

(Artículo de revision)

**MICROBIOTA INTESTINAL EN EL HUMANO,
SU INTERACCIÓN Y AFECTACION POR EL ESTRÉS EMOCIONAL**

Pavel Camacho Buitrago¹, Angie Vanessa Osorio¹, Ada Cristina Vázquez², Isabel María Villasusa Paes².

¹Estudiante de segundo año, Escuela Latinoamericana de Medicina.

²Departamento Investigaciones Diagnósticas, Escuela Latinoamericana de Medicina.

RESUMEN

El microbioma gastrointestinal es el conjunto de genes de los organismos microscópicos presentes en el humano; la microbiota se considera un ecosistema intestinal ya que se compone de microorganismos que producen millares de metabolitos que ayudan significativamente en la fisiología gastrointestinal. Este universo propio que vive dentro del organismo puede verse afectado por el SNC en dependencia de diversos factores como el estrés, el texto se enfoca principalmente en describir la interacción entre la microbiota intestinal normal y el estado de estrés emocional. Para esto se basó de treintaun (31) artículos científicos encontrados en las bases de datos académicas tales como: ResearchGate, Scielo, ScienceDirect y Elsevier. Todos estos de distintos autores. Donde se argumenta como el estrés emocional cambia la microbiota intestinal, provocando una disfunción transitoria o permanente.

Palabras clave: ecosistema intestinal, estrés emocional. Microbiota intestinal, eje cerebro-intestino, eje HPA.

GUT MICROBIOTA IN HUMANS, ITS INTERACTION WITH AND EFFECTS OF EMOTIONAL STRESS

ABSTRACT

The gastrointestinal microbiome is the set of genes of microscopic organisms present in humans; the microbiota is considered an intestinal ecosystem since it is composed of microorganisms that produce thousands of metabolites that help significantly in the gastrointestinal physiology. This own universe that lives inside the organism can be affected by the CNS depending on various factors such as stress, the text focuses mainly on describing the interaction between the normal intestinal microbiota and the state of emotional stress. For this, it was based on thirty-one (31) scientific articles found in academic databases such as: ResearchGate, Scielo, ScienceDirect and Elsevier. All these from different authors. Where it is argued how emotional stress changes the intestinal microbiota, causing a transient or permanent dysfunction.

Keywords: intestinal ecosystem, emotional stress. Gut microbiota, brain-gut axis, HPA axis.

INTRODUCCION

La producción de conocimiento científico acerca de la microbiota intestinal (MI) y su influencia en la salud mental se ha incrementado significativamente en los últimos años. Estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre las enfermedades que afectan el intestino con trastornos psicosociales. Desórdenes de depresión y ansiedad

generalizada a menudo se asocian con alteraciones gastrointestinales.⁽¹⁾

En un estudio (Lyte, Varcoe y Baylei 1998) citado por (Scorza, Piccini y Zunino, 2019), establecieron la relación entre una bacteria intestinal y el comportamiento emocional. En este caso fue *Campylobacter jejuni*, capaz de inducir un comportamiento similar a la ansiedad en ratones. A partir de entonces, se comenzó a estudiar la

relación entre la microbiota intestinal (MI) y el cerebro, y cómo interactúan bidireccionalmente.^(1,2)

A partir de éste y otros estudios de laboratorio como los de (Dinan y Cryan), y (Bastiaanssen, Cowan, Claesson, Dinan y Cryan) se le adjudica a la MI un papel relevante en salud mental. De hecho, la disbiosis (perturbación de la estructura normal de la MI inducida por distintos factores) se asocia a trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, depresión mayor, autismo y trastornos de ansiedad, entre otros^(3,4)

Se postula que los factores estresantes de orden psicológico o físico afectan la composición y la actividad metabólica de la MI, así como los cambios experimentales en el microbioma intestinal pueden afectar el comportamiento emocional y los sistemas cerebrales relacionados.⁽¹⁾

Este trabajo tiene importancia relevante porque, existe mucha información sobre el estrés y la microbiota en sentido

bidireccional pero no actualizada y enfocada a la acción unidireccional del estrés sobre la microbiota. Así mismo es necesario brindar una herramienta asequible al médico de familia para que se instruya sobre este tema y lo aplique con sus pacientes.

