

Estrés: Un enfoque nutricional

Monografía para uso profesional



pure
encapsulations[®]

pureencapsulations.es



Índice

1. Introducción	4
Teoría del Estrés de Selye.....	4
Teoría Alostática.....	5
2. Fisiología del Estrés	7
Eje Simpático-Adrenomedular (SAM).....	7
Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HHA).....	7
3. Tipos de Estrés	8
4. Respuesta del Organismo frente al Estrés	9
5. Efecto del Estrés en el Organismo	10
Estrés y Sistema Inmune.....	10
Estrés y Sistema Cardiovascular.....	10
Estrés y Cerebro.....	10
Estrés y Aparato Digestivo.....	11
Estrés y Alimentación.....	11
Estrés y Tejido Cutáneo.....	11
Estrés e Hipoadrenia Subclínica o Fatiga Adrenal.....	11
Estrés y Sobrecarga Oxidativa.....	12
6. Enfoque Nutricional del Estrés	13
Aminoácidos.....	13
GABA.....	13
Triptófano.....	13
Teanina.....	14
DL-Fenilalanina.....	14
Tirosina.....	14
Acetil L-Carnitina.....	14
Taurina.....	15
Vitaminas del Complejo B.....	15
Vitamina C.....	17
Minerales.....	17
Magnesio.....	17
Selenio.....	17
Coenzima Q10.....	18
Pirroloquinolina Quinona.....	18
Plantas.....	19
7. Conclusiones	22
Bibliografía	22

1. Introducción

En los últimos años, en España, la incidencia de problemas psicosociales ha aumentado.

Según el estudio realizado en 2017 "Percepción y hábitos de la población española en torno al estrés" (Cinfasalud) nueve de cada diez españoles (96%) habían sentido estrés en el año anterior, y cuatro de cada diez (42,1%), lo habían hecho de manera frecuente o continuada, porcentaje que equivale a casi 12 millones y medio de españoles (12.413.000). Solamente un 4,0% de los entrevistados declaraba no haber sentido estrés en el año anterior.

En España la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) y la Encuesta Europea de Salud en España (ESEE) ofrecen información periódica sobre el estado de la salud mental de la población. La última Encuesta Europea de Salud en España (ESEE) del año 2020 refleja los siguientes resultados sobre salud mental:

- Entre los problemas de salud mental más frecuentes están la ansiedad y la depresión.
- El 5,84 % de la población de 15 o más años declara haber sido diagnosticado de ansiedad crónica, 3,50 % de los hombres y 8,06 % de las mujeres.
- El diagnóstico de depresión se refiere en el 5,28 %. Al igual que la ansiedad, la frecuencia de depresión en la población adulta es más del doble en mujeres (7,22 %) que en hombres (3,23 %).
- La prevalencia de ansiedad crónica es 3 veces más frecuente entre quienes se encuentran en situación de desempleo (8,52 %) que entre los que están trabajando (4,4 %) y alcanza el 24,44 % entre quienes están incapacitados para trabajar.
- El 10,86 % de la población de 15 o más años declara haber consumido medicamentos del tipo tranquilizantes, relajantes o pastillas para dormir en las últimas 2 semanas (14,19 % de las mujeres y 7,35 % de los hombres) y el 4,52 % antidepresivos o estimulantes (6,33 % de las mujeres y 2,6 % de los hombres).
- Un 4,77 % de la población de 15 o más años refiere haber acudido al psicólogo, psicoterapeuta o psiquiatra en los últimos 12 meses, 5,49 % de las mujeres y 4 % de los hombres.

La vida existe mediante el mantenimiento de un equilibrio dinámico complejo, denominado homeostasis, que es constantemente desafiado por fuerzas adversas intrínsecas o extrínsecas, reales o percibidas, los factores estresantes (Romero E, 2020).

Habitualmente, relacionamos el término estrés con una sobrecarga debida a factores externos, internos o psicológicos que modifican el equilibrio del organismo. Mientras que para algunas personas el estrés representa un reto que motiva y estimula la obtención de logros y metas, para otras refleja un estado de preocupación, temor y frustración para manejar adecuadamente la situación.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el estrés es "el conjunto de reacciones fisiológicas que prepara el organismo para la acción".

El término fue acuñado por el médico Hans Selye, en el año 1930. Considerado pionero en el estudio del estrés, lo definió como "la respuesta adaptativa del organismo ante los diversos estresores".

Teoría del Estrés de Selye

Según Selye, el estrés sería un proceso fisiológico normal de estimulación, activación y respuesta del organismo. Se concibe entonces el estrés como algo indispensable para el funcionamiento del organismo y que permite el progreso, a no ser que este sea excesivo y se convierta en disfuncional o desadaptativo.

Selye usó la reacción de emergencia del sistema nervioso simpático y el sistema adrenocortical para su teoría clásica del estrés, lo cual se ejemplifica con la respuesta de "lucha o huida".

- Selye postuló el Síndrome General de Adaptación, una respuesta fisiológica estereotipada que toma la forma de una serie de tres etapas en la reacción a un estresor (Figura 1):
- La primera etapa es la reacción de alarma, en la que la médula suprarrenal libera adrenalina y la corteza suprarrenal produce glucocorticoides, los cuales ayudan a restaurar la homeostasis.
- La restauración de la homeostasis conduce a la segunda etapa, la de la resistencia, en la que la defensa y la adaptación son sostenidas y óptimas.

- Si el factor estresante persiste, sigue la etapa de agotamiento y cesa la respuesta adaptativa; la consecuencia puede ser la enfermedad y la muerte (McEwen B. S., 2005).

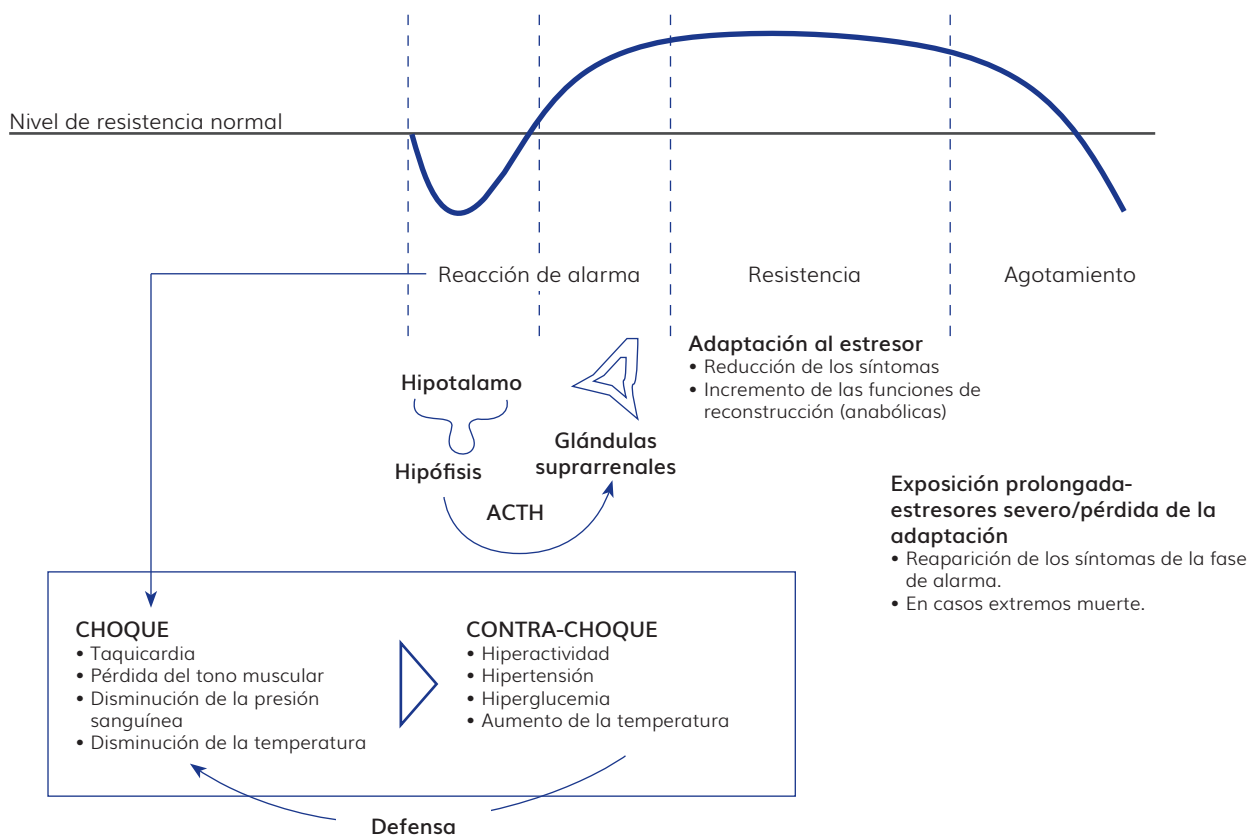


Figura 1: representación esquemática del SGA y síntomas asociados

Teoría Alostática

Hoy en día, no podemos reducir el marco conceptual del estrés a un mecanismo estereotipado de defensa del organismo frente a una agresión, apoyándonos simplemente en el concepto de homeostasis, pues sabemos que no todos los tipos de estrés provocan la misma respuesta estereotipada de los mediadores del estrés y no todas las personas ante un mismo estresor perciben la misma intensidad, ni tienen la misma capacidad para afrontar la amenaza estresante.

La tendencia general es creer que el estrés es debido a circunstancias externas cuando la realidad demuestra que es un proceso de interacción entre los eventos del entorno y las respuestas cognitivas, emocionales y físicas del organismo. El cerebro procesa no solo las entradas sensoriales externas del entorno, sino también las entradas internas del cuerpo.

El concepto de homeostasis ha sido modificado progresivamente y reemplazado por el concepto de alostasis. La diferencia reside principalmente en que la homeostasis consiste en pensar que el cuerpo realiza pequeños cambios o ajustes para reestablecer el funcionamiento del organismo, mientras que por el contrario la alostasis sugiere un funcionamiento mucho más complejo: es la necesidad a la que se ve forzado el organismo de cambiar los puntos de estabilidad con el fin de mantener una adaptación ante demandas constantemente variables. Es un proceso activo, que implica lograr un nuevo equilibrio en el organismo. (Pilnik, 2010).

Estos ajustes de los sistemas biológicos permiten la protección y adaptación del individuo a desafíos particulares. Los sistemas alostáticos promueven la adaptación a experiencias estresantes y generalmente son más útiles cuando se movilizan y terminan rápidamente. Cuando se prolongan o no se interrumpen de inmediato, los sistemas alostáticos socavan la salud mental y física, principalmente debido a sus efectos sobre la plasticidad cerebral. La incapacidad de activar los sistemas alostáticos cuando es necesario también

produce una carga en el cuerpo, porque falta la protección normal proporcionada por estos sistemas. En ambos casos, se produce una carga alostática (McEwen B. S., 2011).

El estrés puede tener un carácter bidireccional: los agentes estresantes crean alteraciones en el organismo que se convierten en sí mismas en agentes estresantes que perpetúan el ciclo. La anticipación implica estados psicológicos, como aprensión, preocupación y ansiedad, así como preparación cognitiva para un evento próximo. La anticipación que surge de la actividad neuronal dentro del cerebro puede impulsar la producción de biomedadores alostáticos, y es probable que los estados prolongados de ansiedad y anticipación puedan generar una carga alostática.

