

EL EJE CEREBRO-INTESTINO Y SU RELACIÓN CON EL ESTRÉS

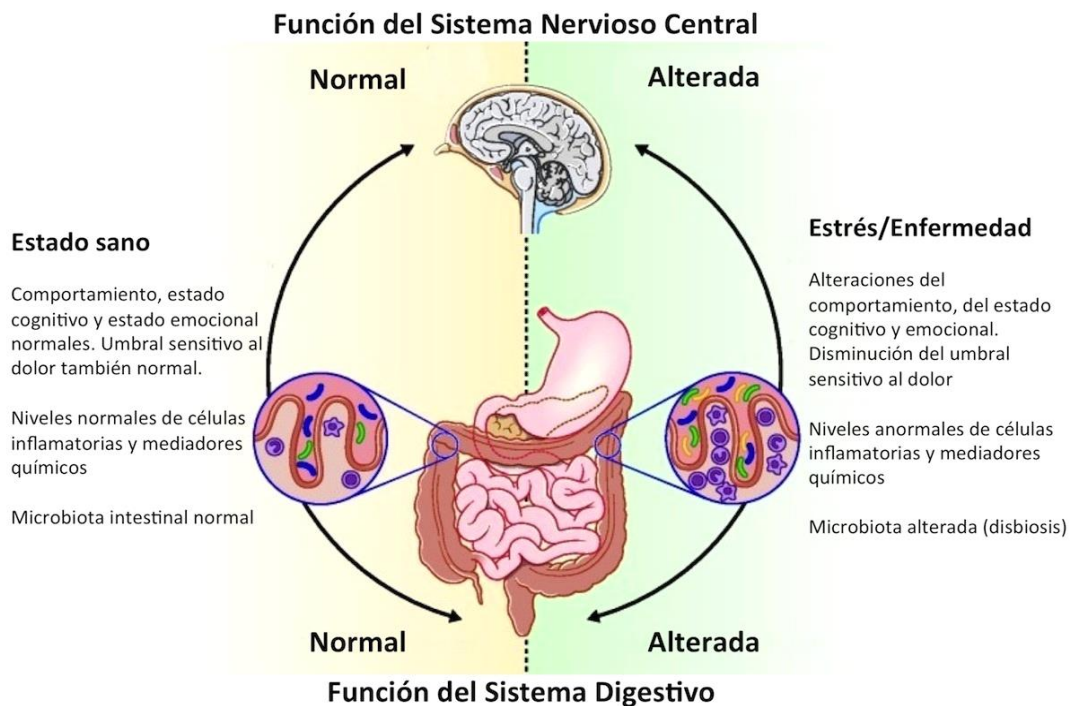
Mercè Tusell Quevedo
5º ECO BCN

INTRODUCCIÓN: EL EJE CEREBRO-INTESTINO

El término "eje intestino-cerebro" (1) se refiere a la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Hay cuatro rutas de comunicación:

- Nervio vago y neuronas espinales aferentes.
- Mediadores inmunes (citoquinas).
- Hormonas intestinales
- Moléculas de señalización derivadas de la microbiota intestinal

Este sistema biofeedback transmite las señales desde el intestino al cerebro, mientras que las neuronas del sistema nervioso autónomo y factores neuroendocrinos lo hacen del cerebro al intestino. Normalmente, 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.



EL INTESTINO “El pequeño cerebro”

El sistema digestivo (2) posee una red extensa de neuronas (100 millones), que van del esófago al ano, se describió como **el sistema nervioso entérico (SNE)**, sus neuronas se organizan en dos plexos:

- Plexo mientérico (Auerbach). Las motoneuronas inervan las capas circular y longitudinal del musculo liso y controlan la motilidad del tracto GI.
- Plexo submucoso (Meissner). Las motoneuronas inervan las células secretoras de la mucosa y controlan las secreciones de los órganos del tubo digestivo.