Objetivos: Caracterizar la microbiota humana normal y el estrés emocional. Describir la interacción entre la microbiota intestinal normal y el estado de estrés emocional. Explicar cómo afecta el estrés emocional a la microbiota intestinal.

DESARROLLO

¿Qué es la Microbiota?

Localización anatómica y su extensión

El intestino humano se considera un órgano complejo por sus funciones, entre las que se destacan las funciones del gran número de géneros bacterianos y especies que existen en su interior. Se ha postulado que el "tracto intestinal tiene la más abundante y diversa población de bacterias del cuerpo humano",

formando este tracto un reservorio con una superficie interna de 200 m² aproximadamente, 100 veces la superficie del área de la piel.

Microbioma y microbiota intestinal

El microbioma gastrointestinal humano representa un agregado genómico colectivo que reside dentro del intestino. El microbioma humano es el conjunto de genes de los organismos microscópicos presentes en nuestro organismo. El genoma humano contiene más de 23 000 genes, mientras que nuestro microbioma se compone de más de tres millones de genes. En otras palabras, nuestros genes son microbianos en más del 99%.

El conjunto de microorganismos propietarios de estos genes se denomina microbiota. En este contexto surgió el concepto de ecosistema intestinal, al considerar la trascendencia de la actividad de regulación cualitativa de la microbiota intestinal, y las interacciones a que está sometida por los microorganismos que conviven en ella, los sustratos digestivos, el epitelio

de la mucosa intestinal y el sistema inmunológico. ^(6,7)

La microbiota del tracto intestinal se caracteriza por ser la más numerosa y diversa del cuerpo, con una densidad microbiana que supone hasta 2 kg, de una persona de 70Kg de peso corporal. Se reconocen más de mil especies diferentes. Todas ellas determinan la diversidad y características de la microbiota en un individuo.

A pesar de que la microbiota del intestino es estéril en el momento del nacimiento, este órgano se coloniza completamente durante el primer año de vida y continúa modulándose y estabilizándose a lo largo de la vida. ^(8,9)

Composición de la microbiota intestinal

La MI está constituida por cuatro divisiones bacterianas: Firmicutes (grampositivos), Bacteroidetes (gramnegativos), Actinobacterias (grampositivos) y Proteobacterias (gramnegativos). Los hongos y Archaea pueden ser también residentes, pero su

población se corresponde al 1% del total.

La mayoría de la microbiota corresponde a Firmicutes y Bacteroidetes, que representan entre el 90 y el 99% en humanos. Antiguamente se consideraba que la MI estaba constituida entre 500 y 1 000 géneros de microorganismos; sin embargo, un estudio reciente a gran escala, estima que el número de géneros asciende a 1 800 y el de especies bacterianas individuales en el tubo digestivo varía entre 15 000 a más de 35 000, según el método de clasificación. ^(1,5)

La concentración de bacterias crece en número en el intestino delgado, desde 10^4 bacterias/ml en el duodeno proximal hasta 10^7 bacterias/ml en el íleon terminal. La motilidad propulsiva del intestino delgado aclara periódicamente las bacterias que proliferan en su luz. En cambio, la población de microorganismos en el colon es mucho mayor, ya que se alcanzan concentraciones de hasta 10^{11}

o 10^{12} bacterias por mililitro de contenido. En conjunto, la población bacteriana del colon puede alcanzar un peso variable de 300-600 g, y constituye aproximadamente el 95% de la MI del ser humano. ^(6,7,8,9,10)