Existen cuatro tipos de respuestas fisiológicas que pueden contribuir y reflejar la carga alostática (Figura 2):

- a. "golpes" repetidos de múltiples factores estresantes.
- b. una falta de adaptación o habituación.
- c. una respuesta prolongada debido a un retraso en el apagado.
- d. una respuesta inadecuada que conduce a una hiperactividad compensatoria de otros mediadores (McEwen B. S., 2011).

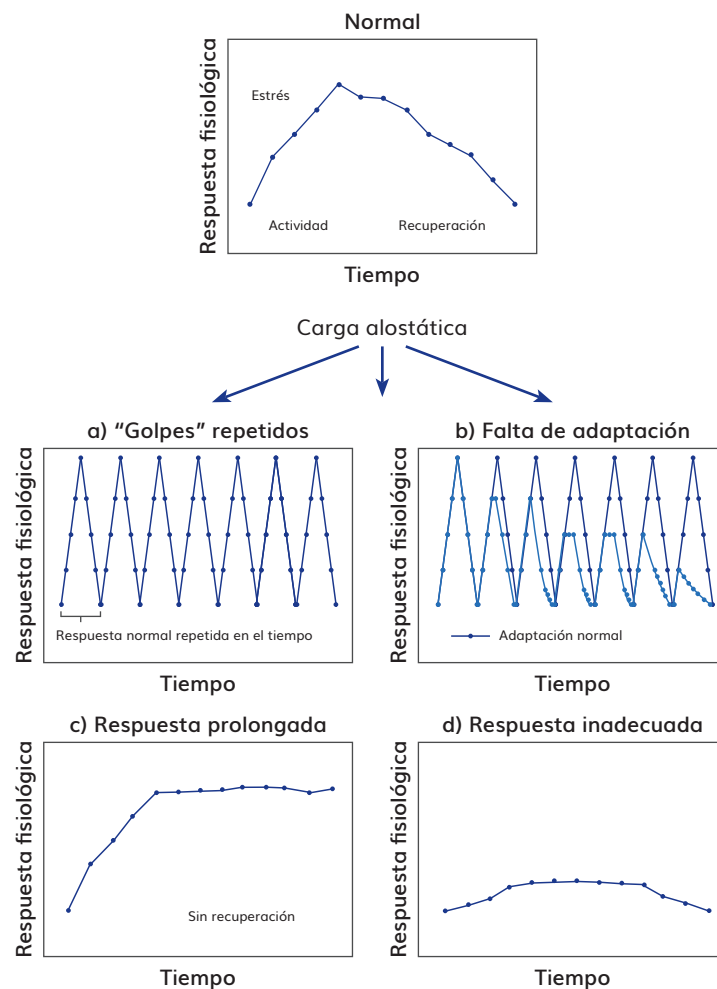


Figura 2: Tipos de alostasis y carga alostática

2. Fisiología del estrés

El cerebro es el órgano clave de la respuesta al estrés porque determina lo que es amenazante y, por lo tanto, potencialmente estresante, así como las respuestas fisiológicas y conductuales que pueden ser adaptativas o dañinas. El estrés implica una comunicación bidireccional entre el cerebro y los sistemas cardiovascular, inmunológico y de otro tipo a través de mecanismos neurales y endocrinos (Figura 3). Más allá de la respuesta de "lucha o huida" ante el estrés agudo, hay eventos en la vida diaria que producen un tipo de estrés crónico y conducen con el tiempo al desgaste del cuerpo ("carga alostática"). Sin embargo, las hormonas asociadas con el estrés protegen el cuerpo a corto plazo y promueven la adaptación ("alostasis"). (McEwen B. , 2007)

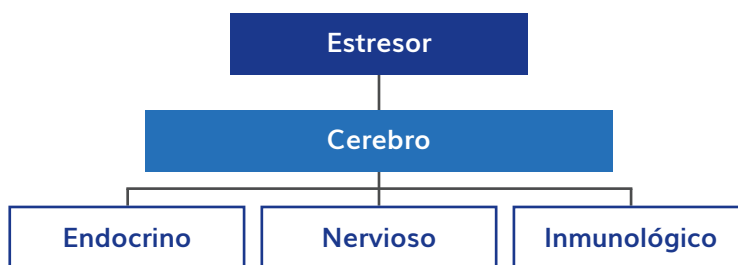


Figura 3: Sistemas implicados en el estrés

La respuesta al estrés comprende una amplia gama de modificaciones fisiológicas, habiendo sido especialmente estudiadas las metabólicas y neuroendocrinas. Entre ellas destacan la activación del eje simpático-adrenomedular (SAM), que da lugar a cambios cardiovasculares y a la liberación de catecolaminas, y la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), responsable de la liberación de glucocorticoides al torrente sanguíneo. Dado que una activación de estos dos sistemas está muy relacionada con muchas alteraciones fisiológicas y psicológicas, son los sistemas fisiológicos mejor caracterizados. (Nadal R, 2010)

Eje Simpático-Adrenomedular (SAM)

El sistema nervioso autónomo es el responsable de mantener la homeostasis del organismo. Su activación como respuesta fisiológica del estrés supone la secreción de catecolaminas, como la adrenalina y la noradrenalina, que actuarán sobre los efectores provocando una respuesta inmediata. Además de la descarga simpática sobre los efectores, el área hipotalámica posterior, que se comunica con la médula adrenal a través de fibras preganglionares simpáticas, estimulará la médula suprarrenal, la cual secretará adrenalina y noradrenalina, que llegarán al torrente sanguíneo y reforzarán la respuesta producida por la adrenalina y noradrenalina secretada por las neuronas del sistema nervioso autónomo, promoviendo una respuesta inmediata ante las exigencias.

El eje simpático adrenomedular (SAM) responde muy rápido ante los estresores. Un ejemplo de su capacidad de respuesta es que se puede duplicar la tasa cardíaca tras el estímulo preparando al organismo para una situación amenazante.

Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HHA)

El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, se activa ante la llegada de un estímulo estresante. El hipotálamo segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH en sus siglas en inglés), que actúa sobre la hipófisis estimulando la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). A su vez, la ACTH actúa sobre la corteza de las glándulas suprarrenales dando lugar a la producción de glucocorticoides (principalmente cortisol) y mineralocorticoides (Figura 4). Cuando el nivel de cortisol en plasma se haya elevado lo suficiente inhibirá en hipotálamo e hipófisis la liberación de CRH y ACTH (Cortés Romero C.E., 2018) El cortisol efectúa una retroalimentación negativa sobre la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida en el hipotálamo, que frena la producción de ACTH, lo que hace lo mismo con la producción de cortisol, lo que a su vez favorece nuevos pulsos en el eje. (Figura 4).

Es importante tener en cuenta que, en condiciones fisiológicas, los pulsos de ACTH producen una variación diurna en el tejido suprarrenal; este ritmo circadiano se refleja en cambios en la concentración plasmática de cortisol, llegando a su máximo a primera hora del día y siendo mínimo a medianoche.

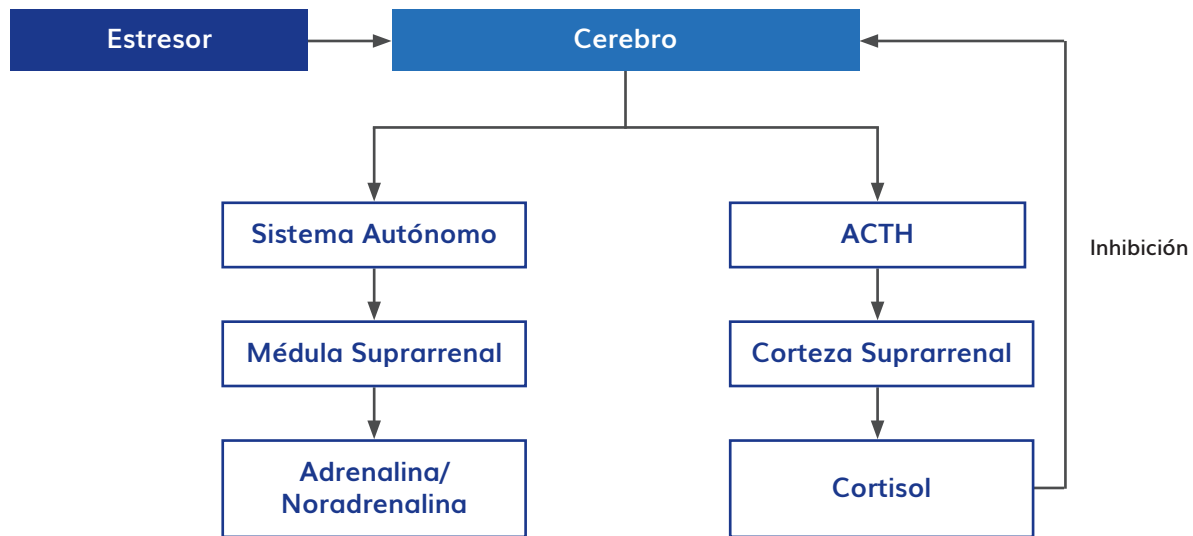


Figura 4: Respuesta a agente estresor

3. Tipos de Estrés

De forma global, el estrés es un sistema de alerta biológico necesario para la supervivencia.

En función de su resultado, el estrés puede ser clasificado como:

- **Eustrés**, o "estrés bueno" el cual se refiere a aquellas experiencias que son de duración limitada y resultado positivo, que una persona puede manejar, dejando alguna sensación de euforia y realización.
- **Distrés**, comúnmente "estar estresado" se refiere a experiencias en las que se percibe una falta de control y dominio, y que a menudo son prolongadas, irritantes, peligrosas, física y mentalmente agotadoras y de resultado negativo para el organismo. (McEwen B. , 2007).
- Según la naturaleza del agente estresor, se pueden definir cuatro tipos de estrés:
- El **estrés físico**, provocado por trabajar en exceso, la falta de sueño, un entrenamiento físico extenuante, infecciones crónicas...
- El **estrés químico**, causado por la polución medioambiental, las dietas altas en carbohidratos refinados, alergias a diferentes sustancias, desequilibrio de las glándulas endocrinas...
- El **estrés térmico**, cuando el organismo sufre temperaturas demasiado altas o demasiado bajas.
- El **estrés emocional**.

Según su duración, se especifican tres tipos de estrés:

- **Estrés agudo**: se produce a raíz de exigencias que nos imponemos nosotros mismos o los demás. Suele aparecer ante un reto, un conflicto, una situación complicada... Puede ser positivo porque estimula la superación, pero si es excesivo puede ser agotador y provocar consecuencias en la salud física y mental.
- **Estrés agudo episódico**: hace referencia a personas que sufren situaciones de estrés agudo de forma repetitiva y que parecen autoimponerse responsabilidades de forma excesiva, con alta carga de presión y vida desordenada.
- **Estrés crónico**: causado por demandas y presiones durante periodos de tiempo prolongados, puede ser el resultado de estresores cotidianos que no se atienden o no se manejan adecuadamente, así como de eventos traumáticos. Las consecuencias del estrés crónico son graves, particularmente porque

éste contribuye a la ansiedad y la depresión. Tiene especial relevancia en el proceso de adaptación del individuo, en los rasgos de resiliencia y en los mecanismos neurofisiológicos relacionados con la salud y la enfermedad.