La estructura de las neuronas del SNE es totalmente idéntica a la estructura de las neuronas cerebrales y tienen la capacidad de liberar los mismos neurotransmisores, hormonas y moléculas químicas. Por tanto pueden funcionar independientemente pero están reguladas por el sistema nervioso autónomo a través de:

- División simpática: Nervios espláncnicos. Disminuyen la secreción y la motilidad del tubo digestivo.
- División parasimpática: Nervio Vago a través de la acetilcolina aumenta la secreción y motilidad del tracto GI.

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

La influencia aferente sensorial del intestino sobre el cerebro es 4 veces más grande que la influencia motora eferente y viceversa (3). Muchos estudios dejan ver claramente que enfermedades como la ansiedad, la enfermedad de Parkinson, la demencia y otros trastornos neurodegenerativos pueden tener su origen en el intestino en general y en el SNE en particular (4, 5). Los psiconeurotransmisores parecen llegar al cerebro mediante varias vías a través del intestino y de esta manera afectan la función del cerebro de tal modo que pueden producir varios trastornos (6,7). Curiosamente, el uso de probióticos y de glutamina mejora significativamente estos trastornos (8).

La parte sensorial del S.N.E. se compone de 2 tipos de neuronas: las neuronas de bajo umbral (low threshold (LTN)) y de alto umbral (high threshold neuron (HTN)). Las LTN son neuronas parasimpáticas que registran sobre todo pequeños cambios químicos y mecánicos que tienen que ver con las condiciones fisiológicas dentro del tracto gastrointestinal. Otras neuronas parasimpáticas son altamente sensibles a los cambios a nivel de la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos. Un tipo especial de neurona se especializa en la sensibilidad de la serotonina y regula el reflejo del vómito. Un buen ejemplo es el de las personas con náusea crónica y tendencia a vómitos por la quimioterapia. La irritación intestinal produce un aumento de la producción de la serotonina por las células entéricas; la gran cantidad de 5-HT estimula las neuronas del nervio vago de tal manera que una actividad central se produce dentro de las ‘neuronas del vómito’, lo que cambia de dirección la peristáltica intestinal.

HORMONAS DEL SISTEMA DIGESTIVO

El intestino con más de 20 hormonas formadas en células endocrinas de la mucosa intestinal es uno de los mayores órganos endocrinos del cuerpo humano. Las hormonas intestinales están involucradas en la coordinación de la digestión, el hambre, la saciedad y la regulación de la homeostasis metabólica. Las principales a parte de las ya conocidas insulina y glucagón son:

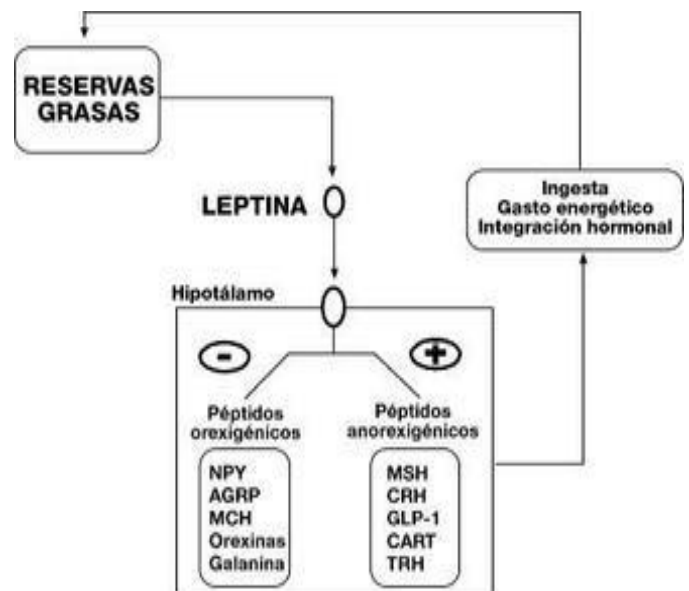
- **Grelina.** Regula del apetito (aumenta el deseo de la ingesta de alimentos), la homeostasis de la energía, el metabolismo de la glucosa, la secreción gástrica y el vaciado, y la secreción de insulina.
- **Leptina.** Es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos y en menos por la grasa marrón. Actúa como señal al cerebro, informando sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor saciante.
- **Gastrina:** Producida por el estómago e intestino delgado. Su función es estimular la secreción del ácido gástrico y estimula el crecimiento de la mucosa del estómago.
- **Péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)** . Secretado por las células L del intestino, aumenta la secreción de insulina por parte del páncreas de manera dependiente de la glucosa, inhibe la secreción de glucagón, inhibe el vaciamiento gástrico, suprime la ingesta de alimento por medio de la sensación de saciedad.
- **Oxintomodulina.** Estimula ácido gástrico, induce la saciedad, disminuye la ganancia de peso, y aumenta la energía consumida.
- **Obestatina.** Actúa en oposición a la acción de la grelina, disminuye el apetito.
- **Colestitoquinina (CCK).** Se produce en el intestino delgado. Estimula la vesícula biliar el flujo de la contracción y la bilis, aumenta la secreción de enzimas digestivas páncreas. Disminuye el apetito.
- **PÉPTIDO PYY** reduce la motilidad intestinal, retrasa el vaciamiento gástrico, inhibe de la contracción de la vesícula biliar. Ejerce efectos sobre la saciedad a través de acciones en el hipotálamo, reduce el apetito.
- **PÉPTIDO NPY:** actúa aumentando los efectos vasoconstrictores de las neuronas noradrenérgicas. El NPY ha sido asociado con varios procesos fisiológicos cerebrales, incluyendo la regulación del balance energético, la memoria, el aprendizaje y la epilepsia.
- **Péptido intestinal vasoactivo (VIP).**Relajación del músculo liso. Inhibe la secreción de enzimas gástricas y estimula la secreción de glucagón, insulina y somatostatina, la secreción biliar en el hígado y la secreción de bicarbonato

HORMONAS, ESTRÉS Y CONTROL DEL APETITO

Ante una amenaza, se desencadena automáticamente en el organismo una respuesta de "lucha o huida". La descarga de adrenalina lleva sangre al cerebro, al corazón y a los músculos, lejos del sistema digestivo, para preparar nuestro cuerpo a escapar o pelear. Se cree que experimentamos este tipo de reacción incluso si la amenaza o agente estresante es psicológico o emocional, en lugar de físico. Este estado de alerta debería hacernos incapaces de comer e incluso provocarnos náuseas (10). Sin embargo, se ha descubierto que a algunas personas el estrés las incita a comer más (10)

Los niveles altos de insulina (producidos por dietas altas en azúcares o niveles altos de cortisol), pueden conducir a resistencia a la insulina, en estos casos la glucosa es transformada en triglicéridos. También puede haber resistencia a la leptina, el cerebro no percata que los depósitos de ácidos grasos están llenos, lo que se relaciona con la obesidad. Los niveles altos de cortisol hacen que la grasa se almacene en la zona abdominal (9)

El Péptido NPY Forma parte del **sistema lipoestabilizador**, junto con la leptina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Los niveles altos de NPY en el fluido cerebroespinal se asocian con una elevada ingestión de comida y una disminución de la actividad física. La leptina, producida por los adipocitos en respuesta a los altos niveles de grasa, es detectada por el núcleo arqueado en el hipotálamo. La actividad incrementada en el núcleo arcuato actúa sobre el núcleo paraventricular para inhibir la producción de NPY en ese lugar, reduciendo así el apetito. La actividad del núcleo arqueado también estimula la liberación de CRH, que también disminuye el deseo de alimentarse e incrementa el gasto energético.



LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal humana, compuesta por una comunidad de unas 10^{14} bacterias, tienen diferentes funciones como la producción de enzimas digestivas, la producción de las vitaminas B y K, la producción de anticuerpos y la inhibición del crecimiento de las bacterias dañinas y de los hongos. Se considera cada vez más como otro órgano o sistema diferenciado, desempeña un gran papel en la inmunidad, digestión, metabolismo, inflamación y proliferación celular, y es capaz no solo de comunicarse con el epitelio intestinal, sino también con otros órganos y sistemas distantes como son el cerebro y el aparato locomotor.

EL SÍNDROME DEL INTESTINO PINCHADO

La capa de flora es tan espesa que los patógenos no son, en principio, capaces de penetrarla. Por supuesto, esto depende del grosor y de la composición de la flora intestinal. Muchos factores influyen, tanto de manera positiva como negativa en la flora intestinal. La alimentación, el estrés, el uso de antibióticos, el modo de nacimiento, el sexo, la edad y el uso de ciertas drogas pueden afectar a la flora intestinal haciéndola permeable a los agentes patógenos.

Las células del epitelio están unidas entre ellas por medio de las llamadas uniones estrechas u oclusivas (tight-junctions). Estas uniones estrechas determinan el grado de permeabilidad, que no es el mismo en todas las partes. El abrir y cerrar la capa epitelial se hace posible ya que justo debajo de las uniones estrechas se encuentra una capa de tejido contráctil. 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, etc... sin digerir al torrente sanguíneo, aumenta la permeabilidad intestinal y se producen procesos de inflamación y autoinmunidad.

NEUROTRANSMISORES DEL EJE CEREBRO-INTESTINO

Los neurotransmisores son las sustancias químicas que intervienen en la transmisión de la información entre las neuronas de nuestro cerebro, son los responsables de las diferentes funciones mentales: memoria, atención, estado de ánimo, etc. Muchas de ellas proceden de forma muy directa de los nutrientes que obtenemos de los alimentos. Estos nutrientes sufren una serie de transformaciones por parte de las células intestinales y la flora intestinal. De aquí se obtienen una serie de sustancias, lo que podemos denominar **neurometabolitos**, que alcanzan nuestro cerebro por vía nerviosa o sanguínea.

Cuando la flora intestinal se altera, también se altera la producción de estos neurometabolitos, lo que repercutirá en nuestra función mental. Hay numerosos estudios en ratas que confirman estas hipótesis. En experimentos de laboratorio se ha logrado provocar cambios en el comportamiento de las ratas administrándoles ciertos microorganismos.

- **Serotonina.** Es sintetizada por las neuronas serotoninérgicas del SNC y en un 90% en las células enterocromafines del tracto GI. Regula el estado de ánimo, apetito, deseo sexual, control de la temperatura corporal, la actividad motora, las funciones perceptivas y cognitivas, y en la densidad ósea. Su función es fundamentalmente inhibitoria. procede de una proteína que obtenemos de los alimentos, el triptófano. Uno de los signos de falta de serotonina son las heces tipo I en la escala de Bristol.

La acumulación de pruebas (11) apuntan que el microbioma intestinal tiene un papel importante en la regulación del funcionamiento del eje cerebro-intestino. Se está haciendo evidente que la influencia microbiana en el metabolismo del triptófano y el sistema serotoninérgico puede ser un nodo importante en dicha regulación. El sistema serotoninérgico puede ser

vulnerable a los diferentes patrones de colonización microbiana a lo largo de la vida.

