,60 ± 19,98	0,42	0,52	0,01
	25	Mujer	74,50 ± 11,07	49,25 ± 18,22	77,00 ± 12,10	60,69 ± 18,24			
IFN	10	Hombre	69,40 ± 22,07	49,20 ± 14,58	71,00 ± 17,04	53,80 ± 10,80	0,31	0,57	0,01
	25	Mujer	71,00 ± 13,71	50,25 ± 8,50	66,00 ± 11,91	51,38 ± 14,78			

Nota. Los datos muestran la media \pm DT. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (AUCI) Área bajo la curva con respecto al aumento; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral; (IFN- γ) Interferón. Se controlaron los efectos de la covariable (*tabaco*) en los resultados.

Figura 39.

Cambio en las puntuaciones de las medias de las citoquinas proinflamatorias en relación a las mujeres (I)



Nota. (GT) Grupo de tratamiento, (GC) Grupo de control.

Ahora bien, en cuanto a la prueba de contraste *intra-sujetos* el nivel crítico asociado al estadístico F ($p < 0,001$) permite afirmar que la sintomatología de las variables clínicas después del tratamiento, disminuyen significativamente en casi todas las medidas estudiadas independientemente del tipo del grupo (véase Tabla 21).

Tabla 21.

Prueba de contraste intra-sujetos entre las variables clínicas

variables	F	p	η^2	variables	F	p	η^2
PSS	22,33	0,001	0,42	SF36-FF	14,50	0,001	0,32
STAI-E	21,40	0,001	0,41	SF36-RF	8,62	0,005	0,21
STAI-R	35,03	0,001	0,53	SF36-DC	13,35	0,001	0,30
BDI-II	39,08	0,001	0,55	SF36-SG	19,88	0,001	0,39
GSRS-R	2,02	0,16	0,06	SF36-V	11,58	0,002	0,27
GSRS-DA	7,15	0,01	0,18	SF36-FS	23,71	0,001	0,43
GSRS-I	16,98	0,001	0,35	SF36-RE	22,06	0,001	0,41
GSRS-D	3,61	0,06	0,10	SF36-SM	34,90	0,001	0,53
GSRS-E	4,42	0,04	0,12	SF36-CSF	10,42	0,003	0,25
GSRS-T	25,80	0,001	0,45	SF36-CSM	33,10	0,001	0,51

Nota. (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado y (R) Rasgo; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (R) Reflujo, (DA) Dolor Abdominal, (I) Indigestión, (D) Diarrea, (E) Estreñimiento; (SF-36) Cuestionario de Salud (FF) Función Física, (RF) Rol Físico, (DC) Dolor Corporal, (SG) Salud General, (V) Vitalidad, (FS) Función Social, (RE) Rol Emocional, (SM) Salud Mental, (CSF) Componente Sumatorio Físico y (CSM) Componente Sumatorio Mental.

De igual modo, el efecto de la prueba de contraste *intra-sujetos* muestra una disminución significativa en todas las variables biológicas a excepción de AUCI ($F_{1, 30} = 1,51$, $p < 0,28$, $\eta^2 = 0,04$) independientemente del tipo de grupo (véase Tabla 22). Como se puede observar, los resultados de la prueba registran una magnitud del efecto entre moderado y fuerte, explicando hasta un 70% de la variabilidad de la varianza.

Tabla 22.

Prueba de contraste intra-sujetos entre las variables biológicas

variables	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2
AUCG	55,96	0,001	0,65
AUCI	1,51	0,28	0,04
IL-1 β	58,64	0,001	0,66
IL-8	52,40	0,001	0,63
IL-12	43,34	0,001	0,59
IL-6	69,75	0,001	0,70
FNT- α	38,92	0,001	0,56
FNT	29,52	0,001	0,49

Nota. (AUCG) Área bajo la curva con respecto al suelo; (AUCI) Área bajo la curva con respecto al aumento; (IL) Interleucina; (FNT- α) Factor Neurotrófico Tumoral; (IFN- γ) Interferón gamma. Se controló los efectos de la covariable “tabaco” en los resultados.

VII - DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este capítulo se presentan la discusión y las conclusiones sobre los objetivos planteados en el Estudio I, II y III. De igual modo y para finalizar, se describen tanto las limitaciones como las perspectivas posibles de estudio.

7.1. DISCUSIÓN

7.1.1 Estudio I. Análisis descriptivo de la muestra clínica desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro

El objetivo principal del presente estudio consiste en analizar las características que presentan los pacientes que acuden a salud mental con un TP, con el fin de identificar un perfil clínico tipo de la muestra desde la óptica del MGBA.

Hipótesis 1. *Los pacientes con un TP tienen un perfil clínico con características afines a un MGBA desregulado.*

Hasta ahora, los síntomas y las características clínicas de los pacientes con TA solo se habían estudiado desde la perspectiva del SNC, siendo el cerebro el objetivo principal para los tratamientos psicoterapéuticos y psicofarmacológicos; dejando de lado la implicación del SNE que está intrínsecamente conectado con los trastornos psicológicos. Esto ha ayudado a avanzar en la disciplina de la Psicología, sin embargo, obviar las interacciones de otros sistemas que son fundamentales para el correcto funcionamiento del SNC, hace que el desarrollo del conocimiento sea parcial y se limite a una visión sesgada. Por lo expuesto, es probable que la verdadera etiología de los trastornos relacionados con el estrés provenga de la desregulación de estas interacciones, a menudo en comorbilidad con problemas GI y enfermedades físicas crónicas (Butler et al., 2019; Ganci et al., 2019; Ouabbou et al., 2020). De hecho, lo más llamativo de nuestros resultados es

que, en efecto, los pacientes con TP además de presentar niveles elevados de estrés percibido, ansiedad (estado y rasgo) y depresión, tenían puntuaciones considerablemente más altas en síntomas GI y una salud física más deteriorada con serias limitaciones. Asimismo, la gran mayoría de los pacientes padecían de forma concomitante una enfermedad inflamatoria crónica. En particular, el 82,92% de la muestra presentaba una enfermedad alérgica, autoinmune, metabólica o combinadas entre sí. Esto indica que los TP son frecuentemente comórbidos con estos trastornos inflamatorios crónicos, típicos de los países desarrollados y, de igual modo, ambas enfermedades pueden tener bases fisiopatológicas similares según investigaciones recientes (Michopoulos et al., 2017; Paiva et al., 2020; Schnorr & Bachner, 2016). A parte, alteraciones físicas como el dolor corporal, las migrañas y un sobrepeso, de leve a moderado, se observó en la mayor parte de la muestra. Por lo general, es habitual que la población española con trastornos del estado de ánimo y ansiedad presenten estas alteraciones físicas, afectando su calidad de vida (Cano-Vindel, 2011; Haro et al., 2006). Todas estas sintomatologías podrían estar íntimamente relacionadas por la interrupción de la MI, ya que para preservar la salud física y psicológica va a depender de una adecuada comunicación entre el GBA (O'Mahony et al., 2015; Z. A. Wu & Wang, 2019).

Al mismo tiempo, los pacientes con TP mostraron patrones de comportamientos nocivos como consecuencia de los "hábitos y estilo de vida" que, posiblemente, estaban contribuyendo al aumento y/o mantenimiento de los niveles de ansiedad y depresión. Por ello, en los últimos años la comunidad científica ha puesto especial atención en ciertos factores por su impacto negativo sobre la MI; lo que afecta a la abundancia, al número de especies microbianas y a su distribución. Estos hechos pueden romper el equilibrio armónico entre el MGBA y favorecer una retroalimentación aberrante con consecuencias fisiopatológicas que alteren el sistema GI, con manifestaciones en el SNC (Cryan et al., 2019; Dinan et al., 2013; Dinan & Cryan, 2013; Mayer, 2011; Tao et al., 2020). En base a esto, nuestros resultados indican que cerca de la mitad de los pacientes informaron fumar tabaco habitualmente (41,50%); el 29,30% bebían alcohol frecuentemente; el 73,20% no practicaba ejercicio físico o lo hacía de forma esporádica; y el 41,50% tenía problemas para conciliar el sueño, permanecer dormido y/o dormir las horas que necesitaba para descansar adecuadamente.

Igualmente, y en relación al “consumo de fármacos” como factores que influyen en la comunicación bidireccional del MGBA. La gran mayoría de los pacientes informó que consumían psicofármacos, fármacos para patologías médicas y antibióticos; y tan solo el 17,10% no tomaba nada. Además, cerca del 30% indicó tomar Bz y AD durante más de un año. Esto es de vital importancia dado que las investigaciones preclínicas han comprobado que el consumo de estos fármacos influyen notablemente en la composición de la MI, experimentando fluctuaciones constantes en respuesta a estos factores con consecuencias en la salud mental (Alessi & Bennett, 2020; Avelar Rodriguez et al., 2019; Cussotto, Strain, et al., 2019; K. Gao et al., 2018; T. Gao et al., 2019; Hillemacher et al., 2018; Leprun & Clarke, 2019; Lowe et al., 2018; Mohr et al., 2020; Wilson & Nicholson, 2017; Q. Wu et al., 2020). Asimismo, los participantes indicaron tener “hábitos de alimentación” con un consumo más frecuente en alimentos procesados, ricos en azúcares y proteínas animales, frente a una menor ingesta de frutas, legumbres, cereales integrales, frutos secos y pescados grasos. Incluso, la gran mayoría nunca había tomado alimentos fermentados y apenas consumía yogures enriquecidos con *bifidus*. En esta línea, numerosas investigaciones sugieren que un patrón de dieta poco saludable puede aumentar el riesgo de desarrollar síntomas de ansiedad y depresión y, por el contrario, una dieta saludable puede disminuir la sintomatología (Bear et al., 2020) dado que la MI es extremadamente sensible a los cambios en la alimentación (Y. Sanz et al., 2018; Singh et al., 2017). Y es que una adecuada alimentación puede impulsar el crecimiento de bacterias beneficiosas para la salud, produciendo cambios sustanciales en los marcadores inflamatorios, y ayudando a normalizar la respuesta inmunitaria y la actividad del MGBA (Meslier et al., 2020; Y. Sanz et al., 2018; Singh et al., 2017).

En cuanto a los resultados del análisis descriptivo sobre los factores asociados en la infancia, llama la atención que más de la mitad de los sujetos manifestaron haber “sufrido un trauma” con consecuencias emocionales considerables. Cabe citar, que diversas investigaciones indican que, sufrir experiencias de vida estresantes durante la primera etapa de la vida puede interrumpir drásticamente la señalización del MGBA y afectar al desarrollo del cerebro y la respuesta endocrina e inmunitaria, incrementando el riesgo de desarrollar problemas mentales en la adultez (Amini-Khoei et al., 2019; Leclercq

et al., 2016; Wah et al., 2019). Aparte de este hecho, la gran mayoría manifestó enfermar gravemente en la infancia o lo hacía de forma recurrente, junto con un consumo habitual de antibióticos. Por lo que respecta al resto de variables recogidas en relación a los dos o tres primeros años de vida, fueron pocos los pacientes que tuvieron un parto por cesárea, alimentados de forma artificial o que estuvieran enfermos de alguna infección grave. Estos factores son relevantes porque las últimas investigaciones han descubierto que algunos trastornos relacionados con el estrés, como son los TA, tienen su origen en una MI alterada durante la infancia (Wang et al., 2018). Estableciendo que la primera etapa de la vida es un periodo fundamental para configurar adecuadamente la composición de la MI, establecer la maduración del cerebro y programar la salud a largo plazo (Butel et al., 2018; Hoban et al., 2016; Leclercq et al., 2016; O'Mahony et al., 2015; Wang et al., 2018).

Tras lo expuesto, se acepta la **Hipótesis 1** (*los pacientes con un TP tienen un perfil clínico con características afines a un MGBA desregulado*). Según los resultados se podría expresar que los pacientes parecen tener un perfil clínico con características afines a un MGBA desregulado. La literatura científica indica que, tanto la exposición a factores estresantes ambientales como psicológicos podrían impactar negativamente en la MI, desencadenando una respuesta endocrina deficiente, una función inmune comprometida y distorsiones cognitivas relacionadas con el mantenimiento o progresión de los síntomas de ansiedad y depresión (Misiak et al., 2020; Schnorr & Bachner, 2016; Zoccola et al., 2014). Y este mismo mecanismo puede estar relacionado con las enfermedades inflamatorias crónicas (Paiva et al., 2020; Schnorr & Bachner, 2016) tan presentes en la muestra de pacientes con TP. El análisis descriptivo revela que la muestra clínica presenta variables que podrían influir en la comunicación bidireccional del MGBA.

7.1.2. Estudio II. Factores asociados a los trastornos de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro

El objetivo principal de este estudio es explorar las posibles asociaciones entre las variables de riesgo que influyen en la MI desde el nacimiento y que pueden influir en los TA.

Hipótesis 2. *Los factores de riesgo que interfieren en la MI promueven una comunicación alterada del MGBA, afectando a la gravedad de la sintomatología ansiosa y a las variables asociadas en pacientes que sufren un TP.*

Antes de comenzar es imprescindible indicar que, los resultados que se muestran en este apartado, son en base a un estudio asociativo entre variables, ya que no fue viable realizar un análisis estadístico predictivo debido a la baja potencia estadística como consecuencia del tamaño muestral.

En primer lugar, en función de la relación que existe entre las variables clínicas, se ha podido comprobar que, efectivamente, se relacionan entre sí las variables medidas. A este respecto, los pacientes que sienten poco control y seguridad ante las circunstancias de la vida, puntuando alto en estrés percibido, igualmente lo hacen en ansiedad estado, ansiedad rasgo, depresión y síntomas GI. E, inversamente, proporcional con el rol físico, el dolor corporal, el estado de salud global, la vitalidad, la función social, el rol emocional y la salud mental (donde incluye la pérdida de control emocional o de la conducta); mostrando un grado de asociación directa entre las variables. En este sentido, parece ser que los pacientes con un TP, además de mostrar síntomas de estrés percibido, ansiedad y depresión presentan otros síntomas característicos que podrían estar relacionados con la desregulación del MGBA. Esta idea parte del hecho de que existe comunicación bidireccional entre el SNE y el SNC, encargados de unir los centros emocionales y psicológicos del cerebro con las funciones intestinales, adaptándose al medio ambiente donde vivimos. Este sistema de señalización no solo permite la coordinación adecuada de las funciones GI, sino que también provoca cambios sobre el estado de ánimo y el comportamiento garantizando la homeostasis del organismo (Foster et al., 2017; Johnson et al., 2020; Mayer, 2011; Sarkar et al., 2018). La literatura sugiere que las alteraciones se producen primero en el tracto GI,

pudiendo ser un factor clave que influya en la salud mental, por lo que cualquier disfunción que altere el MGBA puede afectar a ambos sistemas distales (Khlevner et al., 2018). Probablemente, esto explique que la depresión, los síntomas GI, el dolor corporal, la vitalidad y, en general, un peor estado de salud, estén relacionados entre sí en la muestra que sufre un TP. Esto fue consistente en los hallazgos previos donde se asociaron puntuaciones mayores de ansiedad y depresión respecto de los síntomas físicos, así como, alteraciones GI y una mayor susceptibilidad al dolor visceral (Black et al., 2020; Takada et al., 2016), posiblemente, atribuibles a eventos estresantes (Takada et al., 2016). Además, es común que los pacientes que presentan dolor corporal y síntomas GI aumentados, lo hagan como consecuencia de la activación del eje HHA, lo que provoca la activación de la respuesta inmune desencadenando un estado inflamatorio crónico (Belizário et al., 2018; Morreale et al., 2022).

En relación a la conexión que existe entre el cerebro y el intestino a través de la vía inflamatoria y su interacción con la actividad del eje HHA, los sujetos presentaban una correlación directa entre el cortisol y las citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-12 y IFN- γ). Esto fue consistente con hallazgos previos (Petrowski et al., 2018), lo que estaría sugiriendo que hay un vínculo entre el eje HHA y los marcadores inflamatorios asociados a una disfunción de la barrera intestinal (Agranyoni et al., 2021; P. Liu et al., 2022; Pinhasov & Kirby, 2022). Tanto el eje HHA como el sistema inmune forman parte de los mecanismos de señalización del MGBA, ambos sistemas se influyen entre sí y están orquestados por la MI, pudiendo afectar a la respuesta inflamatoria y promover diversos procesos de enfermedad física y mental (Manigault et al., 2019; Petrowski et al., 2018; Pinhasov & Kirby, 2022). Está suficientemente demostrado que el eje HHA es una de las principales vías de comunicación bidireccional eferente en respuesta a factores estresantes y/o en presencia de citoquinas proinflamatorias sistémicas, que conduce a la liberación de cortisol provocando cambios en la fisiología intestinal (Carabotti et al., 2015; Khlevner et al., 2018; Neufeld, Kang, Bienenstock, et al., 2011). Del mismo modo, el sistema inmune se comunica con el cerebro por medio de citoquinas inflamatorias albergadas en la mucosa intestinal, que son liberadas para modular la inflamación en el organismo. Estas células inmunitarias viajan hasta el SNC a través del metabolismo de los neurotransmisores, activando

el eje HHA, el NV o cruzando la BBB, para regular la función y el comportamiento en el SNC (Alessi & Bennett, 2020; Johnson et al., 2020; P. Liu et al., 2022; Raff & Levitzky, 2013).

Ahora bien, nuestros resultados indican que los sujetos que puntúan alto en niveles de cortisol, puntúan bajo en IL-1 β , IL-12 e IFN- γ y viceversa. Mostrando una correlación inversamente proporcional. Esto podría indicar que tanto el aumento como la disminución de la reactividad del eje HHA está presente en pacientes con TP y podría conducir a un aumento de la respuesta inflamatoria del organismo (Michopoulos et al., 2017). La exposición crónica al estrés va acompañada de un MGBA dañado y un sistema inmunitario comprometido, como consecuencia de la hiperactivación del sistema endocrino y de cambios que se producen en la MI, provocando alteraciones intestinales con cambios profundos en el comportamiento similar de la ansiedad (Alessi & Bennett, 2020; Amini-Khoei et al., 2019; Dinan & Cryan, 2017b; Sarkar et al., 2018).

Asimismo, los resultados del análisis de correlación entre las variables clínicas y biológicas, indican que la ansiedad estado se correlaciona negativamente con IFN- γ . Al igual que la ansiedad rasgo presenta un grado de relación con IL-12. La depresión se correlaciona negativamente con IL-1 β e INF- γ . Lo mismo sucede con los síntomas GI que correlacionan negativamente con IL-1 β , IL-8, IL-12 e IL-6. Estos últimos datos podrían ser apoyados por Kelly et al. (2016), exponiendo que habitualmente se olvida que la función GI alterada es una característica bien establecida en la depresión y frecuentemente se ha asociado con elevaciones en las citoquinas proinflamatorias (Sarkar et al., 2018). Estos datos podrían manifestar que las fluctuaciones de la actividad del eje endocrino y de las citoquinas proinflamatorias en los pacientes con TP, pudieran ser dependientes ante la presencia de la depresión. Esta idea parece ser consistente con estudios recientes donde indican que la alteración de las vías inflamatorias puede ser un factor de riesgo para la depresión, ya que hallaron asociaciones menos fuertes para la ansiedad (Ye et al., 2021). Esta tendencia también se ha visto reflejada en los resultados de diferencias de medias, entre las variables clínicas y biológicas en función del grado de depresión. En este sentido, tanto el estrés percibido, la ansiedad estado y rasgo, los síntomas GI totales, el dolor corporal, la vitalidad, la función social, los niveles de IFN- γ y el cortisol (aunque este último no resultó

significativo muestra la misma tendencia) dependen del grado de depresión que presentan los pacientes, mostrando mayor sintomatología en función de la gravedad de la depresión. A este respecto, los pacientes con un TP que tienen “depresión grave” presentan más niveles de cortisol y menos de IFN- γ ; y, por el contrario, los que tienen “depresión mínima” expresan niveles de cortisol más bajos y más de IFN- γ . Este mismo patrón se repitió en cada una de las variables con resultados significativos. En este sentido, parece ser que los cambios en la reactividad del eje HHA y de las citoquinas proinflamatorias podrían variar en función del grado de depresión que sufran los pacientes con TP. Estos datos apoyarían investigaciones previas como la de Butnoriene et al. (2015) y Niles et al. (2018).

Igualmente, nuestros hallazgos estarían en línea con estudios que indican que un CAR elevado puede predecir la depresión (Fiksdal et al., 2019; Pruessner et al., 2003; Steptoe & Serwinski, 2016). Al igual que en otras investigaciones se hallaron niveles más altos en la CAR de una hora, en sujetos con síntomas de ansiedad en comorbilidad con depresión (Vreeburg et al., 2010). Asimismo, contrario a lo esperado, el hecho de que haya una correlación inversa entre las citoquinas y el cortisol podría ir en consonancia con los resultados del estudio de Tükel et al. (2012), donde encontraron niveles reducidos de IL-12 e IFN- γ en pacientes con un TP. Los autores proponen que IFN- γ tiene funciones esenciales en la capacidad de estimular la neurogénesis, la reparación del SNC y la actividad normal de la amígdala, además de influir en la regulación del eje HHA; asegurando que IFN- γ juega un papel fundamental en el control inmunológico y hormonal. Lo que puede suponer que una deficiencia de IFN- γ produzca un efecto relevante del estrés psicológico y sea causa de síntomas de ansiedad. Según estos resultados los investigadores afirmaron que tanto “IL-12 e IFN- γ , pero no todas las respuestas de las citoquinas proinflamatorias, se inhiben en pacientes con TP” (Tükel et al., 2012, p. 66). Aparte, Petrowski et al. (2018) propone que la disponibilidad reducida de cortisol bajo condiciones de estrés psicológico en pacientes con TP, puede ir acompañada por una mayor producción de citoquinas proinflamatorias como mecanismo latente de una ICBG. Otros autores observaron el mismo efecto inverso entre el patrón diurno de cortisol y las citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-12, TNF- α e IFN- γ) (Petrovsky et al., 1998; C.J. Yang

et al., 2017). Indicando que no significa que el cortisol suprima la producción de citoquinas, sino que, simplemente, los glucocorticoides neutralizan el factor de transcripción de algunas citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ) regulándolas negativamente. Probablemente, el cortisol interfiere en el equilibrio entre las células Th1 y Th2 al inhibir la liberación, por ejemplo, de IFN- γ que son producidas por células Th1 (Petrovsky et al., 1998). En base a todo esto, cabría añadir de acuerdo a nuestros resultados que, el patrón de variación inversamente proporcional entre los niveles de cortisol y las citoquinas inflamatorias, puede estar condicionado en función del grado de depresión que presenten los pacientes con un TP.

En cuanto al análisis comparativo entre los posibles factores de riesgo asociados a la infancia y a las variables clínicas, los resultados tan solo presentan efectos significativos en relación a los *traumas vividos en la vida temprana*. Son numerosas las investigaciones que han estudiado las experiencias traumáticas y estresantes en la infancia, y sus consecuencias psicológicas en la adultez. Sin embargo, hay pocos estudios que lo hayan abordado desde la perspectiva del MGBA. Siendo la infancia y la adolescencia temprana un periodo sensible debido a la inmadurez de la MI, el sistema inmune, el eje HHA, el cerebro y las funciones neurológicas (Amini-Khoei et al., 2019; Butel et al., 2018; Leclercq et al., 2016; Wah et al., 2019). Cualquier exposición estresante durante este periodo de vida, ya sea psicológico o físico, podría interrumpir la señalización del MGBA, influyendo en la maduración del sistema GI, alterando la programación en la MI, la respuesta inmunitaria y endocrina, aumentando el riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con el estrés en la adultez (Cryan & Dinan, 2012; Frankiensztajn et al., 2020; Kelly et al., 2016). De hecho, nuestros datos muestran diferencias significativas en el grupo de pacientes que vivieron acontecimientos traumáticos, mostrando una mayor sintomatología en dolor abdominal, menos niveles de energía y cansancio; un rol emocional más deteriorado y, en general, un índice de salud mental peor donde se engloba la valoración de la ansiedad, la depresión, la pérdida de control y el bienestar emocional. De igual modo, y marcando el mismo patrón inverso, los pacientes que sufrieron un hecho traumático en la infancia mostraron efectos significativos en el estudio de las variables biológicas IL-1 β , IL-12 e IFN- γ . Estos resultados irían en la línea de otros autores, expresando que estos

acontecimientos adversos afectarían al desarrollo normal de la MI, rompiendo el equilibrio armónico del MGBA y generando un estado de disbiosis intestinal. Lo que contribuiría a la sobreactivación del eje HHA con el aumento de cortisol y a la programación de los sistemas conductuales y emocionales similares a la ansiedad, asociados con trastornos psicológicos desarrollados en la vida adulta (Amini-Khoei et al., 2019; Audet, 2019; Cryan & Dinan, 2012; Frankiensztajn et al., 2020; Tao et al., 2020).

No obstante, aunque el resto de variables recogidas en la infancia no fueron significativas, sí muestran diferencias mayores en las puntuaciones con los grupos que nacieron por *cesárea*, *prematuridad* con un peso inferior de 1500 y 1000 grs y, finalmente, en aquellos que recibieron una alimentación con *lactancia artificial*. Estos pacientes presentan un incremento en la sintomatología de ansiedad y depresión frente al grupo que nacieron de forma natural y recibieron lactancia materna. Parece ser que los factores que perturban la MI del infante son considerados, según la literatura científica, como un riesgo potencial para el desarrollo posterior de trastornos relacionados con el estrés (Wang et al., 2018). Como ya se ha indicado, la primera etapa de la vida es un periodo de vital trascendencia para ensamblar y configurar adecuadamente la MI, el sistema endocrino, el cerebro y las funciones neurológicas que van a programar la salud a largo plazo de la persona (Butel et al., 2018; Leclercq et al., 2016; Wang et al., 2018). Las últimas investigaciones han revelado que para una adecuada mielinización cortical es necesaria una MI operativa (Hoban et al., 2016). Y lo cierto es que este periodo es especialmente vulnerable y cualquier acontecimiento que interrumpa el proceso de maduración normal del sistema GI, podrá repercutir en las funciones neuronales, aumentando la probabilidad de desarrollar un TA en la vida adulta (Butel et al., 2018; Staude et al., 2018; Wang et al., 2018). Por ello y de acuerdo con nuestros resultados, aunque no lo podemos afirmar, aparentemente, se podría sugerir que los pacientes que nacieron con prematuridad, por cesárea, que recibieron lactancia artificial o vivieron acontecimientos traumáticos durante la infancia, son por sí mismas condiciones que pueden influir en la salud emocional, incrementando la sintomatología de ansiedad y depresión.