Tabla 1. Microorganismos de la Microbiota intestinal

Duodeno	10^3 - 10^4 UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Staphylococcus</i> (Filo: Firmicutes)
Yeyuno	10^6 - 10^7 UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Bacillus</i> (Filo: Firmicutes)
Íleon	10^7 - 10^8 UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Clostridium</i> (Filo: Firmicutes) Enterobacteriaceae (Filo: Proteobacteria) <i>Enterococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Veillonella</i> (Filo: Firmicutes)
Colon	10^9 - 10^{11} UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Bacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: Actinobacteria) <i>Clostridium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Enterococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Eubacterium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Fusobacterium</i> (Filo: Fusobacteria) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Ruminococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes)

Factores que pueden influir en el desarrollo de la microbiota intestinal

Cada individuo posee una comunidad microbiana particular, que depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer, el intestino está estéril (o casi). Los microorganismos se adquieren postnatalmente a partir de los de la madre y/o del entorno. Tras el nacimiento, el intestino del recién

nacido se coloniza rápidamente y este proceso va a ser diferente dependiendo del tipo de parto, modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, el nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado.

Cada individuo posee una comunidad microbiana particular

En el parto por vía vaginal, las primeras bacterias que colonizan el intestino humano proceden de la microbiota que se encuentra en el canal del parto y en la región perineal de la madre (incluso de la materia fecal materna). Esto supone una avalancha de antígenos que provoca la maduración de su sistema inmune y microbiano. Este es en sí una parte del proceso de colonización intestinal. Evento que no sucede en el parto por cesárea.

En las primeras 24 a 72 horas después del parto el lumen del colon contiene cierta cantidad de oxígeno y es colonizado por entero-bacterias Gram-negativas provenientes de la "microbiota" fecal materna. Estas bacterias consumen el oxígeno y

generan un ambiente anaerobio favorable para el desarrollo de los gérmenes anaerobios que pasan a constituir la microbiota predominante en los niños que se alimentan de forma exclusiva con leche materna.

Esto está determinado por su genotipo y porque durante los primeros meses de vida, los oligosacáridos de la leche materna (HMOs) participan en procesos asociados con la maduración de los tejidos y los sistemas del tubo digestivo. La lactancia materna estimula la colonización del lumen intestinal por lactobacilos y bifidobacterias, mientras que en los niños alimentados con fórmulas adaptadas proliferan más los bacteroides, *Escherichia coli*, *Clostridios* y *Estafilococos*.^(11,12,13)

Funciones de la microbiota

La microbiota indígena del ser humano se caracteriza por ser un universo propio que vive dentro del organismo y que tiene un significativo impacto en la fisiología humana.

Las principales funciones son:

1- Funciones de protección, efecto "barrera" o antagonismo microbiano

Se refieren a la capacidad de impedir el asentamiento de microorganismos foráneos potencialmente patógenos sobre nuestra piel y mucosas.

El efecto protector de la MI ante agentes patógenos se divide en dos:

a- Resistencia a la colonización y estimulación del sistema inmune, para evitar la proliferación de agentes patógenos.

b- La respuesta protectora del epitelio intestinal que consta de una barrera secretora, para evitar que las bacterias patógenas entren en contacto con la superficie de los enterocitos; y una barrera física por medio de una capa de moco epitelial la cual está constituida por glicoproteínas mucinosas que contribuyen a la formación de una película gelatinosa sobre la superficie epitelial del intestino.^{(12) (15)}

2- Digestión y metabolismo

La MI ejerce un papel clave en el proceso digestivo y la regulación metabólica del hospedero. Los alimentos no se degradan completamente por enzimas humanas, y los residuos que no se absorben llegan al colon donde hay una alta densidad de microorganismos con herramientas metabólicas adicionales.

a- La fermentación de hidratos de carbono complejos es el proceso más común, en la que se realiza la transformación de los compuestos dietéticos inactivos en sustancias bioactivas, por ejemplo: la transformación de las isoflavonas de la soya hasta el equol.

b- Extrae energía de los compuestos alimenticios, regula el almacenamiento de los lípidos, y ejerce un papel relevante en la homeostasis metabólica del individuo.

c- Aporta gran cantidad de genes, que codifican proteínas y enzimas diversas, que proporcionan recursos bioquímicos que no están presentes en el genoma humano. ^(12,13,14)

Estres o estrés emocional

Selye, un estudiante de segundo curso de medicina en la Universidad de Praga en 1926, conceptualizó inicialmente que el estrés significa respuesta, y el estímulo o agente que produce esa reacción de estrés se le denomina estresor. El estresor sería el causante del estrés. Hasta ese momento éste término se empleaba únicamente en ingeniería para designar los efectos de una fuerza al actuar en contra de una resistencia.