- **Dopamina.** Se sabe poco sobre este neurotransmisor y su relación con el intestino pero se está estudiando su papel en la protección gastroduodenal y sobre el control de la ingesta de calorías (12,13). Es secretada cuando un alimento nos gusta.
- **GABA.** Es el principal inhibidor de la actividad neural. Regula el dolor e inflamación. Las alteraciones en la expresión central del receptor de GABA están implicados en la patogénesis de la ansiedad y la depresión. Los lactobacilos rhamnosus y bifidobacterium dentium, son capaces de transformar el glutamato, un aminoácido que forma parte de las proteínas que ingerimos con la comida en GABA, se están estudiando (14) estas bacterias intestinales en la respuesta vagal en ratones, estos resultados ponen de relieve el importante papel de las bacterias en la comunicación bidireccional del eje intestino - cerebro y sugieren que ciertos microorganismos pueden llegar a ser complementos terapéuticos útiles en los trastornos relacionados con el estrés como la ansiedad y la depresión.

EL ESTRÉS

El estrés crónico (producido por grandes tragedias o sobrecargas mantenidas en el tiempo, incluidas las de origen físico), supone la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La principal respuesta del cerebro frente al estrés es el aumento en la producción del factor liberador de corticotropina (CRF). El CRF viaja desde el hipotálamo hasta la glándula pituitaria en donde induce la liberación de otra hormona, la corticotropina (ACTH). Esta hormona viaja a través del torrente circulatorio hasta las glándulas adrenales para liberar cortisol (y adrenalina), que es un supresor potente del sistema inmune y de la inflamación.

EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL ESTRÉS EN EL SISTEMA DIGESTIVO

El estrés (15) es una amenaza aguda a la homeostasis del organismo, ya sea real, física o solo percibida psicológicamente como tal, de origen interno o externo que produce reacciones adaptativas para mantener la alostasis y asegurar la supervivencia. El estrés crónico tiene efectos en diferentes sistemas produciendo hipertensión, problemas cardiovasculares, trastornos de fertilidad, modifica la percepción del dolor...etc.

Un elevado nivel de citoquinas inducidas por el estrés incrementa la cantidad de interleucinas y el factor de necrosis tumoral produciendo una inflamación de bajo grado. También se eleva el neuropéptido Y, que genera vasoconstricción y disminuye la función inmunológica. Todos estos mediadores se han encontrado elevados en pacientes con depresión y estados de estrés crónico.

El sistema nervioso autónomo regula la producción de mucina por las células caliciformes del intestino grueso, la absorción de agua por las células epiteliales intestinales, la permeabilidad de la mucosa, la desgranulación de mastocitos y la liberación de neuropéptidos. Las vías simpáticas noradrenérgicas tienen una función inmunomoduladora ya que inervan la vasculatura y parénquima de los órganos linfoides.

La activación del sistema simpático causa secreción de IL-6 eso desencadena actividad del eje HPA, este eje pone glucocorticoides a la circulación con consecuencias positivas para el organismo como prepararlo ante el estrés y aumentar el poder antiinflamatorio, también puede suprimir la actividad inmunológica y sexual. Este eje se puede desregular por factores exteroceptivos o interoceptivos como es el caso del estrés postraumático, sde. Fatiga crónica, fibromialgia y Síndrome del Colon Irritable (SII). Induce la liberación de catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) que son importantes porque activan la amígdala (detonador de la respuesta emocional al miedo), también al hipocampo (almacena las experiencias emocionales en la memoria de largo plazo) y suprimen actividades relacionadas con la memoria a corto plazo, la concentración y el pensamiento racional.

El estrés produce una disminución en el vaciamiento gástrico y aumento de la motilidad colónica distal, con la consecuente aceleración del tránsito entérico: genera cambios en el tono vagal y regulación del tránsito intestinal. En pacientes con SII con variante diarreica hay un aumento de la liberación de noradrenalina y disfunción del eje HPA.

El colon responde con mayor intensidad al estrés, debido a la activación del núcleo paraventricular del hipotálamo.