De otro lado y en relación a las variables recogidas en la adultez, referentes a los “hábitos y estilos de vida”, los pacientes que informaron que fumaban *tabaco*

no manifestaban ningún grado de relación en las variables clínicas y biológicas, excepto para la citoquina proinflamatoria IL-12 y FNT- α ; que expresaban mayores niveles en comparación con el grupo de pacientes que no fumaban. A pesar de que los resultados de los estudios son incongruentes, nuestros hallazgos pueden ir acordes con los expuestos por Nedic Erjavec et al. (2017), donde plantean que existen investigaciones con poblaciones clínicas que no han hallado asociaciones entre el cortisol salival y tabaquismo, el grado de adicción y los síntomas clínicos. Apuntando hacia una posible desensibilización del sistema de respuesta del estrés. Y posiblemente sea porque el consumo de tabaco también ejerce alteraciones en la MI, influyendo de manera específica, lo que podría desencadenar una respuesta inflamatoria con el aumento de citoquinas proinflamatorias (Cussotto, Strain, et al., 2019; Gomes et al., 2018; Stewart et al., 2018). Esto podría explicar el aumento significativo de IL-12 e FNT- α en el grupo de pacientes que fumaban tabaco, sin afectar a la sintomatología ansiosa y depresiva. Por el contrario, en cuanto al consumo de *alcohol* y la práctica de *ejercicio físico* los resultados no manifiestan ningún tipo de asociación en las variables medidas, ya sean clínicas o biológicas. Ahora bien, en relación a la *calidad del sueño* los datos sí indican efectos significativos. Los pacientes que tienen problemas de insomnio, manifiestan medias poblacionales mayores en depresión, dolor abdominal, síntomas GI y menos niveles de IFN- γ que el grupo de pacientes que indican que no sufren problemas para conciliar el sueño. Asimismo, y a pesar de que los resultados no son significativos, igualmente, el grupo de estos pacientes tienen niveles mayores de ansiedad rasgo y dolor corporal, así como, una actividad del eje HHA mayor. Durante años se ha establecido el vínculo que existe entre la salud física y mental y la calidad del sueño. Si bien, la evidencia reciente ha demostrado que la MI puede influir también en la calidad del sueño (Smith et al., 2019), debido a que el intestino está dotado de receptores de melatonina ejerciendo influencia en la fisiología y en la patología GI. Por este motivo, diversos estudios han comprobado que la privación del sueño inhibe la secreción de la melatonina, desencadenando estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria, lo que provoca alteraciones en la MI y la pérdida de la mucosa intestinal (T. Gao et al., 2019). No obstante, se podría plantear que el insomnio pueda ser una consecuencia del estrés crónico, dado que los factores estresores provocan cambios fisiológicos que afectan al sueño. Está claramente establecido que los sujetos con trastornos del estado de ánimo, tienen

alteraciones en los ritmos circadianos y en los patrones del sueño-vigilia (McEwen & Karatsoreos, 2015). Nuestros resultados podrían insinuar que la privación del sueño puede ser una consecuencia de la alteración del MGBA, dado que los pacientes muestran niveles aumentados de depresión, ansiedad y síntomas GI, así como, una respuesta mayor de cortisol y menores niveles de IFN- γ . Ésta relación opuesta entre el cortisol y las citoquinas proinflamatorias, al igual que en los resultados anteriores, podría deberse a que las citoquinas activan la producción de los niveles de cortisol y, simultáneamente, suprimen la producción de citoquinas, tal y como indican McEwen y Karatsoreos (2015).

En cuanto a la sección de “consumo de antibióticos, psicofármacos y fármacos para patologías médicas”, el análisis de varianza muestra diferencias significativas en relación con los *antibióticos*. Los resultados arrojan que los pacientes que consumieron con mayor frecuencia antibióticos, tienen un incremento significativo en estrés percibido, ansiedad rasgo, depresión, reflujo, indigestión y, en general, más síntomas GI. De otro lado, presentan mayor dolor corporal, menores niveles de vitalidad y de salud mental. IL-1 β e IL-12 también resultaron significativos. Probablemente estos resultados se deban a que los antibióticos son uno de los agentes más inmediatos en alterar la comunicación del MGBA y afectan al funcionamiento normal del cerebro. De hecho hay informes que indican que los sujetos que consumen antibióticos señalan tener más trastornos psicológicos: TA (72%), depresión (62%), insomnio (48%), ataques de pánico (37%) y deterioro cognitivo (33%) (Hao et al., 2020). Las recientes investigaciones han aportado que los antibióticos actúan en la MI aumentando los niveles de metabolitos microbianos capaces de atravesar la BBB y provocar cambios en áreas implicadas en los TA, entre ellas, el HPC y el hipotálamo. Los resultados son contundentes al afirmar que los antibióticos producen disbiosis intestinal, interfiriendo en las funciones hipotalámicas, afectando a la regulación visceral y neuroendocrina y, por ende, a la respuesta del estrés, el estado de ánimo y la ansiedad (Cussotto, Strain, et al., 2019; Frankiensztajn et al., 2020; K. Gao et al., 2018; Jang et al., 2018; Q. Wu et al., 2020). Nuestros datos coinciden con el hecho de que los pacientes, además de presentar síntomas de ansiedad, depresión y estrés, presentan más niveles de síntomas GI y un deterioro mayor de energía física y cansancio. Asimismo, los resultados de las variables biológicas IL-1 β e IL-12

reportan diferencias significativas mostrando el mismo patrón que en los resultados anteriores. Asimismo, los pacientes que consumieron antibióticos manifestaron una mayor reactividad del eje HHA acompañados de una mayor reducción de citoquinas proinflamatorias, frente al grupo de pacientes que informaron no tomar “casi nunca” antibióticos. Quizás, estos datos estén en línea con los ya expuestos, donde se indica que los antibióticos producen una respuesta inflamatoria, afectando a las funciones hipotalámicas y, por tanto, al eje HHA (K. Gao et al., 2018; Hao et al., 2020).

Igualmente, referente al consumo de *psicofármacos*, los pacientes que consumían Bz tenían puntuaciones más graves en depresión, indigestión y síntomas GI, menos niveles de vitalidad y un bienestar subjetivo más deteriorado con menos niveles de energía y cansancio, y un peor índice de salud mental (donde se valora la depresión, la ansiedad, la pérdida de control emocional o conductual). De manera similar, y a pesar de que no hay efectos significativos, el resto de variables estudiadas también expresan niveles superiores de estrés percibido, ansiedad, IL-1 β e IFN- γ . Salvo los niveles de cortisol que son prácticamente similares en ambos grupos. Contrario a lo esperado, nuestros resultados muestran un grado de asociación entre los pacientes que toman Bz con un agravamiento mayor de la salud mental y GI, indicando valores más perjudiciales en depresión y en bienestar psicológico. Es cierto que las Bz tienen propiedades sedantes, ansiolíticas, miorrelajantes e hipnóticas que amortiguan los síntomas fisiológicos causados por la ansiedad. Sin embargo, las recomendaciones de su uso son a corto plazo como recurso cuando se experimenta una crisis. El consumo prolongado por un periodo superior de 13 semanas puede provocar efectos secundarios indeseables y agravar la salud del paciente (Boussofara & Raucoules-Aimé, 2016; Shinfuku et al., 2019; Soyka, 2017). Y la realidad es que la gran mayoría de los participantes indicaron haber tomado Bz un tiempo superior al recomendado, lo que podría resultar contraproducente y provocar efectos secundarios en la salud psicológica, interfiriendo en la conducta. Citar en este contexto, diversos estudios que vinculan el consumo de estos fármacos con un mayor riesgo de conductas prosuicidas, aumentando los niveles de impulsividad y agresividad (Dodds, 2017; Sieghart, 2003). Quizás estos efectos secundarios tengan relación con haber encontrado niveles superiores de depresión en el grupo de pacientes que refirieron

tomar estos fármacos. Ahora bien, desde la perspectiva de MGBA hay poca evidencia acerca de cómo interfieren los psicotrópicos en la fisiología de la MI, pero sugieren que la ingesta de estos medicamentos alteran potencialmente, ya sea directamente sobre los microorganismos o como resultado de los efectos tóxicos que se producen en el intestino, afectando al comportamiento de la ansiedad con consecuencias a largo plazo en la salud (Cussotto, Strain, et al., 2019; Wilson & Nicholson, 2017). Además, nuestros hallazgos en relación al cortisol, tal vez, tengan relación con ciertas investigaciones que establecen que las Bz pueden reducir la actividad del SNA y disminuir la secreción de cortisol y catecolaminas (Sieghart, 2003). A este respecto, los pacientes que consumían Bz presentaban puntuaciones de cortisol ligeramente menores, frente aquellos que no tomaban este tipo de fármaco. En cambio, en los pacientes que tomaban AD, no se observaron efectos significativos en las variables clínicas medidas. Solamente puntuaciones de medias mayores en depresión y en salud mental. Por el contrario, los resultados de las variables biológicas sí expresaron un grado de relación significativo con IL-8 e IL-12 mostrando diferencias de medias. Los efectos de los AD en el metabolismo bacteriano han sido más estudiados. Existiendo investigaciones preclínicas que han comprobado que el estrés crónico afecta a la eficacia de los AD serotoninérgicos, produciendo comportamientos de desesperanza o desánimo y disminuyendo la neurogénesis del HPC (Siopi et al., 2020). Por ello, quizás los pacientes con TP tienen niveles mayores de depresión y, en general, peor salud mental que los que no consumen esta medicación.

De otra parte, en cuanto a la respuesta inflamatoria se refiere, en los últimos años se han observado perfiles alterados de citoquinas en los pacientes con TA (Alessi & Bennett, 2020). En nuestros resultados, se han hallado niveles de IL-8 significativamente mayores que en los pacientes que no tenían tratamiento con AD. Y aunque no resultaron significativos, las medias de los niveles de IL-1 β e IL-12 también resultaron mayores. IL-8 está considerado como un mediador secundario de la inflamación, con capacidad de traspasar la BBB y mantener la respuesta inflamatoria. Sin embargo, las funciones de IL-8 no están claras (puede tener efectos antiinflamatorios y proinflamatorios dependiendo de la concentración) pero su presencia puede predecir la respuesta antidepresiva. Recientemente, encontraron en un estudio de metaanálisis que, los niveles de IL-8

eran más bajos en los pacientes con depresión que respondieron favorablemente al tratamiento con AD (J. J. Liu et al., 2019). Esto puede tener relación con nuestros hallazgos, donde se puede observar que los pacientes que consumen AD tienen niveles más altos de IL-8 y de depresión, probablemente, como consecuencia de una respuesta ineficaz al tratamiento con AD. Por el contrario, aparentemente, no existen ensayos que hayan estudiado la respuesta de IL-12 al tratamiento con AD en pacientes con ansiedad y depresión. Lo que sí se sabe es que IL-12 es un factor patogénico crítico relacionado con la activación de la respuesta inflamatoria y puede estar relacionado con el desequilibrio de las células Th1 y Th2 (Tükel et al., 2012). Las concentraciones elevadas de IL-12 se han relacionado en pacientes con depresión en comparación con los controles de sanos (Himmerich et al., 2019). Quizás, por ello, nuestros resultados expresan niveles mayores de IL-12 en sujetos que tienen puntuaciones superiores de depresión. Y del mismo modo, tal vez, el tratamiento con AD no tenga una respuesta adecuada en el metabolismo bacteriano, pudiendo producir una respuesta inflamatoria, agravando la sintomatología depresiva en los pacientes con TP. Ahora bien, referente a los pacientes que tenían un tratamiento simultáneo con AD y Bz, los resultados son similares a los anteriores, revelando una mayor sintomatología en depresión y síntomas más graves de salud mental. Igualmente, las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-8 e IL-12, quedando cerca de tener efectos significativos, resultan mayores para este grupo de pacientes. Esto puede sugerir que la ingesta de estos psicotrópicos influye en el metabolismo bacteriano, y aunque la respuesta de las Bz apenas ha sido estudiada, también podrían alterar la composición y la capacidad metabólica de las drogas, pudiendo producir variaciones en la disponibilidad, la eficacia o toxicidad del medicamento. Estas alteraciones son conocidas por sus efectos antimicrobianos causando modificaciones en la función GI (Cussotto, Strain, et al., 2019; Leprun & Clarke, 2019; Wilson & Nicholson, 2017). Y es que no hay que olvidar que el SNE tiene actividad neuronal capaz de producir las mismas sustancias químicas que en el cerebro: serotonina, GABA y catecolaminas que desempeñan un papel fundamental en la fisiología intestinal y cerebral (Gershon, 1999a, 1999b; Mittal et al., 2017). Lo llamativo es que cerca del 95% de la serotonina se sintetiza en el intestino y hasta el 60% de su producción se encarga la MI, encargada de controlar el metabolismo de la vía kinurenina. Por esto, cualquier cambio producido en la MI altera la disponibilidad de triptófano

en el intestino y la señalización de serotonina, influyendo en la correcta comunicación MGBA; siendo la MI quien libera mediadores (como las citoquinas) en respuesta al estrés, que influyen en la función cerebral afectando al estado de ánimo (Frankiensztajn et al., 2020; K. Gao et al., 2019; Gershon, 1999a; Jameson et al., 2020; Kennedy et al., 2017; Kubelkova & Macela, 2020; J. M. Lyte et al., 2020; O'Mahony et al., 2015). Lo interesante es que las enzimas (TDO e IDO) implicadas en la ruta kinurenina para la síntesis de serotonina, son estimuladas en presencia del estrés por los glucocorticoides, como consecuencia de la activación del eje HHA y por la acción de las citoquinas proinflamatorias en respuesta a estímulos inmunes (K. Gao et al., 2019; Kennedy et al., 2017; Mittal et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Por lo que en procesos de estrés crónico, la kinurenina compite por el triptófano pudiendo reducir la disponibilidad de las concentraciones de este aminoácido en sangre, produciendo disfunción de la serotonina y afectando al estado de ánimo, al sueño y al comportamiento (Mittal et al., 2017; O'Mahony et al., 2015). Por ello, tal y como señala Siopi et al. (2020), en condiciones de estrés crónico, la eficacia de los psicofármacos pueden depender de la disponibilidad de serotonina y del metabolismo del triptófano produciendo una resistencia a la eficacia de estos tratamientos farmacológicos. En base a este planteamiento, es posible, tal y como hemos visto en nuestros resultados, que la eficacia de los psicofármacos dependa del estado y la composición previa de la MI. Y que, el agravamiento de los síntomas de depresión y de la salud mental, en general, así como el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias de IL-8, IL-1 β e IL-12 estén relacionados por la alteración del metabolismo de la serotonina como consecuencia de la interrupción de la MI, repercutiendo negativamente en los síntomas psicológicos. Según O'Mahony et al. (2015), lo que otorga calidad de vida al ser humano es el buen funcionamiento del MGBA, y este va a depender de la correcta señalización del sistema serotoninérgico a lo largo de toda la vida.

De otro lado, y con el fin de identificar la relación entre las diferentes variables respecto del "tipo de alimentación" que presentan los pacientes con TP. Los resultados del análisis exponen que los sujetos que consumen con mayor frecuencia alimentos procesados, tienen puntuaciones más altas en consumo de harinas refinadas, dulces, refrescos azucarados y edulcorados, zumos de fruta envasados y carne roja o procesada. Y, por el contrario, un menor consumo de

verduras y hortalizas, legumbres y cereales integrales. Estas relaciones podrían indicar que, los pacientes muestran un patrón de alimentación propio de una *dieta occidental*. En los últimos años, se ha puesto de relieve la nutrición como factor clave para mejorar la salud mental (Allen et al., 2017). Es interesante que una alimentación poco saludable pueda aumentar la sintomatología de la ansiedad y de la depresión; y ésta, a su vez, interfiera en las elecciones dietéticas (Bear et al., 2020). Esta relación compleja, probablemente, se deba a que la MI es extremadamente sensible a la alimentación y, en función del tipo de alimentación que reciban los comensales, se estimulará el crecimiento de unos microorganismos u otros determinando las poblaciones bacterianas y quedando modificados los comportamientos de alimentación de los sujetos (Meslier et al., 2020; Oriach et al., 2016; Y. Sanz et al., 2018). Los alimentos procesados carentes de nutrientes esenciales favorecen la reducción e, incluso, la desaparición de especies bacterianas relacionadas con la salud, produciendo un estado de disbiosis. Lo que implica un impacto en la respuesta inflamatoria y un aumento de citoquinas proinflamatorias, mediando en los síntomas de ansiedad y depresión (Moszak et al., 2020; Oriach et al., 2016; Y. Sanz et al., 2018; Singh et al., 2017). De acuerdo a este enfoque, nuestros resultados podrían sugerir que, ciertamente, los pacientes muestran un estilo de alimentación poco saludable; caracterizado por una dieta alta en proteínas de origen animal, carbohidratos simples, alto contenido en azúcares y un consumo insuficiente de fibras. En suma, una dieta desprovista de nutrientes esenciales que son básicos para el correcto funcionamiento de la MI y, en definitiva, del GBA.

En conclusión, se acepta la **Hipótesis 2** (*Los factores de riesgo que interfieren en la MI promueven una comunicación alterada del MGBA, afectando a la gravedad de la sintomatología ansiosa y a las variables asociadas en pacientes que sufren un TP*). Las relaciones halladas entre los factores del estilo de vida y los acontecimientos estresores vividos en la etapa temprana de la vida, presentan un grado de asociación con las citoquinas proinflamatorias, la reactividad del eje HHA y la aparición de signos más deteriorados en la salud mental de los pacientes con un TP, en comorbilidad con síntomas más graves de depresión. De ahí, que posiblemente, la ansiedad está asociada a la inflamación cuando los niveles de depresión son elevados.

7.1.3. Estudio III. Efectos terapéuticos del tratamiento integrativo dirigido al eje microbioma-intestino-cerebro

El objetivo del presente estudio pretende analizar los efectos terapéuticos en la implementación de un tratamiento integrativo dirigido al MGBA, interviniendo conjuntamente con un tratamiento psicológico (*arriba hacia abajo*) y con una bebida de HRW (*abajo hacia arriba*), para valorar los efectos sobre la actividad del eje HHA y el proceso inflamatorio, y los síntomas de ansiedad junto con las variables clínicas asociadas en función del sexo.

Hipótesis 3. *La intervención dirigida al MGBA con un tratamiento psicológico cognitivo-conductual y la administración de una bebida de agua rica en hidrógeno, disminuyen con mayor eficacia los síntomas de ansiedad y las variables asociadas, frente aquellos que solo reciben intervención psicológica en una muestra clínica de pacientes con TP en función del sexo.*

En primer lugar, y antes de iniciar la discusión, es importante resaltar que la distribución de los pacientes muestra un claro predominio del sexo femenino, quedando descompensado el tamaño muestral entre hombres y mujeres. Y, en segundo lugar, dado el escaso número de participantes masculinos, los datos muestran diferencias de medias entre grupos antes del tratamiento, pudiendo estar sesgando los resultados del análisis. Por el contrario, la muestra de mujeres resultó ser homogénea entre las medias grupales. El análisis de diferencias de sexo se realizó, porque la literatura científica sugiere que existe un sesgo femenino en los TA asociado a hormonas reproductivas y genes. Se sabe que las mujeres son más vulnerables a desarrollar un TA, en particular, TP, TAG, FE y FS junto a una mayor comorbilidad con patologías médicas (Audet, 2019; Jalnapurkar et al., 2018). En los últimos años, se han hallado diferencias específicas de sexo en la MI que pueden afectar a la comunicación del MGBA y, por tanto, a las vías de señalización inmune y a los procesos inflamatorios entre hombres y mujeres (Audet, 2019; Jalnapurkar et al., 2018; Levy & Solt, 2018). Por tanto se plantea que ciertas relaciones asociadas al sexo entre la inflamación y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión, puedan depender de cambios en la MI, ya que es capaz de modular la actividad inmunitaria a través de las hormonas femeninas

que influyen en las células inmunes (Audet, 2019; Levy & Solt, 2018). Por ello, las enfermedades del sistema inmunitario están tan estrechamente conectadas con el sexo femenino, pudiendo ser más susceptible de iniciar una respuesta inmunitaria inflamatoria (Audet, 2019; Elderman et al., 2018). En nuestro caso, del total de la muestra ($n = 35$), las mujeres que fueron incluidas en el tratamiento ($n = 25$), el 68% ($n = 17$) informaron tener una enfermedad alérgica y el 32% una enfermedad autoinmune ($n = 8$); frente al 50% de los hombres ($n = 5$) y al 30% ($n = 3$), respectivamente. Los datos no parecen estar tan desproporcionados entre las diferencias grupales, tan solo muestran un incremento superior de las mujeres en relación con las enfermedades alérgicas. Aun así, existe una gran presencia de enfermedades inmunes en los pacientes que sufren un TP.

Ahora bien, en cuanto a los resultados obtenidos en la intervención del MGBA con el TCC y la administración de HRW. En términos generales, los datos no revelan diferencias significativas en relación a las *mujeres*, ni en las variables biológicas, ni en las clínicas; salvo diferencias de medias grupales superiores en el GT después de la intervención, frente aquellas mujeres que solo recibieron tratamiento psicológico. En este sentido, las mujeres del GT indican resultados más óptimos en las variables clínicas de síntomas GI (GSRS-T), dolor corporal (SF36-DC), función física (SF36-FF) y en la media global de la salud física (SF36-CSF), sin mostrar cambios diferentes en estrés percibido, ansiedad y depresión. Asimismo, respecto a las variables biológicas, es interesante que las mujeres muestren una reducción positiva, aunque no significativa, en todas y en cada una de las citoquinas proinflamatorias medidas. Teniendo un promedio de reducción mayor en IL-12, FNT- α , IL-1 β e IL-8 de más de ocho puntos, a excepción de IL-6 que mostró una diferencia de tres puntos. De otro lado, y en relación a los *hombres*, los resultados de los participantes que recibieron TCC y HRW (GT) son más heterogéneos. Las variables clínicas tales como ansiedad estado (STAI-E), depresión (BDI-II), síntomas GI de reflujo (GSRS-R), rol emocional (SF36-RE), salud mental (SF36-SM) y la media global de salud mental (SF36-CSM) sí resultaron ser estadísticamente significativas. En este caso, los efectos obtenidos se debieron a las diferencias desproporcionadas entre las medias de los grupos del pretest, pero no al tratamiento. Lo que sí encontramos son diferencias superiores entre las variables clínicas en el grupo de hombres que recibieron tratamiento

psicológico y HRW. Igualmente, y pese a que no fueron significativos, las variables clínicas estrés percibido (PSS), síntomas GI totales (GSRS-T), función física (SF36-FF), rol físico (SF36-RF), vitalidad (SF36-V) y la salud física en general (SF36-CSF) resultaron tener mejores puntuaciones en el GT, en contraposición a los que tan solo recibieron tratamiento psicológico (GC). En relación a las variables biológicas, únicamente se aprecian resultados significativos en la reactividad del eje HHA (AUCG), quedando reducidos los niveles de cortisol con mayor eficacia para el grupo de hombres que recibió TCC y HRW.

Tras lo expuesto, parece ser que los hombres y mujeres responden de forma diferente al tratamiento. Esto iría en línea con lo que ya hemos comentado al inicio del apartado, donde las diferencias de sexo son cada vez más evidentes en los trastornos relacionados con el estrés; atribuyendo un sesgo femenino a los TA como consecuencia de las hormonas sexuales (Audet, 2019; Jalnapurkar et al., 2018). Por ello, quizás, los hombres del GT, no presentan el mismo patrón de variación continuo que las mujeres en las citoquinas proinflamatorias: IL-1 β , IL-8, IL-6 y FNT- α que se reducen más en el GC, e IL-12 y FNT- γ más en el GT. Probablemente el tamaño muestral esté sesgando los resultados en el grupo de los hombres. No obstante, los incluidos en el GT responden mejor que las mujeres y que el GC en las variables clínicas. Esto podría deberse a que las diferencias de sexo halladas en la MI nos sugieren que la respuesta inflamatoria y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión pueden estar asociados a variaciones en la MI, a través de las hormonas sexuales (Audet, 2019; Levy & Solt, 2018). Y es que se ha observado que las respuestas inmunes pueden ser responsables de las diferencias sexuales vinculadas al sexo femenino (Audet, 2019; Elderman et al., 2018). Es más, recientemente, varios estudios de secuenciación genética han descubierto el gen ESR1, fuertemente asociado a los síntomas de ansiedad en mujeres, siendo los estrógenos claves en la regulación y extinción del miedo (Ressler, 2020). Es posible que, por esta última cuestión, las mujeres del GT no tuvieran cambios superiores en las variables psicológicas de estrés, ansiedad y depresión. A este respecto, los datos sugieren que el TCC y el HRW generan mejores resultados en los hombres, tanto en las variables psicológicas como físicas y en el cortisol. Por el contrario, los resultantes en las mujeres frente al GC, apuntan que el TCC y el HRW suscitan mejores cambios en las variables clínicas

relacionadas con la salud física, pero no en las psicológicas. En este sentido, nuestros resultados podrían ir en línea con ciertos ensayos preclínicos, donde observaron que los ratones machos LG aislados socialmente y alimentados con una dieta rica en ácidos grasos, mostraron comportamientos reducidos de ansiedad, mientras que los ratones hembras no observaron ningún tipo de cambio en el comportamiento (Jalnapurkar et al., 2018). No obstante, antes del tratamiento, ambos grupos presentaban una respuesta inflamatoria similar, lo que advierte que las diferencias observadas sean con relación a la respuesta del tratamiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos y, dependiendo del sexo, es posible que el TCC y el HRW pueda provocar efectos más beneficiosos en la salud de los pacientes con TP, que en aquellos que solo reciben tratamiento psicológico. De hecho, hay que tener presente, tal y como se está estudiando, que el HRW puede ayudar a prevenir e intervenir en los trastornos relacionados con el estrés, por su capacidad neuroprotectora inhibiendo la respuesta inflamatoria (Q. Gao et al., 2017; Iketani & Ohsawa, 2017; Spulber et al., 2012). Hasta la fecha no existen estudios que hayan utilizado el HRW como estrategia específica para el tratamiento de los TA y, menos, en función del sexo. No obstante, distintos estudios preclínicos indican que el H₂ restablece la actividad del eje HHA y la respuesta inflamatoria atenuando los niveles de corticosterona, IL-6 y TNF- α , además, de reducir el comportamiento similar de la depresión y la ansiedad. Los autores informaron que el H₂ ejerce efectos neuroprotectores, ansiolíticos y AD. Estos resultados tan solo pueden ser atribuibles a ratones machos, por lo que se desconocen los efectos del H₂ en ratones hembras (Q. Gao et al., 2017). Igualmente, se sabe que el HRW tiene características antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas, ayudando a mejorar la calidad de vida de las personas sin provocar efectos secundarios no deseados en el organismo; aparte de reducir IL-6 y TNF- α , mitiga también IL-1 β e IL-12, mejorando la interacción social deteriorada y el comportamiento de la ansiedad (Guo et al., 2018; Niu et al., 2020; Y. Yang et al., 2018). Esta evidencia podría explicar el hecho por el cual, los hombres incluidos en el GT respondieron mejor, en comparación que las mujeres, en las variables de depresión, rol emocional, salud mental y en los niveles de cortisol. Asimismo, investigaciones con modelos de ratones comprobaron que beber HRW previene el desarrollo del comportamiento depresivo al inhibir la inflamación y la apoptosis

en el HPC y en el córtex prefrontal (Q. Gao et al., 2017; Zhang et al., 2016). Aun así, hay un gran vacío en la literatura acerca de cómo influye el HRW en ratones hembras.