4. Respuesta del organismo frente al estrés

La respuesta a un agente estresante está controlada por el sistema nervioso central y la coordinación que ejerce sobre los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis.

Empleando el modelo del Síndrome de Adaptación General de Selye, de forma secuencial podemos definir las siguientes fases (de Camargo, 2010):

- El eje neural se activa al percibir el estímulo estresante y se produce la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) produciéndose un aumento de glucemia por glucogenólisis, aumento de secreción de glucagón, aumento de presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, vasoconstricción, aumento de sudoración y aumento de frecuencia respiratoria.
- Si el estímulo continúa, las neuronas preganglionares simpáticas del hipotálamo (eje neuroendocrino) se activan y estimulan la médula adrenal para que secrete adrenalina y noradrenalina a la sangre, que apoyaran la respuesta simpática inicial. En estas fases la adaptación del organismo puede resolver el agente estresante y llegar a un nuevo equilibrio sin consecuencias negativas.
- Si el agente estresor no ha sido controlado, además de producir la activación simpática y de la medula suprarrenal, el hipotálamo activa el eje HHA cuya consecuencia final es la producción de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal. El cortisol producido actuará sobre casi todas las células del organismo, pues sus receptores están distribuidos por todo el cuerpo, y modulará la respuesta del sistema inmunitario.

A pesar del mecanismo de retroalimentación negativa del cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis, en presencia continuada de estresores, el eje HHA se hiperactivará y los órganos dejarán de responder de manera adecuada a los estímulos nerviosos y hormonales.

La activación del eje hipotalámico durante el estrés provoca también la activación de otras hormonas:

- Somatotropina, que promoverá el anabolismo proteico, la lipólisis y aumentará la glucemia.
- Prolactina, que inhibirá la secreción de FSH y LH.
- Vasopresina, que inicialmente producirá aumento en la reabsorción de agua. Sin embargo, se encontrará inhibida por posteriores niveles elevados de cortisol.
- Glucagón, por estimulación simpática, que aumentará la glucemia y los ácidos grasos libres, factores que posteriormente producirán su inhibición.

Las funciones fisiológicas del cortisol en el organismo están recogidas en la siguiente tabla (Tabla 1):

Lugar de Acción	Efecto
Hígado	Estimula gluconeogénesis Aumenta glucógeno hepático Aumenta proteínas hepáticas y plasmáticas
Tejido Adiposo	Lipólisis
Músculo y piel	Disminuye la síntesis y aumenta el catabolismo de proteínas
Riñón	Aumenta la excreción de agua
Sistema Inmune	Suprime la respuesta inmune Inhibe la respuesta inflamatoria
Estómago	Aumenta la producción de ácido
Hueso	Inhibe su síntesis

Tabla 1: Principales funciones fisiológicas del cortisol en el organismo

5. Efecto del Estrés en el Organismo

El estrés entendido como la respuesta fisiológica y saludable al agente estresante que nos permite sobrevivir, provoca cambios en el organismo encaminados a la supervivencia: aumento de frecuencia cardiaca y aumento de la respiración, aumento de la tensión muscular, secreción de glúcidos y lípidos al torrente sanguíneo, activación de la respuesta inmunitaria innata, liberación de factores de coagulación, inhibición de sistemas considerados secundarios (como el sistema digestivo), aumento de la transpiración...

La respuesta del organismo es diferente según se esté en una fase de tensión inicial o resistencia (en la que las alteraciones que se producen son fácilmente remitibles si se suprime o mejora la causa) o en una fase de agotamiento, en la que los órganos dejan de responder adecuadamente a los estímulos nerviosos y hormonales, hay depleción energética y, aunque los niveles de cortisol permanezcan altos, en los tejidos se da una disminución de sensibilidad a su acción.

En esta situación ocurren condiciones asociadas al estrés, por los efectos dañinos a largo plazo del cortisol o por la descarga nerviosa continua, como son: debilidad y atrofia muscular, fatiga crónica, alergias, dolores de cabeza, osteoporosis, hipertensión, insomnio, depresión, susceptibilidad a infecciones, enfermedad cardiovascular, desórdenes menstruales, Síndrome del colon irritable, alteraciones digestivas, desórdenes de alimentación, falta de concentración, poca capacidad de memoria, obesidad y disfunción sexual (de Camargo, 2010).

Estrés y Sistema Inmune

Existe una regulación recíproca entre el SNC y el Sistema Inmunológico (SI), a través de la cual el SNC da señales al SI por vía hormonal y neuronal, y el SI da señales al SNC a través de polipéptidos producidos por las células inmunes.

En presencia de un factor estresante agudo, el SNC provoca la activación de la inmunidad natural. La respuesta inmunitaria a esta activación es diferente en función de la duración del agente estresor. El primer tipo de respuesta ante un agente estresor es la activación de la inmunidad innata a través de la respuesta inflamatoria, la cual es totalmente inespecífica, siendo las citoquinas proinflamatorias las que median, induzcan y regulen esta respuesta inmunológica, mientras que la inmunidad adquirida se reduce temporalmente. Sin embargo, la estimulación crónica producirá una inhibición tanto de la inmunidad innata como de la adquirida y un aumento de las citoquinas proinflamatorias (Segerstrom SC, 2004). Los glucocorticoides causan atrofia del timo e inhiben la liberación de mensajeros como interleucinas e interferones.

Estrés y Sistema Cardiovascular

La liberación de glucocorticoides por la activación hipotalámica contribuye a aumentar la adiposidad, la hipertensión y la resistencia a la insulina. Como consecuencia de sus efectos sobre la actividad neurohormonal y la inflamación, el estrés crónico también se asocia con disfunción endotelial, reactividad vascular alterada y coagulación elevada (Jain S, 2007).

Existe una enorme cantidad de literatura sobre el estrés psicológico y las enfermedades cardiovasculares. El estrés es considerado el gatillo o disparador de numerosas enfermedades cardiovasculares en individuos susceptibles: isquemia cerebral (Ramirez-Moreno JM, 2017), angina de pecho (Arnold, 2009) o infarto de miocardio. También se asocia a hipertensión arterial y a arritmias malignas (Lampert R, 2000).

Estrés y Cerebro

El tamaño del cerebro y su estructura se pueden ver modificados como consecuencia del estrés. Así, es probable que se den situaciones de ansiedad, modificaciones en el estado de ánimo y aparezcan estados depresivos.

El hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal juegan un importante papel en la regulación emocional, la memoria y el aprendizaje. Aunque la memoria está especialmente activada durante la fase de alarma ante el agente estresor, estas áreas ven reducido su tamaño y experimentan una remodelación estructural inducida por el estrés prolongado, que altera las respuestas fisiológicas y de comportamiento (McEwen B. , 2007). La remodelación de estas regiones cerebrales contribuye a que, personas estresadas, tengan dificultades para concentrarse, para recordar y alterará la memoria (Takahashi T, 2004).

Otra de las consecuencias a nivel cerebral del estrés son las alteraciones emocionales y la depresión (Kessler, 1997).

El estrés prolongado agota los niveles de dopamina (hormona del placer) y noradrenalina de nuestra zona de alerta del cerebro (el locus coeruleus). También interfiere con la síntesis, liberación y degradación de la serotonina (neurotransmisor que interviene en la formación de memoria).

Existe una estrecha relación entre las alteraciones emocionales caracterizadas por estados de ansiedad, frecuentemente derivados de situaciones estresantes, con alteraciones del sueño, particularmente referidos a los diferentes tipos de insomnio (Kim EJ, 2007). Durante la exposición a un estresor la activación del sistema simpático hace que sea difícil de conciliar el sueño, afectando tanto la cantidad como la calidad del mismo. A su vez, los problemas de insomnio retroalimentan el estrés al convertirse ellos mismos en un factor estresante.

Estrés y Aparato Digestivo

La liberación de corticotropina a nivel hipotalámico afecta al tracto gastrointestinal mediante la activación de los receptores CRH-R1 y CRH-R2 inhibiendo la función gástrica (CRH-R2) y estimulando la función del colon y la hipersensibilidad visceral (CRH-R1) (Taché Y, 2018).

El síndrome del intestino irritable es un trastorno asociado al estrés (Fukudo, 2007) y también se relacionan otras alteraciones como enfermedad inflamatoria intestinal, reflujo gastroesofágico e intolerancias alimentarias (Konturek PC, 2011).

La influencia del estrés en el eje cerebro-intestino-microbiota provoca un cambio en el microbiota, modificándose esta tanto cuantitativa como cualitativamente (Carabotti, 2015).

Estrés y Alimentación

Durante el estrés agudo se produce inicialmente una inhibición del apetito debido a la etapa de alerta que incluye la activación del sistema nervioso simpático. Sin embargo, el exceso de glucocorticoides favorece el apetito, una condición de hiperinsulinemia y la inevitable ganancia de peso. Junto con la elevación de cortisol existe también un aumento de los niveles circulantes de la hormona ghrelina, la cual es una señal periférica de "hambre", liberada por el estómago e intestino, especialmente cuando no existe alimento en el tracto gastrointestinal o bien debido al ayuno prolongado.

Aunque el cortisol puede causar un grado moderado de movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, en muchas personas se desarrolla un tipo peculiar de obesidad con una secreción excesiva de cortisol, con un depósito excesivo de grasa en las regiones del pecho y la cabeza del cuerpo, lo que produce un torso similar al de un búfalo y una "cara de luna" redondeada. Aunque la causa no está clara, se ha sugerido que esta obesidad es el resultado de una estimulación excesiva de la ingesta de alimentos, y que la grasa se genera en algunos tejidos del cuerpo más rápidamente de lo que se moviliza y oxida.

Además, el consumo de alimento que es apetitoso y atractivo a los sentidos, comúnmente rico en azúcar y/o grasa, estimula la producción de serotonina y representa una actividad placentera que reduce momentáneamente la condición de estrés experimentada (Cortés Romero, 2018). El mayor deseo de azúcar y la excreción de insulina elevada potencian el almacenamiento de grasa.

Estrés y Tejido Cutáneo

La piel y sus apéndices son capaces de generar los mismos mediadores que se utilizan durante las respuestas de estrés sistémico, y han establecido un equivalente periférico completamente funcional del eje HHA sistémico activado por estrés (Natsuho Ito, 2005).

Se ha descrito una susceptibilidad especial de la piel al estrés psicológico, tanto agudo como crónico, en un amplia variedad de alteraciones de la piel, que incluye condiciones como prurito, dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, acné vulgar, liquen plano, alopecia areata, y efluvio telógeno (Hadshiew Ina M, 2004).

Estrés e Hipoadrenia Subclínica o Fatiga Adrenal

La hipoadrenia subclínica o fatiga adrenal hace referencia a un estado previo al colapso o agotamiento total de las glándulas suprarrenales, que se encontraría en un punto intermedio entre la hipoadrenia (o enfermedad de Addison) y la hiperadrenia (o enfermedad de Cushing). Sin embargo, no se trata todavía de un síndrome reconocido en el ámbito de la medicina.

La fatiga adrenal es un conjunto de síntomas que se produce cuando las glándulas suprarrenales funcionan

por debajo de su nivel adecuado y producen menos cortisol del necesario.