RELACIÓN DEL ESTRÉS CON EL INTESTINO

El estrés (16), que se define como una grave amenaza a la homeostasis, muestra sus efectos tanto a corto y como a largo plazo sobre las funciones del tracto gastrointestinal. La exposición al estrés conduce a una amplia gama de trastornos gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y el SII, enfermedades funcionales gastrointestinales, enfermedades relacionadas con una respuesta adversa a un antígeno, la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los principales efectos que tiene el estrés sobre la fisiología del intestino incluye:

1. Alteraciones en la motilidad gastrointestinal.
2. Aumento en la percepción visceral.
3. Cambios en la secreción gastrointestinal
4. Efectos negativos en la capacidad regenerativa de la mucosa gastrointestinal y el flujo sanguíneo de la mucosa.
5. Efectos negativos sobre la microflora intestinal.
6. Los efectos negativos sobre la microbiota intestinal.

Los **mastocitos** son importantes efectores del eje cerebro-intestino, traducen las señales de estrés en la liberación de una amplia variedad de neurotransmisores y citoquinas proinflamatorias, que podrían afectar profundamente la psicología gastrointestinal. La ansiedad, tristeza, depresión de una manera prolongada altera la energía de todo el cuerpo y su impacto se hace sentir a nivel de todas las funciones del sistema digestivo.

Los trastornos funcionales digestivos y el SII (17), en particular, constituyen una de las causas más habituales de consulta médica y el diagnóstico más frecuente realizado por el especialista de aparato digestivo. A pesar de su elevada prevalencia, la etiología y fisiopatología de los procesos funcionales digestivos no están bien establecidas, y tampoco hay métodos diagnósticos específicos ni opciones terapéuticas claramente eficaces. Por todo ello, estos pacientes experimentan a menudo un deterioro importante de su calidad de vida que condiciona un gasto sanitario creciente. Evidencias recientes indican que la presencia de microinflamación en la mucosa intestinal con hiperplasia mastocitaria podría contribuir al desarrollo y perpetuación de los patrones de hipersensibilidad que caracterizan al síndrome del intestino irritable.

SISTEMA NERVIOSO Y SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Bockus (15) en 1928 fue el primero en relacionar SII con un desequilibrio en el S.N.A. Heitkemper en 2001 estudio el balance del S.N.A en mujeres con SII encontró un tono parasimpático bajo y un balance autonómico elevado en la variedad de SII con estreñimiento. En el tipo diarreico se demostró un tono parasimpático elevado y un balance disminuido. Aggarwal en 1994 encontró alteraciones en el sistema simpático especialmente en la variedad diarreica y del parasimpático en la variedad de estreñimiento, así evidenció que las mujeres con SII tipo estreñimiento tenían un tono vagal disminuido, y que se incrementaba el tono parasimpático en la fase folicular del ciclo menstrual.

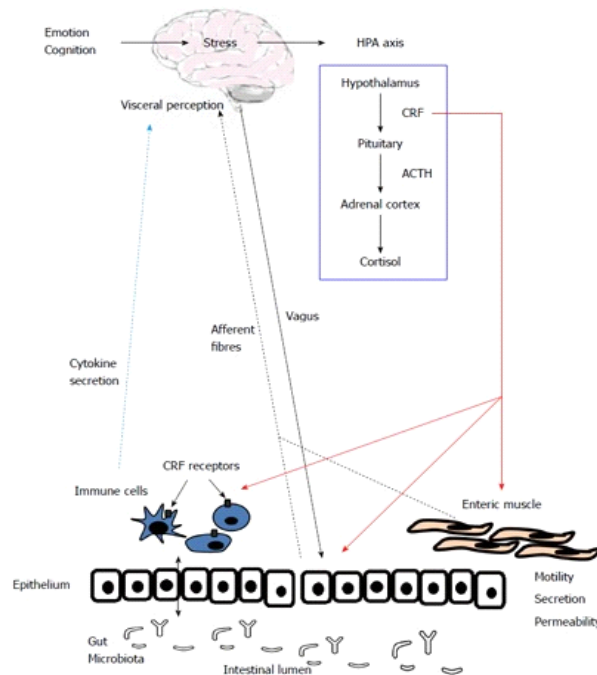
Estos mecanismo de regulación dependen del tipo de estresor, cuando son de carácter físico las respuestas autonómicas son mediadas a nivel subcortical a través del tallo cerebral, con información que va del órgano al hipotálamo que integra y coordina. En cambio, los estresores psicológicos involucran circuitos y estructuras cerebrales más altas que incluyen la corteza prefrontal.