Concepto de estrés

El estrés es una reacción de lucha (afrentamiento) o de huida del organismo como respuesta a una amenaza para la supervivencia o la autoestima personal. Es decir, se refiere a las consecuencias de las demandas que nos solicita el ambiente. En consecuencia se produce tanto en condiciones positivas como negativas, la vida cotidiana conlleva indefectiblemente al estrés.

El estrés es, una herramienta primitiva del organismo humano que le permitió

sobrevivir a las condiciones cambiantes del entorno hostil de las eras prehistóricas, porque lo estimuló a modificar sus respuestas ante obstáculos que le impedían perpetuar sus genes.

El estrés es una reacción normal, innata del cuerpo humano en las dosis pertinentes; lo protege de los peligros cotidianos y lo mantiene vigilante ante posibles situaciones de riesgo. Pero cuando se presenta en dosis altas, es de aparición abrupta, o es de intensa duración sin pausa para la recuperación, puede provocar trastornos de salud mental y consecuentemente físicos. ^(16,17)

Relación entre el estrés y la microbiota intestinal

Diferentes estudios (Castañeda C 2018) (Tusell M 2016) (Castañeda C. 2020). Evidencian la interacción que existe entre el estrés y la MI, y plantean que esta relación es bidireccional denominándose eje cerebro-intestino. Dicha conexión tiene 4 ó 5 vías de

establecimiento, entre el cerebro y la MI, estas son:

- a- El nervio vago y neuronas espinales aferentes.
- b- Los mediadores inmunes (citoquinas).
- c- Las hormonas intestinales y moléculas de señalización derivadas de la MI.
- d- El eje neuroendocrino-hipotálamo-hipofisario-adrenal.
- e- Las barreras mucoso-intestinal y hematoencefálica. ^(6,19,20)

Influencia del cerebro sobre la MI

El sistema nervioso (SN) actúa sobre el tracto gastrointestinal porque se encarga de modular la motilidad a través de las neuronas del sistema nervioso autónomo y los factores neuroendocrinos. Esto modifica la secreción de ácidos gástricos, bicarbonato o péptidos antimicrobianos, entre otros, así mismo ejerce una fuerte influencia sobre los epitelios y la respuesta inmune.

Los receptores celulares del SN pueden detectar patógenos y regulan las

poblaciones microbianas mediante el aumento de la motilidad, además pueden dar una respuesta e influir en la colonización por parte de la microbiota.

En este sistema biofeedback, la mayor parte de las señales que son transmitidas del sistema digestivo al cerebro no alcanzan el nivel de conciencia. Sin embargo, la información visceral continuamente es procesada en regiones subcorticales del cerebro, como el sistema límbico, y en centros neuroendocrinos y del sistema nervioso autónomo en hipotálamo y tallo cerebral. En condiciones patológicas, las señales del intestino pueden alcanzar la corteza dando origen a la sensación de náusea, disconfort o dolor.

Influencia del sistema nervioso por la vía del sistema simpático sobre el tracto gastrointestinal y la MI

En condiciones de estrés, el sistema simpático se activa en exceso, lo que conduce a la alteración de la integridad del epitelio intestinal, la modificación de la motilidad y de las secreciones. Estas alteraciones influyen en la MI ya sea de

forma indirecta, alterando su entorno y composición, o directamente, a través de moléculas de señalización.

Los nervios simpáticos proceden de las regiones torácica y lumbar. Al igual que los nervios parasimpáticos, presentan conexiones con el sistema nervioso entérico (SNE). Las neuronas simpáticas postganglionares hacen sinapsis con las neuronas localizadas en los plexos mientérico y submucoso, diversas emociones como la ira, el miedo o la ansiedad pueden retardar la digestión por la estimulación de estos nervios simpáticos.

Por determinadas circunstancias de estrés, el ambiente gastrointestinal se hace inhóspito para algunas cepas beneficiosas, por tal motivo se promueve la colonización por microorganismos oportunistas o patógenos. ^(19,20,21)

Existen indicios de la relación del estrés sobre la unión celular, debilitando las tight junctions (uniones oclusivas o estrechas) y pudiendo aumentar, finalmente, la permeabilidad intestinal,

lo que conlleva la entrada de elementos no deseados como tóxicos, bacterias o sus derivados lipopolisacáridos (LPS). El abrir y cerrar la capa epitelial se hace posible ya que debajo de las uniones estrechas se encuentra una capa de tejido contráctil. Partiendo de que los enterocitos pueden comunicarse entre ellos por medio de uniones comunicantes (gap-junctions); cuando estas uniones permiten el paso de toxinas, microbios y partículas de comida sin digerir al torrente sanguíneo, aumenta la permeabilidad intestinal y se producen procesos inflamatorios y autoinmunidad, además de otras situaciones adversas con una mayor o menor importancia. ^(18,19,20,21,30)

Influencia del SN a través de la vía del eje neuroendocrino-hipotálamo-hipofisario-adrenal sobre el tracto gastrointestinal y la MI

Por otra parte, el eje HPA es otro mecanismo crítico por el cual el cerebro influye en la fisiología intestinal. Ante la presencia de estrés físico o psicológico, el eje se puede sobreactivar. En estos

casos, los niveles de cortisol circulante y las citocinas proinflamatorias se elevan significativamente y se van a ver afectadas las respuestas de las células inmunes. Los glucocorticoides liberados por el eje HPA tienen profundas influencias antiinflamatorias sobre las células inmunitarias innatas y adaptativas, pero también pueden estimular respuestas proinflamatorias.

Como afecta el estrés a la MI en edades tempranas

El estrés materno durante el embarazo se asocia con mayor incidencia a los trastornos en el neurodesarrollo y disfunción gastrointestinal del futuro neonato. El estrés crónico durante el embarazo altera la microbiota vaginal, durante el parto el tracto gastrointestinal del neonato es colonizado por las bacterias vaginales (indicado anteriormente), y si estas, están mermadas, por consiguiente va a repercutir en el desarrollo de la MI del bebé. Este es un efecto indirecto del estrés de la madre sobre su hijo.

En un estudio de 2014, los bebés de las madres con alto estrés acumulativo (alta tensión y altas concentraciones de cortisol) durante el embarazo tenían niveles superiores de Proteobacterias, conocidas por ser especies patógenas (relacionados con Escherichia, Serratia y Enterobacter), y en menor cantidad, bacterias productoras de ácido láctico (Lactobacillus, Lactococcus, Aerococcus) y Bifidobacterias. Características de un posible aumento de niveles de inflamación intestinal que persistió hasta el final del período de seguimiento a las 16 semanas de edad. Lo más sorprendente fue que tal patrón de colonización se asoció con síntomas gastrointestinales maternos y reacciones alérgicas en el bebé.

Se ha demostrado que el estrés que se produce durante la separación de una cría de su madre, ejerce un efecto sobre la microbiota intestinal. Los monos sometidos a separación materna entre los seis y los nueve meses de edad mostraron cambios en la microbiota intestinal caracterizados por

la eliminación de lactobacilos tres días después de la separación, con la recuperación de los niveles normales de lactobacilos siete días después. La eliminación de lactobacilos puede haber estado relacionada con la aceleración del tránsito intestinal inducida por el estrés, ya que los niveles bacterianos normales se restauraron una semana después de la separación.

En modelos experimentales con ratones de vida temprana que tras ser separados de sus madres por tres horas diarias, desde el día tres al 21, y después fueron regresados con sus madres; confirmaron que los ratones convencionales con microbiota compleja, mostraban comportamiento similares a la depresión y la ansiedad, con niveles anormales de la hormona del estrés corticosterona. Estos ratones también mostraron disfunción intestinal basada en la liberación de un neurotransmisor importante, la acetilcolina. Concluyeron entonces que el estrés neonatal conduce a una mayor reactividad al estrés y a la disfunción

intestinal que cambia la microbiota intestinal.

En un estudio sobre 77 niños entre los 18 y 27 meses de edad encontraron que, los niños que son más extrovertidos tienen menos hormonas de estrés afectando a su intestino que los niños tímidos. Por tal motivo su microbiota fue más diversa en los extrovertidos que en los tímidos.

(21,22,23,24,25,31)

Como afecta el estrés a la MI en edades adultas

Diferentes tipos de estresores psicológicos modulan la composición y la biomasa total de la microbiota entérica en animales adultos, como se observó en los siguientes estudios.

Con respecto al modelo de estrés en adultos este mostró que, en ratones adultos, el estrés psicosocial redujo la proporción de Bacteroides pero aumentó la proporción de Clostridia en el ciego. Además, se observó que el estrés provocaba el aumento de IL-6 y quimioquina y estos cambios se

correlacionaron con ciertas especies bacterianas.

En el caso de las ratas adultas que se habían sometido a separación materna, éstas mostraron una composición microbiana fecal alterada en comparación con los animales de control criados normalmente.

Se cree que las alteraciones en las interacciones bidireccionales de la microbiota cerebro-intestino están involucradas en la patogénesis de trastornos bien conocidos del cerebro-intestino, como el síndrome del intestino irritable y los trastornos gastrointestinales funcionales relacionados ^(26,27,28)

El síndrome de colon irritable se asocia al estrés

El síndrome de intestino irritable es una enfermedad inflamatoria gastrointestinal sistémica que afecta la absorción de macro y micronutrientes, esta enfermedad es encontrada

regularmente en personas adultas, rara vez en niños, tiene diferentes orígenes donde el equilibrio de la población de los microorganismos intestinales, influye significativamente a la evolución de esta enfermedad. Este equilibrio de la microbiota, dependerá de la presencia de estrés exacerbado.⁽²⁹⁾

CONCLUSIONES

Se define la MI como los microorganismos presentes en el intestino humano que nos protegen de los patógenos y el estrés es una reacción de lucha o de huida del organismo como respuesta a una amenaza. El aumento de los niveles de cortisol y glucocorticoides liberados durante períodos de estrés se asocia con una disminución de lactobacilos y *Eschericia coli* en el intestino. El estrés emocional cambia la microbiota intestinal, provocando una disfunción transitoria o permanente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Scorza C, Piccini C, Zunino P. Microbiota intestinal, probióticos y salud mental. RevPsiq del Urug Volumen 83 Nº 1 Octubre 2019. 33. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/336956649_Microbiota_intestinal_probioticos_y_salud_mental
- 2- Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT. Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav* 1998; 65(1):63-68. doi: 10.1016/s0031-9384(98)00145-0
- 3- Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106
- 4- Bastiaanssen T, Cowan C, Claesson M, Dinan T, Cryan J. Making sense of... the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(1):37-52. doi: 10.1093/ijnp/pyy067
- 5- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(34), 13780–13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104> disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959459/>
- 6- Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr.* 2018 Mar; 90(1):94-110. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100010&lng=es.
- 7- Molina E. Microbioma, microbiota y cáncer. *SEBBM Rev.* 2018. 29. Disponible en: <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/2512-microbioma-microbiota-y-cancer>

- 8- Sender R, Fuchs S, Milo R Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoSBiol 14(8): (2016) e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533
- 9- Guarnera F, Malageladaa JR. La flora bacteriana del tracto digestivo. Unidad de Investigacion de Aparato Digestivo. Hospital UniversitariValld'Hebron. Barcelona. Revgastro-hepat Vol. 26. Núm. S1. Páginas 1-5 (Febrero 2003). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-la-flora-bacteriana-del-tracto-13043240>
- 10- European society of neurogastroenterology& motility. Todo sobre la microbiota intestinal. 2021. Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/>
- 11- Beltran M. Microbiota autóctona. Revfarm pro. Vol 31(2), pg17-21. 2017. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-microbiota-autoctona-X0213932417608739>
- 12- Brunser O. Leche Materna: Características funcionales de los oligosacáridos de la leche materna (Parte 2). Rev Chil Nutr 2019; 46(5): 633-643. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v46n5/0717-7518-rchnut-46-05-0633.pdf>
- 13- Brunser O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. Rev. chil. nutr. vol.40 no.3 Santiago Sept. 2013. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000300011&lng=en&nrm=iso
- 14- J. Álvarez, J.M. Fernández Real, F. Guarner et al., Microbiota intestinal y salud, Gastroenterología y Hepatología, disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>

- 15- Gomez M, Acero F. composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert.med.cir. 2011;20(2):74-82 disponible en: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2018-12/1-COMPOSICION.pdf>
- 16- Barrio, J.A.; García, M.R.; Ruiz, I.; Arce, A. EL ESTRÉS COMO RESPUESTA International Journal of Developmental and Educational Psychology, vol. 1, núm. 1, 2006, pp. 37-48. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3498/349832311003.pdf>
- 17- Guerrero A, Rodríguez, Morales S, Pizá A. Estrés emocional en estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. RevHumMed [Internet]. 2017 Dic ; 17(3):497-515.Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v17n3/hmc06317.pdf>
- 18- Tinahones F. La importancia de la microbiota en la obesidad. RevEspEndocrinolPediatr 2017; 8 (Supl)
- 19- Tusell M. el eje cerebro-intestino y su relación con el estrés. Clinalcacer, Osteopatía. 2016. Disponible en: <http://www.calinalcacer.com/es/descargar/documentacion/75-eje-cerebro-intestino.pdf>
- 20- Castañeda C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. Revista Cubana de Pediatría, 92(2). (2020). Recuperado de <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1063/595>
- 21- Amaro V. INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Facultad de Farmacia Universidad de la laguna España. Junio 2018. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/8686>
- 22- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. TheJournal of ClinicalInvestigation. 2015; 125:926-938

- 23- Christian LM, Galley JD, Hade EM, Schoppe-Sullivan S, Kamp Dush C, Bailey MT. Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain Behav Immun*. 2015 Mar; 45:118-27. PMID: 25449582; PMCID: PMC4342262.
- 24- De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *RevNatCommu*. 6:7735. (2015). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms8735.pdf>
- 25- Mach N, Darder L. Influencia del estrés materno prenatal sobre la composición y estructura de la microbiota intestinal infantil. Universitat obrera de Catalunya. Julio 2015. Disponible en: <http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/43582/6/ldarderTFM0715memoria.pdf>
- 26- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Eje intestinal / cerebral y microbiota. *J Clin Invest*. 2015 2 de marzo; 125 (3): 926-38. doi: 10.1172 / JCI76304. Publicación electrónica del 17 de febrero de 2015 PMID: 25689247; PMCID: PMC4362231
- 27- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principios e implicaciones clínicas del eje cerebro-intestino-microbiota entérica. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Mayo de 2009; 6 (5): 306-14. doi: 10.1038 / nrgastro.2009.35. PMID: 19404271; PMCID: PMC3817714.
- 28- Mayer E, Tilisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota *J Clin Invest*. 2015 Mar 2; 125(3): 926-938. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362231/>
- 29- Alatorre J, Carreño R, Alatorre G, Santiago Y, Domínguez C, García S. Microbiota y síndrome de intestino irritable. *Rev Alian Tend BUAP*. 2019, 4 (14); 1-10. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/9329>.

- 30- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Mayo de 2009; 6 (5): 306-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404271/>
- 31- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jul 13;12(8):453-66. doi: 10.1038/nrn3071. PMID: 21750565; PMCID: PMC3845678.