Se asocia de forma más común al estrés intenso y prolongado y se manifiesta por una serie de síntomas no específicos (cansancio, problemas de sueño, problemas digestivos, malestar generalizado) acompañados de sentimientos depresivos (Wilson, 2022).

Estrés y Sobrecarga Oxidativa

Las especies reactivas de oxígeno (ERO o ROS en sus siglas en inglés) son producidas como una consecuencia del metabolismo aeróbico fisiológico normal. La cadena de transporte de electrones de la mitocondria, los peroxisomas, la NADPH oxidasa, la óxido nítrico sintetasa desacoplada y el sistema del citocromo P450 son las fuentes más importantes de producción de las ERO.

El estrés origina como respuesta fisiológica final un incremento de ERO producidas en la respiración celular, a causa de la respuesta activada por el cortisol y la adrenalina. El organismo posee mecanismos de defensa que combaten este estrés oxidativo para mantener la homeostasis redox; sin embargo, cuando el organismo no puede contrarrestar dicho aumento, las ERO provocan daño oxidativo a biomoléculas como el ADN, las proteínas y los lípidos, provocando así daño celular (Niki, 2016), (Castillo & Salazar-Lugo, 2018). Las acciones protectoras contra las ERO son llevadas a cabo por varias enzimas (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) y también por compuestos no enzimáticos (vitamina E, ascorbato, glutatión, transferrina, ceruloplasmina...) (Figura 5).

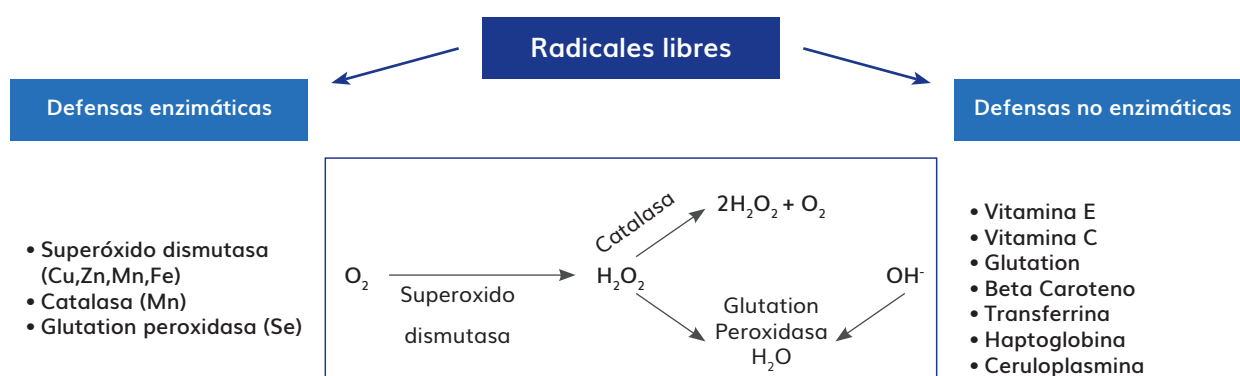


Figura 5: Mecanismos de defensa contra radicales libres

El desbalance entre la producción de las ERO y el sistema de defensa antioxidante en los sistemas vivos ocasiona una ruptura de la función celular y daño. Este desbalance ocurre por una sobreproducción de ERO y una reducción del mecanismo de defensa antioxidante.

6. Enfoque Nutricional del Estrés

El afrontamiento del estrés se debe realizar desde diferentes frentes, actuando sobre su causa y aumentando la resiliencia mediante herramientas que nos ayuden a aceptar y mejorar nuestra conducta ante ella, y con la incorporación de hábitos de vida saludables.

El Síndrome General de Adaptación conlleva un marcado aumento de las demandas metabólicas que puede llegar a producir depleción de las reservas de algunos nutrientes.

El enfoque nutricional del estrés debe contemplar por tanto el aumento de demanda de determinados nutrientes.

Aminoácidos

El catabolismo proteico manifestado en situaciones de estrés sugiere la necesidad de aumentar la ingesta de aminoácidos y proteínas en la dieta para minimizar la pérdida proteica. La gluconeogénesis aumentada puede disminuir los niveles de aminoácidos disponibles en el organismo para la producción de neuropéptidos, neurotransmisores y hormonas de naturaleza peptídica por lo que, además de un equilibrio proteico general, puede ser adecuado reforzar la presencia de determinados aminoácidos:

GABA

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio principal del sistema nervioso central del adulto actuando sobre receptores GABA(A) y GABA(B). GABA regula la intensidad y la duración de la respuesta adrenérgica central en momentos de mucho estrés. GABA inhibe la actividad neuronal excitatoria del neurotransmisor glutamato, y reduce la excitabilidad del SNC. La insuficiencia del GABA en el cerebro puede provocar una hiperactividad del neurotransmisor glutamato. La deficiencia de GABA se relaciona con diferentes síntomas asociados al estrés, (dolor de cabeza, irritabilidad, ansiedad, depresión, dificultad de concentración) (Ngo DH, 2019).

Estudios relacionan bajos niveles de GABA con la aparición de estrés post traumático (Vaiva G, 2004). Diversos estudios asocian el consumo de alimentos enriquecidos en GABA con una reducción de trastornos neurológicos (Okada, y otros, 2000), reducción de la ansiedad y mejora de la inmunidad (Enna, 1984) y disminución de valores tensionales (Yoshimura, y otros, 2010).

Una gran mayoría de autores está de acuerdo en que el GABA no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), sino que su acción es indirecta, gracias a la acción sobre el sistema nervioso entérico (Dinan TG, 2017). En contra de esta única acción indirecta, otros autores demostraron la existencia de un transportador de GABA en la BHE (Takanaga H, 2001).

Triptófano

El triptófano es un aminoácido esencial que solo se obtiene a través de la dieta y es necesario para la síntesis de serotonina y melatonina (Figura 6). La melatonina interviene en el ritmo circadiano del sueño. La serotonina se convierte en melatonina mediante la acción de las enzimas serotonina-acetiltransferasa y la hidroxindol-O-metiltransferasa (siendo necesaria la acción coenzimática de la vitamina B6).

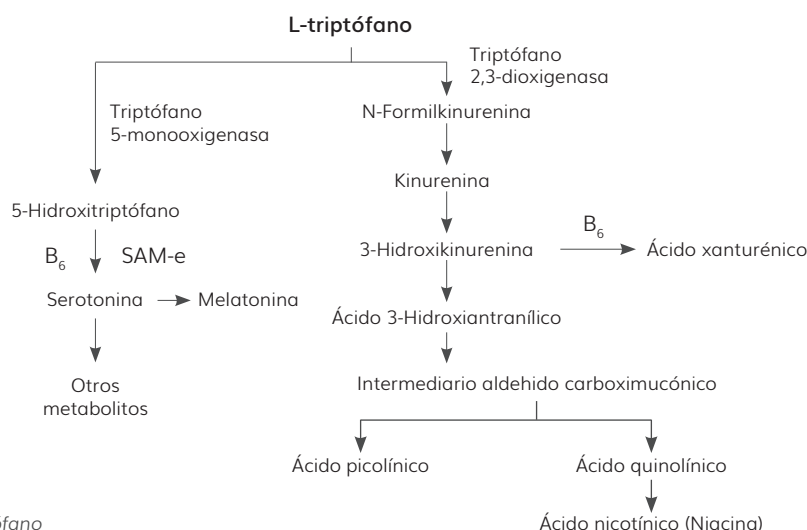


Figura 6: Metabolismo del triptófano

Estudios previos han demostrado que el aumento de la serotonina en el cerebro mejora el estado de ánimo, reduce los trastornos emocionales en sujetos sanos y una disminución de la serotonina en el cerebro provoca depresión y ansiedad (Kikuchi Asako M, 2021).

Bajos niveles de serotonina se relacionan con la ansiedad por la toma de dulces y carbohidratos. Estudios relacionan el consumo de triptófano con un menor deseo de dulce y una mejor adherencia a la dieta en personas obesas (Cangiano C, 1992).

El aporte de alimentos ricos en triptófano puede ayudar a aumentar los niveles de triptófano cerebral y serotonina y, por lo tanto, la resiliencia al estrés relacionada con serotonina. En un estudio doble ciego cruzado, se evaluó el estado de ánimo y el cortisol de los participantes antes y después de la exposición al estrés agudo, ya sea después de la ingesta de una proteína rica en triptófano (800 mg) o de una proteína de caseína estándar como condición de control, y se concluyó que la proteína rica en triptófano aumentó significativamente el estado de ánimo positivo en todos los sujetos y redujo la respuesta del cortisol al estrés agudo. (Firk C, 2009).

Teanina

La L-teanina es un aminoácido contenido en las hojas de té verde. En el cerebro, L-teanina aumenta los niveles de neurotransmisores inhibitorios, la producción de dopamina y de serotonina e incrementa la actividad de las ondas alfa cerebrales que indican relajación. L-teanina se ha utilizado en el manejo de la ansiedad.

En un estudio se midió la actividad alfa cerebral, que desempeña un papel importante en la atención. Treinta y cinco participantes recibieron aleatoriamente 50 mg de L-teanina o placebo. Se realizaron encefalogramas al comienzo del estudio y en momentos posteriores determinados. Los investigadores descubrieron que había un mayor incremento de la actividad alfa en los participantes que tomaron L-teanina en comparación con los que recibieron el placebo, lo que demostró que el aminoácido tenía un efecto sobre el estado general de alerta mental y excitación de los participantes (Nobre, 2008).

Teanina bloquea la unión del ácido L-glutámico a los receptores de glutamato en el cerebro lo que puede influir en los estados psicológicos y fisiológicos bajo estrés. Un estudio sobre estrés agudo que empleó 200 mg de teanina vía oral encontró que las respuestas de estrés agudo provocadas por la tarea de aritmética mental se redujeron con la administración oral de L-teanina. Además, este efecto de la L-teanina se observó consistentemente no solo en la percepción subjetiva del estrés, sino también en las respuestas fisiológicas al estrés, como la frecuencia cardíaca y IgA salival (Kimura, 2007).

DL-Fenilalanina

La fenilalanina es un aminoácido esencial, por lo que debe ser aportado por la dieta. En su forma L (L-fenilalanina) puede ser convertido en L-tirosina, y posteriormente en hormona tiroidea. También forma parte de la estructura de diversos mediadores endógenos como las encefalinas y las endorfinas, sustancias que el cerebro produce para disminuir la sensación de dolor y estimular el sistema de recompensa.

D-fenilalanina tiene un efecto inhibitor sobre las enzimas que descomponen los opiáceos endógenos (endorfinas y encefalinas) aumentando la duración de su efecto y mejorando la tolerancia al dolor (Russell & F, 2000) (Walsh, 1986).

Tirosina

El organismo puede sintetizar tirosina a partir de fenilalanina. La tirosina es un aminoácido precursor de varios neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, adrenalina), hormonas (tiroxina) y melanina. Varias investigaciones demostraron que la ingesta de tirosina durante la exposición a un agente estresor mejoraba la memoria y la función cognitiva (O'Brien, 2007) (Mahoney, 2007).

Acetil L-Carnitina

La carnitina (y su forma acetilada acetil-L-carnitina) es un aminoácido indispensable para la producción de energía en la mitocondria, pues transporta triglicéridos al interior del orgánulo para su posterior metabolismo. Mientras que carnitina no atraviesa BHE, acetil-L-carnitina si lo hace, lo que le permite llegar a las mitocondrias cerebrales (Guyton, 2021).

Varios estudios han encontrado una relación entre la disfunción mitocondrial y los trastornos del estado de ánimo (Gimenez Palomo, Dodd, & al, 2021).

Estudios demuestran que acetil-L-carnitina puede mejorar algunos aspectos de la memoria y función cognitiva en personas con deterioro cognitivo (Montgomery, Thal, & Amrein, 2003) y que puede restaurar parcialmente la estructura y función mitocondrial (Ames & Liu, 2001).

Taurina

La taurina es un β -aminoácido presente en altas concentraciones en diferentes áreas del sistema nervioso central de los mamíferos. Participa en diferentes procesos fisiológicos como la osmorregulación, la transducción de señales, la actividad antioxidante, la actividad del factor trófico, la modulación de los movimientos del calcio y la neurotransmisión. Se sabe que la taurina es un agonista de los receptores GABA y su afinidad depende de las subunidades que conforman este receptor (Jia, 2008). Por lo tanto, el efecto de la taurina es similar al del GABA, favoreciendo la relajación, el estado de bienestar y reduciendo la ansiedad.

Vitaminas del Complejo B

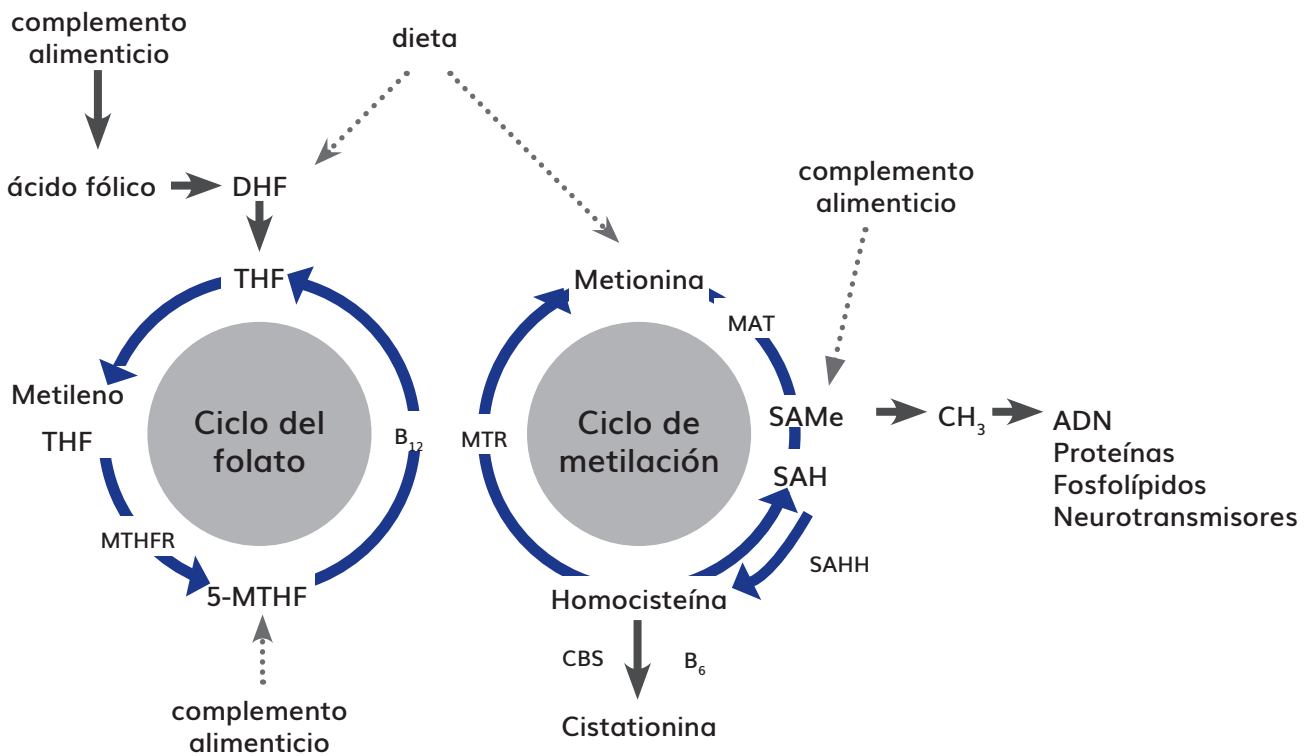
La alta tasa metabólica durante el estrés puede reducir la disponibilidad de estas vitaminas, que juegan un importante papel como coenzimas para reacciones enzimáticas en diferentes sistemas biológicos. Aunque esos roles difieren, están estrechamente relacionados entre sí y son complementarios. Todas ellas participan de manera directa o indirecta en la producción de energía a partir de los alimentos.

Además del metabolismo energético, las vitaminas del grupo B son necesarias para el correcto funcionamiento del sistema nervioso.

Varias vitaminas B intervienen en la metilación, proceso que se produce en todas las células del cuerpo y desempeña un papel muy importante en el mantenimiento de las funciones fisiológicas, en la producción de neurotransmisores (serotonina, dopamina, adrenalina, norepinefrina y GABA) y en la formación de la vaina de mielina de las células nerviosas. Por su importancia, se destaca el efecto sinérgico de la B1, la B6 y la B12 a la hora de conseguir un sistema nervioso sano. Se detallan funciones de las vitaminas B en metabolismo y sistema nervioso:

- **Tiamina (vitamina B1):** necesaria en el metabolismo de carbohidratos. La deficiencia de tiamina afecta tanto al SNC como al SNP y puede manifestarse clínicamente como beriberi, cuadro general que incluye polineuritis, síntomas cardiovasculares y trastornos gastrointestinales. En general, los síntomas neurológicos de la deficiencia de tiamina incluyen confusión, retraso psicomotor, falta de percepción, deterioro de la memoria retentiva y función cognitiva. Por su papel antioxidante en reacciones de reducción celular, la deficiencia de tiamina contribuirá al estrés oxidativo.
- **Riboflavina (vitamina B2):** La riboflavina es el precursor de las coenzimas flavín-adenín-dinucleótido (FAD) y flavín-mononucleótido (FMN). Estas actúan como transportadores de electrones en un cierto número de reacciones de oxidación-reducción (redox) involucradas en la producción de energía y en numerosas rutas metabólicas. Es un antioxidante, esencial en el correcto funcionamiento mitocondrial y de las glándulas adrenales actuando junto con la vitamina C.
- **Niacina (vitamina B3):** en sus formas coenzimáticas (NAD y NADP) es necesaria para la función de más de 200 enzimas y está claramente involucrada en el catabolismo de grasas y proteínas. Es importante en el funcionamiento de las glándulas suprarrenales como elemento esencial en la producción de hormonas adrenales y, junto con la vitamina B6, es cofactor en la síntesis de serotonina a partir de triptófano. Los síntomas de su deficiencia incluyen dermatitis, diarrea y demencia.
- **Ácido pantoténico (vitamina B5):** El ácido pantoténico se incorpora principalmente al cuerpo en forma de coenzima A (CoA) y su deficiencia puede conducir a un metabolismo deprimido de carbohidratos y grasas, así como a una menor producción de hormonas suprarrenales.
- **Piridoxina (vitamina B6):** destaca su papel como cofactor en el metabolismo de aminoácidos (como la conversión de triptófano en serotonina) y proteínas. También sirve como cofactor en la síntesis de esfingolípidos y, por lo tanto, es importante para la formación de mielina. Su deficiencia puede producir una disminución en la síntesis de neurotransmisores como dopamina, serotonina y GABA, y está relacionada con el funcionamiento del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Diferentes estudios sugieren que la administración de vitamina B6 puede disminuir síntomas de ansiedad y depresión (Field, 2022) (Hvas, 2004).
- **Biotina (vitamina B8):** necesaria en la síntesis de ácidos grasos, se la relaciona con un mejor control glucémico y de lípidos en sangre (Hemmati, 2013).

- Ácido fólico (vitamina B9):** es necesario en la síntesis de aminoácidos. Juega un papel esencial en las reacciones de metilación del organismo, que implica la transferencia de un grupo metilo (CH₃) a partir del donante universal SAM-e a una molécula receptora, que incluye bases de ADN, proteínas, fosfolípidos, aminoácidos libres y neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la norepinefrina. SAM-e se forma de metionina (un aminoácido esencial que el cuerpo humano obtiene de las proteínas que consume) y de ATP (Adenosina trifosfato) durante un ciclo metabólico en el que se recicla al aminoácido homocisteína (Figura 7). Este ciclo requiere de la existencia de niveles adecuados de vitamina B6 y B12 y de ácido fólico para llevarse a cabo correctamente. El proceso de metilación está involucrado en la producción y en el reciclaje de hormonas, citoquinas, y neurotransmisores como acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y melatonina.



5-MTHFR: 5- methyltetrahydrofolate; CBS: cystathionine beta synthase; DHF: dihydrofolic acid; MAT: methionine adenosyltransferase; MTHFR: methyltetrahydrofolate reductasa; MTR: methionine synthase; THF: tetrahydrofolic acid; SAH: S-Adenosyl homocysteine; SAHH: S-Adenosyl-L-homocysteine hydrolase; SAM-e: S-adenosylmethionine

Figura 7: Ciclo de la metilación

- Cobalamina (vitamina B12)** La vitamina B12 es esencial para el mantenimiento de la vaina de la mielina alrededor de las neuronas y para la síntesis de neurotransmisores, estando implicada en su forma coenzimática (metilcobalamina) en el ciclo de metilación junto con la vitamina B9.

Los efectos de las vitaminas del complejo B están relacionados y son complementarios, por lo que es necesario un adecuado equilibrio de cada una de ellas.

En un estudio llevado a cabo para conocer el resultado de administrar vitaminas del complejo B durante 3 meses a un grupo de 60 personas en una situación sostenida de estrés laboral se valoraron cambios en el estado de ánimo, nivel de ansiedad y estado psicológico para hacer frente a las tareas laborales requeridas. Se encontró una disminución de los niveles de confusión y de los síntomas depresivos en el grupo que recibió suplementos de vitaminas del grupo B con una reducción significativa del estrés percibido en el entorno laboral (Stough C, 2011). Similares conclusiones se alcanzaron en otro estudio clínico en el que investigaron los efectos de un complejo de vitaminas B y minerales sobre el estado de ánimo y el estado cognitivo en hombres que trabajaban a tiempo completo (Kennedy DO, 2010). La suplementación con vitaminas y minerales contribuyó a lograr mejoras significativas en la percepción del estado general de salud, el estado anímico, y a disminuir el nivel de estrés apreciado.

Vitamina C

La vitamina C es el principal antioxidante no enzimático, soluble en agua, en el plasma y los tejidos. La vitamina C también participa en el reciclado de la reacción redox de otros antioxidantes importantes, como la vitamina E.

Tiene un reconocido papel en la función inmunitaria. Apoya la integridad de la barrera y favorece la cicatrización de heridas; puede mejorar la quimiotaxis, la fagocitosis, la generación de especies reactivas de oxígeno y, en última instancia, la destrucción microbiana; es necesaria para la apoptosis y la eliminación de los neutrófilos gastados de los sitios de infección por macrófagos y mejora la diferenciación y proliferación de las células B y T (Carr, 2017).