Algunos autores consideran que las alteraciones de las variables autonómicas en el SII, son secundarias con psicomorbilidad asociada, pues la ansiedad ha sido vinculada a una actividad excesiva del sistema simpático y a una disminución en la actividad vagal.

Fitzgerald evaluó los mediadores químicos en la líquido cerebroespinal de 13 pacientes con SII y lo comparó con 12 pacientes normales y observó niveles superiores de CRF, norepinefrina y substancia P en el LCR. Kilens también documentó valores superiores de cortisol salivar.

La desordenada señalización entre el cerebro y el intestino (17), generalmente se acepta como la base del SII. Sin embargo, debido a la falta de biomarcadores que definan la enfermedad, la compleja y multifactorial etiología sigue siendo difícil de comprender. Existe un alto grado de correlación entre el SII y los trastornos del estado de ánimo. Por otra parte, los estudios han observado alteraciones en la producción autónoma y la señalización neuro-endocrina en pacientes con SII. La acumulación de pruebas indica que una mala respuesta de estrés, liberada por el CRF, contribuye a la iniciación, la persistencia y la gravedad de los síntomas de "burnout". Otros factores de riesgo para el desarrollo de SII incluyen un trauma infantil, factores dietéticos y una infección gastrointestinal previa. Se ha atribuido

importancia a los factores inmunes en la fisiopatología del SII con evidencia de alteración de las citoquinas y el aumento de los niveles de células inmunitarias de las mucosas. También se ha demostrado que estos factores tienen efectos directos sobre la señalización neural.



LA ERA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Francisco Guarner publicó este septiembre en la revista Nature los resultados de su proyecto MetaHIT, donde se estudió el papel del microbioma humano, que ha sido el gran olvidado durante años. Actualmente se tienen nuevas herramientas para hacer posible los análisis de la microbiota intestinal.

Describe 3 tipos diferentes de flora intestinal según él, como si se tratara de grupos de sangre, bacteroides (Enterotipo 1), Prevotella (Enterotipo 2) y Ruminococcus (Enterotipo 3). Los bacteroides, faecalibacterium y los bifidobacterium son el género más abundante en los humanos, pero esto es muy variable según individuo.

El descubrimiento podría modificar el abordaje de patologías como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diabetes o la obesidad. Los científicos también investigan cómo la ausencia o el exceso de algunas bacterias están implicados en estas enfermedades y buscan nuevas estrategias para restablecer un ecosistema intestinal sano reintroduciendo las bacterias necesarias.

Los diferentes estudios relacionados con la dieta en EEUU dicen que ésta afecta las proporciones de Prevotella respecto a las de bacteroides. Hay más riqueza microbiana en dietas con abundantes frutas y vegetales.

Una microbiota deficiente está relacionada con obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, inflamación de bajo grado y SII, arterioesclerosis. También comenta que la microbiota está relacionada con la regulación de diferentes mecanismos de acción como ejes de inmunidad y estrés.

CONCLUSIONES

Con este trabajo pretendo conocer mejor el eje cerebro-intestinal, la neurología intestinal y la relación de diferentes enfermedades con el estrés. Unas relaciones complejas y aún muy poco estudiadas, lo que abre muchos interrogantes sobre el futuro del tratamiento de diferentes enfermedades tanto gastrointestinales, como metabólicas y trastornos mentales. Aún no hay tratamientos médicos bien definidos para el tratamiento de éstas enfermedades pero cada vez se está estudiando más las relaciones del eje cerebro-intestino, para que en un futuro próximo tener más opciones terapéuticas.