Sin embargo, los datos planteados por los investigadores coinciden con los nuestros en que, las mujeres que recibieron TCC y HRW, tuvieron puntuaciones más reducidas en todas las citoquinas proinflamatorias medidas. Apoyando la idea de que, probablemente, el HRW puede tener propiedades antiinflamatorias ayudando a restablecer la respuesta inmune. Además, las mujeres obtuvieron mejores resultados en lo relativo a los síntomas GI, dolor corporal y salud física, en general. Esto puede deberse a que el HRW es eficaz para reducir los síntomas GI tales como distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, entre otros; estando implicado en la normalización de la actividad del sistema GI (Tanaka et al., 2019). Es interesante, que según las investigaciones esto podría deberse, a que la MI tiene la capacidad genética de metabolizar H₂ (Ghanizadeh & Berk, 2013; Zhang et al., 2020), lo que facilitaría la fermentación intestinal, aumentando los niveles de SCFA y una MI con una población mayor en especias beneficiosas para la salud (Higashimura et al., 2018). Igualmente, existen ensayos que han estudiado los efectos terapéuticos del H₂ en diversas enfermedades inflamatorias crónicas mostrando resultados alentadores (Ghanizadeh & Berk, 2013; Nakao et al., 2010; Shen et al., 2017; Shirahata et al., 2011; Sim et al., 2020; Yoritaka et al., 2013). Seguramente, por ello, tanto hombres como mujeres mostraron una mayor reducción en las variables clínicas relacionadas con la salud física. Y es que hay que recordar que la gran mayoría de los pacientes presentaban comorbilidad con trastornos inflamatorios crónicos, pudiendo considerarse el MGBA como posible conector de las enfermedades físicas y los TA. A esto, que distintos investigadores manifiesten que las alteraciones en la MI conducen a la expresión de una tormenta de citoquinas proinflamatorias vinculadas a enfermedades metabólicas, autoinmunes y alérgicas, y que este mismo proceso también es común en los trastornos del estado de ánimo y estrés; aludiendo a que la ICBG puede ser el denominador común entre las enfermedades físicas y los TA, al producir neuroinflamación en el SNC (Michopoulos et al., 2017; Paiva et al., 2020; Schnorr & Bachner, 2016).

Por lo general, en la población española viene siendo habitual tener enfermedades físicas crónicas relacionadas con los trastornos del estado de ánimo (por ejemplo dolor de espalda o cervical, artritis o reumatismo, cefaleas, alergias, asma, diabetes, etc.) (Haro et al., 2006). Y que, en nuestro caso, los resultados (véase Figura 26) fueron claros al expresar que, del total de la muestra inicial ($n = 41$) cerca del 82% informó tener alguna enfermedad inflamatoria crónica vinculada a enfermedades alérgicas, autoinmunes y/o metabólicas. Esto podría estar sugiriendo que, efectivamente, el MGBA puede ser un posible conector de las enfermedades físicas crónicas y de los TA y depresión. En base a este enfoque, se podría plantear que, por un lado: las mujeres que conformaron el GT, tras la intervención, el TCC y el HRW parecen atenuar la respuesta inflamatoria con la reducción de las citoquinas, mejorando la salud GI y física, sin tener efectos más beneficiosos en ansiedad y depresión que el GC. Esto quizás tenga relación con las diferencias de sexo manifestadas, o que el tratamiento con HRW no se implementó el tiempo suficiente como para reportar efectos significativos mayores en las variables psicológicas. Y de otro lado, que la respuesta al tratamiento en los hombres del GT, obtuvieron resultados más favorables tanto en las variables psicológicas de depresión y salud mental, como en las relacionadas con la salud física y en la reactividad del eje HHA. Por lo que el TCC y HRW podría ayudar a normalizar la comunicación bidireccional del MGBA en pacientes con TA. En este sentido y de acuerdo con los resultados obtenidos, las interrelaciones surgidas entre el intestino, el cerebro, la MI y el sistema inmune, así como, su relación con los TA, la depresión y la salud GI; pueden poner de relieve el papel fundamental de la inflamación como nexo de unión entre la sintomatología psicológica y física. Pese a todo, es fundamental considerar que los pacientes con TA tienen, además, patrones de comportamiento nocivos asociados al estilo de vida que pueden estar incrementando el estado inflamatorio del organismo; influyendo negativamente en la MI y el sistema inmunitario y, por tanto, contribuir al aumento de los niveles de inflamación, la ansiedad y la depresión. Entrando en un círculo vicioso con carácter retroalimentativo (Michopoulos et al., 2017; Rizzetto et al., 2018).

No obstante, y en términos globales, es importante resaltar que, al analizar los datos en conjunto, eliminando los diferentes tipos de tratamiento, los resultados del análisis intrasujetos exponen efectos estadísticamente significativos

en todas y en cada una de las variables medidas después del tratamiento, ya fueran clínicas o biológicas. Esta evidencia deja claro que el TCC no es solamente eficaz para reducir los procesos psicológicos de estrés, ansiedad y depresión, sino que se convierte en una estrategia beneficiosa para los procesos psicofisiológicos y biológicos implicados en la ansiedad. A través de la normalización de la reactividad del eje HHA y la regulación de la respuesta inflamatoria con la disminución de las citoquinas proinflamatorias; ayudando a reducir los síntomas relacionados con la salud física y GI y, en definitiva, a restablecer la comunicación del MGBA. En base a este planteamiento y aunque hay pocos estudios, nuestros resultados irían en línea con las investigaciones que han examinado la eficacia del TCC en la reducción de la inflamación. Considerando que la ICBG puede ser modulada a través de la reestructuración cognitiva, modificando las interpretaciones y los pensamientos que se activan ante acontecimientos que demandan una respuesta fisiológica asociada al estrés. Esto haría que los niveles de inflamación se mitigaran, interviniendo en la activación crónica del eje HHA y al tiempo de recuperación ante los factores estresantes (Alessi & Bennett, 2020). Y es que el control cognitivo también reduce la CAR mejorando, a su vez, los síntomas clínicos de angustia psicológica, indicando una mejor regulación del eje HHA (Lelli et al., 2019). En otra investigación, el TCC se utilizó para eliminar patrones de pensamientos negativos y para desarrollar nuevos estilos de afrontamiento ante el dolor. Observando que los niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α disminuyeron más eficazmente, considerándolo un tratamiento seguro y efectivo para paliar los síntomas de la fibromialgia (Zabihyeganeh et al., 2019). En tal caso, Lopresti (2017) en una revisión sistemática, afirmó que el TCC tiene efectos antiinflamatorios en personas con depresión y enfermedades físicas crónicas, dejando claro que la ICBG interfiere en el inicio, progresión y mantenimiento de los síntomas.

Finalmente, los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de la desregulación del eje HHA en pacientes con un TP, caracterizados por niveles elevados de cortisol en saliva. Esta concentración de cortisol al despertar es un indicador válido para valorar la actividad del eje HHA y la respuesta al estrés (Hellhammer et al., 2009; Pruessner et al., 2003; Steptoe & Serwinski, 2016). Los hallazgos muestran que, tanto los hombres como las mujeres tienen una CAR

prácticamente plana, con unas concentraciones de cortisol al despertar elevadas en relación a la segunda y tercera muestra recogida en saliva. En este caso, una CAR elevada se corresponde a un eje HHA reactivo en personas que experimentan estrés crónico, como es en el caso de los pacientes con TP. En relación a las diferencias de sexo, nuestros datos no van en línea con otras investigaciones donde demostraron que la CAR es mayor en mujeres que en hombres (Hellhammer et al., 2009; Steptoe & Serwinski, 2016).

Tras lo expuesto, hay suficientes pruebas que involucran a las citoquinas proinflamatorias como un mecanismo implicado en la fisiopatología de los TA como consecuencia de la desregulación del MGBA, aunque la direccionalidad de esta relación aún no se ha descubierto. Lo que sí se considera es que la respuesta inflamatoria tiene implicaciones importantes en la patogenia de los trastornos relacionados con el estrés (Himmerich et al., 2019; Pinhasov & Kirby, 2022)..

En definitiva, aunque se rechaza la **Hipótesis 3** (*la intervención dirigida al MGBA con un tratamiento psicológico cognitivo-conductual y la administración de una bebida de agua rica en hidrógeno, disminuye con mayor eficacia los síntomas de ansiedad y las variables asociadas, frente aquellos que solo reciben intervención psicológica en una muestra clínica de pacientes con TP en función del sexo*), probablemente debido a la baja potencia estadística. Es importante resaltar que, los resultados muestran indicios de que la intervención con el TCC y el HRW puede ser una fórmula para disminuir la actividad de la respuesta inflamatoria y restablecer el funcionamiento normal del eje HHA, ayudando a mejorar la salud intestinal y mental. Dado que, cuando se eliminaron los efectos del tratamiento en la muestra se encontraron resultados estadísticamente significativos en todas y cada una de las variables medidas: tanto psicológicas, físicas como biológicas. Estos resultados podrían respaldar el papel de la inflamación en la patogénesis de los TP

7.2. CONCLUSIONES

Esta Tesis Doctoral trata de conceptualizar la interrelación existente entre los circuitos neurobiológicos del miedo y la ansiedad, y su conexión con la MI y el GBA. Teniendo como objetivo la identificación de un perfil clínico de los pacientes que acuden a los servicios médicos de Salud Mental con un TP, desde la perspectiva del MGBA. Además, se exploraron posibles factores estresores que podrían modificar la MI desde el nacimiento hasta la adultez, alterando el funcionamiento del GBA y, esto a su vez, pudiendo mediar en el mantenimiento de la gravedad de los síntomas de ansiedad. Por último, se plantea estudiar con la implementación de un abordaje integrativo dirigido al MGBA, los efectos terapéuticos sobre diferentes variables clínicas que miden síntomas psicológicos y físicos, y marcadores biológicos. Interviniendo sobre la muestra de estudio con un tratamiento psicológico (*arriba/abajo*) y una bebida de HRW (*abajo/arriba*),

Se detallan a continuación las siguientes conclusiones:

- La mitad de la muestra sufrió un trauma y enfermó gravemente durante la infancia con un consumo habitual de antibióticos.
- La mayoría de los pacientes con un TP padecían una enfermedad inflamatoria crónica (alérgica, autoinmune y/o metabólica).
- Gran parte de la muestra fumaba tabaco, no practicaba ejercicio físico o lo hacían de forma esporádica presentaba problemas de insomnio y un patrón de alimentación occidental.
- La mayoría de los pacientes con un TP consumían frecuentemente psicofármacos, fármacos para patologías médicas y antibióticos.
- Los participantes con un TP que puntúan alto en estrés percibido, igualmente lo hacen en ansiedad estado y rasgo, depresión y síntomas GI. Y de forma negativa, con el rol físico, el dolor corporal, la salud general, la vitalidad, la función social, el rol emocional y la salud mental; mostrando una correlación directa entre las variables.

- Los sujetos con un TP que puntúan alto en niveles de cortisol (AUCG), puntúan bajo en citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-12 e IFN- γ y, viceversa; presentando una correlación inversamente proporcional.
- IL-1 β correlaciona negativamente con los niveles de depresión y los síntomas GI en pacientes con TP.
- IL-12 correlaciona negativamente con estrés percibido, la ansiedad rasgo, los síntomas GI; y lo hace positivamente con el dolor corporal, la salud general y la vitalidad en pacientes con TP.
- IL-8 e IL-6 correlaciona negativamente con los síntomas GI en pacientes con TP.
- INF- γ correlaciona negativamente con ansiedad estado y depresión e inversamente proporcional con los niveles de vitalidad en pacientes con un TP.
- El estrés percibido, la ansiedad estado y rasgo, los síntomas GI, la vitalidad, la función social, la salud mental global y los niveles de IFN- γ dependen del grado de depresión que presenten los pacientes con TP. Mostrando mayor sintomatología en función de la gravedad de la depresión. A excepción de IFN- γ que tiene un patrón inverso: los pacientes con “depresión grave” tienen menos niveles de IFN- γ y, por el contrario, los que tienen “depresión mínima” expresan niveles más altos.
- Los sujetos que tuvieron por primera vez una crisis de pánico en la adolescencia, presentan mayores niveles de cortisol y menores de IL-1 β , FNT- α e IFN- γ , frente aquellos que iniciaron las crisis en la adultez.
- Los pacientes con TP que vivieron acontecimientos traumáticos en la vida temprana se asocia con una mayor sintomatología de dolor abdominal, menos niveles de energía y cansancio, un rol emocional

más disfuncional y, en general, un índice de salud mental más deteriorado. Igualmente, muestran efectos significativos para IL-1 β , IL-12 e IFN- γ teniendo niveles más bajos los que sufrieron hechos traumáticos en la infancia.

- La muestra con un TP que fumaba tabaco se relaciona con mayores niveles de IL-12 y FNT- α .
- Los pacientes con un TP que tienen problemas de insomnio se asocian con síntomas más altos de depresión, dolor abdominal, síntomas GI y menos niveles de IFN- γ .
- Los enfermos con un TP que consumen con mayor frecuencia antibióticos presentan una sintomatología más grave en estrés percibido, ansiedad rasgo, depresión, reflujo, indigestión y síntomas GI generales; junto a mayores niveles de dolor, menos vitalidad y una peor salud mental. Igualmente, presentan efectos significativos para IL-1 β e IL-12 mostrando menores niveles para aquellos que consumían con mayor frecuencia antibióticos.
- Los grupos estudiados con un TP que consumían Bz tienen un mayor agravamiento en depresión, indigestión, síntomas GI generales, menos vitalidad y un peor índice de salud mental.
- Los pacientes con un TP que consumieron AD arrojaron valores aumentados en la variable biológica IL-8.
- Los participantes con un TP que consumieron con mayor frecuencia alimentos procesados, correlacionan positivamente con el consumo de harinas refinadas, dulces, refrescos azucarados y edulcorados, zumos de fruta envasados y carne roja o procesada. Y, por el contrario, tuvieron un menor consumo de verduras y hortalizas frescas, legumbres y cereales integrales; estableciendo una correlación inversamente proporcional y presentando un patrón de alimentación propio de un estilo occidental.

- Tanto los hombres como las mujeres con un TP tienen una CAR prácticamente plana, con concentraciones de cortisol al despertar elevadas en relación a la segunda y tercera muestra de saliva.
- Tanto los hombres como las mujeres con un TP que recibieron TCC y HRW, no presentan efectos significativos en las variables medidas, frente a aquellos que solo recibieron TCC. En las mujeres del GT solo presentan puntuaciones mejores en las medias de los síntomas GI, la función física, el dolor corporal, la salud física y en todas las citoquinas proinflamatorias medidas. Por el contrario, los hombres del GT presentan una disminución mayor en las puntuaciones de estrés percibido, depresión, reflujo, síntomas GI y cortisol, y un aumento en la función física, el rol físico, el rol emocional, la vitalidad, la salud física y la salud mental.
- Tanto los hombres como las mujeres con un TP, tras eliminar los efectos del tratamiento, muestran una disminución significativa en todas las variables psicológicas, físicas y biológicas medidas.

Hasta donde sabemos, dentro de la literatura científica este es el primer estudio que encuentra evidencia entre variables que nunca antes se habían contemplado en una población de pacientes que sufren un TP desde la perspectiva del MGBA. Además, se trata de un trabajo novedoso donde se implementa junto a la terapia psicológica, un tratamiento coadyuvante de HRW en pacientes con TP.

Finalmente, se consideran algunas implicaciones de las conclusiones obtenidas:

Se pone de relieve la importancia de continuar estudiando los mecanismos fisiopatológicos implicados en los TA desde un enfoque multifactorial, y que conduzcan hacia una conceptualización de salud y enfermedad unificadora. Por tal motivo y en línea con el modelo biopsicosocial, es imprescindible considerar la existencia de una conexión intrínseca entre el cerebro y el intestino, ya que arrojaría luz sobre la comprensión y explicación de los fenómenos asociados en los TP. Esta nueva conceptualización proporcionaría, por un lado, nuevos conocimientos sobre

las posibles causas-efectos y, de otro, fomentaría la creación de nuevos modelos de estudio para el desarrollo de psicoterapias innovadoras y multidisciplinarias. Asimismo, ayudaría a impulsar nuevos métodos de evaluación diagnóstica, y al estudio de nuevos tratamientos adyuvantes o de primera elección que mejorarían los efectos de las intervenciones en los TP.

De este modo, sería un desafío importante para la Psicología el hecho de ofrecer una atención psicológica integral, que contemple los síntomas interrelacionados de las personas en su totalidad como posible nexo de unión de una respuesta inflamatoria asociada, como consecuencia de la desregulación del MGBA. Por tanto, las entrevistas psicológicas no solamente se deberían de limitar a valorar los síntomas psicológicos y conductuales, sino también, deberían de incluir nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento que evaluaran y promovieran la función intestinal saludable, con el fin de conseguir el equilibrio del MGBA y aumentar el bienestar físico y mental.

7.3. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

En el presente apartado se analizan las limitaciones del estudio que deben ser consideradas para valorar los resultados y conclusiones:

- El tamaño de la muestra no fue representativo, por lo que no podemos generalizar los resultados al resto de población con TP.
- La ausencia de diferencias significativas en las variables tanto clínicas como biológicas tras la intervención con el TCC y el HRW, podrían ser como consecuencia del bajo poder estadístico, debido al pequeño tamaño muestral. Por estas mismas razones tampoco fue posible hacer un análisis estadístico predictivo. Por ello, el Estudio II estuvo limitado únicamente a asociaciones entre variables.
- El tamaño muestral entre hombres y mujeres no fue equitativo, contando con un reducido número de sujetos masculinos. Esto podría estar sesgando los resultados del análisis entre grupos.
- Los resultados deben de tratarse con precaución hasta que se reproduzcan en muestras representativas para poder extrapolar los resultados al resto de la población.
- No se pudo explicar el efecto del agua hidrogenada por separado, debido a que la muestra se recolectó en la red pública del Servicio Murciano de Salud, y los pacientes obligatoriamente tenían que recibir tratamiento psicológico.
- La investigación del papel de las citoquinas en los trastornos mentales refleja dificultades con resultados contradictorios, dado que el aumento de la inflamación no es específico de los TA y pueden existir otros mecanismos implicados mediando en los resultados.
- El tiempo establecido del tratamiento con agua hidrogenada, probablemente no fue el suficiente para conseguir cambios profundos en la fisiología del MGBA y que influyera en las variables

psicológicas. Los efectos reportados de la intervención son a corto plazo.

- Las interpretaciones de los valores de la variable cortisol están limitadas por las mediciones de tres puntos en un rango de una hora. Por lo que no reflejan los valores de 24 horas.
- No fue posible medir directamente los cambios producidos en la composición de la MI en los pacientes con TP antes y después del tratamiento.
- Los resultados no permiten extraer conclusiones sobre los niveles de citoquinas y cortisol de la muestra de pacientes con TP, ya que no fueron comparados con una población sana.

7.4. PROSPECTIVAS DE ESTUDIO

Con esta Tesis Doctoral se pretende establecer una base u hoja de ruta para que la comunidad científica establezca futuras investigaciones con el fin de comprender cómo el MGBA influye en los TA. Por lo que, en función de los resultados que se han hallado, a continuación, mostramos las posibles líneas de investigación que se podrían abordar desde la psicología en un futuro inmediato:

- La Psicología debería de contribuir en la generación de nuevos conocimientos científicos desde la perspectiva del MGBA y sus interrelaciones en la experiencia psicológica. Considerando nuevas variables fisiológicas que puedan estar implicadas en los procesos emocionales, cognitivos y conductuales.
- Realizar estudios longitudinales desde el nacimiento hasta la adultez, analizando las variables tanto protectoras como de riesgo que influyen en la MI y sus efectos en los procesos psicológicos, a través de medidas neurológicas y de taxonomía microbiana. Abordando la zona geográfica, los cambios culturales, los estilos de educación y afrontamiento; rasgos de personalidad, nivel socioeconómico, alimentación, intervenciones médicas, consumo de antibióticos, etc., con el fin de hallar variables que expliquen la probabilidad de desarrollar un TA y/o en comorbilidad con la depresión.
- Estudiar exhaustivamente cómo los patrones de alimentación impactan en el MGBA y sus consecuencias en la sintomatología asociada a la ansiedad.
- Examinar las relaciones surgidas en muestras representativas con pacientes con TP, eliminando las limitaciones presentadas en este estudio.
- Estudiar los efectos del HRW a corto y largo plazo en los procesos psicológicos y físicos de pacientes con TP y depresión.

- La aplicabilidad de nuestros resultados a través de la intervención psicológica, se podría implementar en otras poblaciones con bases fisiopatológicas similares, tales como, anomalías en el eje HHA y alteraciones en las citoquinas proinflamatorias.
- Continuar trasladando los ensayos preclínicos de ratones LG en muestras representativas con TA y depresión con potencia estadística deseable.
- Estudiar los efectos de la TCC en ambas direcciones: huella microbiana, respuesta inflamatoria y endocrina, cambios neuronales, emocionales, cognitivos y conductuales.
- Sería interesante analizar la bidireccionalidad en la aparición en el tiempo de la sintomatología gastrointestinal y psicológica.
- Examinar los efectos moderadores de las variables biopsicosociales asociadas a la respuesta inflamatoria y endocrina en pacientes con TP.
- Comprobar si la gravedad de los síntomas de depresión en pacientes con TP, dependen de la relación negativa hallada entre los niveles de cortisol y las citoquinas proinflamatorias.
- Identificar los mecanismos subyacentes biológicos que explican la correlación inversamente proporcional entre el cortisol y las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-12 e IFN- γ .

7.5. REFLEXIÓN FINAL: HACIA UN NUEVO MODELO TEÓRICO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD DESDE LA PERSPECTIVA DEL EJE MICROBIOMA-INTestino-CEREBRO

Una de las motivaciones para llevar a cabo esta Tesis Doctoral fue, en parte, por los descubrimientos surgidos en relación al “segundo cerebro” y la implicación de las bacterias intestinales en las experiencias emocionales, tales como la ansiedad y la depresión. Además, el creciente número de enfermedades relacionadas con la vida moderna, asociadas a un sistema inmunológico comprometido y su simultaneidad con los TA, me hizo pensar que podría existir un vínculo entre la respuesta inflamatoria modulada por cambios intestinales, y que esto podría repercutir negativamente en el comportamiento típico de los TA, caracterizados por un miedo extremadamente irracional.

En base a lo expuesto y al gran interés suscitado entorno al MGBA durante algo más de una década, este trabajo podría ayudar en el avance científico, generando conocimiento que pueda aportar más claridad a la pregunta que se plantearon Clark y Beck (2012) y la de otros muchos profesionales de la salud, acerca de *¿Por qué persiste la ansiedad a pesar de la ausencia de peligro y los obvios efectos mal adaptativos de este estado emocional altamente aversivo?* (Clark & Beck, 2012, p. 69). Los autores plantearon el concepto de *vulnerabilidad* como eje central del modelo cognitivo de la ansiedad, considerando la “ansiedad clínica” como:

Una reacción ante la evaluación inapropiada y exagerada de vulnerabilidad personal derivada de un sistema defectuoso de procesamiento de información que contempla como amenazantes situaciones o señales neutras. (Clark & Beck, 2012, p. 72)

Clark y Beck (2012) no fueron los únicos en referirse a la ansiedad como una especial vulnerabilidad. Por su parte, Barlow (2002b), otro gran referente por sus importantes aportaciones en la comprensión de la ansiedad y los procesos cognitivos implicados, creó el Modelo de Triple Vulnerabilidad (Suárez et al., 2008) que explica el origen y desarrollo de los TA. De esta forma, Barlow hizo alusión a una *vulnerabilidad biológica* refiriéndose a la predisposición del organismo a desarrollar la ansiedad y un afecto negativo generalizado; una *vulnerabilidad*

psicológica generalizada por la incapacidad de afrontar los acontecimientos negativos impredecibles iniciados en los primeros años de vida, y la sensación generada por la falta de control asociada a una respuesta emocional negativa; estableciendo finalmente, una *vulnerabilidad psicológica específica* fruto de la combinación de ambas vulnerabilidades anteriores, dando como resultado un TA específico tales como la FS, TP, FE, etc. (Suárez et al., 2008).

Apoyándonos en este marco teórico, y tras lo mencionado a lo largo del presente proyecto de investigación, la literatura científica es clara al informar acerca de las múltiples interrelaciones que existen entre la MI y el GBA, y las funciones cognitivas y fisiológicas relacionados en los TA. En particular, los microorganismos intestinales son necesarios para el normal desarrollo de las funciones neurológicas y de los procesos del aprendizaje del miedo. Además, la MI es necesaria para el crecimiento y el correcto funcionamiento del eje HHA. Probablemente, la exposición continua a factores estresores que influyen desde que nacemos, van instaurando progresivamente el condicionamiento del miedo en el cuerpo, disminuyendo la sensación de control y aumentando la incapacidad para afrontar los acontecimientos negativos impredecibles. Con el paso del tiempo, la ansiedad quedaría supeditada a las sensaciones corporales internas, generada por la repetición de los mismos pensamientos y los mismos sentimientos, que de forma simultánea estarían repercutiendo en la configuración de las redes neuronales del cerebro y en la química del intestino, provocando la desregulación del MGBA.

Es probable que la comunicación alterada entre el intestino y el cerebro, comprometan la función inmunitaria, así como, la correcta señalización del eje HHA, instaurando progresivamente un perfil patológico de la ansiedad y, a largo plazo, el desarrollo de los síntomas de depresión asociados a una respuesta inflamatoria como consecuencia del agotamiento fisiológico. En este sentido y durante el transcurso de consolidación de la ansiedad clínica en concomitancia con los síntomas de depresión, se desencadenaría progresivamente una especial *vulnerabilidad intestinal* con consecuencias GI y físicas y, a su vez, una *vulnerabilidad psicológica* con patrones cognitivos disfuncionales, que distorsionarían la realidad de las personas intensificando los síntomas de ansiedad en ausencia de peligro real y con carácter retroalimentativo. En otras palabras, la ansiedad disfuncional estaría

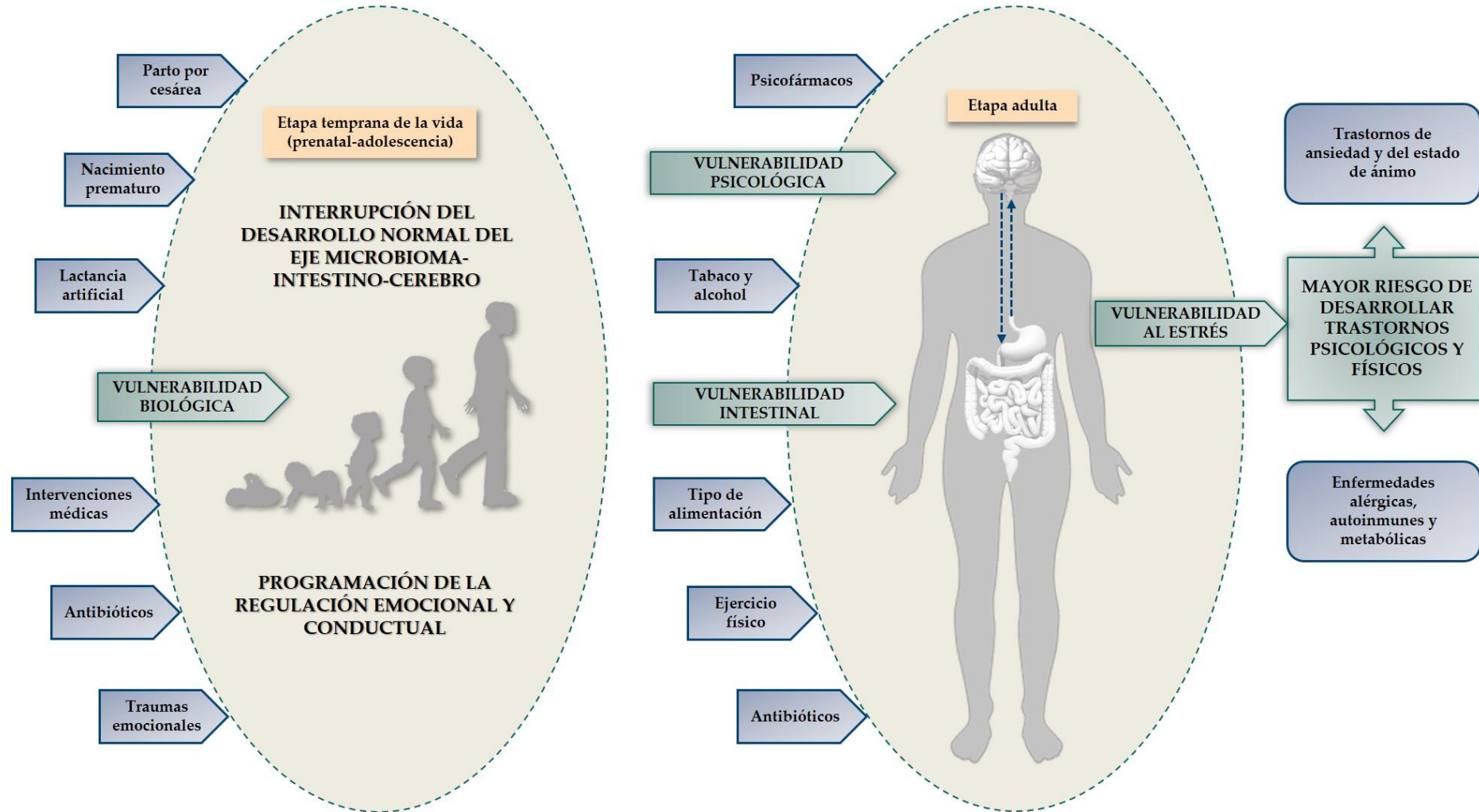
programando automáticamente un sistema de creencias defectuoso en base a un aprendizaje estímulo-respuesta amenazante y, por otro lado, estaría configurando la composición de la MI afín a la biología del ambiente, generando un *estado del ser vulnerable* que determinaría la salud física y mental del individuo a largo plazo.

Por consiguiente, este enfoque podría ofrecer una plausible explicación de la concurrencia entre los TA y los trastornos inflamatorios crónicos, estableciéndose como mecanismo común la respuesta inflamatoria modulada por la liberación de citoquinas, intrínsecamente relacionada por los hábitos y el estilo de vida de la sociedad actual. Como vimos, existen otros múltiples factores psicosociales (tipo de parto, alimentación, traumas infantiles, consumo de fármacos, alcohol y tabaco, sedentarismo, alteración del sueño, rumiar pensamientos negativos, etc.), que seguirían contribuyendo a la inflamación del organismo e influirían negativamente en la comunicación bidireccional del MGBA. Bajo estas circunstancias, el individuo generaría una especial *vulnerabilidad al estrés* siendo susceptible de desarrollar un trastorno inflamatorio crónico, y por consiguiente un TA y depresión. Por ello, la ansiedad patológica fruto de la alteración constante del MGBA “podría estar persistiendo a pesar de la ausencia de peligros y los efectos mal adaptativos de este estado emocional altamente aversivo” (Clark & Beck, 2012, p. 72).

Por todo lo anterior, y a pesar de que aún quedan muchos interrogantes por desvelar, se presenta de forma preliminar un nuevo modelo teórico que invite a la comunidad científica a debatir y a considerar la inclusión del MGBA dentro de los TA (véase Figura 40).

Figura 40.

Hacia un nuevo modelo teórico de los trastornos de ansiedad desde la perspectiva del eje microbioma-intestino-cerebro



IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agranyoni, O., Meninger-Mordechay, S., Uzan, A., Ziv, O., Salmon-Divon, M., Rodin, D., Raz, O., Koman, I., Koren, O., & Pinhasov, A. (2021). Gut microbiota determines the social behavior of mice and induces metabolic and inflammatory changes in their adipose tissue. *NPJ biofilms and microbiomes*, 7(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00193-9>
- Alessi, M. G., & Bennett, J. M. (2020). Mental health is the health of the whole body: How psychoneuroimmunology & health psychology can inform & improve treatment. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 26(5), 1539-1547. <https://doi.org/10.1111/jep.13386>
- Allen, A. P., Dinan, T. G., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2017). A psychology of the human brain-gut-microbiome axis. *Social and Personality Psychology Compass*, 11(4). e12309. <https://doi.org/10.1111/spc3.12309>
- Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, 6(11), e939-e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- Alonso, J. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*, 104, 771-776.
- Alonso, J., Prieto, L., Ferrer, M., Vilagut, G., Broquetas, J. M., Roca, J., Batlle, J. S., & Antó, J. M. (1998). Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical epidemiology*, 51(11), 1087-1094.

- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.^a ed.). Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association. (2016). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Amigo Vázquez, I. (2018). *Manual de psicología de la salud* (3.^a ed.). Pirámide.
- Amini-Khoei, H., Haghani-Samani, E., Beigi, M., Soltani, A., Mobini, G. R., Balali-Dehkordi, S., Haj-Mirzaian, A., Rafieian-Kopaei, M., Alizadeh, A., & Hojjati, M. R. (2019). On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress. *International immunopharmacology*, *66*, 242-250.
- Angeloni, S., Cordes, R., Dunbar, S., Garcia, C., Gibson, G., Martin, C., & Stone, V. (2013). *xMAP® Cookbook. A collection of methods and protocols for developing multiplex assays with xMAP Technology*. Luminex xMAP Technology. www.luminexcorp.com
- Antinozzi, M., Giffi, M., Sini, N., Gallè, F., Valeriani, F., De Vito, C., Liguori, G., Romano Spica, V., & Cattaruzza, M. S. (2022). Cigarette Smoking and Human Gut Microbiota in Healthy Adults: A Systematic Review. *Biomedicines*, *10*(2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020510>
- Arellano-Garcia, M., Hu, S., Wang, J., Henson, B., Zhou, H., Chia, D., & Wong, D. (2008). Multiplexed immunobead-based assay for detection of oral cancer protein biomarkers in saliva. *Oral Diseases*, *14*(8), 705-712. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01488.x>
- Ato, M., López-García, J. J., & Benavente, A. (2013). Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *Anales de Psicología*, *29*(3), 1038-1059. <https://doi.org/10.6018/analesps.29.3.178511>
- Audet, M.-C. (2019). Stress-induced disturbances along the gut microbiota-immune-brain axis and implications for mental health: Does sex matter?

- Frontiers in Neuroendocrinology*, 54, 100772.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100772>
- Auteri, M., Zizzo, M. G., & Serio, R. (2015). GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: From motility to inflammation. *Pharmacological Research*, 93, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.12.001>
- Avelar Rodriguez, D., Peña Vélez, R., Toro Monjaraz, E. M., Ramirez Mayans, J., & Ryan, P. M. (2019). The Gut Microbiota: A Clinically Impactful Factor in Patient Health and Disease. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 1(3), 188-199. <https://doi.org/10.1007/s42399-018-0036-1>
- Bagga, D., Aigner, C. S., Cecchetto, C., Fischmeister, F. Ph. S., & Schöpf, V. (2018). Investigating Sex-Specific Characteristics of Nicotine Addiction Using Metabolic and Structural Magnetic Resonance Imaging. *European Addiction Research*, 24(6), 267-277. <https://doi.org/10.1159/000494260>
- Barlow, D. H. (2002a). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic* (2nd ed.). Guilford press.
- Barlow, D. H. (2002b). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic* (2^a). The Guilford Press.
- Barlow, D. H., & Craske, M. G. (1989). *Mastery of your anxiety and panic*. Graywind Publications.
- Barlow, D. H., Craske, M. G., Cerny, J. A., & Klosko, J. S. (1989). Behavioral treatment of panic disorder. *Behavior therapy*, 20(2), 261-282.
- Barlow, D. H., Gorman, J. M., Shear, M. K., & Woods, S. W. (2000). Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *Jama*, 283(19), 2529-2536.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, 43(5), 897-910. <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>

- Bear, T. L. K., Dalziel, J. E., Coad, J., Roy, N. C., Butts, C. A., & Gopal, P. K. (2020). The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances in Nutrition*, nmaa016. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>
- Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. L. (1985). *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. Basic Books.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588-597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Belizário, J. E., Faintuch, J., & Garay-Malpartida, M. (2018). Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
- Belloch, A., Sandín, B., & Ramos, F. (2009). *Manual de Psicopatología: Vol. II (Revisada)*. McGraw-Hill.
- Bertrand, P. P., Polglaze, K. E., Chen, H., Sandow, S. L., Walduck, A., Jenkins, T. A., Bertrand, R. L., Lomax, A. E., & Liu, L. (2016). Excitability and Synaptic Transmission in the Enteric Nervous System: Does Diet Play a Role? En S. Brierley & M. Costa (Eds.), *The Enteric Nervous System* (Vol. 891, pp. 201-211). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27592-5_19
- Bharwani, A., Mian, M. F., Surette, M. G., Bienenstock, J., & Forsythe, P. (2017). Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *Bmc Medicine*, 15, 7. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0771-7>

- Bhatia, V., & Tandon, R. K. (2005). Stress and the gastrointestinal tract. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 20(3), 332-339.
- Bjerre, M., Hansen, T. K., Flyvbjerg, A., & Tønnesen, E. (2009). Simultaneous detection of porcine cytokines by multiplex analysis: Development of magnetic bioplex assay. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 130(1-2), 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.01.007>
- Bjørkhaug, S. T., Neupane, S. P., Bramness, J. G., Aanes, H., Skar, V., Medhus, A. W., & Valeur, J. (2020). Plasma cytokine levels in patients with chronic alcohol overconsumption: Relations to gut microbiota markers and clinical correlates. *Alcohol*, 85, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.10.002>
- Black, C. J., Drossman, D. A., Talley, N. J., Ruddy, J., & Ford, A. C. (2020). Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2)
- Blanco, E., & Schneider, R. (2010). *Síndrome de intestino irritable y otros trastornos relacionados*. Ed. Médica Panamericana.
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- Bornstein, S., Steenblock, C., Chrousos, G., Schally, A. V., Beuschlein, F., Kline, G., Krone, N., Licinio, J., Wong, M., & Ullmann, E. (2019). Stress-inducible-stem cells: A new view on endocrine, metabolic and mental disease? *Molecular psychiatry*, 24(1), 2.
- Borrell i Carrió, F. (2002). El modelo biopsicosocial en evolución. *Medicina Clínica*, 119(5), 175-179. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73355-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73355-1)
- Boussofara, M., & Raucoules-Aimé, M. (2016). Farmacología de las benzodiazepinas utilizadas en anestesia-reanimación. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 42(4), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(16\)80722-7](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(16)80722-7)

- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050-16055. psych. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Buela-Casal, G., Guillen-Riquelme, A., & Seisdedos, N. (2015). *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo* (9.^a ed.). TEA Ediciones.
- Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological Psychiatry*, 82(7), 472-487. psych. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
- Bustamante, M. F., Agustín-Perez, M., Cedola, F., Coras, R., Narasimhan, R., Golshan, S., & Guma, M. (2020). Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 17, 100524. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100524>
- Butel, M.-J., Waligora-Dupriet, A.-J., & Wydau-Dematteis, S. (2018). The developing gut microbiota and its consequences for health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(6), 590-597. <https://doi.org/10.1017/S2040174418000119>
- Butler, M. I., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2019). Man and the Microbiome: A New Theory of Everything? *Annual Review of Clinical Psychology*, 15(1), 371-398. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095432>
- Butnorieni, J., Bunevicius, A., Saudargiene, A., Nemeroff, C. B., Norkus, A., Cicenienė, V., & Bunevicius, R. (2015). Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *International Journal of Cardiology*, 190, 360-366. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.122>

- Caballero, L., Bobes, J., Vilardaga, I., & Rejas, J. (2009). Prevalencia clínica y motivo de consulta en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada atendidos en consultas ambulatorias de psiquiatría en España. Resultados del estudio LIGANDO. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37(1).
- Calhoun, G. G., & Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1394-1404. <https://doi.org/10.1038/nn.4101>
- Cano-Vindel, A. (2011). Los desórdenes emocionales en atención primaria. *Ansiedad y Estrés*, 17(1), 75-97.
- Cano-Vindel, A., & Miguel-Tobal, J. (1999). Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad y Estrés*, 5, 129-143.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203-209.
- Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la Conducta* (8.ª ed.). Pearson Educación.
- Carpi, A., Guerrero, C., & Palmero, F. (2008). Emociones básicas. En *Motivación y emoción* (pp. 233-274). McGraw-Hill.
- Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E., & Fava, G. A. (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(5), 270-288. <https://doi.org/10.1159/000447034>
- Chandran, S., Psychiatry, Manohari, S. M., Psychiatry, Raman, V., & Clinical Psychology. (2019). The gut-brain connection: A qualitative review of the conceptualisation and implications of the gut-brain-microbiome axis. *Telangana Journal of Psychiatry*, 5(2), 94-103. <https://doi.org/10.18231/j.tjp.2019.022>
- Chen, J., Zheng, P., Liu, Y., Zhong, X., Wang, H., Guo, Y., & Xie, P. (2018). Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder.

- Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, 647-655.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S159322>
- Cianci, R., Pagliari, D., Piccirillo, C. A., Fritz, J. H., & Gambassi, G. (2018). The Microbiota and Immune System Crosstalk in Health and Disease. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1-3. <https://doi.org/10.1155/2018/2912539>
- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2012). *Terapia cognitiva para trastornos de ansiedad: Ciencia y práctica*. Desclée de Brouwer.
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 666-673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood-Martin, R., Kerins, D. M., Quigley, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Molloy, M. G., Falvey, E., Shanahan, F., & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
- Cohen, A., Colodner, R., Masalha, R., & Haimov, I. (2019). The Relationship Between Tobacco Smoking, Cortisol Secretion, and Sleep Continuity. *Substance Use & Misuse*, 54(10), 1705-1714. <https://doi.org/10.1080/10826084.2019.1608250>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Coit, P., & Sawalha, A. H. (2016). The human microbiome in rheumatic autoimmune diseases: A comprehensive review. *Clinical Immunology*, 170, 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.026>

- Comeras, L. B., Herzog, H., & Tasan, R. O. (2019). Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: A special focus on neuropeptide Y. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1455(1), 59-80. <https://doi.org/10.1111/nyas.14179>
- Cook, M. D., Allen, J. M., Pence, B. D., Wallig, M. A., Gaskins, H. R., White, B. A., & Woods, J. A. (2016). Exercise and gut immune function: Evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunology and Cell Biology*, 94(2), 158-163. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.108>
- Cordero-Andrés, P., González-Blanch, C., Umaran-Alfageme, O., Muñoz-Navarro, R., Ruíz-Rodríguez, P., Medrano, L. A., Hernández-de Hita, F., Pérez-Poo, T., Cano-Vindel, A., & de Investigación PsicAP, G. (2017). Tratamiento psicológico de los trastornos emocionales en atención primaria: Fundamentos teóricos y empíricos del estudio PsicAP. *Ansiedad Y Estrés*, 23(2-3), 91-98.
- Craske, M. G., & Lewin, M. R. (2007). Trastorno por pánico. En *Manual para el tratamiento cognitivo-conductual de los trastornos psicológicos. Trastornos por ansiedad, sexuales, afectivos y psicóticos* (Vol. 1, p. 777). Siglo XXI.
- Crocq, M.-A. (2015). A history of anxiety: From Hippocrates to. *Clinical Research*, 17(3), 7.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712. pbh.
- Cryan, J. F., & O'mahony, S. (2011). The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187-192.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaansen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G.

- (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Curtis, K., Stewart, C. J., Robinson, M., Molfese, D. L., Gosnell, S. N., Kosten, T. R., Petrosino, J. F., De La Garza, R., & Salas, R. (2019). Insular resting state functional connectivity is associated with gut microbiota diversity. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2446-2452. <https://doi.org/10.1111/ejn.14305>
- Cusotto, S., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Psychotropics and the Microbiome: A Chamber of Secrets.... *Psychopharmacology*, 236(5), 1411-1432. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5185-8>
- Cusotto, S., Strain, C. R., Fouhy, F., Strain, R. G., Peterson, V. L., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology*, 236(5), 1671-1685. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5006-5>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- De Gregori, M., Belfer, I., De Giorgio, R., Marchesini, M., Muscoli, C., Rondanelli, M., Martini, D., Mena, P., Arranz, L. I., Lorente-Cebrián, S., Perna, S., Villarini, A., Salamone, M., Allegri, M., & Schatman, M. E. (2018). Second edition of SIMPAR's "Feed Your Destiny" workshop: The role of lifestyle in improving pain management. *Journal of Pain Research*, Volume 11, 1627-1636. <https://doi.org/10.2147/JPR.S160660>
- De Houwer, J. (2020). Revisiting classical conditioning as a model for anxiety disorders: A conceptual analysis and brief review. *Behaviour Research and Therapy*, 103558.

- Deacon, B. J. (2013). The biomedical model of mental disorder: A critical analysis of its validity, utility, and effects on psychotherapy research. *Clinical psychology review, 33*(7), 846-861.
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., & Dinan, T. G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of psychiatric research, 43*(2), 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009>
- Díaz-Peñaloza, M. (2017). Las benzodiacepinas y sus efectos sobre la ansiedad. *Cultura, 31*, 169-180. <https://doi.org/10.24265/cultura.2017.v31.09>
- Dimenäs, E., Carlsson, G., Glise, H., Israelsson, B., & Wiklund, I. (1996). Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology, 31*(sup221), 8-13.
- Dimenäs, E., Glise, H., Hallerbäck, B., Hernqvist, H., Svedlund, J., & Wiklund, I. (1993). Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: An improved evaluation of treatment regimens? *Scandinavian journal of gastroenterology, 28*(8), 681-687.
- Dimenäs, E., Glise, H., Hallerbäck, B., Hernqvist, H., Svedlund, J., & Wiklund, I. (1995). Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scandinavian journal of gastroenterology, 30*(11), 1046-1052.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Melancholic microbes: A link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterology & Motility, 25*(9), 713-719. <https://doi.org/10.1111/nmo.12198>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017a). Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology, 595*(2), 489-503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>

- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017b). Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosomatic Medicine*, 79(8), 920-926. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519>
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720-726.
- Dodds, T. J. (2017). Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 19(2). <https://doi.org/10.4088/PCC.16r02037>
- Dong, T. S., & Gupta, A. (2019). Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 231-242. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.067>
- Dumitrescu, L., Popescu-Olaru, I., Cozma, L., Tulbă, D., Hinescu, M. E., Ceafalan, L. C., Gherghiceanu, M., & Popescu, B. O. (2018). Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.
- Elderman, M., de Vos, P., & Faas, M. (2018). Role of Microbiota in Sexually Dimorphic Immunity. *Frontiers in Immunology*, 9, 1018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01018>
- Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (1999). Stress, cytokine patterns and susceptibility to disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 13(4), 583-595. <https://doi.org/10.1053/beem.1999.0045>
- Elumalai, P. (2016). Biomodulators of Anxiety. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*, 2(1), 7. <https://doi.org/10.11648/j.ijcems.20160201.12>
- Eskandarzadeh, S., Effatpanah, M., Khosravi-Darani, K., Askari, R., Hosseini, A. F., Reisian, M., & Jazayeri, S. (2019). Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: A double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional neuroscience*, 1-7.

- Fanselow, M. S., & Lester, L. S. (1988). A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior: Predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. En *Evolution and learning* (pp. 185-211). Erlbaum.
- Fanselow, M. S., & Pennington, Z. T. (2018). A return to the psychiatric dark ages with a two-system framework for fear. *Behaviour Research and Therapy*, *100*, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.10.012>
- Fedoce, A. das G., Ferreira, F., Bota, R. G., Bonet-Costa, V., Sun, P. Y., & Davies, K. J. A. (2018). The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free radical research*, *52*(7), 737-750. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1475733>
- Fernández-Serrano, A. B., Moya-Faz, F. J., Giner-Alegría, C. A., & Fernández, J. C. (2022). Negative correlation between IL-1 β , IL-12 and TNF- γ and cortisol levels in patients with panic disorder. *Brain and Behavior*, e2624. <https://doi.org/10.1002/brb3.2624>
- Fekedulegn, D. B., Andrew, M. E., Burchfiel, C. M., Violanti, J. M., Hartley, T. A., Charles, L. E., & Miller, D. B. (2007). Area Under the Curve and Other Summary Indicators of Repeated Waking Cortisol Measurements: *Psychosomatic Medicine*, *69*(7), 651-659. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31814c405c>
- Figueiredo-Braga, M., Cornaby, C., Cortez, A., Bernardes, M., Terroso, G., Figueiredo, M., Mesquita, C. D. S., Costa, L., & Poole, B. D. (2018). Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine*, *97*(28), e11376. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011376>
- Fiksdal, A., Hanlin, L., Kuras, Y., Gianferante, D., Chen, X., Thoma, M. V., & Rohleder, N. (2019). Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, *102*, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.035>

- Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M., & Munafò, M. R. (2017). The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 19(1), 3-13. PubMed. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw140>
- Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. H., & Bienenstock, J. (2010). Mood and gut feelings. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(1), 9-16. psych. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.05.058>
- Foster, J. A., & Neufeld, K.-A. M. (2013). Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312. psych. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7, 124-136. psych. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
- Frankiensztajn, L. M., Elliott, E., & Koren, O. (2020). The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 62, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.12.003>
- Friedrich, M., Pohin, M., & Powrie, F. (2019). Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Immunity*, 50(4), 992-1006. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.017>
- Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*, 101(6), 998-1002. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
- Furness, J. B. (2006). *The enteric nervous system*. Blackwell Publishing.
- Furtado, M., & Katzman, M. A. (2015). Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Research*, 229(1-2), 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.036>

- Ganci, M., Suleyman, E., Butt, H., & Ball, M. (2019). The role of the brain–gut–microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders. *Brain and Behavior*. <https://doi.org/10.1002/brb3.1408>
- Gao, K., Mu, C., Farzi, A., & Zhu, W. (2019). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition*, nmz127. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
- Gao, K., Pi, Y., Mu, C.-L., Peng, Y., Huang, Z., & Zhu, W.-Y. (2018). Antibiotics-induced modulation of large intestinal microbiota altered aromatic amino acid profile and expression of neurotransmitters in the hypothalamus of piglets. *Journal of Neurochemistry*, 146(3), 219-234. <https://doi.org/10.1111/jnc.14333>
- Gao, Q., Song, H., Wang, X., Liang, Y., Xi, Y., Gao, Y., Guo, Q., LeBaron, T., Luo, Y., Li, S., Yin, X., Shi, H., & Ma, Y. (2017). Molecular hydrogen increases resilience to stress in mice. *Scientific Reports*, 7(1), 9625. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10362-6>
- Gao, T., Wang, Z., Dong, Y., Cao, J., Lin, R., Wang, X., Yu, Z., & Chen, Y. (2019). Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *Journal of Pineal Research*, e12574. <https://doi.org/10.1111/jpi.12574>
- Gershon, M. D. (1999a). Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 13, 15-30.
- Gershon, M. D. (1999b). The enteric nervous system: A second brain. *Hospital Practice*, 34(7), 31-52.
- Gershon, M. D., & Nakamura, H. (2019). Functional Anatomy of the Enteric Nervous System. En P. Puri (Ed.), *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders* (pp. 31-76). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3_3

- Ghanizadeh, A., & Berk, M. (2013). Molecular hydrogen: An overview of its neurobiological effects and therapeutic potential for bipolar disorder and schizophrenia. *Medical Gas Research*, 3(1), 11. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-11>
- Gibbons, C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, pp. 407-418). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8>
- Gomes, J. P., Watad, A., & Shoenfeld, Y. (2018). Nicotine and autoimmunity: The lotus' flower in tobacco. *Pharmacological Research*, 128, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.005>
- Gualtieri, P., Marchetti, M., Cioccoloni, G., De Lorenzo, A., Romano, L., Cammarano, A., Colica, C., Condò, R., & Di Renzo, L. (2020). Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 β Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mediators of Inflammation*, 2020, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/2346126>
- Guo, Q., Yin, X., Qiao, M., Jia, Y., Chen, D., Shao, J., Lebaron, T. W., Gao, Y., Shi, H., & Jia, B. (2018). Hydrogen-Rich Water Ameliorates Autistic-Like Behavioral Abnormalities in Valproic Acid-Treated Adolescent Mice Offspring. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00170>
- Hansen, J. T., & Lambert, D. R. (2006). *Netter: Anatomía Clínica* (1.^a ed.). Masson.
- Hao, W.-Z., Li, X.-J., Zhang, P.-W., & Chen, J.-X. (2020). A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. *Psychiatry Research*, 284, 112691. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112691>
- Haro, J. M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., Codony, M., Dolz, M., & Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: Resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina clínica*, 126(12), 445-451.

- Heerlein, A. (2002). Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40(1), 21-45. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000500003>
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- Hergenhahn, B. R., & Froufe Torres, M. (2001). *Introducción a la historia de la psicología: BR Hergenhahn; coordinador de la traducción Manuel Froufe Torres*. (1.^a ed.). Paraninfo.
- Higashimura, Y., Baba, Y., Inoue, R., Takagi, T., Uchiyama, K., Mizushima, K., Hirai, Y., Ushiroda, C., Tanaka, Y., & Naito, Y. (2018). Effects of molecular hydrogen-dissolved alkaline electrolyzed water on intestinal environment in mice. *Medical Gas Research*, 8(1), 6-11. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.229597>
- Hillemacher, T., Bachmann, O., Kahl, K. G., & Frieling, H. (2018). Alcohol, microbiome, and their effect on psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 85, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.04.015>
- Himmerich, H., Patsalos, O., Lichtblau, N., Ibrahim, M. A. A., & Dalton, B. (2019). Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00030>
- Hirata, S., & Kunisawa, J. (2017). Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergology International*, 66(4), 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.008>
- Hoban, A. E., Moloney, R. D., Golubeva, A. V., Neufeld, K. A. M., O'Sullivan, O., Patterson, E., Stanton, C., Dinan, T. G., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2016). Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota

- depletion during adulthood in the rat. *Neuroscience*, 339, 463-477.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.003>
- Huang, R., Ning, H., Yang, L., Jia, C., Yang, F., Xu, G., & Tan, H. (2017). Efficacy of Probiotics on Anxiety: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Neuropsychiatry*, 07(06). <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000291>
- Iftikhar, K., Siddiq, A., Baig, S. G., & Zehra, S. (2020). Substance P: A neuropeptide involved in the psychopathology of anxiety disorders. *Neuropeptides*, 79, 101993. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.101993>
- Iketani, M., & Ohsawa, I. (2017). Molecular Hydrogen as a Neuroprotective Agent. *Current Neuropharmacology*, 15(2), 324-331.
<https://doi.org/10.2174/1570159X14666160607205417>
- Jalnapurkar, I., Allen, M., & Pigott, A. T. (2018). Sex Differences in Anxiety Disorders: A Review. *Psychiatry, Depression & Anxiety*, 4, 1-9.
<https://doi.org/10.24966/PDA-0150/100011>
- Jameson, K. G., Olson, C. A., Kazmi, S. A., & Hsiao, E. Y. (2020). Toward Understanding Microbiome-Neuronal Signaling. *Molecular Cell*, 78, 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.03.006>
- Jang, H.-M., Lee, H.-J., Jang, S.-E., Han, M. J., & Kim, D.-H. (2018). Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuroinflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunology*, 11(5), 1386-1397.
<https://doi.org/10.1038/s41385-018-0042-3>
- Järbrink-Sehgal, E., & Andreasson, A. (2020). The gut microbiota and mental health in adults. *Current Opinion in Neurobiology*, 62, 102-114.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.01.016>
- Jeon, S. W., Yoon, H.-K., & Kim, Y.-K. (2019). Role of Inflammation in Psychiatric Disorders. En *Frontiers in Psychiatry. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1192). Springer.

- Jiang, H.-Y., Zhang, X., Yu, Z.-H., Zhang, Z., Deng, M., Zhao, J.-H., & Ruan, B. (2018). Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *104*, 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007>
- Jimenez, J. C., Su, K., Goldberg, A. R., Luna, V. M., Biane, J. S., Ordek, G., Zhou, P., Ong, S. K., Wright, M. A., Zweifel, L., Paninski, L., Hen, R., & Kheirbek, M. A. (2018). Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic Circuit. *Neuron*, *97*(3), 670-683.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.016>
- Johnson, A. C., Louwies, T., Yuan, T., Orock, A., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2020). Gut and brain interactions. En *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility* (pp. 17-30). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813037-7.00002-9>
- Kasper, S., Boer, J. A. den, & Sitsen, J. M. A. (Eds.). (2003). *Handbook of depression and anxiety* (2nd ed., rev.expanded). M. Dekker.
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., & Djafarian, K. (2019). Effect of prebiotic and probiotic supplementation on circulating pro-inflammatory cytokines and urinary cortisol levels in patients with major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Journal of functional foods*, *52*, 596-602. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.041>
- Kelly, J. R., Allen, A. P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P. J., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2017). Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*, *61*, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>
- Kelly, J. R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces

- neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109-118. psych. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112(Part B), 399-412. psych. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.07.002>
- Khlevner, J., Park, Y., & Margolis, K. G. (2018). Brain–Gut Axis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 47(4), 727-739. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>
- Kim, E. J., & Kim, Y.-K. (2018). Panic disorders: The role of genetics and epigenetics. *AIMS genetics*, 5(3), 177.
- Ko, C. Y., Lin, H.-T. V., & Tsai, G. J. (2013). Gamma-aminobutyric acid production in black soybean milk by *Lactobacillus brevis* FPA 3709 and the antidepressant effect of the fermented product on a forced swimming rat model. *Process Biochemistry*, 48(4), 559-568.
- Komine, M. (2020). Recent Advances in Psoriasis Research; the Clue to Mysterious Relation to Gut Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2582. <https://doi.org/10.3390/ijms21072582>
- Kormos, V., & Gaszner, B. (2013). Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans. *Neuropeptides*, 47(6), 401-419. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.014>
- Kubelkova, K., & Macela, A. (2020). Microbiota-gut-brain signaling: a minireview. *Military Medical Science Letters*, 89(1), 41-51. <https://doi.org/10.31482/mmsl.2020.002>
- Kulich, K., Piqué, J., Vegazo, O., Jiménez, J., Zapardiel, J., Carlsson, J., & Wiklund, I. (2005). Validación psicométrica de la traducción al español de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (GSRS) y del cuestionario de calidad de vida de reflujo y dispepsia (QOLRAD) en los pacientes con

- enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista clinica espanola*, 205(12), 588-594.
- Kuti, D., Winkler, Z., Horváth, K., Juhász, B., Paholcsek, M., Stágel, A., Gulyás, G., Czeglédi, L., Ferenczi, S., & Kovács, K. J. (2020). Gastrointestinal (non-systemic) antibiotic rifaximin differentially affects chronic stress-induced changes in colon microbiome and gut permeability without effect on behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 84, 218-228. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.12.004>
- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*, 15(1), 36-59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
- Lange, K. W., Lange, K. M., Nakamura, Y., & Kanaya, S. (2020). Is there a role of gut microbiota in mental health? *Journal of Food Bioactives*, 9. <https://doi.org/10.31665/JFB.2020.9213>
- Lasa, N. B., & Iraeta, A. I. V. (2002). *Diseños de investigación experimental en psicología: Modelos y análisis de datos mediante el SPSS 10.0* (1.ª ed.). Pearson Educación.
- Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2016). Enteroendocrine cells: A review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(5), 620-630. <https://doi.org/10.1111/nmo.12754>
- Lavebratt, C., Yang, L. L., Giacobini, M., Forsell, Y., Schalling, M., Partonen, T., & Gissler, M. (2019). Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: A population-based study. *Translational Psychiatry*, 9(1), 317. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0653-9>
- Leclercq, S., Forsythe, P., & Bienenstock, J. (2016). Posttraumatic Stress Disorder: Does the Gut Microbiome Hold the Key? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(4), 204-213. <https://doi.org/10.1177/0706743716635535>

- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *American journal of psychiatry*, *173*(11), 1083-1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>
- Lelli, L., Castellini, G., Cassioli, E., Monteleone, A. M., & Ricca, V. (2019). Cortisol levels before and after cognitive behavioural therapy in patients with eating disorders reporting childhood abuse: A follow-up study. *Psychiatry Research*, *275*, 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.046>
- Lemieux, A. M., Nakajima, M., Saif-Ali, R., Al-Habori, M., Dokam, A., & al'Absi, M. (2018). Anger, anxiety, and depressive affect as predictors of stress-induced cortisol production in khat and tobacco users. *Addictive Behaviors*, *82*, 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.02.033>
- Leprun, P. M. B., & Clarke, G. (2019). The gut microbiome and pharmacology: A prescription for therapeutic targeting of the gut–brain axis. *Current Opinion in Pharmacology*, *49*, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.04.007>
- Levy, G., & Solt, I. (2018). The Human Microbiome and Gender Medicine. *Gender and the Genome*, *2*(4), 123-127. <https://doi.org/10.1177/2470289718811764>
- Liu, J. J., Wei, Y. B., Strawbridge, R., Bao, Y., Chang, S., Shi, L., Que, J., Gadad, B. S., Trivedi, M. H., Kelsoe, J. R., & Lu, L. (2019). Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *25*(2), 339-350. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0474-5>
- Liu, P., Gao, M., Liu, Z., Zhang, Y., Tu, H., Lei, L., Wu, P., Zhang, A., Yang, C., Li, G., Sun, N., & Zhang, K. (2022). Gut Microbiome Composition Linked to Inflammatory Factors and Cognitive Functions in First-Episode, Drug-Naive Major Depressive Disorder Patients. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 800764. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.800764>
- López-García, E., Banegas, J. R., Pérez-Regadera, A. G., Gutiérrez-Fisac, J. L., Alonso, J., & Rodríguez-Artalejo, F. (2003). Valores de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 en población adulta de

- más de 60 años. *Medicina Clínica*, 120(15), 568-573.
[https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73775-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73775-0)
- Lopresti, A. L. (2017). Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(6), 565-582. <https://doi.org/doi:10.1177/0004867417701996>.
- Lowe, P. P., Gyongyosi, B., Satishchandran, A., Iracheta-Vellve, A., Ambade, A., Kodys, K., Catalano, D., Ward, D. V., & Szabo, G. (2017). Alcohol-related changes in the intestinal microbiome influence neutrophil infiltration, inflammation and steatosis in early alcoholic hepatitis in mice. *PLoS One*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174544>
- Lowe, P. P., Gyongyosi, B., Satishchandran, A., Iracheta-Vellve, A., Cho, Y., Ambade, A., & Szabo, G. (2018). Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 298. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1328-9>
- Luczynski, P., McVey Neufeld, K.-A., Oriach, C. S., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(8). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>
- Luczynski, P., Whelan, S. O., O'Sullivan, C., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: Differential effects in the amygdala and hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 44(9), 2654-2666. <https://doi.org/10.1111/ejn.13291>
- Luna, R. A., & Foster, J. A. (2015). Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.10.007>

- Lyte, J. M., Gheorghe, C. E., Goodson, M. S., Kelley-Loughnane, N., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Clarke, G. (2020). Gut-brain axis serotonergic responses to acute stress exposure are microbiome-dependent. *Neurogastroenterology & Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.13881>
- Manigault, A. W., Shorey, R. C., Hamilton, K., Scanlin, M. C., Woody, A., Figueroa, W. S., France, C. R., & Zoccola, P. M. (2019). Cognitive behavioral therapy, mindfulness, and cortisol habituation: A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, *104*, 276-285. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.009>
- Manigault, A. W., Zoccola, P. M., Wüst, S., & Yim, I. S. (2020). Corroborative evidence for an association between initial hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity and subsequent habituation in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *121*, 104798. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104798>
- Markle, J. G., Frank, D. N., Mortin-Toth, S., Robertson, C. E., Feazel, L. M., Rolfe-Kampczyk, U., Von Bergen, M., McCoy, K. D., Macpherson, A. J., & Danska, J. S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, *339*(6123), 1084-1088.
- Martínez-Alonso, M., Codony, M., & Alonso, J. (2007). Impacto de los trastornos del ánimo, de ansiedad y de las enfermedades físicas crónicas en la calidad de vida de la población general de España. Resultados del estudio ESEMeD-España. *Actas Esp Psiquiatr*, *35*(2), 12-20.
- Martínez-Monteagudo, M. C., Inglés, C. J., Cano Vindel, A., & García-Fernández, J. M. (2012). Estado actual de la investigación sobre la teoría tridimensional de la ansiedad de Lang. *Ansiedad y Estrés*, *18*(2-3), 201-219.
- Martínez-Ortega, J. M., Noguerras, P., Muñoz-Negro, J. E., Gutiérrez-Rojas, L., González-Domenech, P., & Gurpegui, M. (2019). Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study. *Journal of psychosomatic research*, *124*, 109780.

- Maruish, M. E. (2009). *User's manual for the sf-36v2 health survey*. (3.^a ed.). QualityMetric Incorporated.
- Masuda, K., Tanaka, Y., Kanehisa, M., Ninomiya, T., Inoue, A., Higuma, H., Kawashima, C., Nakanishi, M., Okamoto, K., & Akiyoshi, J. (2017). Natural reduced water suppressed anxiety and protected the heightened oxidative stress in rats. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 13*, 2357-2362. <https://doi.org/10.2147/NDT.S138289>
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(8), 453.
- McEwen, B. S. (2000). Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology, 22*(2), 108.
- McEwen, B. S., & Karatsoreos, I. N. (2015). Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep Medicine Clinics, 10*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.007>
- Méndez, F., Olivares, J., & Bermejo, R. (2001). Características clínicas y tratamiento de los miedos, fobias y ansiedades específicas. *Psicología clínica infantil y del adolescente: Trastornos específicos*, 93-120.
- Meslier, V., Laiola, M., Roager, H. M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., Giacco, R., Mennella, I., Ferracane, R., Pons, N., Pasolli, E., Rivellese, A., Dragsted, L. O., Vitaglione, P., Ehrlich, S. D., & Ercolini, D. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut, gutjnl-2019-320438*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438>
- Michopoulos, V., Powers, A., Gillespie, C. F., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2017). Inflammation in fear-and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology, 42*(1), 254.

- Mikami, T., Tano, K., Lee, H., Lee, H., Park, J., Ohta, F., LeBaron, T. W., & Ohta, S. (2019). Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(9), 857-862. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0059>
- Milrad, S. F., Hall, D. L., Jutagir, D. R., Lattie, E. G., Czaja, S. J., Perdomo, D. M., Fletcher, M. A., Klimas, N., & Antoni, M. H. (2018). Depression, evening salivary cortisol and inflammation in chronic fatigue syndrome: A psychoneuroendocrinological structural regression model. *International Journal of Psychophysiology*, 131, 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.09.009>
- Mineka, S., & Oehlberg, K. (2008). The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta psychologica*, 127(3), 567-580. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.11.007>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2008). *Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con trastornos de ansiedad en Atención Primaria*. Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowiec, J. (2020). The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109951. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>
- Mittal, R., Debs, L. H., Patel, A. P., Nguyen, D., Patel, K., O'Connor, G., Grati, M., Mittal, J., Yan, D., Eshraghi, A. A., Deo, S. K., Daunert, S., & Liu, X. Z. (2017). Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis: ROLE OF SEROTONIN AND CATECHOLAMINES IN GUT/BRAIN AXIS. *Journal of Cellular Physiology*, 232(9), 2359-2372. <https://doi.org/10.1002/jcp.25518>

- Mizuno, K., Sasaki, A., Ebisu, K., Tajima, K., Kajimoto, O., Nojima, J., Kuratsune, H., Hori, H., & Watanabe, Y. (2017). Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life. *Medical Gas Research*, 7(4), 247. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.222448>
- Mobbs, D., Adolphs, R., Fanselow, M. S., Barrett, L. F., LeDoux, J. E., Ressler, K., & Tye, K. M. (2019). Viewpoints: Approaches to defining and investigating fear. *Nature Neuroscience*, 22(8), 1205-1216. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0456-6>
- Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42-53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.040>
- Mohr, A. E., Jäger, R., Carpenter, K. C., Kerksick, C. M., Purpura, M., Townsend, J. R., West, N. P., Black, K., Gleeson, M., Pyne, D. B., Wells, S. D., Arent, S. M., Kreider, R. B., Campbell, B. I., Bannock, L., Scheiman, J., Wissent, C. J., Pane, M., Kalman, D. S., ... Antonio, J. (2020). The athletic gut microbiota. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w>
- Moreno, P., & Martín, J. C. (2011). *Tratamiento psicológico del trastorno de pánico y la agorafobia: Manual para terapeutas* (2ª). Desclée de Brouwer.
- Mörkl, S., Butler, M. I., Holl, A., Cyran, J. F., & Dinan, T. G. (2020). Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current Nutrition Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>
- Morreale, C., Bresesti, I., Bosi, A., Baj, A., Giaroni, C., Agosti, M., & Salvatore, S. (2022). Microbiota and Pain: Save Your Gut Feeling. *Cells*, 11(6), 971. <https://doi.org/10.3390/cells11060971>
- Moszak, M., Szulińska, M., & Bogdański, P. (2020). You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients*, 12(4), 1096. <https://doi.org/10.3390/nu12041096>

- Murray, E., Sharma, R., Smith, K. B., Mar, K. D., Barve, R., Lukasik, M., Pirwani, A. F., Malette-Guyon, E., Lamba, S., Thomas, B. J., Sadeghi-Emamchaie, H., Liang, J., Mallet, J.-F., Matar, C., & Ismail, N. (2019). Probiotic consumption during puberty mitigates LPS-induced immune responses and protects against stress-induced depression- and anxiety-like behaviors in adulthood in a sex-specific manner. *Brain, Behavior, and Immunity*, *81*, 198-212. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.016>
- Myers, B., Brownstone, N., Reddy, V., Chan, S., Thibodeaux, Q., Truong, A., Bhutani, T., Chang, H.-W., & Liao, W. (2020). The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 101494. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101494>
- Nakao, A., Toyoda, Y., Sharma, P., Evans, M., & Guthrie, N. (2010). Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *46*(2), 140-149. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.09-100>
- Navarro-Mateu, F., Tormo, M. J., Salmerón, D., Vilagut, G., Navarro, C., Ruíz-Merino, G., Escámez, T., Júdez, J., Martínez, S., & Kessler, R. C. (2015). Prevalence of mental disorders in the south-east of Spain, one of the European regions most affected by the economic crisis: The cross-sectional Pegasus-Murcia project. *PloS One*, *10*(9).
- Nedic Erjavec, G., Uzun, S., Nikolac Perkovic, M., Kozumplik, O., Svob Strac, D., Mimica, N., Hirasawa-Fujita, M., Domino, E. F., & Pivac, N. (2017). Cortisol in schizophrenia: No association with tobacco smoking, clinical symptoms or antipsychotic medication. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *77*, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.032>
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European*

- Gastrointestinal Motility Society*, 23(3), 255-264, e119.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>
- Neufeld, K. M., Kang, N., John Bienenstock, & Foster, J. A. (2011). Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Communicative & Integrative Biology*, 4(4), 492-494. <https://doi.org/10.4161/cib.15702>
- Niles, A. N., Smirnova, M., Lin, J., & O'Donovan, A. (2018). Gender differences in longitudinal relationships between depression and anxiety symptoms and inflammation in the health and retirement study. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 149-157. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.035>
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- Niu, Y., Nie, Q., Dong, L., Zhang, J., Liu, S. F., Song, W., Wang, X., Wu, G., & Song, D. (2020). Hydrogen Attenuates Allergic Inflammation by Reversing Energy Metabolic Pathway Switch. *Scientific Reports*, 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58999-0>
- Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M., Fernández, N., Solís, G., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Gueimonde, M. (2018). Early microbiota, antibiotics and health. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(1), 83-91. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2670-2>
- Öhman, A. (2008). Fear and Anxiety. En *Handbook of Emotions* (3rd ed., pp. 709-729). The Guilford Press.
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>

- Organización Mundial de la Salud. (2018). *La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica hoy su nueva Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11)*. [https://www.who.int/es/news-room/detail/17-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/17-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))
- Oriach, C. S., Robertson, R. C., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*, 6, 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2016.01.003>
- Ouabbou, S., He, Y., Butler, K., & Tsuang, M. (2020). Inflammation in Mental Disorders: Is the Microbiota the Missing Link? *Neuroscience Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00535-1>
- Paiva, I. H. R., Duarte-Silva, E., & Peixoto, C. A. (2020). The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. *European Neuropsychopharmacology*, 34, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.006>
- Paretkar, T., & Dimitrov, E. (2018). The Central Amygdala Corticotropin-releasing hormone (CRH) Neurons Modulation of Anxiety-like Behavior and Hippocampus-dependent Memory in Mice. *Neuroscience*, 390, 187-197. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.019>
- Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escibese, M. M., Lopez Longo, M. N., Luengo, O., Manso, L., Matheu, V., Seoane, E., Zamorano, M., Labrador, M., & Mayorga, C. (2018). Microbiome and Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 1584. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01584>
- Perusini, J. N., & Fanselow, M. S. (2015). Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety. *Learning & Memory*, 22(9), 417-425.
- Petrovsky, N., McNair, P., & Harrison, L. C. (1998). DIURNAL RHYTHMS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES: REGULATION BY PLASMA CORTISOL AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS. *Cytokine*, 10(4), 307-312. <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0289>

- Petrowski, K., Wichmann, S., & Kirschbaum, C. (2018). Stress-induced pro- and anti-inflammatory cytokine concentrations in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, *94*, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.005>
- Pinhasov, A., & Kirby, M. (2022). Linking stress and inflammation – is there a missing piece in the puzzle? *Expert Review of Clinical Immunology*, 1-3. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2052045>
- Porcelli, P., Bagby, R. M., Taylor, G. J., De Carne, M., Leandro, G., & Todarello, O. (2003). Alexithymia as predictor of treatment outcome in patients with functional gastrointestinal disorders. *Psychosomatic Medicine*, *65*(5), 911-918.
- Powell, D. J., & Schlotz, W. (2012). Daily Life Stress and the Cortisol Awakening Response: Testing the Anticipation Hypothesis. *PLoS ONE*, *7*(12), e52067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052067>
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916-931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7)
- Qing, H., Desrouleaux, R., Israni-Winger, K., Mineur, Y. S., Fogelman, N., Zhang, C., Rashed, S., Palm, N. W., Sinha, R., Picciotto, M. R., Perry, R. J., & Wang, A. (2020). Origin and Function of Stress-Induced IL-6 in Murine Models. *Cell*, S0092867420306875. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.054>
- Quagliato, L. A., & Nardi, A. E. (2018). Cytokine alterations in panic disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *228*, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.094>
- Racagni, G., & Popoli, M. (2008). Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Translational Research*, *10*(4), 16.

- Raff, H., & Levitzky, M. (2013). *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas* (1.^a ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W. M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*, 38(5), 996-1047.
- Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology*, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000504495>
- Reed, G. M., Anaya, C., & Evans, S. C. (2012). ¿Qué es la CIE y por qué es importante en la psicología? *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 12(3), 461-473.
- Remor, E. (2006). Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish Journal of Psychology*, 9(1), 86-93. <https://doi.org/10.1017/S1138741600006004>
- Remor, E., & Carrobbles, J. A. (2001). Versión Española de la Escala de Estrés Percibido (PSS-14): Estudio psicométrico en una muestra VIH+. [Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS-14): Psychometric study in a HIV+ sample.]. *Ansiedad y Estrés*, 7(2-3), 195-201.
- Ressler, K. J. (2020). Translating Across Circuits and Genetics Toward Progress in Fear- and Anxiety-Related Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 177(3), 214-222. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010055>
- Retolaza, A. (2007). Resultados del estudio ESEMeD: ¿Estamos preparados? *Norte de Salud mental*, 7(29).
- Revicki, D. A., Wood, M., Wiklund, I., & Crawley, J. (1997). Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Quality of life research*, 7(1), 75-83.
- Richards, E. M., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Kim, S. (2017). The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 19(4), 36. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>

- Rizzetto, L., Fava, F., Tuohy, K. M., & Selmi, C. (2018). Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex. *Journal of Autoimmunity*, 92, 12-34. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.008>
- Rodríguez-Biglieri, R., & Vetere, G. (2011). *Manual de terapia cognitiva conductual de los trastornos de ansiedad* (1ª ed.). Polemos.
- Rodríguez-Rabassa, M., López, P., Sánchez, R., Hernández, C., Rodríguez, C., Rodríguez-Santiago, R. E., Orengo, J. C., Green, V., Yamamura, Y., & Rivera-Amill, V. (2020). Inflammatory Biomarkers, Microbiome, Depression, and Executive Dysfunction in Alcohol Users. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 689. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030689>
- Romero-Trujillo, D. J. O., Frank-Márquez, D. N., Cervantes-Bustamante, D. R., Cadena-León, D. J. F., Montijo-Barrios, D. E., Cázares-Méndez, D. J. M., & Ramírez-Mayans, D. J. (2012). *Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal*. 8.
- Rook, G. A. W., Raison, C. L., & Lowry, C. A. (2014). Microbiota, Immunoregulatory Old Friends and Psychiatric Disorders. En M. Lyte & J. F. Cryan (Eds.), *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* (Vol. 817, pp. 319-356).
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 341-352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- Roomruangwong, C., Keiko Matsumoto, A., Michelin, A. P., Semeao, L. D. O., Joao Victor De Lima Pedrao, J. V., Moreira, E., Sirivichayakul, S., Carvalho, A., Barbosa, D. S., & Maes, M. (2020). The role of immune and oxidative pathways in menstrual-cycle associated depressive, physio-somatic, breast and anxiety symptoms: Modulation by sex hormones. *Preprints*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19717.70888>

- Rosnick, C. B., Wetherell, J. L., White, K. S., Andreescu, C., Dixon, D., & Lenze, E. J. (2016). Cognitive-Behavioral Therapy Augmentation of SSRI Reduces Cortisol Levels in Older Adults with Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Journal of consulting and clinical psychology, 84*(4), 345-352. <https://doi.org/10.1037/a0040113>
- Rosselló, J., & Revert, X. (2008). Modelos teóricos en el estudio científico de la emoción. En *Motivación y emoción* (pp. 95-137). McGraw-Hill.
- Ruiz-Rodríguez, P., Cano-Vindel, A., Muñoz Navarro, R., Medrano, L., Moriana, J. A., Buiza Aguado, C., Jiménez Cabré, G., & González-Blanch, C. (2017). Impacto económico y carga de los trastornos mentales comunes en España: Una revisión sistemática y crítica. *Ansiedad y Estrés, 23*(2-3), 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2017.10.003>
- Ruiz-Rodríguez, P., Cano-Vindel, A., Muñoz-Navarro, R., Wood, C. M., Medrano, L. A., Moretti, L. S., & PsicAP Research Group. (2018). Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of the Treatment of Emotional Disorders in Primary Care: PsicAP Clinical Trial. Description of the Sub-study Design. *Frontiers in Psychology, 9*, 281. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00281>
- Salim, S., Chugh, G., & Asghar, M. (2012). Inflammation in anxiety. En *Advances in protein chemistry and structural biology* (Vol. 88, pp. 1-25). Elsevier.
- Salvador-Carulla, L. (2007). La economía de la salud mental en España:¿ una asignatura pendiente? *Gaceta Sanitaria, 21*(4), 314-315.
- Sandberg, J. C., Björck, I. M. E., & Nilsson, A. C. (2018). Impact of rye-based evening meals on cognitive functions, mood and cardiometabolic risk factors: A randomized controlled study in healthy middle-aged subjects. *Nutrition Journal, 17*(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0412-4>
- Sanz, J., García-Vera, M. P., Espinosa, R., Fortún, M., & Vázquez, C. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y Salud, 16*, 23.

- Sanz, Y., Romaní-Perez, M., Benítez-Páez, A., Portune, K. J., Brigidi, P., Rampelli, S., Dinan, T., Stanton, C., Delzenne, N., Blachier, F., Neyrinck, A. M., Beaumont, M., Olivares, M., Holzer, P., Günther, K., Wolters, M., Ahrens, W., Claus, S. P., Campoy, C., ... Kamp, J.-W. van der. (2018). Towards microbiome-informed dietary recommendations for promoting metabolic and mental health: Opinion papers of the MyNewGut project. *Clinical Nutrition*, 37(6), 2191-2197. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.007>
- Sarkar, A., Harty, S., Lehto, S. M., Moeller, A. H., Dinan, T. G., Dunbar, R. I. M., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. J. (2018). The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(7), 611-636. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.04.006>
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. J. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763-781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Sarudiansky, M. (2013). Ansiedad, angustia y neurosis. Antecedentes conceptuales e históricos. *Psicología Iberoamericana*, 21(2), 19-28.
- Savignac, H. M., Corona, G., Mills, H., Chen, L., Spencer, J. P., Tzortzis, G., & Burnet, P. W. (2013). Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochemistry international*, 63(8), 756-764. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.006>
- Savignac, H. M., Couch, Y., Stratford, M., Bannerman, D. M., Tzortzis, G., Anthony, D. C., & Burnet, P. W. (2016). Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT_{2A} receptor and IL1- β levels in male mice. *Brain, behavior, and immunity*, 52, 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.007>
- Schmidt, K., Cowen, P. J., Harmer, C. J., Tzortzis, G., Errington, S., & Burnet, P. W. J. (2015). Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(10), 1793-1801. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0>

- Schneider, S., Wright, C. M., & Heuckeroth, R. O. (2019). Unexpected roles for the second brain: Enteric nervous system as master regulator of bowel function. *Annual review of physiology*, 81, 235-259.
- Schnorr, S. L., & Bachner, H. A. (2016). Integrative Therapies in Anxiety Treatment with Special Emphasis on the Gut Microbiome. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 397-422.
- Schoeler, M., & Caesar, R. (2019). Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20(4), 461-472. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>
- Seisdedos, N. (1982). *Adaptación española del STAI - Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo* (1.ª ed.). TEA Ediciones.
- Severance, E. G., Prandovszky, E., Castiglione, J., & Yolken, R. H. (2015). Gastroenterology issues in schizophrenia: Why the gut matters. *Current psychiatry reports*, 17(5), 27.
- Shen, N.-Y., Bi, J.-B., Zhang, J.-Y., Zhang, S.-M., Gu, J.-X., Qu, K., & Liu, C. (2017). Hydrogen-rich water protects against inflammatory bowel disease in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and promoting heme oxygenase-1 expression. *World Journal of Gastroenterology*, 23(8), 1375-1386. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i8.1375>
- Shinfuku, M., Kishimoto, T., Uchida, H., Suzuki, T., Mimura, M., & Kikuchi, T. (2019). Effectiveness and safety of long-term benzodiazepine use in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 34(5), 211-221. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000276>
- Shirahata, S., Hamasaki, T., Haramaki, K., Nakamura, T., Abe, M., Yan, H., Kinjo, T., Nakamichi, N., Kabayama, S., & Teruya, K. (2011). Anti-diabetes effect of water containing hydrogen molecule and Pt nanoparticles. *BMC Proceedings*, 5 Suppl 8, P18. <https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-S8-P18>

- Sieghart, W. (2003). Benzodiazepines, Benzodiazepine Receptors, and Endogenous Ligands. En *Handbook of depression and anxiety* (2.^a ed., pp. 415-442). Marcel Dekker.
- Sierra, J. C. (2003). *Ansiedad, angustia y estrés: Tres conceptos a diferenciar*. 1, 51.
- Sim, M., Kim, C.-S., Shon, W.-J., Lee, Y.-K., Choi, E. Y., & Shin, D.-M. (2020). Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: A randomized, double-blind, controlled trial. *Scientific Reports*, 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68930-2>
- Singh, R. K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Siopi, E., Chevalier, G., Katsimpardi, L., Saha, S., Bigot, M., Moigneu, C., Eberl, G., & Lledo, P.-M. (2020). Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Reports*, 30(11), 3682-3690.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.099>
- Smith, R. P., Easson, C., Lyle, S. M., Kapoor, R., Donnelly, C. P., Davidson, E. J., Parikh, E., Lopez, J. V., & Tartar, J. L. (2019). Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLOS ONE*, 14(10), e0222394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>
- Smoller, J. W., Gardner-Schuster, E., & Covino, J. (2008). *The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders*. 148, 118-126.
- Smoller, J. W., Yamaki, L. H., Fagerness, J. A., Biederman, J., Racette, S., Laird, N. M., Kagan, J., Snidman, N., Faraone, S. V., & Hirshfeld-Becker, D. (2005). The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. *Biological psychiatry*, 57(12), 1485-1492.

- Soria, V., Uribe, J., Salvat-Pujol, N., Palao, D., Menchón, J. M., & Labad, J. (2018). Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental*, 11(2), 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.07.006>
- Soyka, M. (2017). Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine*, 376(12), 1147-1157. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1611832>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *STAI. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*. Consulting Psychologist Press.
- Sprockett, D., Fukami, T., & Relman, D. A. (2018). Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(4), 197-205. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.173>
- Spulber, S., Edoff, K., Hong, L., Morisawa, S., Shirahata, S., & Ceccatelli, S. (2012). Molecular Hydrogen Reduces LPS-Induced Neuroinflammation and Promotes Recovery from Sickness Behaviour in Mice. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042078>
- Staude, B., Oehmke, F., Lauer, T., Behnke, J., Göpel, W., Schloter, M., Schulz, H., Krauss-Etschmann, S., & Ehrhardt, H. (2018). The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies. *BioMed Research International*, 2018, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/7218187>
- Stein, D. J. (2006). Advances in Understanding the Anxiety Disorders: The Cognitive-Affective Neuroscience of 'False Alarms'. *Annals of Clinical Psychiatry*, 18(3), 173-182. <https://doi.org/10.3109/10401230600801192>
- Steptoe, A., & Serwinski, B. (2016). Cortisol Awakening Response. En *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior* (pp. 277-283). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800951-2.00034-0>
- Stewart, C. J., Auchtung, T. A., Ajami, N. J., Velasquez, K., Smith, D. P., De La Garza, R., 2nd, Salas, R., & Petrosino, J. F. (2018). Effects of tobacco smoke

- and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut microbiota in humans: A pilot study. *PeerJ*, 6, e4693-e4693. PubMed. <https://doi.org/10.7717/peerj.4693>
- Ströhle, A., Gensichen, J., & Domschke, K. (2018). Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>
- Suárez, L. M., Bennett, S. M., Goldstein, C. R., & Barlow, D. H. (2008). *Understanding Anxiety Disorders from a "Triple Vulnerability" Framework*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195307030.013.0013>
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 558(1), 263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- Suryani, D., Subhan Alfaqih, M., Gunadi, J. W., Sylviana, N., Goenawan, H., Megantara, I., & Lesmana, R. (2022). Type, Intensity, and Duration of Exercise as Regulator of Gut Microbiome Profile. *Current Sports Medicine Reports*, 21(3). https://journals.lww.com/acsm-csmr/Fulltext/2022/03000/Type,_Intensity,_and_Duration_of_Exercise_as.5.aspx
- Svedlund, J., Sjödin, I., & Dotevall, G. (1988). GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive diseases and sciences*, 33(2), 129-134.
- Takada, M., Nishida, K., Kataoka-Kato, A., Gondo, Y., Ishikawa, H., Suda, K., Kawai, M., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Kuwano, Y., Miyazaki, K., & Rokutan, K. (2016). Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(7), 1027-1036. <https://doi.org/10.1111/nmo.12804>

- Tanaka, Y., Saihara, Y., Izumotani, K., & Nakamura, H. (2019). Daily ingestion of alkaline electrolyzed water containing hydrogen influences human health, including gastrointestinal symptoms. *Medical Gas Research*, 8(4), 160-166. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.248267>
- Tao, H., Wang, C.-R., Guo, J.-C., & Guo, M. (2020). Research Progress on the Relationship between Intestinal Flora and Mental and Psychological Diseases. *Advances in Microbiology*, 10(06), 295-305. <https://doi.org/10.4236/aim.2020.106021>
- Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 317-331. <https://doi.org/10.1038/nrn3945>
- Toyoda, A., Kawase, T., & Tsukahara, T. (2020). Effects of dietary intake of heat-inactivated *Lactobacillus gasseri* CP2305 on stress-induced behavioral and molecular changes in a subchronic and mild social defeat stress mouse model. *Biomedical Research*, 41(2), 101-111. <https://doi.org/10.2220/biomedres.41.101>
- Tran, N., Zhebrak, M., Yacoub, C., Pelletier, J., & Hawley, D. (2019). The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of affective disorders*, 252, 271-277.
- Tükel, R., Arslan, B. A., Ertekin, B. A., Ertekin, E., Oflaz, S., Ergen, A., Kuruca, S. E., & İsbir, T. (2012). Decreased IFN- γ and IL-12 levels in panic disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(1), 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.04.012>
- Vilagut, G., María Valderas, J., Ferrer, M., Garin, O., López-García, E., & Alonso, J. (2008). Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: Componentes físico y mental. *Medicina Clínica*, 130(19), 726-735. <https://doi.org/10.1157/13121076>

- Virili, C., Fallahi, P., Antonelli, A., Benvenga, S., & Centanni, M. (2018). Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 19*(4), 293-300. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9467-y>
- Vreeburg, S. A., Zitman, F. G., van Pelt, J., DeRijk, R. H., Verhagen, J. C. M., van Dyck, R., Hoogendijk, W. J. G., Smit, J. H., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Salivary Cortisol Levels in Persons With and Without Different Anxiety Disorders. *Psychosomatic Medicine, 72*(4), 340-347. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d2f0c8>
- Wah, D. T. O., Ossenkopp, K.-P., Bishnoi, I., & Kavaliers, M. (2019). Predator odor exposure in early adolescence influences the effects of the bacterial product, propionic acid, on anxiety, sensorimotor gating, and acoustic startle response in male rats in later adolescence and adulthood. *Physiology & Behavior, 199*, 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.003>
- Walsh, K. T., & Zemper, A. E. (2019). The Enteric Nervous System for Epithelial Researchers: Basic Anatomy, Techniques, and Interactions With the Epithelium. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 8*(3), 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.05.003>
- Wang, S., Harvey, L., Martin, R., van der Beek, E. M., Knol, J., Cryan, J. F., & Renes, I. B. (2018). Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 95*, 191-201. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.002>
- Ware, J. (1988). How to score the revised MOS short-form health scale (SF-36®). *Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center Hospitals, 10*, 17-18.
- Ware, J., Kosinski, M., Bjorner, J., Turner-Bowker, D., Gandek, B., & Maruish, M. (2007). User's manual for the SF-36v2 Health Survey. 2nd edn Lincoln. *RI: QualityMetric Incorporated*.

- Ware, J., Snow, K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center Hospitals.
- Wells, A. (2013). *Cognitive Therapy of Anxiety Disorders: A Practice Manual and Conceptual Guide*. John Wiley & Sons.
- Wilson, I. D., & Nicholson, J. K. (2017). Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational Research*, 179, 204-222. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.08.002>
- World Health Organization (WHO). (1992). *International classification of diseases and related health problems* (10.^a ed.). WHO.
- World Health Organization (WHO). (1998). *Stress and adaptation: From Selye's concept to application of modern formulations: Summary*. World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2000). *Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento*. Editorial Médica Panamericana. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42326>
- World Health Organization (WHO). (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*.
- World Health Organization (WHO). (2018). *ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS) 2018 version*. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- Wright, K. P., Drake, A. L., Frey, D. J., Fleshner, M., Desouza, C. A., Gronfier, C., & Czeisler, C. A. (2015). Influence of Sleep Deprivation and Circadian Misalignment on Cortisol, Inflammatory Markers, and Cytokine Balance. *Brain, behavior, and immunity*, 47, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.004>
- Wu, Q., Zhang, Y., Zhang, Y., Xia, C., Lai, Q., Dong, Z., Kuang, W., Yang, C., Su, D., Li, H., & Zhong, Z. (2020). Potential effects of antibiotic-induced gut microbiome alteration on blood-brain barrier permeability compromise in

- rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, nyas.14312. <https://doi.org/10.1111/nyas.14312>
- Wu, Z. A., & Wang, H. X. (2019). A Systematic Review of the Interaction Between Gut Microbiota and Host Health from a Symbiotic Perspective. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 1(3), 224-235. <https://doi.org/10.1007/s42399-018-0033-4>
- Xiao, H., Li, Y., Luo, D., Dong, J., Zhou, L., Zhao, S., Zheng, Q., Wang, H., Cui, M., & Fan, S. (2018). Hydrogen-water ameliorates radiation-induced gastrointestinal toxicity via MyD88's effects on the gut microbiota. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(1), e433-e433. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.246>
- Yang, C.-J., Liu, D., Xu, Z.-S., Shi, S.-X., & Du, Y.-J. (2017). The pro-inflammatory cytokines, salivary cortisol and alpha-amylase are associated with generalized anxiety disorder (GAD) in patients with asthma. *Neuroscience Letters*, 656, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.021>
- Yang, Y., Zhu, Y., & Xi, X. (2018). Anti-inflammatory and antitumor action of hydrogen via reactive oxygen species (Review). *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9023>
- Ye, Z., Kappelmann, N., Moser, S., Davey Smith, G., Burgess, S., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2021). Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *EClinicalMedicine*, 38, 100992. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100992>
- Yin Y., Ren W., Wu H., Liu J., Zhang D., & Zhu G. (2020). Regulation of development of central nervous system and related diseases by gut microflora. *SCIENTIA SINICA Vitae*, 50(3), 329-337. <https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0111>
- Yoritaka, A., Takanashi, M., Hirayama, M., Nakahara, T., Ohta, S., & Hattori, N. (2013). Pilot study of H2 therapy in Parkinson's disease: A randomized

- double-blind placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 28(6), 836-839. <https://doi.org/10.1002/mds.25375>
- Zabihyeganeh, M., Vafae Afshar, S., Amini Kadijani, A., Jafari, D., Bagherifard, A., Janbozorgi, M., Akbari, A., & Mirzaei, A. (2019). The effect of cognitive behavioral therapy on the circulating proinflammatory cytokines of fibromyalgia patients: A pilot controlled clinical trial. *General Hospital Psychiatry*, 57, 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.01.003>
- Zhang, Y., Su, W.-J., Chen, Y., Wu, T.-Y., Gong, H., Shen, X.-L., Wang, Y.-X., Sun, X.-J., & Jiang, C.-L. (2016). Effects of hydrogen-rich water on depressive-like behavior in mice. *Scientific Reports*, 6(1), 23742. <https://doi.org/10.1038/srep23742>
- Zhang, Y., Xu, J., & Yang, H. (2020). Hydrogen: An Endogenous Regulator of Liver Homeostasis. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00877>
- Zhao, F., Feng, J., Li, J., Zhao, L., Liu, Y., Chen, H., Jin, Y., Zhu, B., & Wei, Y. (2018). Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*, 28(2), 175-186. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0395>
- Zhu, Q., Wu, Y., Li, Y., Chen, Z., Wang, L., Xiong, H., Dai, E., Wu, J., Fan, B., Ping, L., & Luo, X. (2018). Positive effects of hydrogen-water bathing in patients of psoriasis and parapsoriasis en plaques. *Scientific Reports*, 8(1), 8051. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26388-3>
- Zoccola, P. M., Dickerson, S. S., & Yim, I. S. (2011). Trait and state perseverative cognition and the cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 592-595. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.10.004>
- Zoccola, P. M., Figueroa, W. S., Rabideau, E. M., Woody, A., & Benencia, F. (2014). Differential effects of poststressor rumination and distraction on cortisol and C-reactive protein. *Health Psychology*, 33(12), 1606-1609. <https://doi.org/10.1037/hea0000019>

**IX – PUBLICACIONES
CIENTÍFICAS**

9. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

A partir de la presente Tesis Doctoral titulada “Los Trastornos de Ansiedad y su Relación con el Eje Microbioma-Intestino-Cerebro. Una Nueva Metanoia Científica desde la Psicología”, a continuación, se exponen los trabajos publicados:

– **Artículo 1.**

Fernández-Serrano, A. B., Moya-Faz, F. J., Giner Alegría, C. A, & Fernández Rodríguez, J. C. (2022). Negative correlation between IL-1 β , IL-12 and TNF- γ and cortisol levels in patients with panic disorder. *Brain and Behavior*, e2624. <https://doi.org/10.1002/brb3.2624>

– **Artículo 2.**

Fernández-Serrano, A. B., Moya-Faz, F. J., Giner-Alegría, C. A, Fernández Rodríguez, J. C., Soriano Guilabert, J. F., & Del Toro Mellado, M. (2022). Effects of hydrogen water and psychological treatment in a sample of women with panic disorder: a randomized and controlled clinical trial. *Health Psychology Research*. 10 (3). <https://doi.org/10.52965/001c.35468>

X - ANEXOS

ANEXO I. INSTRUMENTOS

Número identificador: _____

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN

Nombre y Apellidos: _____ Fecha: ____/____/____

Centro de Salud: Caravaca de la Cruz ____ Mula ____

INSTRUCCIONES: A continuación, encontrará siete secciones con preguntas referentes a usted. Por favor, lea con atención cada pregunta y marque con un círculo el número que corresponda a su situación.

A. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS GENERALES

P. 1. Fecha de nacimiento: ____/____/____

- De 18 a 34 años.....1
- De 35 a 49 años.....2
- De 50 a 65 años.....3

P. 2. Sexo

- Hombre.....1
- Mujer2

P. 3. Nivel de estudios

- Estudios primarios.....1
- Estudios de secundaria.....2
- Estudios de Grado Medio.....3
- Estudios de Grado Superior.....4
- Estudios universitarios5
- Sin estudios.....6

P. 4. Estado civil

- Soltero1
- Casado2
- Divorciado3
- Separado4
- Viudo5
- En unión libre.....6

P. 5. Situación laboral

- Estudia1
- Trabaja2
- Desempleado.....3
- Jubilado4
- Con invalidez.....5
- Tareas del hogar6
- Otra.....7

P. 6. ¿Tiene un trabajo por turnos y de noche?

- Si1
- No.....2

- ¿Cuándo fue la última vez que trabajó de noche? _____ días

P. 7. ¿Ha consumido durante los últimos quince días corticoesteroides?

- Si.....1
- No.....2

P. 8. ¿Consume un mínimo de 1,5 litro de agua diaria?

- Si.....1
- No.....2
- Indique la cantidad: _____ litros
- Tipo de agua:
 - Agua mineral_____
 - Agua de osmosis_____
 - Agua del grifo_____
 - _____

P. 9. ¿Tiene hermanos mayores?

- Si1
- No.....2

P. 10. ¿Vive con animales?

- Si.....1
- No.....2
- Indique que animal/es:

P. 11. ¿Vive en una zona rural o urbana?

- Rural.....1
- Urbana.....2

- Si vive en zona urbana, indique si vive cerca de jardines: Si____ No____

B. DATOS SOBRE LA INFANCIA

Las siguientes preguntas son referidas a su nacimiento y a su infancia. Por favor, conteste sólo si está completamente seguro.

P. 12. Tipo de parto

- Natural1
- Por cesárea2
- No lo recuerda.....3

P. 13. Nació como un bebe:

- Prematuro (menos de 37 semanas de gestación)1
- A término (de 37 a 42 semanas de gestación)2
- No lo recuerda.....3

P. 14. Aproximadamente, ¿cuánto pesó al nacer?

- Mas de 2500 grs1
- Menos de 2500 grs.....2
- Menos de 1500 grs.....3
- Menos de 1000 grs.....4
- No lo recuerda.....5

P. 15. Cuando nació ¿Qué tipo de leche recibió?

- Lactancia materna1
- Lactancia artificial.....2
- No lo recuerda.....3
- Indique el tiempo:

P. 16. ¿Sufrió algún tipo de infección su madre durante el embarazo?

- Si.....1
- No2
- No lo recuerda3
- Indique el tipo de infección:

P. 17. ¿Sufrió algún tipo de infección grave durante los 2-3 primeros años de vida?

- Si.....1
- No2
- No lo recuerda.....3
- Indique el tipo de infección:

P. 18. ¿Sabe si estuvo expuesto durante los 2-3 primeros años de vida a antibióticos?

- Si.....1
- No2
- No lo recuerda3

P. 19. ¿Sufrió algún tipo de trauma infantil por haber vivido maltrato físico, abuso sexual, acoso escolar, abandono, etc.?

- Si.....1
- No.....2
- No lo recuerda.....3
- En caso de haber sufrido un trauma, indique qué tipo:

P. 20. ¿Enfermó gravemente durante la infancia o lo hacía de forma recurrente?

- Si1
- No.....2
- No lo recuerda3
- Indique la enfermedad:

P. 21. ¿Creció en una zona rural o urbana?

- Rural.....1
- Urbana.....2

C. HÁBITOS Y ESTILO DE VIDA

P. 22. ¿Con qué frecuencia fuma tabaco?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5
- Indique el número de cigarrillos que fuma al día aproximadamente: _____

P. 23. ¿Con qué frecuencia bebe alcohol?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5
- Indique qué tipo de alcohol:

P. 24. ¿Consume cocaína?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5

P. 25. ¿Fuma cánnabis?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5

P. 26. ¿Con qué frecuencia practica ejercicio físico?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5
- Indique qué tipo de ejercicio:

P. 27. ¿Con qué frecuencia se siente cansado o sin fuerzas?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5

P. 28. ¿Siente un fuerte deseo de comer dulces?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5

P. 29. ¿Siente que cada vez le cuesta más perder peso?

- Si.....1
- No.....2
- Desde hace cuánto tiempo:

P. 30. ¿Tiene problemas para conciliar el sueño, permanecer dormido y/o dormir las horas que necesita para descansar adecuadamente?

- Si.....1
- No.....2

D. ANTECEDENTES POR ENFERMEDAD FÍSICA Y/O MENTAL

P. 31. Durante el último mes, ¿Cuántas crisis de pánico o ansiedad ha sufrido?

- De 1 a 4 crisis de ansiedad.....1
- 4 crisis de ansiedad en una semana.....2

P. 32. ¿Cuándo iniciaron las crisis de pánico por primera vez?

- Adolescencia.....1
- Adulthood.....2

P. 33. Indique el tipo y el inicio de otro posible trastorno de ansiedad

	Sí	No	Inicio enfermedad
Trastorno de Ansiedad Generalizada	1	2	
Trastorno mixto ansioso-depresivo	1	2	
Agorafobia	1	2	
Fobia Social	1	2	
Fobia Específica	1	2	
Trastornos de Adaptación	1	2	

P. 34. ¿Le han diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades o trastornos?

	Sí	No	Inicio enfermedad o trastorno
Ninguna enfermedad mental o neurológica	1	2	
Trastorno de depresión	1	2	
Trastorno de somatización	1	2	
Trastorno hipocondríaco	1	2	
Insomnio	1	2	
TDAH	1	2	
Trastorno de Espectro Autista	1	2	
Esclerosis múltiple	1	2	
Alzheimer	1	2	
Parkinson	1	2	

Otras enfermedades mentales o neurológicas:

P. 35. ¿Sufre de alguna de las siguientes enfermedades físicas o las has sufrido a lo largo de su vida de forma recurrente?

- Enfermedades metabólicas y hormonales:

	Sí	No	Inicio enfermedad
	1	2	
Diabetes tipo II	1	2	
Hipertensión	1	2	
Colesterol y triglicéridos elevados	1	2	
Obesidad o sobrepeso	1	2	

Hipertiroidismo	1	2	
Hipotiroidismo	1	2	

▪ **Enfermedades alérgicas:**

	Sí	No	Inicio enfermedad
Asma bronquial	1	2	
Reacciones alérgicas a alimentos, medicamentos o picaduras de insectos	1	2	
Alergia estacional	1	2	
Dermatitis atópica o reacciones alérgicas de la piel	1	2	
Rinitis alérgica	1	2	
Urticaria	1	2	
Otitis	1	2	
Sinusitis	1	2	

▪ **Enfermedades autoinmunes:**

	Sí	No	Inicio enfermedad
Diabetes tipo I	1	2	
Artritis Reumática Inflamatoria	1	2	
Síndrome del Intestino Irritable	1	2	
Celiaquía	1	2	
Fibromialgia	1	2	
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	1	2	
Psoriasis	1	2	
Lupus eritematoso sistémico	1	2	
Síndrome de fatiga crónica	1	2	
Tiroiditis de Hashimoto	1	2	
Colitis ulcerosa	1	2	

▪ **Otras enfermedades**

	Sí	No	Inicio enfermedad
Enfermedad cardiovascular	1	2	
Migrañas o Cefaleas	1	2	
Hernia discal	1	2	

Otras enfermedades que no se hayan mencionado:

E. CONSUMO DE FÁRMACOS

P. 36. ¿Con qué frecuencia suele consumir antibióticos?

- Nunca1
- Casi nunca2
- Algunas veces.....3
- Casi siempre.....4
- Siempre.....5

P. 37. Durante el último mes ¿ha tomado antibióticos?

- Sí.....1
- No.....2
- Indique los días que duró el tratamiento:

P. 38. ¿Consume Benzodiazepinas?

- Sí.....1
- No.....2
- Indique el nombre, cantidad y posología:

Si has contestado Sí, pase directamente a la pregunta P.39. En caso contrario, pase a la pregunta P.40

P. 39. ¿Cuánto tiempo lleva consumiendo Benzodiazepinas?

- Menos de 1 mes.....1
- Menos de 3 meses.....2
- Menos de 6 meses.....3
- Menos de 1 año.....4
- Más de 1 año.....5
 - Si es más de 1 año, indique el tiempo exacto: _____

P. 40. ¿Consume Antidepresivos?

- Sí.....1
- No.....2
- Indique el nombre, cantidad y posología:

Si has contestado Sí, pase directamente a la pregunta P.41. En caso contrario, pase a la pregunta P.42

P. 41. ¿Cuánto tiempo lleva consumiendo Antidepresivos?

- Menos de 1 mes.....1
- Menos de 3 meses.....2
- Menos de 6 meses.....3
- Menos de 1 año.....4
- Más de 1 año.....5
 - si es más de 1 año, indique el tiempo exacto: _____

P. 42. En la siguiente tabla, indique el nombre de cada uno de los medicamentos que consume diariamente, durante el último mes:

	Nombre medicamento	Miligramos	Posología
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

F. HABITOS DE ALIMENTACIÓN

- P. 43. ¿Consume alimentos procesados como patatas fritas, kebabs, pizzas, hamburguesas, Nuggets, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 44. ¿Consume harinas refinadas de trigo como pan, macarrones, espaguetis, pan de molde, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 45. ¿Consume bollería, galletas, flanes, churros, pasteles, barritas energéticas, cereales de desayuno, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 46. ¿Consume bebidas carbonatadas y/o azucaradas como Coca-Cola, Fanta, Sprite, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 47. ¿Consume refrescos edulcorados como "Zero" y "light"?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 48. ¿Consume bebidas energizantes como Red-Bull, Monster, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 49. ¿Consume zumos de fruta envasados o naturales?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 50. ¿Consume leche de vaca y otros lácteos?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 51. ¿Consume carne roja procesada, salchichas y/o embutidos?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 52. ¿Consume pescados grasos como salmón, sardinas, boquerones, bacalao, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 53. ¿Consume aceite de oliva virgen extra para cocinar y para tomarlo en crudo?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 54. ¿Consume frutos secos crudos como almendras, nueces, avellanas, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5

- P. 55. ¿Consume fruta variada?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 56. ¿Consume verduras y hortalizas frescas?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 57. ¿Consume legumbres?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 58. ¿Consume granos integrales como arroz integral, centeno, cebada, avena, trigo integral, espelta, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 59. ¿Consume yogures enriquecidos con bífidos?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 60. ¿Consume alimentos fermentados como kéfir, miso, chucrut, kombucha, etc.?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5
- P. 61. ¿Consume probióticos?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5

G. SÓLO PARA LAS MUJERES

- P. 62. ¿Tiene el ciclo menstrual?
- Si1
 - No.....2
 - Indique la última fecha de su ciclo y la duración:
 ___/___/___ ___ días

Si has contestado No, pase directamente a la pregunta P. 67. En caso contrario, pase a la pregunta P. 63

- P. 63. ¿Tiene síntomas premenstruales?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5

- P. 64. ¿Tiene ciclos menstruales irregulares?
- Nunca1
 - Casi nunca2
 - Algunas veces.....3
 - Casi siempre.....4
 - Siempre.....5

- P. 65. ¿Tomas anticonceptivos orales?
- Si1
 - No.....2
 - Indique cuanto tiempo: _____
 - Nombre: _____

- P. 66. En este momento ¿estás embarazada?
- Si1
 - No.....2

- P. 67. ¿Tiene síntomas premenopáusicos?
- Si1
 - No.....2
 - Aproximadamente, indique desde hace cuánto tiempo:

Si has contestado No, pase directamente a la pregunta P. 68.

- P. 68. ¿Tiene la menopausia?
- Si.....1
 - No.....2
 - Aproximadamente, indique desde hace cuánto tiempo:

ANEXO II. TRATAMIENTO

Figura 41.

Modelo de generador de agua hidrogenada utilizado en el estudio



Nota. OSMOSTAR SORIANO S.L. Partida llano de San José, Pol. 1, N.º. 82 -03293 Elche (Alicante) España. Oficina central de Hydrogen®

ANEXO III. PROCEDIMIENTO

Figura 42.*Hoja de registro para la recolección de muestras de saliva*

1. Preparar el primer dispositivo la noche anterior para tomar la primera muestra justo en el momento de despertar.
2. **MUY IMPORTANTE RECOGER LA PRIMERA MUESTRA DE SALIVA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE DESPERTAR.**
3. Contestar las preguntas después de la recogida de cada muestra.
4. **No se puede comer, beber, cepillarse los dientes, ni fumar** hasta la última muestra recogida de saliva.
5. **No puede hacer ejercicio físico intenso la noche antes** del día de la recolección de la muestra.
6. Si fuera necesario, está permitido beber agua.
7. Después de cada muestra de saliva, guardar en el frigorífico.
8. Por favor, es de suma importancia recoger la muestra en las horas que se indican, en caso de retraso o adelanto, los resultados del análisis serían fallidos.

1ª MUESTRA: Al despertar

- ¿A qué hora se ha despertado hoy? ____: ____h
- ¿Te has despertado de forma espontánea o con el despertador?
 - Con el despertador__
 - Espontáneamente__
- ¿Cuántas horas seguidas has dormido? ____h
- ¿Dirías que has tenido un sueño reparador? Si__ No__
- ¿Estás en fase de ovulación? Si__ No__
 - En caso de estar ovulando, indica el día exacto de tu ciclo menstrual_____
- ¿Estas tomando corticoides? Si__ No__
- ¿A qué hora se ha tomado la primera muestra? ____: ____h

2ª MUESTRA: 30 minutos después de despertar
--

¿A qué hora se ha tomado la segunda muestra? ____: ____h

3ª MUESTRA: 45 minutos después de despertar
--

¿A qué hora se ha tomado la tercera muestra? ____: ____h

Figura 43.

Instrucciones a seguir para el uso recomendado de la bebida de agua rica en hidrógeno

Información general:

El Generador de Agua Hidrogenada permite transformar el agua mineral en agua rica en hidrógeno, que ayuda a nuestro organismo a recuperar el equilibrio por los efectos provocados por el estrés. Además, se trata de una bebida totalmente segura para la salud y que no conlleva efectos secundarios.

Recomendaciones previas:

Por favor, lea atentamente todos los apartados. Recuerde que es de gran importancia para garantizar y maximizar la efectividad del agua hidrogenada, que cumpla con las recomendaciones tal y como se estipulan a continuación:

1. Para el mantenimiento adecuado del Generador de Agua Hidrogenada, es **obligatorio** usar agua de osmosis o agua de mineralización débil (ver en el reverso tabla de aguas embotelladas recomendadas).
2. El agua hidrogenada conserva sus propiedades un máximo de 8 horas.
3. El uso del agua hidrogenada es solo para beber.
4. Deberá beber diariamente hasta que finalice las sesiones grupales - **un total de 1,5 litro de agua hidrogenada** (6 vasos)- distribuida de la siguiente forma:



**Tomar 1
vaso de
agua
hidrogena
da**

- En ayunas
- A media mañana
- Antes de la comida
- A media tarde
- Antes de la cena
- Antes de acostarse

5. Si necesitara beber más cantidad de agua diaria para cubrir sus necesidades básicas de hidratación, podrá complementarlo con agua normal.
6. Todos los días y sin excepciones deberá beber agua hidrogenada siguiendo las instrucciones.
7. Aproximadamente, el consumo de agua hidrogenada será de 3 meses, tiempo que dura el estudio.

Pasos a seguir para beber el Agua Hidrogenada:

1. Deberá comenzar a beber Agua Hidrogenada el mismo día de la entrega del generador, tal y como se le ha indicado en el apartado de "Recomendaciones previas".
2. A partir del día que termine el tratamiento psicológico, finales de julio, podrá dejar de beber agua hidrogenada.

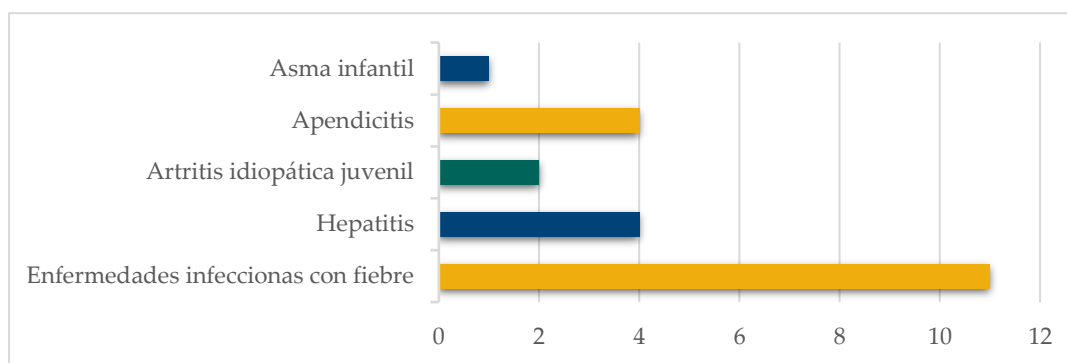
Tabla de agua embotellada de mineralización muy débil

AGUAS EMBOTELLADAS DE MINERALIZACIÓN MUY DÉBIL (menos de 100mg/litro de residuo seco)		
BEZOYA	BRONCHALES	AQUAREL
TELENO	CHUMACERO	AQUAFINA
	MONSSALUS	

ANEXO IV. RESULTADOS

Figura 44.

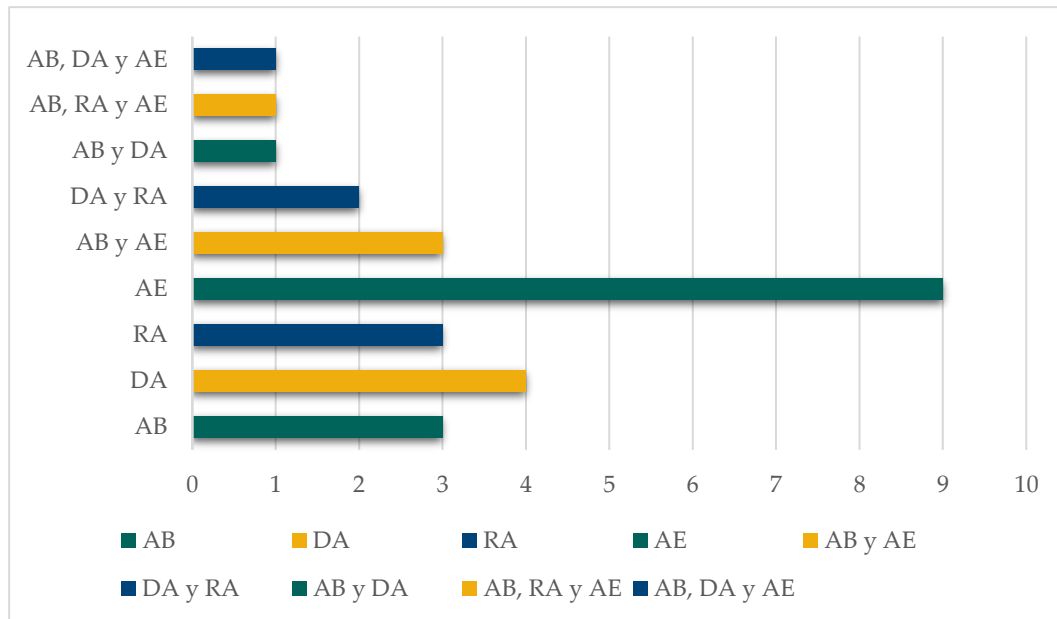
Tipos de enfermedades sufridas durante la infancia



Nota. En el apartado de enfermedades infecciosas comunes se incluyen aquellos pacientes que enfermaban de forma recurrente y persistente.

Figura 45.

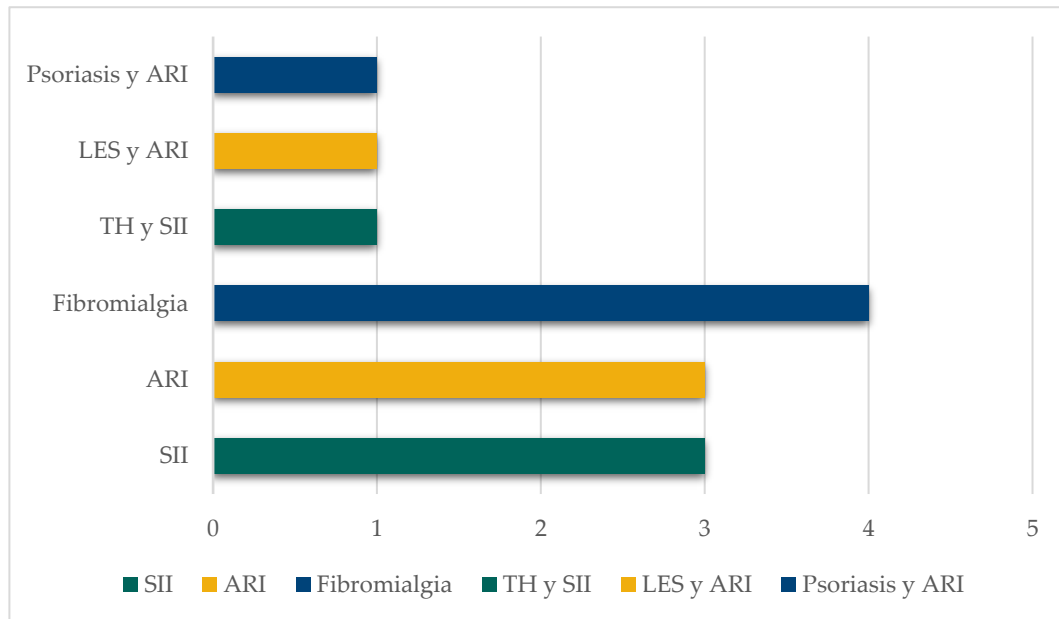
Clasificación de las enfermedades alérgicas y sus combinaciones en función al número de pacientes



Nota. (AB) asma bronquial, (DA) dermatitis atópica o reacciones alérgicas a la piel; (RA) reacciones alérgicas a alimentos, medicamentos o picaduras; (AE) alergia estacional.

Figura 46.

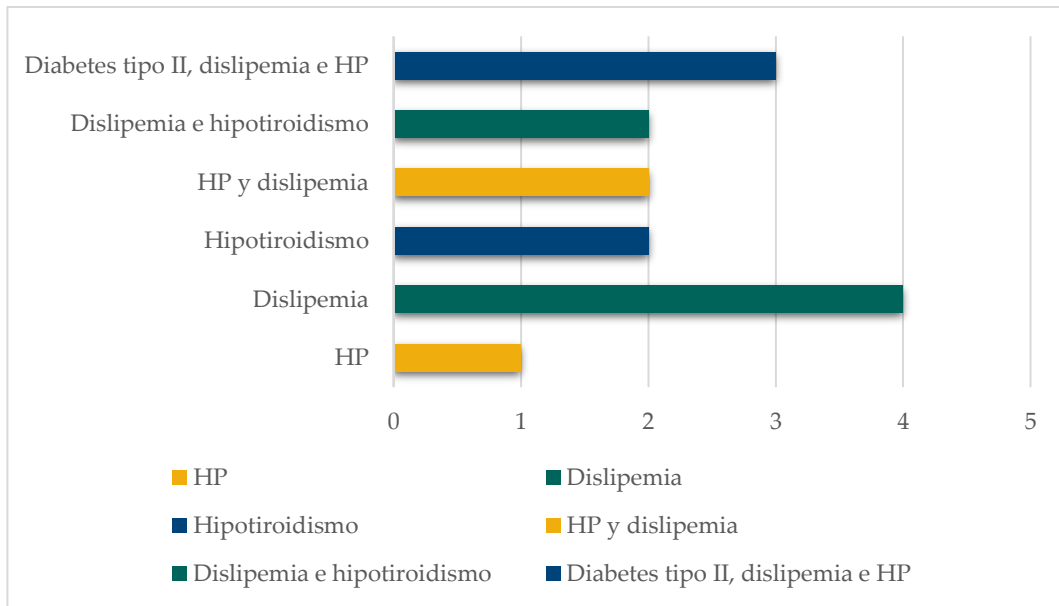
Clasificación de las enfermedades autoinmunes y sus combinaciones en función del número de pacientes



Nota. (SII) síndrome del intestino irritable); (ARI) artritis reumatoide inflamatoria; (TH) tiroiditis de Hashimoto; (LES) lupus eritematoso sistémico.

Figura 47.

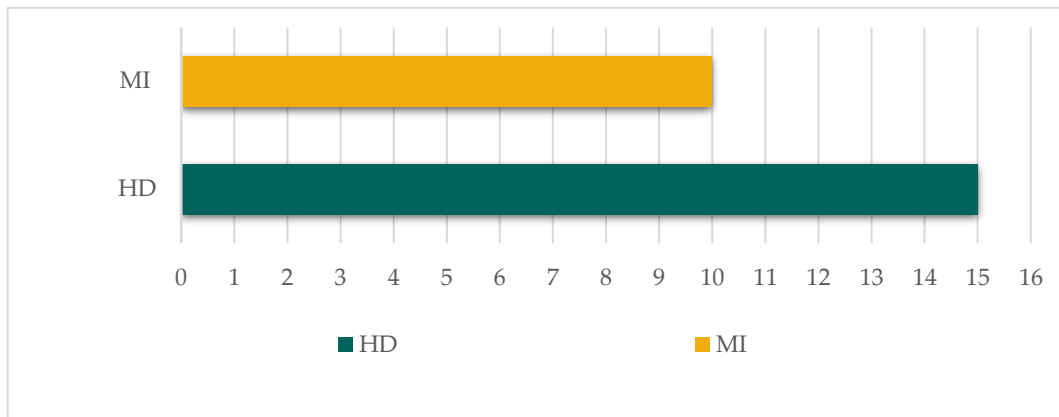
Clasificación de las enfermedades metabólicas y sus combinaciones en función del número de pacientes



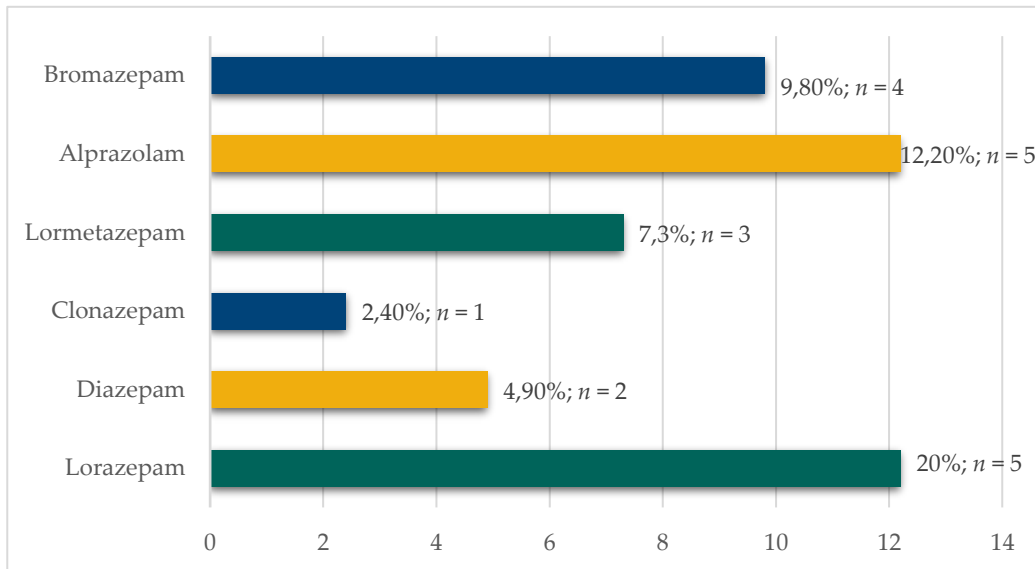
Nota. (HP) hipertensión arterial; *dislipemia* se refiere a la presencia de altos niveles de lípidos en sangre.

Figura 48.

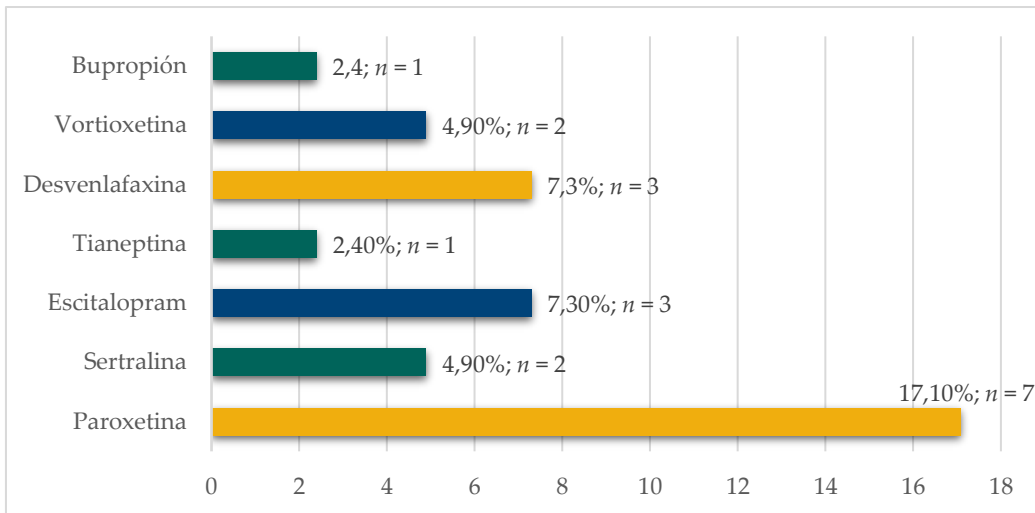
Clasificación de otras enfermedades físicas en función del número de pacientes



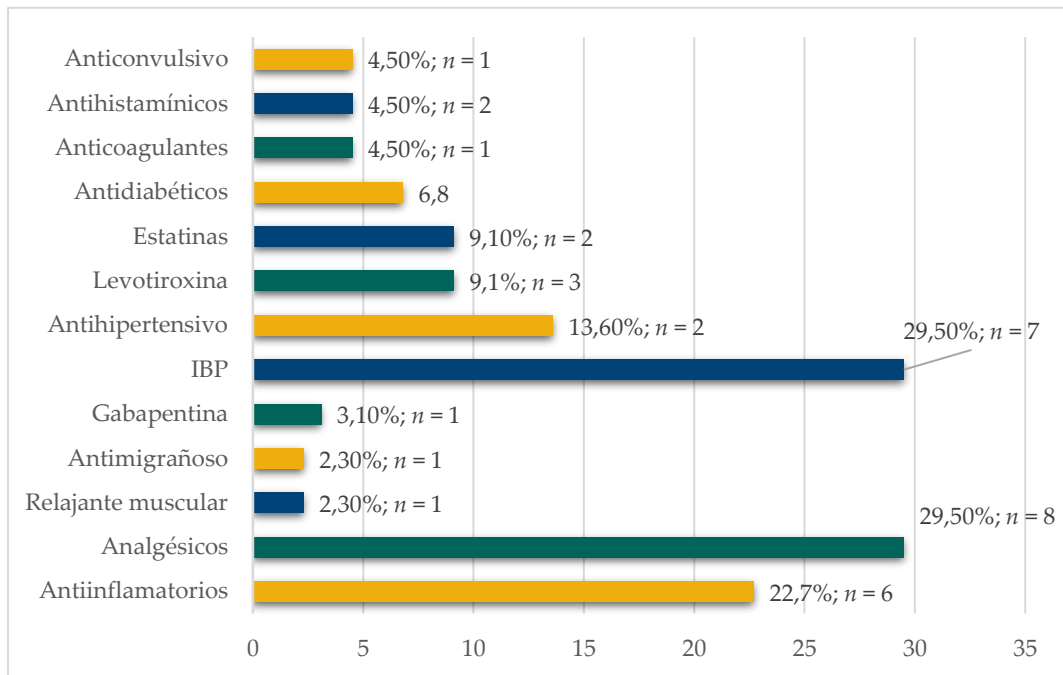
Nota. (HD) hernia discal; (MI) migrañas.

Figura 49.*Clasificación de las benzodiacepinas*

Nota. Cuatro pacientes tomaban simultáneamente más de un Bz.

Figura 50.*Clasificación de los antidepresivos*

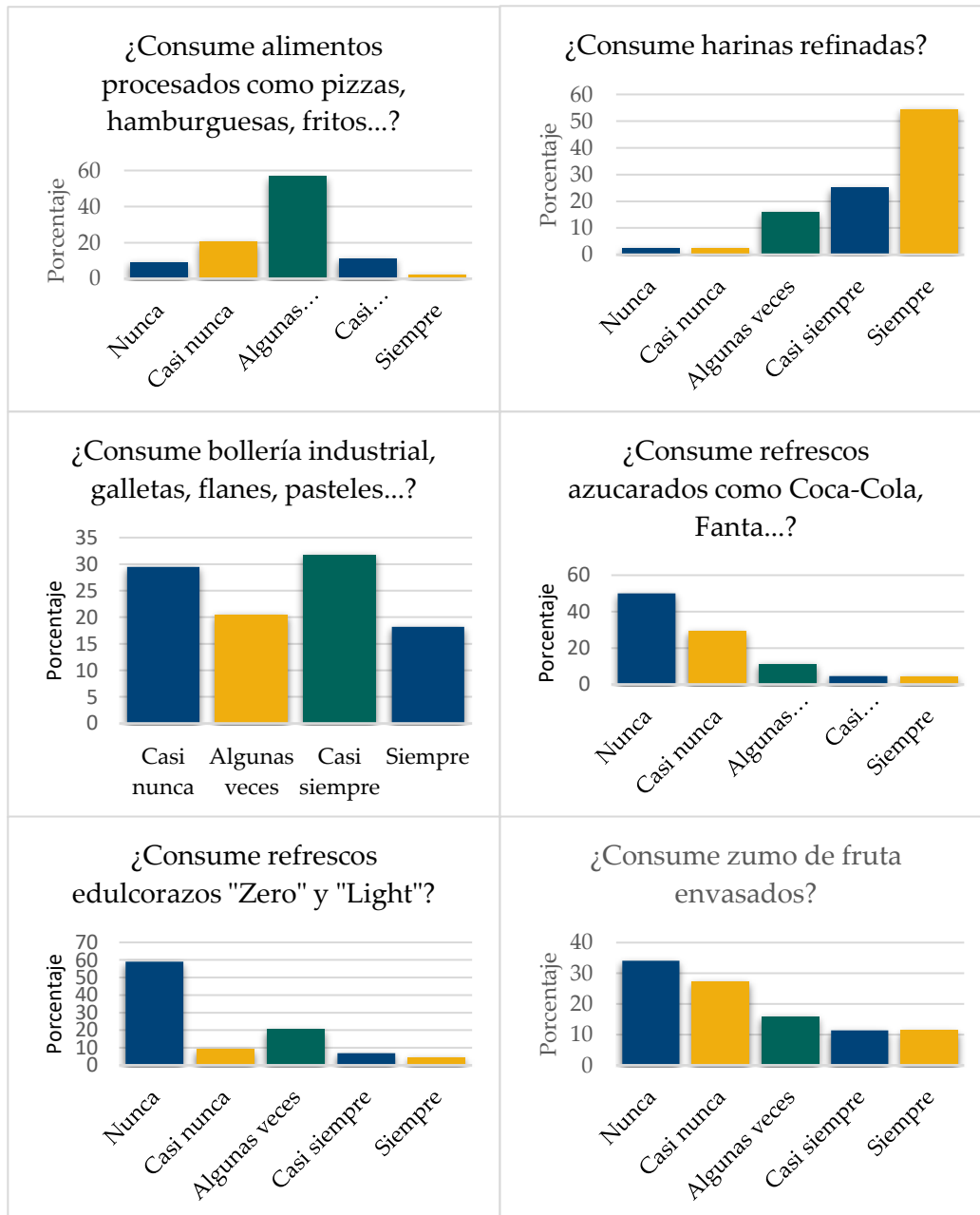
Nota. Un paciente indicó tomar más de un antidepresivo.

Figura 51.*Clasificación de los fármacos para enfermedades médicas*

Nota. (IBP) Inhibidor de la bomba de protones.

Figura 52.

Porcentajes de los pacientes que informaron de la frecuencia del consumo de alimentos (I)



Nota. No hubo ningún paciente que consumiera bebidas energéticas.

Figura 53.

Porcentajes de los pacientes que informaron de la frecuencia del consumo de alimentos (II)

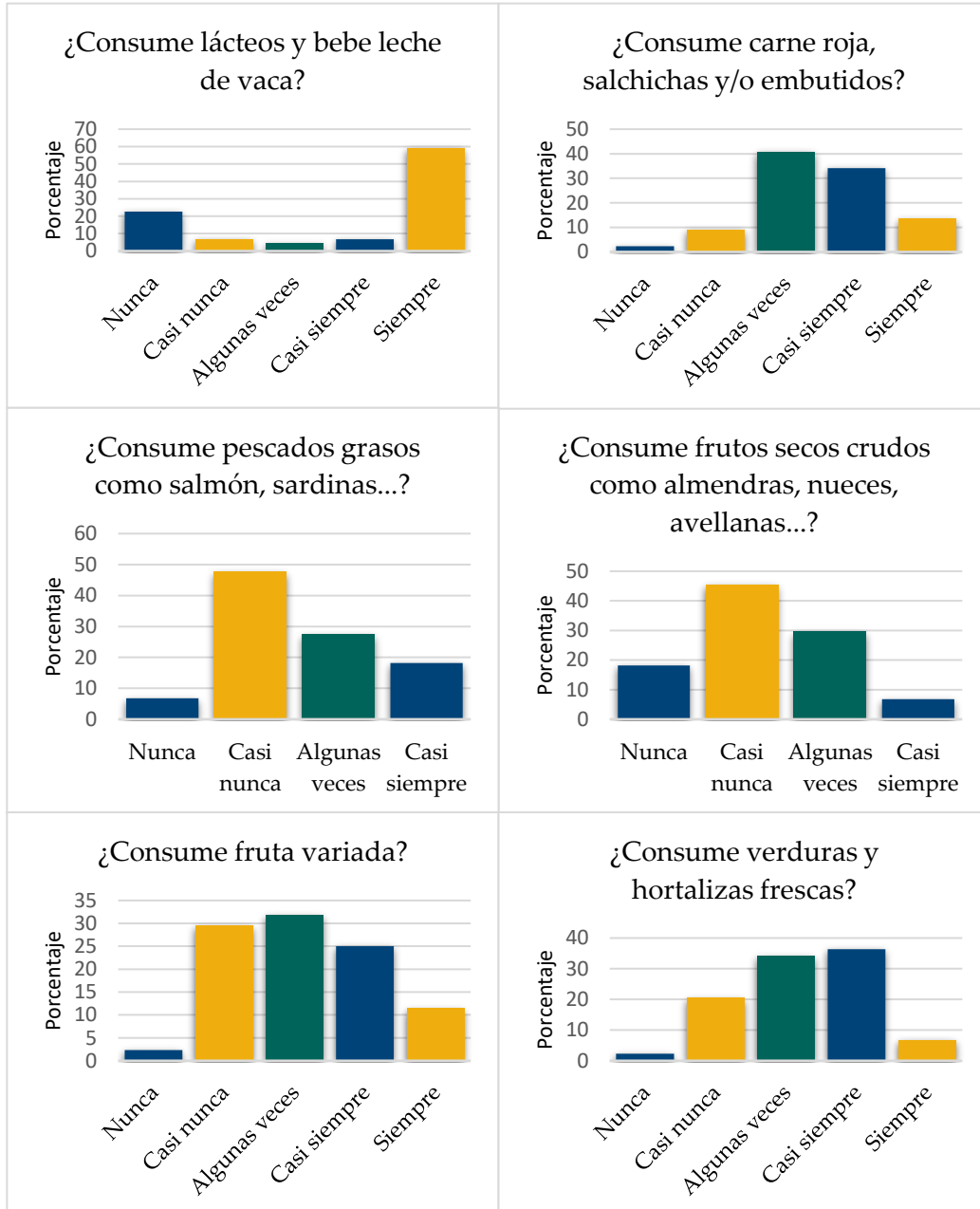


Figura 54.

Porcentajes de los pacientes que informaron de la frecuencia del consumo de alimentos (III)

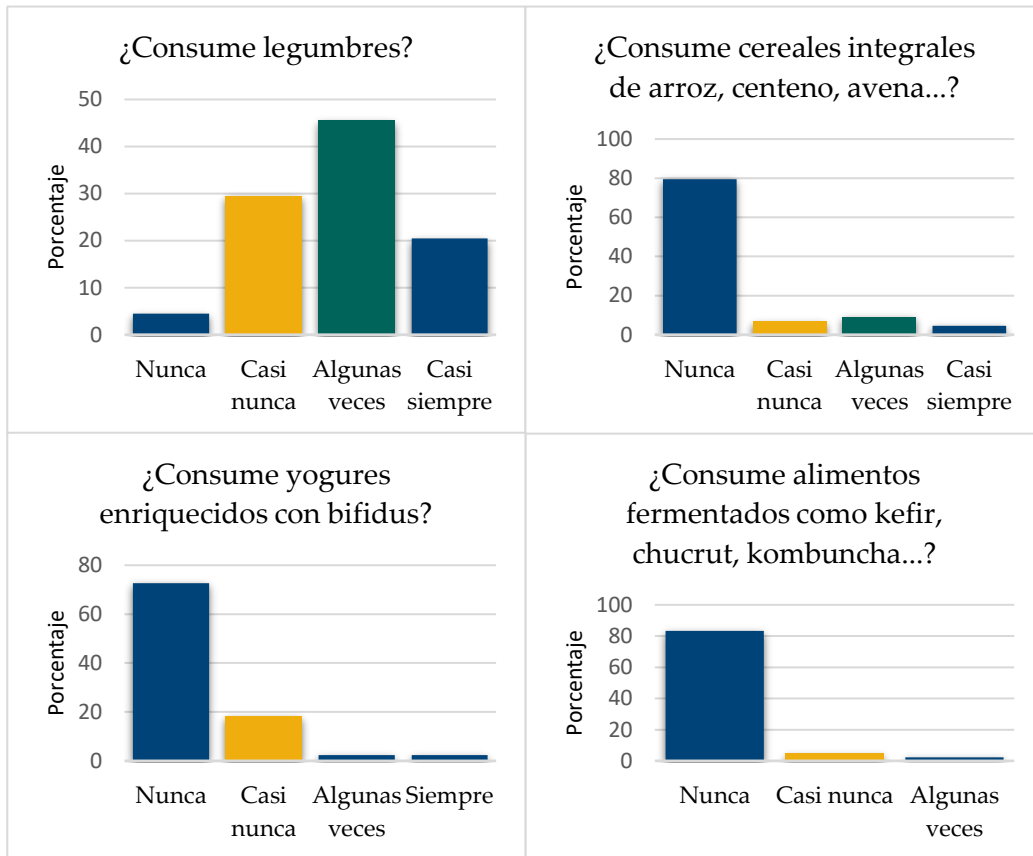


Tabla 23.

Matriz de correlación entre las variables autoinformadas en la muestra de pacientes con trastorno de pánico

Variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
1. PSS	-																			
2. STAI-E	0,58***	-																		
3. STAI-R	0,72***	0,40**	-																	
4. BDI-II	0,64***	0,52***	0,56***	-																
5. GSRS-R	0,06	0,17	0,25	0,21	-															
6. GSRS-DA	0,50***	0,40**	0,51***	0,50***	0,44**	-														
7. GSRS-I	0,13	0,17	0,33*	0,32*	0,51***	0,37**	-													
8. GSRS-D	0,40**	0,25	0,49***	0,39**	0,34**	0,33*	0,23	-												
9. GSRS-E	0,15	0,22	0,05	0,23	0,17	0,42***	0,56***	0,03	-											
10. GSRS-T	0,35*	0,35*	0,46**	0,47***	0,66***	0,70***	0,82***	0,56***	0,68***	-										
11. SF36-FF	-0,09	-0,31*	-0,14	-0,19	-0,31*	-0,53***	-0,33**	-0,03	-0,38**	-0,44**	-									
12. SF36-RF	-0,27*	-0,49***	-0,31*	-0,25	-0,22	-0,48***	-0,44**	-0,06	-0,39**	-0,46**	0,64***	-								
13. SF36-DC	-0,40**	-0,29*	-0,30*	-0,37**	-0,30*	-0,59***	-0,61***	-0,23	-0,51***	-0,67***	0,58***	0,65***	-							
14. SF36-SG	-0,41**	-0,33*	-0,38**	-0,19	-0,37**	-0,54***	-0,43**	-0,60***	-0,43**	-0,70***	0,49***	0,55***	0,56***	-						
15. SF36-V	-0,59***	-0,40**	-0,63***	-0,51***	-0,31*	-0,61***	-0,43**	-0,32*	-0,28*	-0,56***	0,40**	0,47***	0,61***	0,39**	-					
16. SF36-FS	-0,55***	-0,36*	-0,39**	-0,68***	-0,03	-0,43**	-0,26	-0,22	-0,35*	-0,38**	0,16	0,39**	0,52***	0,33*	0,53***	-				
17. SF36-RE	-0,37**	-0,50***	-0,40**	-0,26*	-0,24	-0,56***	-0,25	-0,07	-0,25	-0,37**	0,27*	0,61***	0,40**	0,34*	0,55***	0,34*	-			
18. SF36-SM	-0,73***	-0,48***	-0,64***	-0,71***	-0,17	-0,53***	-0,30*	-0,35*	-0,22	-0,45**	0,15	0,23	0,41**	0,30*	0,64***	0,55**	0,49***	-		
19. SF36-CSF	-0,21	-0,36*	-0,24	-0,19	-0,39**	-0,54***	-0,54***	-0,24*	-0,45**	-0,63***	0,83***	0,82***	0,78***	0,74***	0,44***	0,32*	0,31*	-0,01	-	
20. SF36-CSM	-0,67***	-0,47***	-0,61***	-0,64***	-0,10	-0,49***	-0,23	-0,29*	-0,20	-0,38**	-0,01	0,29*	0,36*	0,22	0,70***	0,68***	0,73***	0,85***	0,85***	-0,04

Nota. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .00$ (PSS) Escala de Estrés Percibido; (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado y (R) Rasgo; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSRS) Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (R) Reflujo, (DA) Dolor Abdominal, (I) Indigestión, (D) Diarrea, (E) Estreñimiento, (SF-36) Cuestionario de Salud (FF) Función Física, (RF) Rol Físico, (DC) Dolor Corporal, (SG) Salud General, (V) Vitalidad, (FS) Función Social, (RE) Rol Emocional, (SM) Salud Mental, (CSF) Componente Sumatorio Físico y (CSM) Componente Sumatorio Mental.

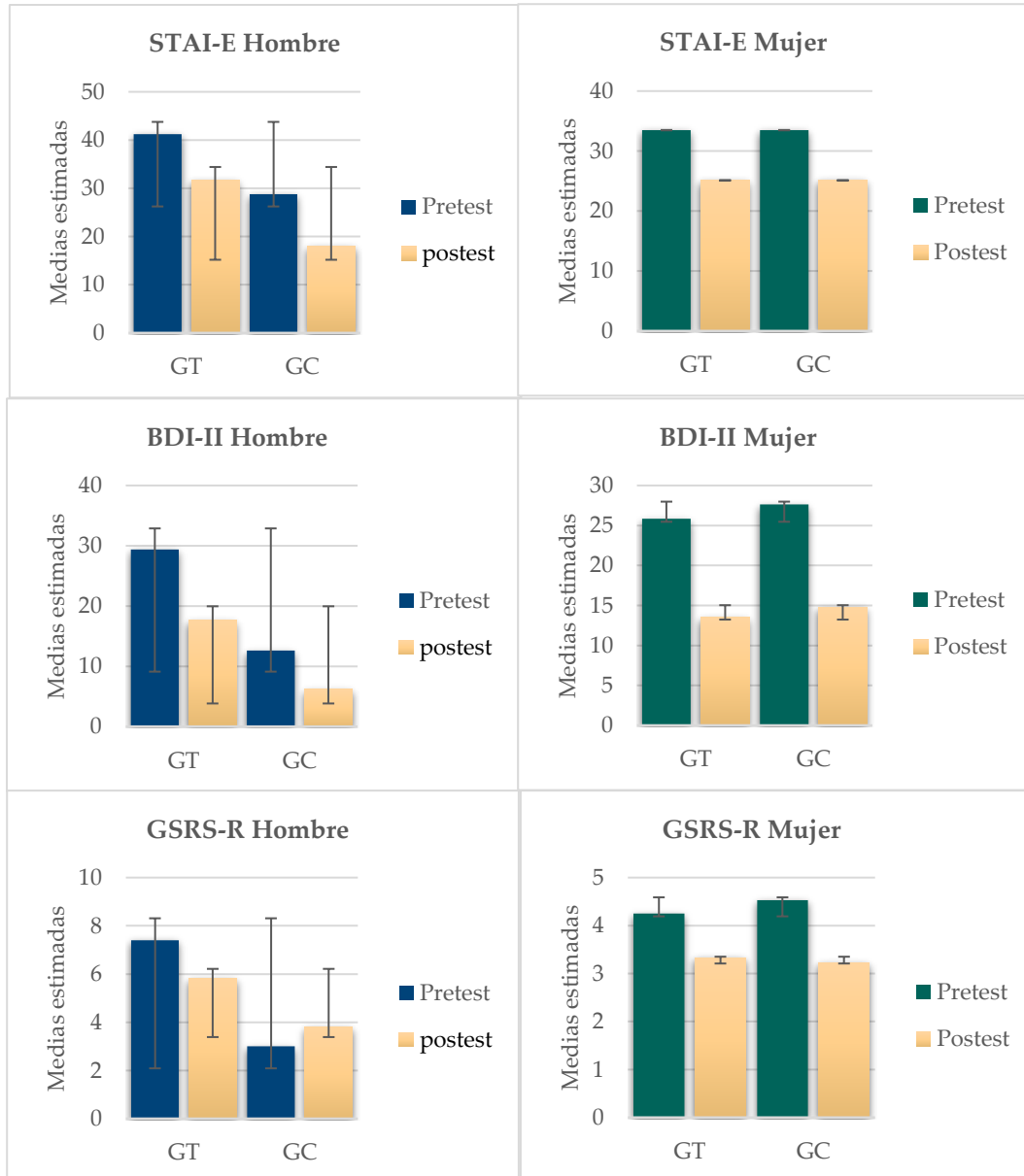
Tabla 24.*Matriz de correlación de Spearman de las variables de alimentación*

Variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1. Alimentos procesados	-														
2. Harinas refinadas	0,30*	-													
3. Dulces	0,42**	0,19	-												
4. Refrescos azucarados	0,30*	0,39**	0,19	-											
5. Refrescos edulcorados	0,38**	0,07	0,35**	0,13	-										
6. Zumos envasados	0,25*	0,15	0,03	0,23	-0,15	-									
7. Lácteos	0,08	0,04	0,25*	-0,03	0,35*	0,01	-								
8. Carne roja o procesada	0,37**	0,48**	0,40**	0,25	0,24	0,09	0,06	-							
9. Pescados grasos	-0,25	0,02	-0,04	-0,11	-0,12	0,00	0,10	0,10	-						
10. Fruta	-0,09	-0,07	-0,13	-0,08	0,04	-0,08	0,13	0,07	0,42**	-					
11. Verduras y hortalizas	-0,27*	-0,15	-0,15	-0,22	-0,05	-0,05	0,31*	-0,28*	0,39	0,41**	-				
12. Legumbres	-0,37**	-0,09	-0,32*	-0,40**	-0,36**	-0,10	-0,11	-0,27*	0,48***	0,30*	0,44**	-			
13. Cereales integrales	-0,25*	-0,11	-0,33*	-0,13	-0,61***	0,12	-0,20	0,19	0,42**	0,18	0,26*	0,49***	-		
14. Yogures con bífidos	-0,15	-0,43**	-0,27*	-0,18	-0,001	-0,01	-0,11	-0,20	0,18	0,39**	0,31*	0,38**	-0,01	-	
15. Alimentos fermentados	-0,03	0,02	-0,05	-0,06	0,17	-0,01	0,06	-0,09	-0,28*	-0,01	0,09	-0,33*	-0,22	-0,01	-

Nota. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .00$

Figura 55.

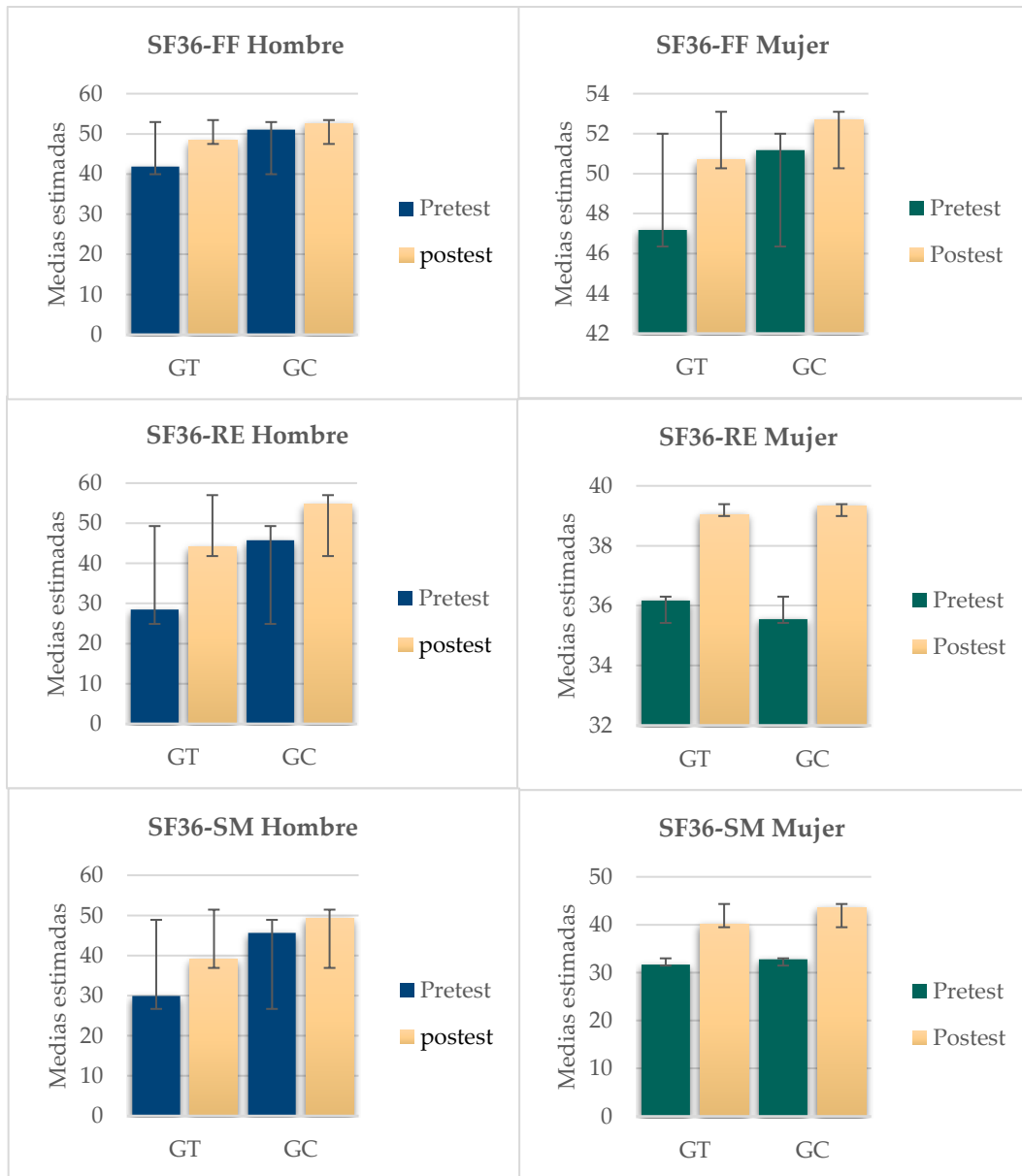
Gráfico de los efectos del tratamiento en función del sexo (I)



Nota. (GT) Grupo de tratamiento; (GC) Grupo de control. (STAI) Cuestionario de Ansiedad (E) Estado; (BDI-II) Inventario de Depresión de Beck; (GSR-S) Escala de valoración de síntomas gastrointestinales (R) Reflujo.

Figura 56.

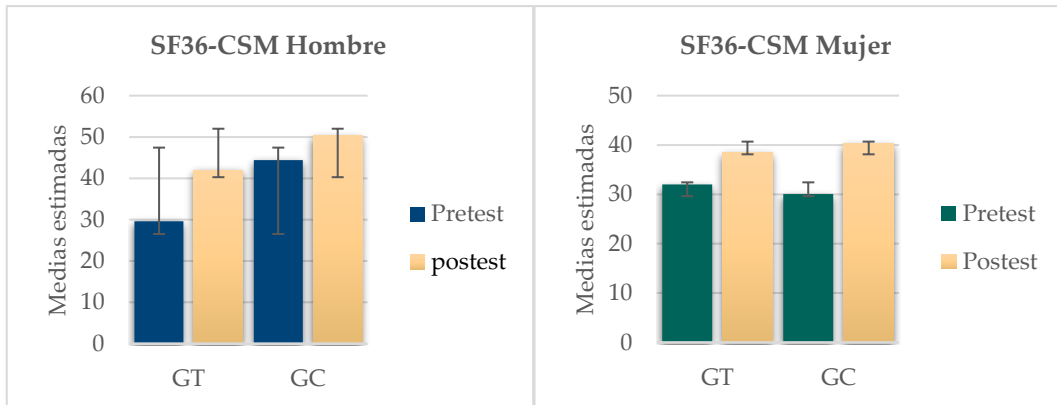
Gráfico de los efectos del tratamiento en función del sexo (II)



Nota. (GT) Grupo de tratamiento; (GC) Grupo de control. (SF-36) Cuestionario de Salud (FF) Función Física, (RE) Rol Emocional, (SM) Salud Mental, (CSM) Componente Sumatorio Mental

Figura 57.

Gráfico de los efectos del tratamiento en función del sexo (III)



Nota. (GT) Grupo de tratamiento; (GC) Grupo de control. (SF-36) Cuestionario de Salud (CSM) Componente Sumatorio Mental.