La vitamina C se encuentra en altas cantidades en las glándulas suprarrenales. Es un antioxidante celular con efectos neuro-protectores, mejora el cansancio, regula el estado de ánimo y la ansiedad, y está directamente relacionada con la producción de cortisol adrenal. Estudios sugieren que cantidades de vitamina C superiores a las dosis diarias recomendadas pueden disminuir los niveles de cortisol (Liakakos, 1975) y un estudio realizado sobre pacientes hospitalizados que presentaban bajos niveles de vitamina C concluyó que la administración de 500 mg de vitamina C dos veces al día se asoció con una reducción del 71 % en los trastornos del estado de ánimo y una reducción del 51 % en la angustia psicológica (Wang, 2013).

Minerales

De igual manera que con las vitaminas, muchos minerales son indispensables para el correcto funcionamiento de las reacciones metabólicas y de desintoxicación del organismo.

Magnesio

El magnesio juega un papel fundamental en la estructura y funcionamiento del organismo. Es necesario como catalizador para muchas reacciones enzimáticas intracelulares, en particular las relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos. Participa en más de 300 reacciones de biosíntesis de moléculas y procesos enzimáticos que ocurren en el organismo, incluyendo la producción de ácidos nucleicos, las reacciones de adenosina trifosfato (ATP) y modulación de cualquier actividad mediada por calcio intracelular y por flujos de calcio, dentro y fuera de la célula (por ejemplo, liberación de insulina, contracción muscular). La concentración baja de magnesio provoca un aumento de la irritabilidad del sistema nervioso, vasodilatación periférica y arritmias cardíacas, especialmente después de un infarto agudo de miocardio. El aumento de la concentración extracelular de magnesio deprime la actividad del sistema nervioso, así como la contracción del músculo esquelético (Guyton, 2021).

Magnesio interviene en la producción de serotonina y diversos estudios indican su papel en el funcionamiento de los receptores GABA (de Baaij, 2015).

En revisiones de estudios clínicos relativos a la suplementación de magnesio en estados de ansiedad, leves a moderados se encontró que pacientes adultos, ambulatorios, con síntomas de depresión, a quienes se indicó un complemento de magnesio (248 mg/día) durante 6 semanas, mejoraron los síntomas de ansiedad, así como la percepción del estado general de salud (Tarleton EK, 2017). La adherencia fue del 83% de acuerdo con el recuento de píldoras consumidas y el 61% de los participantes refirió que estaría dispuesto a usar magnesio nuevamente en el futuro. En otra revisión de la literatura llevada a cabo para investigar los posibles beneficios de usar magnesio como suplemento por vía oral en personas con depresión, se concluyó que puede ser útil como medida preventiva, así como terapia adyuvante de los medicamentos de prescripción (Derom ML, 2013).

Selenio

El selenio ha dejado de ser considerado un elemento tóxico y se ha reconocido el papel que desempeña en el organismo. Es un microelemento esencial para los animales, no así para las plantas, por lo que su presencia en la cadena trófica depende de la riqueza de los suelos. Entre otras acciones, el selenio está involucrado en procesos como el funcionamiento del sistema inmune (linfocitos T y células NK), regulación del estado anímico y de algunos neurotransmisores en el cerebro (reduce la incidencia de depresión, ansiedad y confusión mental) y actúa como agente antioxidante. Es un componente de las selenoproteínas, algunas de las cuales tienen funciones enzimáticas importantes, como la glutatión peroxidasa (Rayman, 2000).

Un estudio examinó el efecto de la suplementación dietética (200 µg/d durante 8 semanas) con selenio (como selenito de sodio) sobre la capacidad de los linfocitos de sangre periférica humana para responder

a la estimulación con aloantígeno, convertirse en linfocitos citotóxicos y destruir células tumorales. y sobre la actividad de las células asesinas naturales. Los datos indicaron que el régimen de suplementación dio como resultado un aumento del 118 % en la citotoxicidad tumoral mediada por linfocitos citotóxicos y un aumento del 82,3 % en la actividad de las células asesinas naturales en comparación con los valores iniciales. Así mismo, se concluyó que los efectos inmunoestimulantes del selenio en humanos requieren una suplementación por encima de los niveles completos producidos por la ingesta dietética normal (Kiremidjian-Schumacher, 1994).

En un estudio realizado sobre 30 hombres que recibieron dietas altas (226, 5 mcg/día) o bajas (32,6 mcg/día) en selenio durante 15 semanas, se demostró que aquellos que dietas altas mejoraron significativamente en las subpuntuaciones de claridad/confusión, confianza/inseguridad y compostura/ansiedad, y la alteración total del estado de ánimo fue significativamente menor. Por el contrario, los que seguían una dieta baja en selenio habían disminuido significativamente las subpuntuaciones de lucidez/confusión y euforia/depresión (Finley JW, 1998).

Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10) es una sustancia endógena de carácter liposoluble que desempeña un papel esencial en la producción de ATP en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. Entre todas las funciones atribuidas a la CoQ10, la más relevante es la potente capacidad antioxidante de sus formas redox coexistentes (ubiquinona, semiubiquinona y ubiquinol), que actúan en la membrana mitocondrial, así como en otras membranas de la célula y en el plasma y el citoplasma. Estas propiedades antioxidantes en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria potencian la eficiencia del transporte de electrones, evitando la pérdida descontrolada de electrones, ayudan a reciclar otros antioxidantes como la vitamina C o la vitamina E, y actúan directamente sobre los radicales libres u oxidantes, reduciendo y neutralización de los compuestos (Gutierrez-Mariscal, 2020). Su principal beneficio proviene de su capacidad para reducir el estrés oxidativo. Por ello, es un importante protector cardiovascular, mejorando el perfil lipídico (Sharifi, 2018), reduciendo la hipertensión y mejorando la disfunción endotelial (Digiesi, 1994). Los efectos beneficiosos de CoQ 10 sobre la protección cardiovascular se han probado en un rango de 100 mg a 200 mg/día (González-Guardia, 2015).

De la misma manera, la suplementación con CoQ10 puede ser un soporte en situaciones de estrés oxidativo elevadas como las alteraciones neurodegenerativas y neuromusculares.

Pirroloquinolina Quinona

La pirroloquinolina quinona (PQQ) es un compuesto de quinona soluble en agua, emparentada con las vitaminas B y tiene una fuerte capacidad antioxidante. Debido a sus propiedades antioxidantes, es probable que PQQ proteja a las mitocondrias contra el daño de las especies reactivas de oxígeno. PQQ es mucho más eficiente en la desactivación de los radicales libres que otros antioxidantes (Rucker R, 2009).

Varios estudios en humanos han sugerido que la PQQ desempeña un papel en la mejora cognitiva, como el estudio doble ciego, controlado con placebo sobre una muestra de 64 individuos donde se demuestra que la suplementación con sal disódica de PQQ es útil para mejorar la memoria, la atención, el juicio y la función cognitiva en la población de mediana edad a anciana, que siente que se ha vuelto más olvidadiza debido al envejecimiento (Shiojima, 2022).

Plantas

Los avances de la ciencia y la Fitoterapia nos permiten tener un mayor conocimiento de las propiedades de muchas plantas que han empleado desde hace tiempo como apoyo al alivio de determinadas dolencias. La Fitoterapia nos proporciona herramientas útiles en el manejo del estrés, siendo destacables aquellas clasificadas como plantas adaptógenas.

Los adaptógenos se definieron inicialmente como sustancias que potencian el "estado de resistencia no específica" en situaciones de estrés, una condición fisiológica que está relacionada con diversos trastornos del sistema neuroendocrino-inmune. Los estudios en animales y células neuronales aisladas han revelado que los adaptógenos exhiben actividad neuroprotectora, antifatiga, antidepresiva, ansiolítica, nootrópica y estimulante del SNC. Además, varios ensayos clínicos demuestran que los adaptógenos ejercen un efecto antifatiga que aumenta la capacidad de trabajo mental en un contexto de estrés y fatiga, particularmente en la tolerancia al agotamiento mental y la atención mejorada. De hecho, estudios farmacológicos recientes de varios adaptógenos han proporcionado una justificación para estos efectos también a nivel molecular (Panossian, 2010).

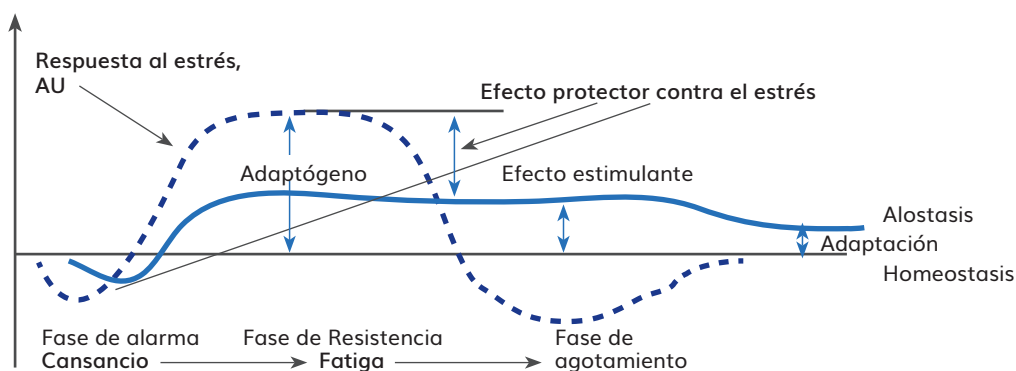


Figura 8: Efecto de los adaptógenos sobre el estrés

Los adaptógenos aumentan el estado de resistencia no específica en el estrés y disminuyen la sensibilidad a los estresores, lo que resulta en protección contra el estrés y prolongación de la fase de resistencia (efecto estimulante). En lugar de agotamiento, se alcanza un mayor nivel de equilibrio (la alostasis). Cuanto mayor sea, mejor será la adaptación al estrés. Así, el efecto estimulante y antifatiga de los adaptógenos ha sido documentado tanto en animales como en humanos (Figura 8).

Ashwagandha

Ashwagandha (*Withania somnifera*) es una planta adaptógena rica en heterósidos whitanólidos de gran uso en medicina ayurvédica (sistema de medicina tradicional que prevalece en la India y en varios otros países del sur de Asia). Es una planta que se ha utilizado tradicionalmente en estrés, agotamiento nervioso, insomnio, pérdida de memoria y para mejorar la función cognitiva (Alonso, 2007).

Hay estudios que muestran evidencia directa de la actividad GABAérgica de *Withania somnifera* en los receptores ionotrópicos GABA_A y GABA_ρ de mamíferos (Candelario, 2015).

Una revisión sobre estudios preclínicos y clínicos sobre el efecto de *Whitania somnifera* en estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio concluye que los extractos elaborados a partir de la raíz y/o la hoja de Ashwagandha han mostrado una notable actividad antiestrés y ansiolítica en numerosos modelos animales y estudios clínicos y, aunque un menor número de estudios han examinado sus efectos sobre la depresión y el sueño, también se observó actividad positiva (Speers, 2021).

En un estudio doble ciego controlado con placebo, se investigó el efecto de alivio del estrés del extracto de raíz de Ashwagandha en adultos sanos estresados. Se empleó cápsulas de extracto de Ashwagandha de 125 mg, extracto de Ashwagandha de 300 mg o un placebo idéntico dos veces al día durante ocho semanas en una proporción de 1:1:1. El estrés se evaluó utilizando PSS (Perceived Stress Scale) al inicio del estudio, cuatro semanas y ocho semanas. La ansiedad se evaluó mediante la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A) y el cortisol sérico se midió al inicio y a las ocho semanas. La calidad del sueño se evaluó mediante una escala de sueño de siete puntos. Los parámetros de estrés, ansiedad y cortisol sérico mostraron una

reducción significativa con Ashwagandha y, en comparación con los participantes del grupo de placebo, los participantes que recibieron Ashwagandha tuvieron una mejora significativa en la calidad del sueño (Salve, 2019).

Ginseng Siberiano

Ginseng siberiano, cuyo nombre botánico es *Eleutherococcus senticosus*, es una planta usada tradicionalmente como tónico perteneciente a la familia Araliaceae. Se denomina Ginseng siberiano porque, a similitud del Panax Ginseng, posee actividad adaptógena.

De forma similar a otras plantas adaptógenas, Ginseng Siberiano tiene la capacidad de estimular la resistencia del organismo ante el estrés. El extracto de eleuterococo ha demostrado efectos inmunomoduladores, incluido el aumento de la actividad celular y humoral, la activación y proliferación de células inmunocompetentes y la estimulación e inhibición de la síntesis de citocinas, en investigaciones con humanos. Un estudio con 44 marineros a los que se les suministró una dosis de extracto de *E. senticosus* se concluyó que el aumento de la capacidad de trabajo después del tratamiento con el adaptógeno se asoció con una mejor resistencia a la hipoxia y mejora en los parámetros inespecíficos de resistencia del sujeto. Además, se afirmó que el tratamiento con un extracto de *E. senticosus* reduce el esfuerzo excesivo del organismo en virtud de su efecto sobre la función suprarrenal y tono del sistema nervioso autónomo (Berdyshev, 1995).

Rodiola

Rhodiola rosea es una planta adaptógena que tiene una larga historia de uso en la medicina tradicional para estimular el sistema nervioso, tratar la fatiga y la depresión inducidas por el estrés y mejorar el rendimiento físico.

Sobre la base de su uso a largo plazo en la medicina tradicional y numerosos estudios científicos, en 2011, la monografía de hierbas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre *Rhodiola rosea* rhizoma et radix (EMA/HMPC/232091/2011) aprobó su uso tradicional como un adaptógeno para el alivio temporal de los síntomas asociados con el estrés, como la fatiga, el agotamiento y una sensación general de debilidad (EMA, 2011).

En diversos estudios se demostró que *R. rosea* mejora todas las dimensiones de la fatiga crónica y los síntomas relacionados con el agotamiento (Kasper S., 2017) (Lekomtseva, 2017).

Se realizó un estudio para investigar el efecto del tratamiento repetido a dosis bajas (170 mg/día) de un extracto estandarizado de *Rhodiola rosea* sobre la fatiga durante el turno de noche en un grupo de 56 médicos jóvenes y sanos. El efecto se midió como rendimiento mental total calculado como índice de fatiga. Las pruebas elegidas reflejan un nivel general de fatiga mental, que involucra funciones cerebrales perceptivas y cognitivas complejas, como el pensamiento asociativo, la memoria a corto plazo, el cálculo y la capacidad de concentración, y la velocidad de percepción audiovisual. Los resultados arrojaron una mejora estadísticamente significativa en estas pruebas en el grupo de tratamiento con *Rhodiola rosea* durante el período de las dos primeras semanas. No se informaron efectos secundarios para ninguno de los tratamientos señalados. Estos resultados sugieren que *Rhodiola rosea* puede reducir la fatiga general bajo ciertas condiciones estresantes (Darbinyan, 2000).

Además de plantas adaptógenas, la Fitoterapia también nos provee de otras plantas que pueden mejorar síntomas asociados al estrés y la resiliencia del individuo.

Polygonum Cuspidatum

Polygonum cuspidatum es una planta muy empleada en la Medicina Tradicional China. Respecto a su composición es destacable su alto contenido en resveratrol. Entre otras, ha demostrado actividad antiinflamatoria, reguladora de lípidos, antioxidante y hepatoprotector (Peng, 2013).

En una investigación en seres humanos, se administró 200 mg de un extracto de *Polygonum cuspidatum* (40 mg de resveratrol) durante 6 semanas y se concluyó que el resveratrol que contiene el extracto tiene un efecto supresor integral sobre el estrés oxidativo e inflamatorio (Ghanim, 2010).

Un estudio cruzado a doble ciego con control placebo con 11 voluntarios obesos sanos que recibieron 150 mg de resveratrol un día, mostró una mejora en toda la gama de parámetros de la salud, incluyendo un aumento de la sensibilidad a la insulina y una disminución de azúcar en sangre y en los niveles de insulina (Timmers, 2011).

Valeriana

Valeriana officinalis es una planta utilizada desde hace mucho tiempo por su eficacia como sedante, hipnótico y relajante y está indicada, por tanto, en casos de nerviosismo o ansiedad y en trastornos del sueño, mejorando el tiempo de latencia del sueño y su calidad. Los valepotriatos y el ácido valerénico que se encuentran en la raíz de valeriana son responsables de los efectos sedantes y ansiolíticos de la planta. El ácido valerénico contenido en la valeriana inhibe el sistema enzimático responsable del catabolismo del GABA. La valeriana y sus componentes sirven como agonistas de GABA, y el efecto de la planta sobre los receptores de GABAA es similar al efecto de las benzodiazepinas (Trauner, 2008).

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado que se llevó a cabo en 39 pacientes sometidos a diálisis y en el que se emplearon dosis de 530 mg de raíz seca en polvo/día concluyó que el uso de valeriana mejoró significativamente la calidad del sueño, el estado de ansiedad y la depresión en pacientes con hemodiálisis (Tammadon, 2021).

En una comparación con diazepam (2.5 mg tres veces al día), con una preparación de valeriana (50 mg tres veces al día) se obtuvo una reducción similar de los síntomas de ansiedad después de cuatro semanas (Andreatini, 2002).

Lúpulo

The Complete German Commission E Monographs enumera al lúpulo como una hierba aprobada para trastornos del estado de ánimo como inquietud y ansiedad.

No se han identificado estudios clínicos que investiguen la acción del lúpulo sobre síntomas de estrés, ansiedad, depresión u otros trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, algunos estudios europeos han mostrado que la combinación de lúpulo con otras hierbas sedantes es efectiva para el insomnio. Un estudio piloto usando una preparación que contiene 500 mg de extracto de valeriana combinado con 120 mg de extracto de lúpulo a la hora de acostarse en 30 pacientes con insomnio de leve a moderado dio como resultado una disminución en la latencia del sueño y el tiempo de vigilia (Schmitz, 1998).

Las combinaciones de Lúpulo con valeriana y *Passiflora* o *Melissa officinalis* también están aprobadas por la German Commission E como fórmulas sedantes y promotoras del sueño.

Passiflora

La Farmacopea Europea recoge las propiedades sedativas y ansiolíticas de *Passiflora incarnata*. Su actividad ansiolítica relacionada con el sueño es una de las más estudiadas. Algunos estudios mostraron que la administración previa de flumazenil, el antagonista del receptor del sitio de unión de benzodiazepinas GABAA, atenúa in vivo el efecto ansiolítico de *Passiflora incarnata*, lo que indicaría que la actividad de la planta está modulada por la regulación del sistema GABA.

Una revisión sistemática sobre las propiedades de la pasiflora que incluyó 7 ensayos clínicos concluyó que "la pasiflora tiene el potencial de aliviar algunos síntomas de origen neuropsiquiátrico. No se han relacionado efectos adversos, incluida la pérdida de memoria o el colapso de las funciones psicométricas, con la administración de pasiflora. El efecto ansiolítico de *Passiflora incarnata* es comparable al de fármacos como el oxazepam o el midazolam. En consecuencia, parece ser una sustancia eficaz y seguro para reducir la reactividad al estrés, el insomnio, la ansiedad y los comportamientos similares a la depresión" (Janda K, 2020).

7. Conclusiones

- La incidencia en España de problemas psicosociales ha ido en aumento en los últimos años.
- Los factores estresantes pueden tener diferente origen y duración, y su percepción como tales está condicionada por experiencias anteriores y la propia resiliencia del organismo, lo que convierte a la respuesta al estrés en un hecho variable en función del individuo.
- Los ejes implicados en la respuesta al agente estresor son el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal y el eje simpático-adrenomedular, aumentando la producción de adrenalina, noradrenalina y cortisol.
- La respuesta del organismo al estrés es una respuesta fisiológica encaminada a preservar la vida y puede constar de tres etapas, con una fase de alarma, una fase de resistencia y una fase de agotamiento. En condiciones normales, se tratará de una respuesta de corta duración donde el organismo encontrará un nuevo equilibrio y neutralizará la agresión y los efectos fisiológicos que causa. Sin embargo, la exposición repetida o prolongada a un agente estresante puede provocar el agotamiento de la respuesta adrenal y causar alteraciones en prácticamente todos los sistemas del organismo.
- El estrés puede tener un carácter bidireccional. Los agentes estresantes crean alteraciones en el organismo que pueden convertirse en sí mismas en agentes estresantes que perpetúan el ciclo.
- Ante una situación de estrés es necesario actuar desde diferentes áreas, trabajando sobre la causa y mejorando la resiliencia del individuo. Una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable pueden contribuir a mejorar la respuesta del organismo frente al estrés.
- El estrés conlleva un marcado aumento de las demandas metabólicas, que puede llegar a producir depleción de las reservas de algunos nutrientes. De especial relevancia son aquellos que intervienen como sustratos en la síntesis de neuropéptidos, neurotransmisores y hormonas de naturaleza peptídica; cofactores en las reacciones enzimáticas de producción de energía y los que son necesarios en los mecanismos de protección de las células.
- La Fitoterapia puede proveernos de herramientas que permitirán al organismo adaptarse al estrés, modular la respuesta del organismo y paliar la sintomatología.

Bibliografía

- Alonso, J. I. (2007). Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Corpus Editorial. Retrieved 2022 from . Obtenido de <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3430597>.
- Ames, B. N., & Liu, J. a. (2001). Delaying Aging with Mitochondrial Micronutrients and Antioxidants. *ScientificWorldJournal*, 1: 81–82.
- Andreatini, R. S. (2002). Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytotherapy research* : PTR, 16(7), 650–654.
- Arnold, S. V.-K. (2009). Psychosocial modulators of angina response to myocardial ischemia. *Circulation*, 120(2), 126–133. Obtenido de <https://doi.org/10.1161/CIRCULA>
- Berdyshev, V. V. (1995). Some specific effects of single doses of adaptogens. In *Valeology: Diagnosis, Means and Practice in Health Care*, Breckman II (ed.). Int. Collection of Scientific Papers, Issue 2, Vladivostok, Dalnauka, 105–117.
- Candelario, M. C.-R.-N. (2015). Direct evidence for GABAergic activity of Withania somnifera on mammalian ionotropic GABAA and GABA_B receptors. *Journal of ethnopharmacology*, 171, 264–272. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.058>
- Cangiano C, C. F.-F. (1992). Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(5): 863–867.
- Carabotti, M. S. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*, 28(2), 203–209.
- Carr, A. C. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
- Castillo, R., & Salazar-Lugo, R. (2018). El estrés oxidativo en la práctica de enfermería. *Revista Científica de Enfermería*.
- Cortés Romero C.E., E. N. (2018). Stress and cortisol: implications on food intake. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 37(3):1-15.
- Cortés Romero, C. E. (2018). Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimento. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 37(3), 1-15.
- Darbinyan, V. K. (2000). Rhodiola rosea in stress induced fatigue--a double blind cross-over study of a standardized extract shr-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine* : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 7(5), 365–71.
- de Baaij, J. H. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*. *Physiological Reviews*, 95(1), 1–46.
- de Camargo, B. (2010). Estrés, Síndrome General de Adaptación o Reacción General de Alarma. *Revista Médico Científica*, 17(2). Obtenido de <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/103>
- Derom ML, S. O. (2013). Magnesium and depression: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 16(5): 191-206.
- Digiesi, V. C. (1994). Coenzyme Q10 in essential hypertension. *Molecular aspects of medicine*, 15 Suppl, s257–s263. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/0098-2997>
- Dinan TG, C. J. (2017). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 46: 77-89.
- EMA. (2011). Assessment Report on Rhodiola rosea L., Rhizoma Et Radix. Committee on Herbal Medicinal Products Document Reference. EMA/HMPC/232100/2011, Amsterdam, The Netherlands.
- Enna, S. e. (1984). Role of Gamma-aminobutyric acid in Anxiety. *Psychopathology*, 17(suppl):15-24.
- Field, D. T. (2022). High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Human psychopharmacology*, 37(6):e2852.
- Finley JW, P. J. (1998). Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: clinical and psychological findings. *J Trace Elem Exp Med*, 11:11-27.
- Firk C, M. C. (2009). Mood and cortisol responses following tryptophan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression. *Clini Nutr*, 28 : 266 – 271. doi:10.1016/j.clnu.2009.03.002.
- Fukudo, S. (2007). Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*, 42 (Suppl 17), 48–51 . Obtenido de <https://doi.org/bucm.idm.oclc.org/10.1007/s00535-006-1942-7>
- Ghanim, H. S. (2010). An anti-inflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of Polygonum cuspidatum containing resveratrol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(9), E1–E8. Obtenido de <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0482>
- Gimenez Palomo, A., Dodd, S., & al, e. (2021). The Role of Mitochondria in Mood Disorders: From Physiology to Pathophysiology and to Treatment. *Front Psychiatry*, 6:12:546801.
- González-Guardia, L. Y.-S.-L.-M.-R.-C.-J.-M. (2015). Effects of the Mediterranean diet supplemented with coenzyme q10 on metabolomic profiles in elderly men and women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 70(1), 78–84. Obtenido de <https://doi.org/10.1093/gerona/glu098>
- Gutierrez-Mariscal, F. M.-d.-P.-C.-S.-M. (2020). Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 7870. Obtenido de <https://doi.org/10.3390/ijms21217870>
- Guyton, H. (2021). *Medical Physiology* (14 ed). Elsevier.
- Hadshiew Ina M, F. K. (2004). Burden of Hair Loss: Stress and the Underestimated Psychosocial Impact of Telogen Effluvium and Androgenetic Alopecia. *Journal of Investigative Dermatology*, 123(3):455-457.
- Hemmati, M. B. (2013). Survey of the effect of biotin on glycemic control and plasma lipid concentrations in type 1 diabetic patients in kermanshah in iran (2008-2009). *Oman medical journal*, 28(3), 195–198. Obtenido de <https://doi.org/10.5001/omj.2013.53>
- Hvas, A. M. (2004). Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, 73(6), 340–343. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000080386>
- Jain S, M. P. (2007). Effects of perceived stress and uplifts on inflammation and coagulability. *Psychophysiology*, 44:154-60. doi:10.1111/j.1469-8986.2006.00480.x.
- Janda K, W. K.-Z. (2020). Passiflora incarnata in Neuropsychiatric. *Nutrients*, 12(12), 3894.
- Jia, F. Y. (2008). Taurine is a potent activator of extrasynaptic gaba(a) receptors in the thalamus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(1), 106–115. Obtenido de <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3996-07.2008>
- Kasper S., D. A. (2017). Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with Rhodiola rosea extract in patients suffering from burnout symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13:889–898. doi:10.2147/NDT.S120113

- Kennedy DO, V. R. (2010). Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)*, 211(1):55-68.
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48, 191-214.
- Kikuchi Asako M, T. A. (2021). A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning. *Journal of dietary supplements*, 18(3): 316-333.
- Kim EJ, D. J. (2007). The effect of psychosocial stress on sleep: a review of polysomnographic evidence. *Behav Sleep Med*, 5(4):256-278. doi:10.1080/15402000701557383
- Kimura, K. O. (2007). L-theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biological Psychology*, 74(1), 39-45.
- Kiremidjian-Schumacher, L. R. (1994). Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biological trace element research*, 41(1-2).
- Konturek PC, B. T. (2011). Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*, 62(6): 591-9.
- Lampert R, J. D. (2000). Destabilizing Effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*, 101:158-64.
- Lekomtseva, Y. Z. (2017). *Rhodiola rosea* in Subjects with Prolonged or Chronic Fatigue Symptoms: Results of an Open-Label Clinical Trial. *Complementary medicine research*, 24(1), 46-52. Obtenido de <https://doi.org/10.1159/000457918>
- Liakakos, D. D. (1975). Inhibitory effect of ascorbic acid (vitamin c) on cortisol secretion following adrenal stimulation in children. *Clinica Chimica Acta*, 15;65(3):251-5.
- Mahoney, C. R. (2007). Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiol Behav*, 92(4):575-582.
- McEwen, B. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol*, 87:873-904.
- McEwen, B. S. (2005). Stressed or stressed out: What is the difference? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5): 315-318.
- McEwen, B. S. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual review of medicine*, 62, 431-445.
- Montgomery, S., Thal, L., & Amrein, R. (2003). Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*, 18(2):61-71.
- Nadal R, A. A. (2010). Mecanismos de susceptibilidad al estrés. Hipertensión y riesgo vascular. 27(3):117-124. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2009.05.008>
- Natsuho Ito, T. I. (2005). Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *Fasebb J*, 19(10):1332-4. doi:10.1096/fj.04-1968fje
- Ngo DH, V. T. (2019). An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*, 24(15):2678.
- Niki, E. (2016). Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress?. *A. Archives of biochemistry and biophysics*, 595, 19-24. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.017>
- Nobre, A. C. (2008). L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 17 Suppl 1, 167-168.
- O'Brien, C. M. (2007). Dietary tyrosine benefits cognitive and psychomotor performance during body cooling. *Physiol Behav*, 90(2-3):301-7.
- Okada, T., Sugishita, T., Murakami, T., Murai, H., Saikusa, T., Horino, T., . . . Takahashi, T. (2000). Effect of the defatted rice germ enriched with GABA for sleeplessness, depression, autonomic disorder by oral administration. *J. Jpn. Soc. Food Sci*, 47: 596-603.
- Panossian, A. &. (2010). Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity. *Pharmaceuticals*, 3(1), 188-224. Obtenido de <https://doi.org/10.3390/ph3010188>
- Peng, W. Q. (2013). Botany, phytochemistry, pharmacology, and potential application of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(3), 729-745. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.007>
- Pilnik, S. D. (2010). El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires*, 30(1): 7-12.
- Ramirez-Moreno JM, M. P. (2017). Association between self-perceived psychological stress and transitory ischaemic attack and minor stroke: A case-control study. *Neurologia*. doi:10.1016/j.nrl.2017.09.012
- Rayman, M. P. (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet (London, England)*, Lancet, 356(9225), 233-41.
- Romero E, Y. J.-C. (2020). Fisiología del Estrés y su Integración al Sistema Nervioso y Endocrino. *Revista Médico Científica*, 32:61-70. doi:10.37416/rmc.v32i1.535
- Rucker R, C. W. (2009). Potential physiological importance of pyrroloquinoline quinone. *Alternative Medicine review*, 14(3):268-77.
- Russell, A. L., & F, M. M. (2000). DL-phenylalanine markedly potentiates opiate analgesia - an example of nutrient/pharmaceutical up-regulation of the endogenous analgesia system. 55(4):283-8.
- Solve, J. P. (2019). Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus*, 11(12), e6466. Obtenido de <https://doi.org/10.7759/cureus>.
- Schmitz, M. &. (1998). Vergleichsstudie zur Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit exogenen Schlafstörungen (vorübergehenden Ein- und Durchschlafstörungen) unter Therapie mit einem Hopfen-Baldrian-Präparat und einem Benzodiazepin-Präparat. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946), 148(13):291-8.
- Segerstrom SC, M. G. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601-630. .
- Sharifi, N. T. (2018). The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Current pharmaceutical design*, 24(23), 2729-2742. Obtenido de <https://doi.org/10.2174/1381612824666180406104516>
- Shiojima, Y. T. (2022). Effect of dietary pyrroloquinoline quinone disodium salt on cognitive function in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Journal of the American Nutrition Association*, 41(8), 796-809. Obtenido de <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1962770>
- Speers, A. B. (2021). Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Stress and the Stress-Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. *Current neuropharmacology*, 19(9), 1468-1495. Obtenido de <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210712151556>
- Stough C, S. A. (2011). The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B-complex on work stress. *Hum Psychopharmacol*, 6(7):470-6.
- Taché Y, M. M. (2018). Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr Mol Pharmacol*, 11(1): 51-71.
- Takahashi T, I. K. (2004). Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans. *Neurosci*, 10;363(2):125-30. doi:10.1016/j.neulet.2004.03.062
- Takanaga H, O. S. (2001). GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21:1232-9.
- Tammadon, M. R.-N. (2021). The Effects of Valerian on Sleep Quality, Depression, and State Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial. *Oman Medical Journal*, 36(2), e255.
- Tarleton EK, L. B. (2017). Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS ONE*, 12(6): e0180067.
- Timmers, S. K. (2011). Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell metabolism*, 14(5), 612-622. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.002>
- Trauner, G. K. (2008). Modulation of GABAA receptors by valerian extracts is related to the content of valerianic acid. *Planta medica*, 74(1), 19-24. Obtenido de <https://doi.org/10.1055/s-2007-993761>
- Vaiva G, T. P. (2004). Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55(3):250-254.
- Walsh, N. E. (1986). Analgesic effectiveness of D-phenylalanine in chronic pain patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 67(7), 436-439.
- Wang, Y. L. (2013). Effects of vitamin C and vitamin D administration on mood and distress in acutely hospitalized patients. *The American journal of clinical nutrition*, 98(3), 705-711.
- Wilson, J. L. (2022). Adrenal Fatigue: The 21st Century Stress Syndrome. *Smart Publications*.
- Yoshimura, M., Toyoshi, T., Sano, A., Izumi, T., Fujii, T., Konishi, C., . . . Fukuda, N. (2010). Antihypertensive Effect of a γ -Aminobutyric Acid Rich Tomato Cultivar 'DG03-9' in Spontaneously Hypertensive Rats. *J. Agric. Food Chem*, 58, 1, 615-619.



pure
encapsulations[®]

pureencapsulations.es