El estrés crónico, ya sea físico o psíquico fruto de la ansiedad y la depresión, podría tener efectos perjudiciales en el cuerpo y cerebro. La exposición a las hormonas del estrés, está relacionada con diferentes enfermedades, por tanto un nivel alto de éstas, afecta al intestino, aumentando la permeabilidad intestinal, produciendo cambios en la motilidad intestinal, generando hiperactivación del sistema inmune y alteraciones la conducta alimentaria. El control del estrés, con técnicas de relajación, yoga, técnicas osteopáticas, fitoterapia, etc. nos puede ayudar al tratamiento de pacientes con altos niveles de estrés.

El microbioma y la permeabilidad intestinal son claves para modular la respuesta inflamatoria, en la síntesis de neurotransmisores, en la motilidad intestinal y en el control del peso. Se han estudiado varias cepas bacterianas para poder tratar diferentes desórdenes digestivos con probióticos y otros suplementos. El conocimiento de la estructura y funciones del microbioma, saber qué tipo de cepa es la afectada, es necesario para entender la fisiología y optimizar estrategias para combatir la enfermedad.

Una dieta con baja carga glucémica, para no elevar la insulina, ingerir los suficientes aminoácidos y ácidos grasos de calidad, con vegetales y frutas para una correcta flora intestinal, si es necesario suplementar con probióticos, vitaminas, fitoterapia o precursores de los neurotransmisores, junto con hacer ejercicio y/o técnicas de relajación es lo que podemos recomendar a nuestros pacientes para que cuiden su eje cerebro-intestinal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Holzer P. et al (2012). Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 46: 261-274.
2. Tortora, G.J. Derrickson, B. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
3. Priumboom L. (2010). Libro Psiconeuroinmunología. Material complementario.
4. Ben-Horin, S. and Y. Chowers (2008). "Neuroimmunology of the gut: physiology, pathology, and pharmacology." *Curr Opin Pharmacol* 8(4):490-5.
5. Aszalos, Z. (2008). "[Neurological and psychiatric aspects of some gastrointestinal diseases]."
6. Goehler, L.E., Lyte, M., and Gaykema, R.P. (2007). Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 21
7. Porcelli, P. and O. Todarello (2007). "Psychological factors affecting functional gastrointestinal disorders." *Adv Psychosom Med* 28: 34-56.
8. Rao, A. V., A. C. Bested, et al. (2009). "A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome." *Gut Pathog* 1(1): 6.
9. Mercedes González H., Karen Ambrosio M y Sergio Sánchez. "Regulación Neuroendocrina del Hambre, la Saciedad y Mantenimiento del Balance energético".
10. Greeno CG & Wing RR (1994) Stress-induced eating. *Psychological Bulletin* 115: 444-464
11. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. *Behav Brain Res.* 2014 Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis Jul 29. pii: S0166-4328(14)00476-8. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
12. Aurajo et al. 2012 The gut-brain dopamine axis: a regulatory system for caloric intake. *Jun 6;106(3):394-9.* doi: 10.1016/j.physbeh.2012.02.026. Epub Mar 3. *Physiol Beha.*
13. Flemstrom G. (1992) Dopamine: a stress modulator in the brain and gut. 1992 Nov;23(6):1023-6 *Gen Pharmacol.*
14. Bravo JA et al. (2011) Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
15. Síndrome del Intestino Irritable y otros Transtornos Relacionados (2007) Enriquez Blanco, Shneider, Rodríguez. Ed. Panamericana
16. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. 2011 Dec;62(6):591-9. Konturek PC¹, Brzozowski T, Konturek SJ.
17. Ramos L. (2007) Eje estrés-mastocito y regulación de la inflamación en la mucosa intestinal: desde la salud intestinal hasta el intestino irritable. *Med Clin (Barc).*
18. Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. (2014) Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome.