



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO**

## **EL ESTRÉS Y EL SISTEMA DIGESTIVO**



**ANA GANFORNINA ANDRADES**



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO**



**EL ESTRÉS Y EL SISTEMA DIGESTIVO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA**

**GRADO EN FARMACIA**

**Alumna: Ana Ganfornina Andrades**

**Tutora: María José Peral Rubio**

**Sevilla, 6 de Julio de 2017**

**Aula 1.1. Facultad de Farmacia**

*A mis padres, por su confianza y apoyo incondicional.*

*A José Antonio, por su cariño y paciencia.*

*A D<sup>a</sup> María José Peral Rubio, por su dedicación y profesionalidad.*

## RESUMEN

El estrés afecta al aparato digestivo influyendo en nuestra salud y bienestar. Esto se debe a las comunicaciones bidireccionales existentes entre el cerebro y el tracto gastrointestinal. Esta interacción se produce a través de vías neuroendocrinas como sistema nervioso autónomo y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Así, el estrés altera funciones gastrointestinales como la permeabilidad, la motilidad, la sensibilidad visceral, el flujo sanguíneo, las secreciones y, también, la microbiota. Además, la microbiota interacciona localmente con las células intestinales, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central. Todas estas conexiones se conocen con el nombre de eje cerebro-intestino-microbiota. Los mecanismos que alteran las funciones gastrointestinales son: la hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina y de cortisol, la sobreactivación del sistema nervioso simpático, la disfunción de la barrera gastrointestinal, la estimulación de las células dendríticas y la alteración de las células enterocromafines y los mastocitos. El conocimiento de estos mecanismos nos ha permitido entender las causas de las lesiones gastrointestinales debidas al estrés. El síndrome del intestino irritable es el trastorno gastrointestinal funcional más común asociado al estrés, pero también destacan otros como el reflujo gastroesofágico, las úlceras pépticas y la enfermedad inflamatoria intestinal. El moco, la serotonina y la melatonina, que se producen en respuesta al estrés, son algunos de los mecanismos endógenos de defensa que presenta el organismo frente a estas lesiones gastrointestinales. Del mismo modo, para prevenir y mejorar dichas lesiones, en base al conocimiento de los mecanismos responsables, se han descrito varios tratamientos como fármacos que regulan la disponibilidad de serotonina, fármacos estabilizadores de los mastocitos, fármacos antagonistas de la hormona liberadora de corticotropina, la melatonina exógena, los probióticos y los prebióticos.

**Palabras clave:** estrés, eje cerebro-intestino, microbiota, síndrome del intestino irritable, hormona liberadora de corticotropina

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ACTH: Hormona adrenocorticotropa
- AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo
- BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
- CAT: Catalasa
- CD: Células Dendríticas
- CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
- CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina
- EC: Células Enterocromafines
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- GABA: Ácido Gamma Aminobutírico
- GSH-PX: Glutación Peroxidasa
- HPA: eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal
- IgAs: Inmunoglobulina A Secretora
- NO-NOS: Óxido Nítrico-Óxido Nítrico Sintasa
- PGE2-COX: Prostaglandina E2- Ciclooxygenasa
- SAM: Sistema Simpático-Adrenomedular
- SERT: Transportador Específico de la Recaptación de Serotonina
- SII: Síndrome del Intestino Irritable
- SNA: Sistema Nervioso Autónomo
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNE: Sistema Nervioso Entérico
- SOD: Superóxido Dismutasa
- TPH: Triptófano Hidroxilasa
- 5-HT: 5-Hidroxitriptamina o Serotonina

## ÍNDICE

	<u>Páginas</u>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>4</b>
<b>1.-INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.- Concepto de estrés.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.- La hormona liberadora de corticotropina y el intestino .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.- El tracto gastrointestinal .....</b>	<b>8</b>
1.3.1.- Morfología de la pared gastrointestinal .....	8
1.3.2.- La barrera gastrointestinal.....	11
1.3.3.- Regulación nerviosa.....	12
<b>1.4.- El eje cerebro-intestino .....</b>	<b>13</b>
<b>2.- OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3.- METODOLOGÍA.....</b>	<b>14</b>
<b>4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1.- El efecto del estrés en las funciones gastrointestinales y el síndrome del intestino irritable.....</b>	<b>15</b>
4.1.1.- Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal .....	16
4.1.2.- Sistema Nervioso Autónomo .....	16
4.1.3.- Secreciones y permeabilidad gastrointestinal.....	17
4.1.4.- Sistema inmune intestinal .....	19
4.1.5.- Motilidad y sensibilidad visceral.....	22
4.1.6.- Microbiota intestinal .....	23
<b>4.2.- Consecuencias clínicas: enfermedades gastrointestinales .....</b>	<b>27</b>
<b>4.3.- Mecanismos endógenos de defensa.....</b>	<b>28</b>
<b>4.4.- Tratamientos .....</b>	<b>31</b>
<b>5.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>6.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>35</b>

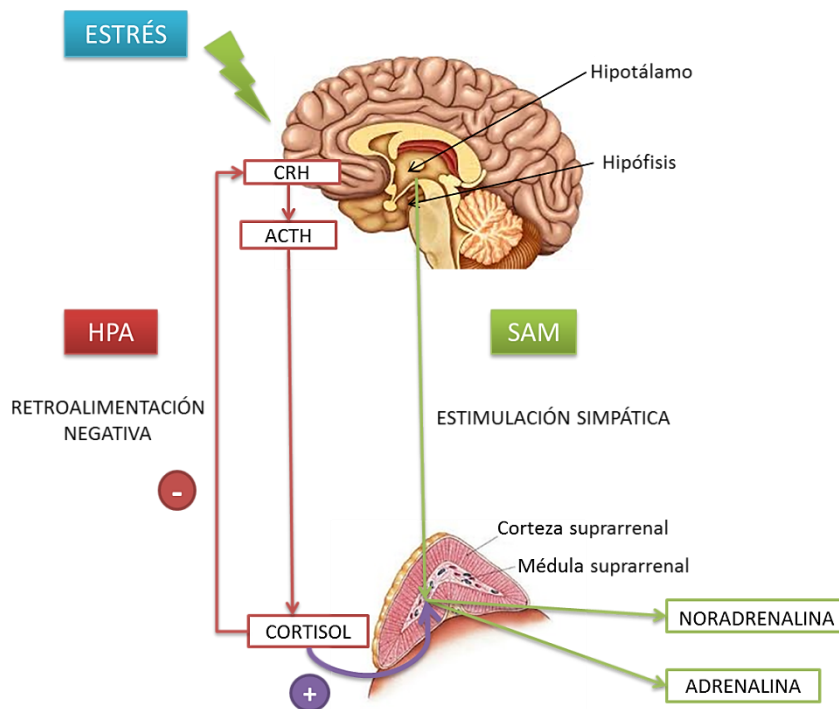
## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.1.- CONCEPTO DE ESTRÉS

El primer científico en introducir el término *homeostasis* fue Walter Cannon, en 1929. La homeostasis es el equilibrio del medio interno o líquido extracelular. A veces, la constancia del medio interno puede verse alterada por ciertos estímulos como una lesión tisular, una hemorragia, una infección, la exposición al frío, al calor, la sensación de miedo, ira, ansiedad o, incluso, la combinación de varios de ellos. El estrés es la respuesta fisiológica coordinada del organismo frente dichos estímulos que amenazan la homeostasis (López-Calderón, 2010).

En respuesta al estrés, se producen modificaciones en los sistemas neuroendocrino, autónomo, cardiovascular e inmunitario, que permiten al individuo adaptarse. El exceso de estrés altera esta respuesta adaptativa y puede ocasionar el desarrollo de nuevas enfermedades o exacerbar las ya existentes (López-Calderón, 2010).

La percepción de esta amenaza por el individuo activa los principales sistemas efectores de defensa: el sistema simpático-adrenomedular (SAM) y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA) (Figura 1). La respuesta inmediata al estrés está mediada por el SAM, mientras que si el estímulo persiste se pone el marcha el eje HPA (López-Calderón, 2010).



**Figura 1.** Sistemas implicados en la respuesta al estrés: eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal y sistema simpático-adrenomedular (modificada de López-Calderón, 2010).

Durante el estrés agudo, el hipotálamo integra la información procedente de las vías sensoriales y viscerales activando la rama simpática del sistema nervioso autónomo e inhibiendo la parasimpática. La estimulación simpática provoca la liberación de adrenalina y noradrenalina por la médula adrenal. Estas catecolaminas aumentan la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca, el flujo sanguíneo en el músculo esquelético y otros tejidos periféricos, la capacidad respiratoria y la glucemia. Estos cambios aseguran la perfusión sanguínea a órganos vitales, a los que se les provee de oxígeno y glucosa (López-Calderón, 2010).

Durante el estrés crónico, se mantiene la respuesta del SAM, pero los tejidos son menos sensibles a la acción de las catecolaminas. Este mecanismo implica la atenuación de la respuesta cardiovascular, aunque los niveles de catecolaminas en el plasma sigan aumentados. La respuesta al estrés a largo plazo implica al eje HPA. La activación de este eje supone la liberación de cortisol, un glucocorticoide, por la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen al mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre. Ya en el año 1936, Hans Selye atribuyó a los glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal un papel fundamental en el estrés (López-Calderón, 2010).

El eje HPA coordina las respuestas de adaptación y forma parte del sistema límbico, una zona del cerebro predominantemente involucrada en las respuestas emocionales. El estrés estimula la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo. Esta hormona actúa sobre la hipófisis o glándula pituitaria provocando la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la secreción de cortisol (Carabotti y et al., 2015). El cortisol actúa en el hipotálamo, en la hipófisis, en el hipocampo y en la corteza prefrontal inhibiendo al eje HPA mediante retroalimentación negativa. De este modo, se reestablecen los niveles basales de cortisol y se mantiene la homeostasis del organismo (Cranston, 2014). Además, el cortisol actúa sobre la médula adrenal estimulando la liberación de adrenalina de manera que ambos sistemas, SAM y HPA, ejercen un efecto sinérgico sobre la secreción de catecolaminas (Boron y Boulpaep, 2017) (Figura 1).

## **1.2.- LA HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA Y EL INTESTINO:**

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es el principal mediador de la respuesta al estrés. Se trata de un péptido de 41 aminoácidos que integra las respuestas neuroendocrinas,



autónomas, metabólicas y conductuales mediante la activación de dos receptores específicos: CRH-R1 y CRH-R2 (Dedic et al., 2017).

Los receptores CRH-R1 y CRH-R2 se localizan principalmente en el cerebro. La CRH liberada por el hipotálamo activa a estos receptores lo que genera una respuesta en el tracto gastrointestinal vía sistema nervioso autónomo. Concretamente, la activación del receptor CRH-R2 inhibe la función gástrica mientras que la activación del receptor CRH-R1 estimula la función del colon y aumenta la hipersensibilidad visceral (Taché et al., 2017).

Igualmente, los receptores CRH-R1 y CRH-R2 también se expresan en la pared del tracto gastrointestinal. La activación del receptor CRH-R1 en el colon estimula el sistema nervioso entérico y la función secreto-motora, altera la permeabilidad de la mucosa a través de la activación de los mastocitos e induce hiperalgesia visceral en animales de experimentación y en humanos. Sin embargo, se ha visto que estos efectos son contrarrestados por la activación del receptor CRH-R2 en el tracto gastrointestinal (Taché et al., 2017).

### **1.3.- EL TRACTO GASTROINTESTINAL**

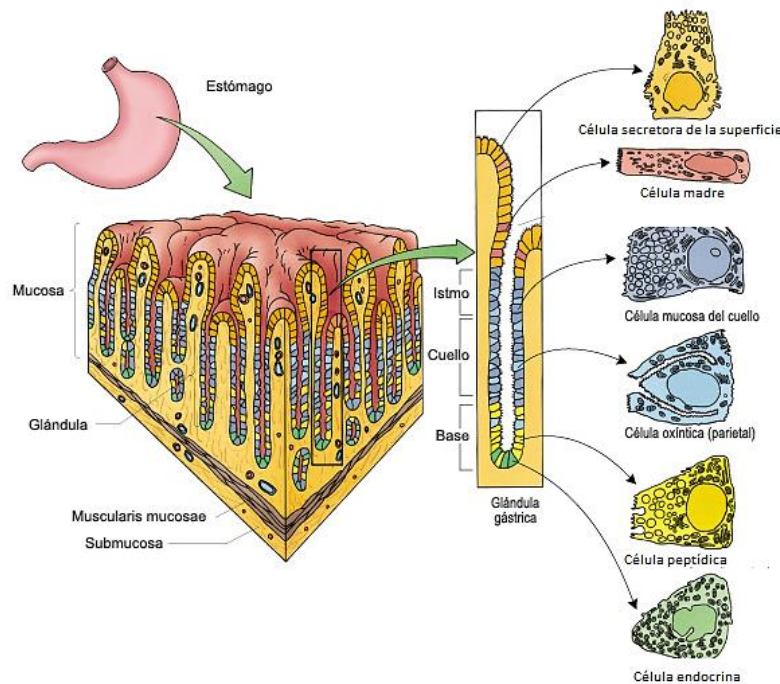
El tracto gastrointestinal desempeña dos funciones básicas y fundamentales. Una de ellas es la digestiva, que incluye la digestión y absorción de nutrientes así como el transporte y la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal, pero además actúa como barrera de defensa para impedir el paso de sustancias nocivas, como microorganismos patógenos, antígenos de la dieta y moléculas pro-inflamatorias desde la luz intestinal hacia la circulación sanguínea. Todo esto es posible gracias a la estructura y la composición que presenta la pared gastrointestinal (Silverthorn, 2014).

#### **1.3.1.- Morfología de la pared gastrointestinal**

La pared gastrointestinal está formada por cuatro capas concéntricas: la mucosa, la submucosa, la muscular y la serosa (Junqueira y Carneiro, 2015). La estructura básica de dicha pared es similar en el estómago y en el intestino, aunque existen diversas variaciones (Silverthorn, 2014).

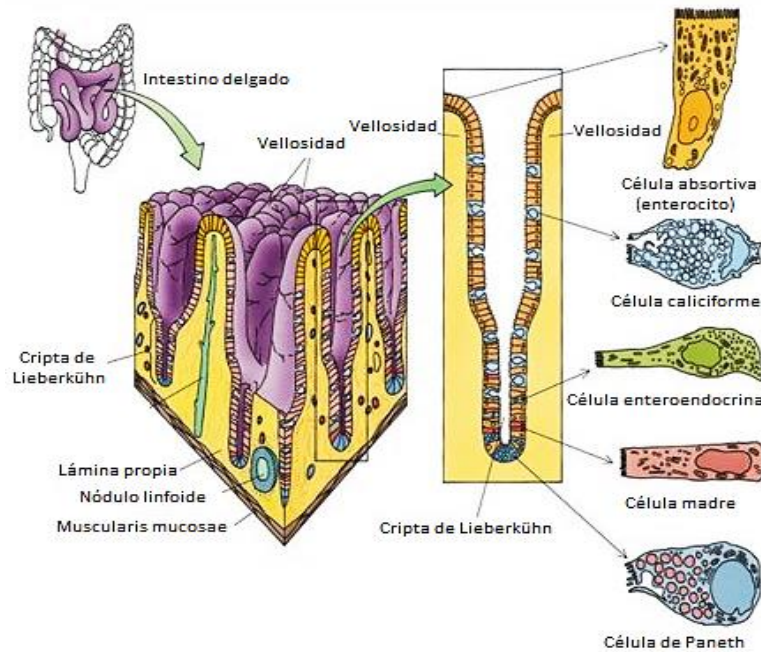
La capa mucosa es la más externa y se encuentra en contacto directo con la luz intestinal. Se divide a su vez en tres subcapas: una capa simple de células epiteliales, una lámina propia subepitelial y una capa muscular delgada o *muscularis mucosae* (Silverthorn, 2014).

El epitelio gastrointestinal se renueva continuamente gracias a las células madre que dan lugar a los distintos tipos de células maduras. En el estómago, se observan las glándulas tubulares formadas por varios tipos de células epiteliales: *células mucosas*, que secretan moco; *células peptídicas o principales*, que secretan pepsinógeno; *células parietales u oxínticas*, que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco; y *células endocrinas*, como las células tipo enterocromafines que secretan histamina (Figura 2) (Silverthorn, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Hall, 2016).



**Figura 2.** Esquema de las capas del estómago y composición celular de la glándula gástrica (modificada de Gartner y Hiatt, 2015).

Las células epiteliales del intestino delgado se pueden localizar en la parte más profunda de las criptas de Lieberkühn, como las *células de Paneth*, productoras de lisozima y péptidos antimicrobianos, o a lo largo de la vellosidad, como las *células absortivas* o *enterocitos*, las *células caliciformes*, que secretan moco, y las *células enteroendocrinas* que liberan hormonas (Figura 3). Como hormonas destacan la serotonina, que aumenta la motilidad intestinal y la secretina, que estimula la secreción de bicarbonato por el páncreas con el fin de neutralizar el ácido en el intestino delgado. Además, el intestino delgado presenta un tipo celular especializado, las células M. Son células epiteliales especializadas que recubren las placas de Peyer (grandes agrupaciones de folículos linfáticos), localizadas en el íleon. Estas células captan antígenos mediante endocitosis y los transportan a los macrófagos y linfocitos adyacentes iniciando una respuesta inmunológica (Junqueira y Carneiro, 2015; Hall, 2016).



**Figura 3.** Esquema de la mucosa, las vellosidades, las criptas de Lieberkühn y las células que componen el intestino delgado (modificada de Gartner y Hiatt, 2015).

La mucosa del intestino grueso tiene muchas criptas de Lieberkühn, pero carece de vellosidades. Contienen principalmente células mucosas (caliciformes) secretoras de moco y células absortivas denominadas colonocitos (Hall, 2016).

La lámina propia está formada por tejido conjuntivo laxo que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, fibras nerviosas y células inmunitarias como células dendríticas, linfocitos, macrófagos y mastocitos. La capa muscular se compone de músculo liso y separa la mucosa de la submucosa (Silverthorn, 2014).

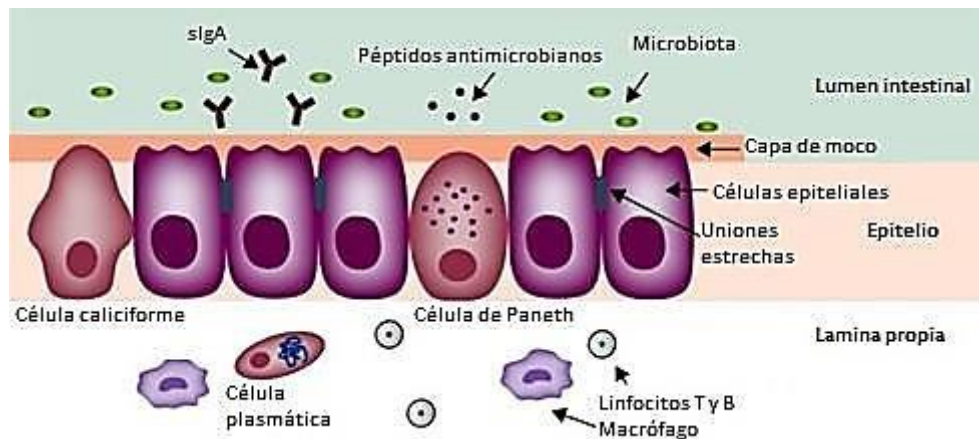
La submucosa es la capa adyacente a la mucosa. Está formada por tejido conjuntivo denso que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de mayor calibre así como el plexo nervioso submucoso o de Meissner, que forma parte del sistema nervioso entérico (SNE) y cuya función principal es regular la secreción de las glándulas digestivas y el flujo sanguíneo local (Silverthorn, 2014).

La capa muscular se divide en dos subcapas, una interna de músculo liso circular y otra externa de músculo liso longitudinal. Entre estas dos subcapas se encuentra otro componente del SNE, el plexo nervioso mientérico o de Auerbach, que regula los movimientos peristálticos que desplazan el contenido de la luz a lo largo del tubo digestivo. El estómago presenta una tercera capa muscular de músculo oblicuo localizada entre la submucosa y la capa interna de músculo liso circular (Silverthorn, 2014).

La capa serosa es la más externa. Se trata de una membrana de tejido conectivo muy laxo que envuelve todo el tracto digestivo (Silverthorn, 2014).

### 1.3.2.- La barrera gastrointestinal

La barrera gastrointestinal es una unidad funcional que se organiza en varias capas. Su función es prevenir la entrada de microorganismos patógenos y sustancias tóxicas y regular la absorción de nutrientes, electrolitos y agua desde el lumen hasta la circulación sanguínea. Desde la capa más externa a la más interna, la barrera intestinal está formada por microbiota, moco, células epiteliales y células inmunes (Figura 4) (Viggiano et al., 2015).



**Figura 4.** Esquema que muestra los componentes de la barrera del intestino delgado (modificada de Cox et al., 2015)

El moco es la primera barrera física que las bacterias encuentran en el tracto digestivo separando el contenido luminal de las capas más internas. Contiene inmunoglobulina A secretora (IgAS) y péptidos antimicrobianos de manera que protege al epitelio de los microorganismos y antígenos patógenos, pero también actúa como agente lubricante. Esta capa mucosa está formada por dos subcapas: una interna, fuertemente adherida a las células epiteliales que no permite que las bacterias penetren, y otra externa, que es más gruesa, está menos adherida y constituye el hábitat de la microbiota intestinal. La mucina altamente glicosilada, secretada por las células caliciformes, se combina con otras proteínas secretadas formando la capa mucosa. A continuación de esta capa mucosa, aparecen las uniones estrechas que conectan las células epiteliales adyacentes muy fuertemente originando de nuevo una barrera física (Viggiano et al., 2015).

Por último, una compleja red de células inmunitarias localizada en la lámina propia forma el llamado *tejido linfoide asociado al intestino*, que actúa como una barrera funcional protectora frente a microorganismos patógenos. Este tejido está formado por folículos linfoides aislados y agregados y además contiene el 70% de las células inmunes del organismo, como las células dendríticas y las células M. Tales células tienen la capacidad de capturar microorganismos y presentar antígenos a los linfocitos T, que liberan citocinas que inician la respuesta inmune (Viggiano et al., 2015).

### 1.3.3.- Regulación nerviosa:

El tubo digestivo tiene un sistema nervioso propio, llamado sistema nervioso entérico (SNE), que se distribuye desde el esófago hasta el ano. Está formado por un plexo externo situado entre las capas musculares longitudinal y circular y denominado *plexo mientérico o de Auerbach*, y un plexo más interno localizado en la submucosa, llamado *plexo submucoso o de Meissner*. Aunque el sistema nervioso entérico puede funcionar por sí solo, recibe inervación extrínseca simpática y parasimpática. Además, también presenta inervación sensitiva. Las fibras sensitivas se dirigen desde el epitelio intestinal a los plexos y desde ellos a los ganglios prevertebrales de la médula espinal y luego, a la médula espinal y al tronco del encéfalo (Figura 5). La estimulación parasimpática aumenta la motilidad y las secreciones gastrointestinales. Por el contrario, la estimulación simpática inhibe la actividad gastrointestinal (Hall, 2016).

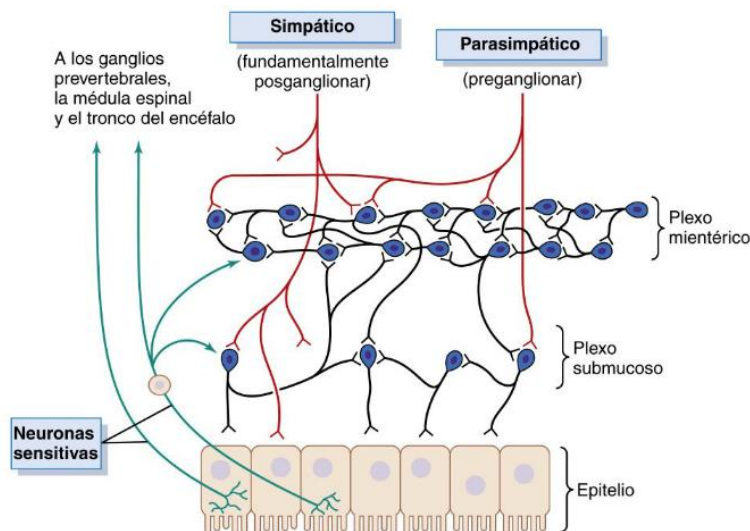
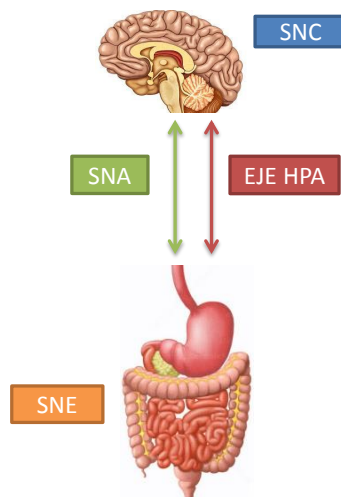


Figura 5. Control nervioso del tracto gastrointestinal (Hall, 2016)

#### 1.4.- EL EJE CEREBRO-INTESTINO

Existe una red neuro-endocrina que permite la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico que recibe el nombre de eje cerebro-intestino. Este complejo sistema de comunicación conecta los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones y mecanismos intestinales periféricos. La comunicación es posible gracias a mediadores neuro-inmuno-endocrinos. El eje cerebro-intestino está formado por el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE) y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA). El SNC comunica con diferentes dianas intestinales a través del SNA, principalmente a través del nervio vago (Figura 6) (Konturek et al., 2011; Carabotti et al., 2015).



**Figura 6.** Eje cerebro-intestino. Comunicación bidireccional entre el cerebro y el aparato digestivo.

## 2.- OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer el impacto del estrés en el tracto gastrointestinal. Para ello recopilaremos los mecanismos por los cuales el estrés altera las funciones gastrointestinales como la motilidad, la permeabilidad, la sensibilidad visceral, el flujo sanguíneo y las secreciones, así como el hábitat y la composición de la microbiota. El conocimiento de estos mecanismos permite entender las causas de ciertas enfermedades gastrointestinales. Otro de los propósitos de este trabajo es mostrar los mecanismos endógenos de defensa frente al estrés y las diferentes opciones terapéuticas disponibles para la prevención y tratamiento de las lesiones gastrointestinales inducidas por el estrés.

### **3.- METODOLOGÍA**

Para este trabajo se han consultado diversas fuentes bibliográficas: Libros de texto de Fisiología y Anatomía Humana, Artículos científicos y Páginas Webs.

Respecto a los artículos científicos, se han utilizado originales, donde se describió por primera vez el concepto de estrés, un mecanismo y/o una diana terapéutica, pero también revisiones publicadas en los últimos 5-10 años. La búsqueda de artículos se ha realizado a través de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos llamada NCBI (The National Center for Biotechnology Information) en la base de datos PubMed (permite la búsqueda de libre acceso de resúmenes de artículos de investigación biomédica) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Las palabras clave, o combinaciones de estas, que se han utilizado, en inglés: “stress gut”, “hypothalamic-pituitary-adrenal axis”, “gut-brain axis”, “microbiota”, “corticotropin-releasing factor”, “cortisol”, “intestinal barrier dysfunction”, “mast cells”, “melatonin”, “irritable bowel syndrome”. Se han seleccionado aquellos artículos cuyo resumen se adecuaba más a los objetivos de la revisión.

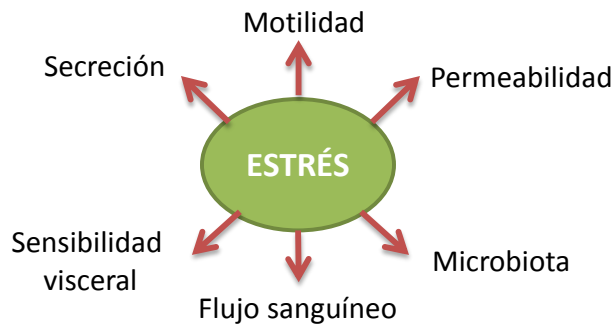
### **4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

El estrés influye en nuestra salud y bienestar alterando el funcionamiento del aparato digestivo. Esto es debido a las comunicaciones bidireccionales existentes entre el tracto gastrointestinal y el cerebro (eje cerebro-intestino). Aunque se desconoce la causa, el síndrome del intestino irritable es el trastorno gastrointestinal funcional, asociado al estrés, más común descrito por los gastroenterólogos, con una prevalencia mundial del 10-20%. No obstante, el estrés también se relaciona con la aparición de reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas, enfermedad inflamatoria intestinal e, incluso, intolerancia a los alimentos (Konturek et al., 2011).

El estrés afecta a funciones gastrointestinales como la permeabilidad, la motilidad, la sensibilidad visceral, el flujo sanguíneo y las secreciones (Figura 7). Los mecanismos responsables de estas alteraciones son: la hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina y de cortisol, la sobreestimulación del sistema nervioso simpático, la disfunción de la barrera gastrointestinal, la alteración de la microbiota, la estimulación de las células dendríticas y la alteración de las células enterocromafines, mastocitos y linfocitos



gastrointestinales. Estos mecanismos explican los síntomas observados en el síndrome del intestino irritable. Para prevenir y mejorar las lesiones gastrointestinales producidas por el estrés se han descrito varias terapias, entre las que se encuentran: los fármacos que regulan la disponibilidad de serotonina, los estabilizadores de los mastocitos, los antagonistas de la hormona liberadora de corticotropina, la melatonina exógena, los prebióticos y los probióticos (Konturek et al., 2011).



**Figura 7.** El estrés afecta a las funciones gastrointestinales y a la microbiota.

#### **4.1.- EL EFECTO DEL ESTRÉS EN LAS FUNCIONES GASTROINTESTINALES Y EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

El efecto del estrés sobre la sensibilidad, motilidad, secreción, permeabilidad y microbiota gastrointestinal es debido a la alteración del eje cerebro-intestino. Así los cambios funcionales en el sistema nervioso entérico (SNE), sistema nervioso autónomo (SNA), sistema nervioso central (SNC) y/o en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) conducen al desarrollo de patologías gastrointestinales, entre ellas, la más destacada, es el síndrome del intestino irritable (Karantanos et al., 2010).

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional crónico, continuo o remitente, caracterizado por dolor abdominal, hinchazón y alteración de la motilidad. Comúnmente se conoce también como colon irritable o colitis nerviosa, pero afecta a todo el tubo digestivo. El criterio III del Comité de Roma para la Clasificación de los Trastornos Gastrointestinales Funcionales (Longstreth et al., 2006) considera que deben observarse molestias o dolor abdominal durante al menos 3 días cada mes, durante 3 meses consecutivos, para poder considerar que el paciente sufre SII. Además, el dolor abdominal tiene que presentar dos de las tres características siguientes: se alivia con la defecación, aparece asociado a un cambio en la frecuencia de deposición de las heces y/o aparece asociado a un cambio en la forma de las heces (Karantanos et al., 2010).



Clínicamente se pueden diferenciar tres tipos de SII: si el paciente presenta como síntoma principal estreñimiento se trata de SII tipo C (SII-C), si el paciente sufre abundantes diarreas se habla de SII tipo D (SII-D) y si presenta ambos síntomas es SII tipo M (SII-M) o mixto (Karantanos et al., 2010).

La etiología del SII es multifactorial. Los principales factores de riesgos asociados al desarrollo de esta enfermedad son: agentes ambientales, estrés psicosocial, inflamación intestinal y alteraciones de la flora intestinal (Karantanos et al., 2010).

#### **4.1.1.- Eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal**

La exposición a estímulos estresantes durante un periodo de tiempo considerable provoca una sobreactivación del núcleo paraventricular del hipotálamo, originando niveles de cortisol en sangre superiores a los basales. Se ha demostrado que altos niveles de cortisol provocan alteraciones significativas en el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. En los tres casos, se produce un fracaso en la inhibición del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA), provocando que la cantidad de cortisol biodisponible sea superior a los niveles basales. La inhibición del circuito de retroalimentación negativa, por tanto, favorece el desarrollo de ciertas patologías como, por ejemplo, el SII (Cranston, 2014). Varios estudios mostraron que los pacientes que padecen SII con predominio de diarrea (SII-D) presentaron una hiperrespuesta al cortisol que no se observó en pacientes controles y en pacientes con predominio de estreñimiento (SII-C) (Elsenbruch y Orr, 2001).

Los niveles basales de cortisol pueden estar también elevados sin que se afecte el eje HPA. Varios estudios revelaron que la orina de personas que habían sufrido un trastorno de estrés post-traumático presentaba niveles más bajos de esta hormona, lo cual se debía a un déficit en las enzimas que intervienen en la degradación del cortisol. Aunque el mecanismo que provoca esta deficiencia enzimática no se conoce aún con exactitud, estos estudios sí evidencian la necesidad de evaluar tanto los niveles de cortisol en plasma como los mecanismos que intervienen en su regulación (Cranston, 2014).

#### **4.1.2.- Sistema Nervioso Autónomo**

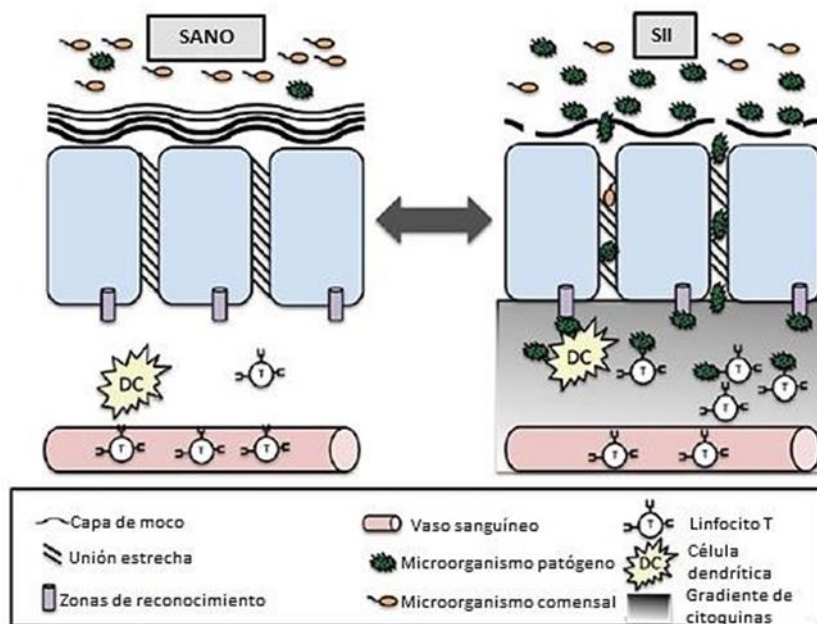
El sistema nervioso autónomo (SNA) regula la sensibilidad visceral y coordina la motilidad y secreción gastrointestinal. Además, algunos estudios sostienen que el SNA está implicado

también en la regulación inmunológica e inflamatoria de la mucosa gastrointestinal (Karantanos et al., 2010).

La mayoría de los síntomas que presentan los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) están directamente relacionados con anomalías específicas del SNA. La principal característica de estos pacientes es un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y un descenso de la actividad del parasimpático. La activación del simpático en respuesta al estrés disminuye los movimientos y las secreciones tanto a nivel del estómago como del intestino (Adeyemi et al., 1999; Karantanos et al., 2010). De igual modo, el descenso de actividad parasimpática o vagal reduce la secreción de moco en el estómago. Sin embargo, se ha visto que en situaciones extremadamente estresantes se produce una descarga vagal por sobreactivación del nervio vago que origina hemorragias y úlceras pépticas (Singh et al., 2015).

#### 4.1.3- Secreciones y permeabilidad gastrointestinal

El estrés afecta negativamente al desarrollo y mantenimiento de la barrera gastrointestinal ya que modifica todos sus componentes. Se han descrito alteraciones, debidas al estrés, en la microbiota, la secreción de moco, las uniones estrechas y las células inmunitarias de la lámina propia (Viggiano et al., 2015) (Figura 8). La hormona liberadora de corticotropina (CRH) y sus receptores, CRH-R1 y CRH-R2, juegan un papel clave en estos procesos (Kelly et al., 2015).



**Figura 8.** Disrupción de la barrera intestinal en respuesta al estrés (modificada de Vindigni et al., 2016).

El estrés altera las secreciones gastrointestinales. Se ha visto que modifica la secreción de ácido gástrico y moco gastrointestinal (Konturek et al., 2011). Además, estudios realizados en animales sometidos a estrés han demostrado un aumento de la secreción iónica y de agua en el yeyuno y en el colon. La administración directa de la CRH en el colon de rata provoca la secreción activa de cloro e implica al sistema nervioso autónomo (SNA) y a los mastocitos (Santos et al., 2000). En humanos, también se ha visto aumentada la secreción de agua en el yeyuno tras la exposición a estrés agudo, como por ejemplo, el dolor producido por la exposición al frío en voluntarios sanos (Alonso et al., 2008).

La permeabilidad gastrointestinal también se modifica en respuesta al estrés. Estudios recientes realizados en humanos demostraron que las personas a las que les resultaba estresante hablar en público experimentaron un aumento de la permeabilidad del intestino delgado. Sin embargo, esto fue solo observado en aquellos sujetos que también respondieron con un aumento de los niveles de cortisol en sangre (Vanuytsel et al., 2014).

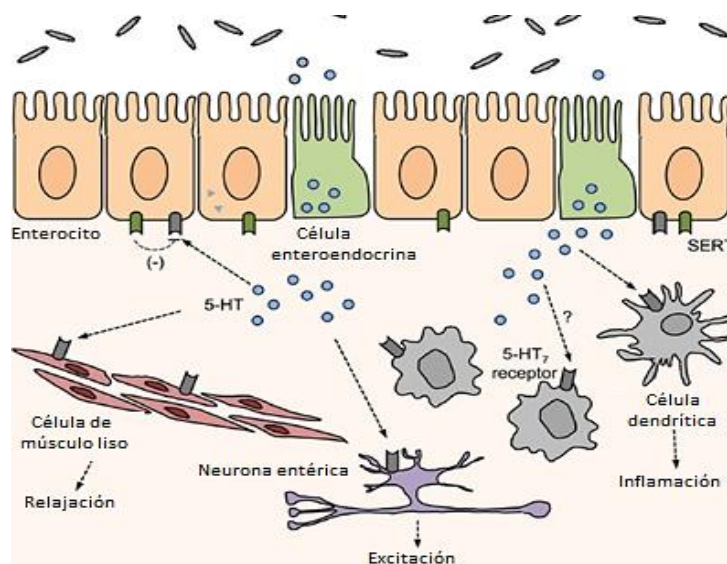
Estudios *in vitro* confirman que la CRH es capaz de activar a sus receptores, CRH-R1 y CRH-R2, presentes en los mastocitos intestinales. Los mastocitos son leucocitos derivados de células hematopoyéticas pluripotenciales de la médula ósea que expresan en su superficie la proteína de adhesión  $CD34^+$ . Esta activación aumenta el transporte de macromoléculas a través del epitelio de la mucosa del colon humano (Wallon et al., 2008). El incremento de permeabilidad se atribuye a la degradación de las proteínas que forman las uniones estrechas por las proteasas que liberan los mastocitos (Lee y Lee, 2016). Un estudio realizado en pacientes con SII mostró que la expresión de las proteínas que forman las uniones estrechas era baja y que se correlacionaba con la activación de los mastocitos (Martínez et al., 2012). Por otro lado, se ha visto que el estrés provoca alteraciones en la expresión y en la activación de los receptores de la CRH y que la administración de un antagonista no selectivo de la CRH revierte los síntomas intestinales inducidos por el estrés (Sagami et al., 2004).

Por tanto, los cambios en las secreciones y el aumento de la permeabilidad en respuesta al estrés alteran la barrera gastrointestinal y, consecuentemente, van a iniciar respuestas inflamatorias en la mucosa y activar el sistema inmune, provocando la disfunción del tracto gastrointestinal (Figura 8) (Vindigni et al., 2016).

#### 4.1.4.- Sistema inmune intestinal

La disfunción de la barrera gastrointestinal va a desembocar en la activación del sistema inmune. No obstante, existen otras vías por las cuales el estrés es capaz de activar células inmunitarias directamente generando un estado de inflamación y respuestas inmunológicas que terminarían por destruir la barrera. Las células enterocromafines (EC) y los mastocitos intestinales son las principales células sobre las que actúa el estrés. Además de éstas, se observa un aumento del número de células inmunitarias, como las células T, con la consiguiente producción de diversas citocinas a nivel de la mucosa intestinal, que puede ser responsable de la activación inmune en el SII (Kim y Khan, 2014; Lee y Lee, 2016).

La implicación de las células EC en la respuesta al estrés se debe a que son las principales células productoras de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el intestino. La serotonina liberada por estas células actúa sobre el receptor de serotonina tipo 7 intestinal ( $5-HT_7$ ), localizado en las células del músculo liso, en las neuronas entéricas, en los enterocitos y en las células dendríticas de la lámina propia (Figura 9). La activación de estos receptores modifica el tono muscular, excita las neuronas entéricas, inhibe la actividad del transportador específico de la recaptación de serotonina (SERT) y promueve la inflamación por activación de las células dendríticas (CD) (Figura 9). Dichas células juegan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune específica por su capacidad de capturar, procesar y presentar antígenos de forma óptima a linfocitos T (Kim y Khan, 2014)



**Figura 9.** Distribución de los receptores  $5-HT_7$  en el intestino delgado y su papel en las funciones intestinales (modificada de Kim y Khan, 2014).

Una vez que la serotonina ha concluido su acción es recaptada por el SERT, que se encuentra en las células epiteliales adyacentes, o bien es degradada por la enzima monoamino oxidasa A. En ambos casos, el objetivo es restaurar los niveles basales de serotonina puesto que elevadas cantidades de la misma activan el sistema inmune de la mucosa, una alteración característica de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales originadas en respuesta al estrés (Kim y Khan, 2014)

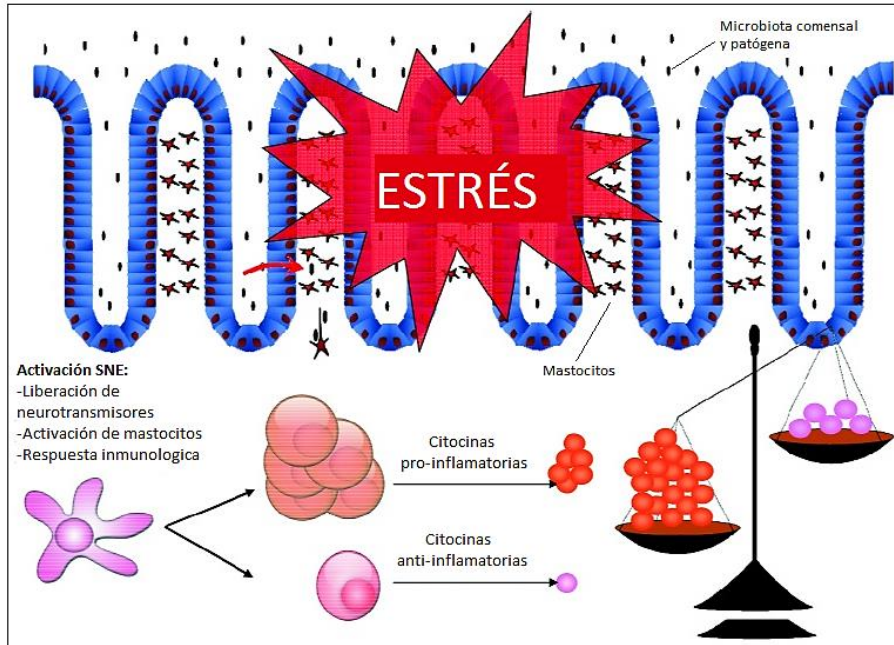
Un estudio reciente demostró que el estrés a temprana edad, como el que sufren los neonatos al separarse de sus madres, eleva el número de células EC intestinales y también su producto, la serotonina. Además, el estudio también mostró que el aumento de serotonina guardaba una estrecha correlación con el SII, principalmente con el SII tipo D (Qin et al., 2014). Otro estudio reveló que los pacientes con SII presentaron niveles elevados de serotonina en la mucosa intestinal y una actividad reducida del transportador SERT (Jin et al., 2016).

Los niveles elevados de serotonina típicos del SII provocan la sobreestimulación de las células dendríticas, ya que la serotonina interacciona con los receptores 5 –  $HT_7$  que estas células presentan en su superficie. El bloqueo del receptor 5 –  $HT_7$  conduce a la atenuación de la activación de las células dendríticas y, consecuentemente, de la inflamación intestinal. Se ha visto que el uso de un antagonista selectivo de dicho receptor o la delección genética del mismo, lograba aliviar la inflamación intestinal en ratones con colitis (Kim et al., 2013)

El estrés también actúa directamente sobre los mastocitos intestinales provocando la inflamación del intestino y la activación del sistema inmune. Estas células inmunitarias presentan una distribución ubicua en el organismo. En el tracto gastrointestinal se localizan principalmente en la lámina propia de la mucosa y en la submucosa, aunque también podemos encontrarlos en todas las capas próximos a las neuronas. Los mastocitos se activan por interacción del anticuerpo específico IgE que presentan en su superficie con un antígeno o bien por la interacción con ciertos neuropéptidos, como la sustancia P o la serotonina. Las funciones de los mastocitos intestinales incluyen regulación de la permeabilidad, las secreciones, el peristaltismo, la nocicepción, la respuesta inmune innata y adquirida y la angiogénesis (Lee y Lee, 2016).

Los mastocitos son células efectoras del eje cerebro-intestino que en respuesta al estrés liberan los mediadores que contienen en sus gránulos de secreción, entre los que se incluyen: histamina, proteasas (triptasa, quimasa y carboxipeptidasa) y citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. La liberación de citocinas pro-inflamatorias es superior a la de citocinas anti-inflamatorias de manera que el equilibrio entre ambas se rompe generando un estado de

inflamación leve en la mucosa del intestino (Figura 10). Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, la liberación de proteasas altera la barrera gastrointestinal por degradación de las proteínas transmembranas que forman las uniones estrechas, provocando un aumento en la captación luminal de antígenos y la consiguiente activación del sistema inmune de la mucosa (Lee y Lee, 2016).

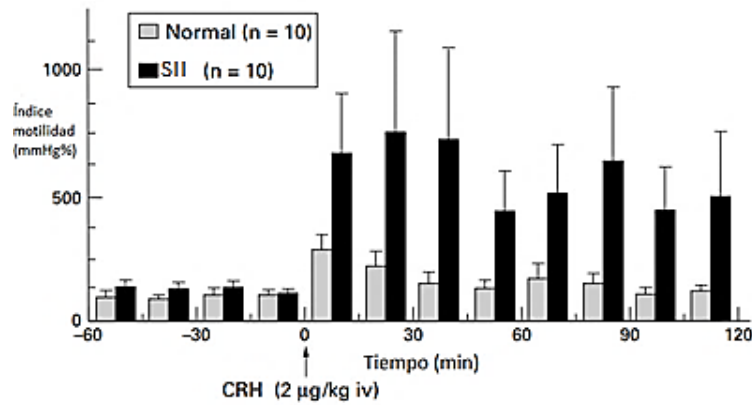


**Figura 10.** El estrés aumenta la expresión de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias en el intestino por diferentes mecanismos, entre ellos, la activación de los mastocitos (modificada de Konturek et al., 2011).

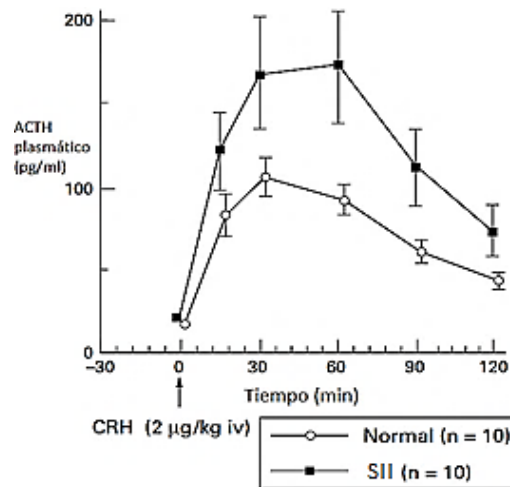
Trabajos realizados hace una década mostraron por primera vez que los pacientes con SII presentaban cerca de las terminaciones nerviosas entéricas niveles elevados de neuropéptidos como la serotonina y la sustancia P, moléculas que participan en la activación de los mastocitos (Wang et al., 2004). Recientemente, se ha demostrado que los mastocitos son más numerosos y activos en la mucosa intestinal de pacientes con SII que en personas sanas. Los niveles de triptasa e histamina, liberados por los mastocitos, están también elevados en biopsias de la mucosa intestinal procedentes de estos pacientes. Por tanto, los mastocitos ocupan un lugar relevante como causantes de la inflamación leve y la activación del sistema inmune intestinal en pacientes con SII (Lee y Lee, 2016).

#### 4.1.5.- Motilidad y sensibilidad visceral

En respuesta al estrés, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) tiene un papel determinante en la regulación de la motilidad y sensibilidad intestinal debido a la presencia de sus receptores en el intestino. En los años 90, se evaluó el efecto de la administración de la CRH mediante el uso de balones de distensión rectal en voluntarios sanos. La distensión del recto provocó la activación de los mecanoreceptores y el aumento de la sensibilidad rectal. Se descubrió que la CRH producía hipersensibilidad visceral porque disminuía el umbral de sensibilidad (Lembo et al., 1996). En pacientes con SII, se vio que la administración de la CRH por vía intravenosa, utilizada para simular una respuesta al estrés, provocó un mayor aumento en la motilidad del colon (Figura 11) y en la secreción de ACTH que en individuos normales (Figura 12), indicando una respuesta excesiva a la CRH de estos pacientes (Fukudo et al., 1998).



**Figura 11.** Efecto de la administración de CRH por vía intravenosa sobre la motilidad del colon en voluntarios sanos y pacientes con SII (modificada de Fukudo et al., 1998)



**Figura 12.** Efecto de la administración de CRH por vía intravenosa sobre los niveles de ACTH en voluntarios sanos y pacientes con SII (modificada de Fukudo et al., 1998)

Más recientemente, varios estudios realizados en roedores han demostrado que la localización de los receptores CRH-R1 y CRH-R2 en las neuronas del plexo mientérico del colon de ratas y ratones tiene efectos en la motilidad y en la percepción del dolor (Gourcerol et al., 2011). La activación del receptor CRH-R1 produce un aumento de la motilidad del colon, de la defecación y de la sensibilidad visceral en ratas. Los ratones deficientes en CRH-R1 muestran, a nivel gastrointestinal, una menor sensibilidad visceral y una disminución de la defecación. Al contrario, la activación de los receptores CRH-R2 inhibe el vaciamiento gástrico, suprime la motilidad del colon y protege del dolor visceral producido por la distensión colónica (Martínez y Taché, 2006; Million et al., 2006). También se ha demostrado que la activación del receptor CRH-R2 en el colon de ratas inhibe las señales del receptor CRH-R1 en las neuronas del plexo mientérico y, consecuentemente, el aumento de la motilidad del colon en respuesta al estrés (Gourcerol et al., 2011).

La hipersensibilidad visceral se relaciona también con la activación de los mastocitos, que debido a los mediadores liberados en respuesta al estrés, inducen un aumento de la sensibilidad en las terminaciones nerviosas nociceptivas. Esto es apoyado por el hecho, como ya se mencionó, de que los mastocitos están a menudo cerca de las terminaciones nerviosas de muchos tipos de neuronas que inervan el intestino (Lee y Lee, 2016).

Los mastocitos también están implicados en la alteración de la motilidad intestinal, una de las características más importantes del SII. Un estudio demostró que pacientes con SII presentaban elevados niveles de los mediadores que liberan los mastocitos en la mucosa del colon, lo que provocaba la excitación de las neuronas motoras del plexo mientérico. Estos efectos fueron proporcionales a los niveles de mastocitos encontrados en la mucosa del colon de estos pacientes (Balestra et al., 2012).

#### **4.1.6.- Microbiota intestinal**

El estrés modifica la composición y reduce la biomasa total de microbiota entérica. La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en condiciones normales en el interior del ser humano. El intestino es el órgano del cuerpo humano más colonizado. Los grupos o *phyla* de bacterias intestinales más comunes son: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Cyanobacteria* (Kelly et al., 2015).



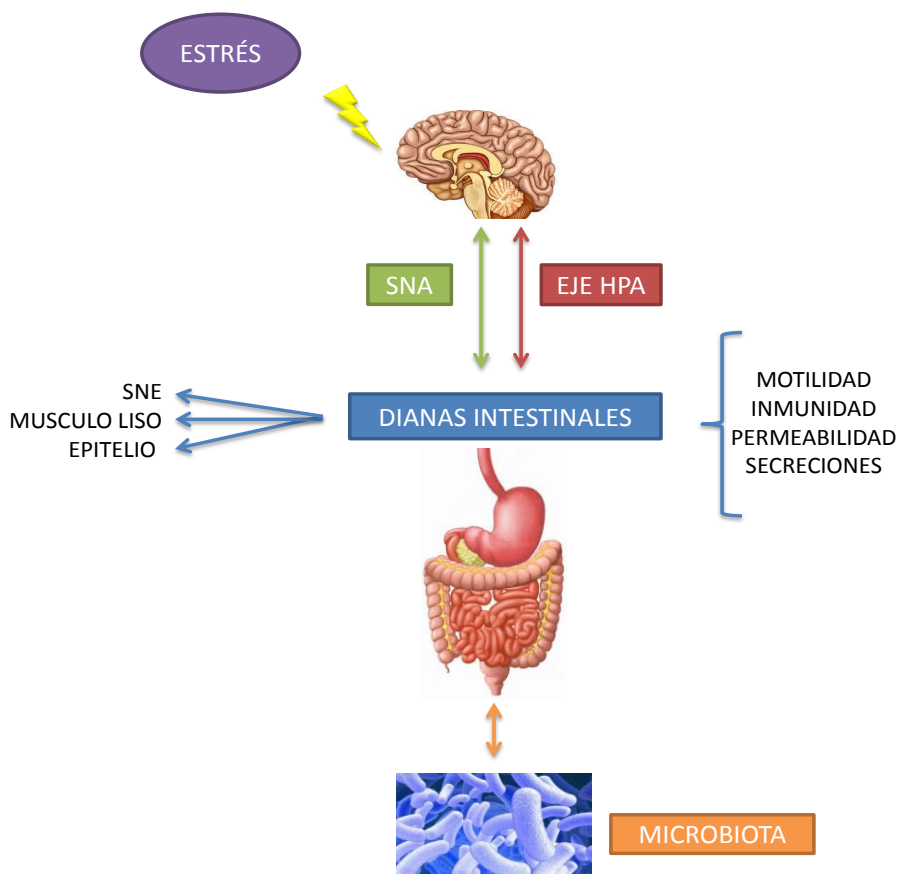
La microbiota intestinal durante los primeros días de vida es inestable y poco diversa. En torno a los 3 años, la composición de la misma se parece a la de un adulto sano. No obstante, varios factores pueden influir en el desarrollo de la microbiota como el tiempo de gestación, el tipo de alimentación, el uso de antibióticos, el contacto con miembros de la familia y mascotas y la exposición al estrés (Kelly et al., 2015). En relación al último factor, un estudio reciente demostró que los lactantes de madres que sufrieron altos niveles de estrés y presentaron altas concentraciones salivares de cortisol durante el embarazo tuvieron una abundancia relativa significativamente mayor de *Proteobacteria* y una menor abundancia relativa de bacterias lácticas y *Bifidobacteria*. En estos lactantes, la alteración de la microbiota (disbiosis), provocó síntomas gastrointestinales, reacciones alérgicas (Zijlmans et al., 2015) y anormalidades funcionales en el eje cerebro-intestino (Moloney et al., 2014). Además, otros estudios han asociado la disbiosis con trastornos nerviosos centrales (autismo, depresión, ansiedad) y trastornos funcionales gastrointestinales (síndrome del intestino irritable), evidenciando la relación existente entre la microbiota y el eje cerebro-intestino (Carabotti et al., 2015).

Por tanto, existe una interacción bidireccional entre la microbiota y el eje cerebro-intestino que se denomina eje cerebro-intestino-microbiota. En sentido descendente, el cerebro controla las funciones gastrointestinales que van a afectar a las bacterias intestinales. En el otro sentido, la microbiota intestinal regula el eje cerebro-intestino, interaccionando localmente con las células intestinales y el sistema nervioso entérico y con el sistema nervioso central a través de vías neuroendocrinas (Figura 13) (Carabotti et al., 2015).

El efecto de la microbiota sobre el eje cerebro-intestino ha sido evaluado recientemente mediante ensayos en animales. El empleo de animales libres de microorganismos mostró que la colonización bacteriana a nivel intestinal es fundamental para el desarrollo y la maduración del SNC y el SNE. La ausencia de microbiota se asoció a una alteración en la expresión y recambio de neurotransmisores en ambos sistemas así como a un retardo en el vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal. Estos animales libres de microorganismos también presentaron trastornos de la memoria debido a cambios en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Además, mostraron un aumento del recambio de serotonina y niveles alterados de metabolitos en el sistema límbico (Carabotti et al., 2015).

La interacción de la microbiota con el eje cerebro-intestino se puede explicar por diferentes mecanismos. En primer lugar, la microbiota regula la actividad del SNE ya que las bacterias intestinales son capaces de producir moléculas que pueden actuar como neurotransmisores locales, como GABA, serotonina, melatonina, histamina y acetilcolina (Carabotti et al., 2015).

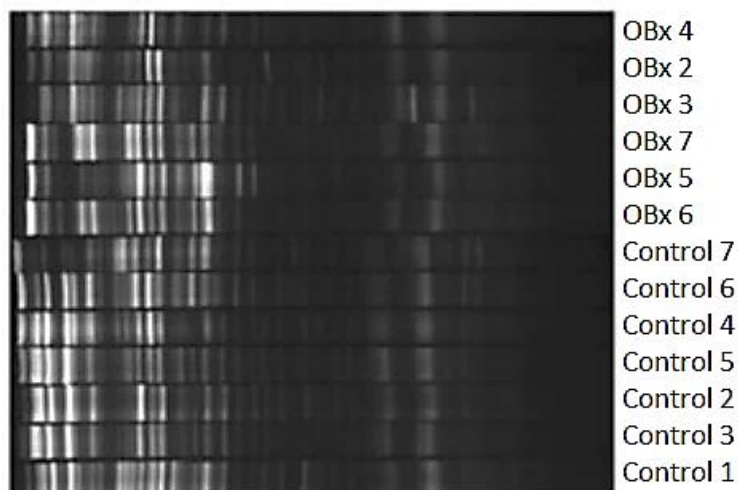
Las bacterias intestinales también influyen sobre las células enteroendocrinas del intestino, favoreciendo la liberación de péptidos biológicamente activos que afectan al eje cerebro-intestino (Uribe et al., 1994). Por ejemplo, la galanina estimula la liberación de CRH y ACTH así como la secreción de cortisol actuando directamente sobre las células adrenocorticales. La galanina es un neuropéptido que se encuentra en el intestino delgado y en el sistema nervioso central y que regula la motilidad intestinal, la actividad del páncreas y la liberación de prolactina y de hormona del crecimiento (Tortorella et al., 2007). Por último, la microbiota activa el sistema inmune de la mucosa en un proceso mediado por proteasas, las cuales se encuentran sobreexpresadas en los desórdenes inmunológicos intestinales. Los pacientes con SII presentan una microbiota anormal que activa el sistema inmune innato produciendo aumento de la permeabilidad epitelial, activación de las vías nociceptivas que inducen dolor visceral y alteración del SNE (Carabotti et al., 2015).



**Figura 13.** Efectos del estrés sobre el eje cerebro-intestino-microbiota (modificado de Carabotti et al., 2015)

En el sentido cerebro-intestino-microbiota, el cerebro controla la motilidad, la secreción de ácido, bicarbonato y moco, la permeabilidad y la respuesta inmune de la mucosa. Todas estas funciones son necesarias para el mantenimiento de la capa mucosa y el hábitat donde crecen las bacterias. El estrés altera el eje cerebro-intestino modificando la cantidad y calidad del moco secretado. Esto altera el hábitat y la composición de la microbiota intestinal. Además, el estrés aumenta la permeabilidad del intestino y permite el paso de bacterias comensales, alterando de nuevo la composición de la microbiota (Carabotti et al., 2015). Incluso se ha visto que el estrés aumenta la virulencia bacteriana. Por ejemplo, la noradrenalina liberada durante la cirugía induce la expresión de proteínas, determinantes de virulencia, en *Pseudomonas aeruginosa*, que puede provocar una sepsis intestinal (Alverdy et al., 2000). Otro mecanismo que explica la conexión entre el sistema nervioso central y microbiota consiste en que las bacterias que componen la microbiota expresan en su superficie receptores para los neurotransmisores liberados en el sistema nervioso central. Este hecho aumenta la predisposición a sufrir inflamación e infección, dos factores que, de nuevo, alteran el funcionamiento y la composición de la microbiota intestinal (Hughes y Sperandio, 2008).

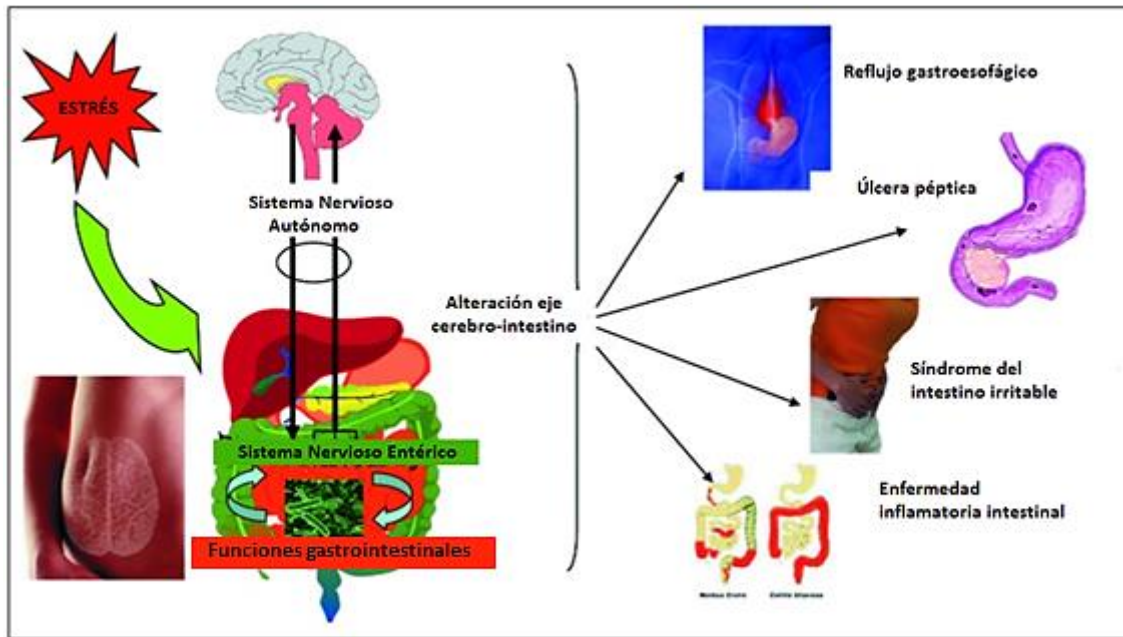
Un estudio realizado en ratones mostró que la bulbectomía olfativa bilateral inducía depresión, produciendo un aumento de la expresión de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Este aumento provocó cambios en la motilidad del colon y en la composición microbiota intestinal (Figura 14) (Park et al., 2013).



**Figura 14.** Perfiles de microbiota obtenidos mediante electroforesis de ADN de heces de ratones control y ratones a los que se les ha realizado bulbectomía olfativa bilateral (OBx) (modificado de Park et al., 2013).

#### 4.2.- CONSECUENCIAS CLÍNICAS: ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

El estrés altera el eje cerebro-intestino dando lugar al desarrollo de diferentes enfermedades gastrointestinales, entre las que se incluyen: el reflujo gastroesofágico, las úlceras pépticas, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal (Konturek et al., 2011) (Figura 15).



**Figura 15.** Consecuencias fisiopatológicas de la disrupción del eje cerebro-intestino (modificada de Konturek et al., 2011).

El reflujo gastroesofágico es una de las manifestaciones más comunes del efecto del estrés en el tracto gastrointestinal. El estrés inhibe el esfínter esofágico inferior e incrementa la sensibilidad frente a los ácidos dando lugar a esta enfermedad (Mittal et al., 1994; Konturek et al., 2011).

La principal causa del desarrollo de úlceras pépticas son *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El estrés contribuye al desarrollo de esta enfermedad ya que impide que el estómago y el duodeno lleven a cabo sus mecanismos de defensa frente al ataque de los ácidos y de la pepsina. Las causas posibles son: alteraciones en la secreción de ácido gástrico, reducción del flujo sanguíneo en la capa mucosa, reducción de la secreción de bicarbonato, baja proliferación y reparación de la mucosa lesionada y alteraciones en la motilidad gástrica (Konturek et al., 2011).

El estrés es también un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se trata de una enfermedad crónica inflamatoria recidivante del tracto gastrointestinal que incluye dos patologías: la enfermedad de Crohn, caracterizada por una inflamación transmural irregular que puede afectar todo el tracto gastrointestinal y la colitis ulcerosa, caracterizada por una inflamación de la mucosa del colon (Vindigni et al., 2016). Se ha visto que el estrés altera el eje HPA en pacientes con enfermedad de Crohn aumentando la liberación de la CRH. Esto provoca un aumento de la permeabilidad intestinal y, consecuentemente, la inflamación del colon. También se ha demostrado que el estrés puede inducir una colitis “*de novo*” o exacerbar una colitis ya existente. El mecanismo exacto no se conoce todavía, pero probablemente sea por la activación de los mastocitos intestinales, aumento del número de células inmunitarias, aumento del daño oxidativo y disfunción de la barrera intestinal (Stasi y Orlandelli, 2008).

El síndrome del intestino irritable (SII) es el trastorno gastrointestinal funcional más importante desarrollado en respuesta al estrés. Como ya se ha comentado, el estrés altera el eje cerebro-intestino-microbiota modificando la sensibilidad visceral, la liberación de hormonas y neurotransmisores, la motilidad gastrointestinal y la microbiota y aumentando la expresión y liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Estos mecanismos explican los síntomas de los pacientes con SII (Konturek et al., 2011).

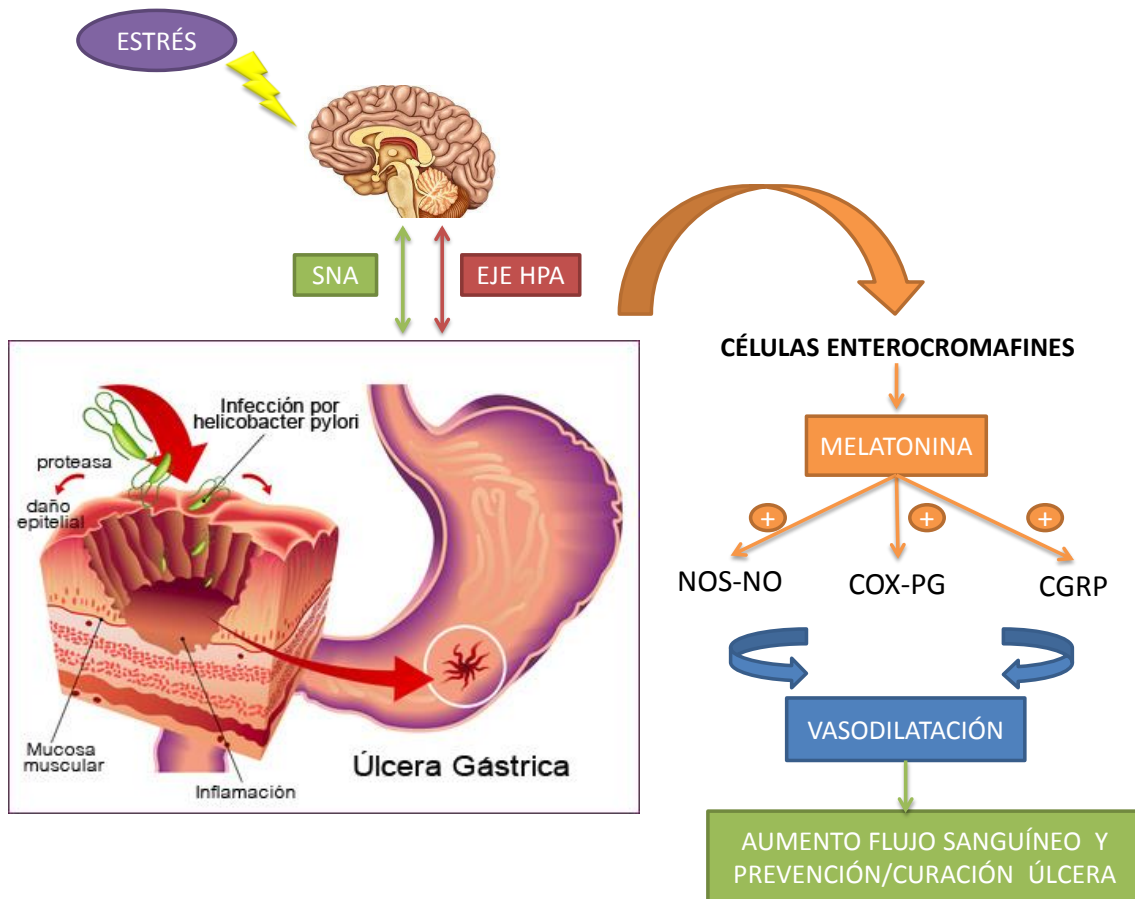
#### **4.3.- MECANISMOS ENDÓGENOS DE DEFENSA**

A nivel de la mucosa, el moco es el principal mecanismo de defensa ya que neutraliza el aumento de las secreciones ácidas que se producen en respuesta al estrés. Además, actúa como antioxidante y reduce el daño que provocan los radicales libres de oxígeno. A nivel epitelial, destacan otros mecanismos como la activación de los sistemas óxido nítrico-óxido nítrico sintasa (NO-NOS) y prostaglandina E2-ciclooxigenasa (PGE2-COX) y la secreción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un neuropéptido vasoactivo. Por otro lado, se sabe que la serotonina liberada por las células enterocromafines del epitelio en respuesta al estrés aumenta la síntesis de moco, disminuyendo la acidez a nivel gástrico. La serotonina también aumenta la actividad de la ciclooxigenasa favoreciendo la síntesis de prostaglandinas y, por tanto, el flujo sanguíneo en la mucosa (Singh et al., 2015; Brzozowski et al., 2017).

Hay que destacar que, curiosamente, la melatonina es otra molécula que previene la formación y/o acelera la curación de úlceras inducidas por el estrés. La melatonina es un indol y su aminoácido precursor es el L-triptofano. Se sintetiza y se libera por la glándula pineal a la sangre alcanzando su pico máximo de secreción durante la noche. Su función más conocida es la de regular los ritmos circadianos. No obstante, esta molécula se encuentra distribuida en muchos tejidos extrapineales como el sistema digestivo. La cantidad de melatonina en el tracto gastrointestinal es 400 veces mayor que en la glándula pineal y se localiza a lo largo de todo el tracto, especialmente en el estómago, íleon y colon de todas las especies testadas, incluida el ser humano. La presencia de genes en el intestino que expresan las enzimas encargadas de la síntesis de la melatonina demuestran su producción en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal de forma independiente a la glándula pineal (Konturek et al., 2006).

Uno de los primeros estudios realizado en los años 90 demostró que la administración de melatonina durante 4 semanas en la comida de cerdos jóvenes reducía la incidencia de úlceras gástricas. Aquellos cerdos que ya presentaban úlceras tenían menos cantidad de melatonina en la mucosa gástrica y en sangre, lo cual sugirió que las úlceras se debían a una deficiencia en la síntesis de melatonina. Este ensayo fue el punto de partida para investigar los mecanismos de acción de la melatonina (Bubenik et al., 1998).

La melatonina activa los sistemas COX-PGE2 y NOS-NO de manera que dos potentes vasodilatadores comienzan a actuar, el NO y la PGE2. Como consecuencia, aumenta la perfusión sanguínea en la zona lesionada favoreciendo la prevención y/o curación de la úlcera (Figura 16). Esta idea tomó aún más fuerza cuando se vio que la administración de indometacina, un inhibidor no selectivo de la COX, atenuaba el efecto protector de la melatonina (Konturek et al., 2006). El eje cerebro-intestino también interviene en la acción de la melatonina en respuesta al estrés. Experimentos realizados en animales muestran que la administración de una dosis neurotóxica de capsaicina suprimía la sensibilidad de los nervios aferentes de este eje, retrasando la curación de las úlceras. Este retraso se asoció a un descenso en el tejido gástrico del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Dicho péptido es un vasodilatador liberado por los nervios aferentes tras la estimulación por melatonina que aumenta el flujo sanguíneo gástrico (Figura 16) (Tramontana et al., 1994; Konturek et al., 2006).



**Figura 16.** Efecto de la melatonina en la curación de las úlceras pépticas en respuesta al estrés.

La melatonina también actúa en el intestino. Sjöblom y Flemström (2003), demostraron que la melatonina luminal estimula la secreción de bicarbonato duodenal en respuesta al ácido gástrico que entra en el duodeno en respuesta al estrés. Este indol está implicado en la regulación de los patrones de motilidad interdigestiva y es capaz de acelerar el tránsito intestinal después de las comidas, resultando beneficioso en los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento o tipo C (SII-C). La melatonina también disminuye los procesos inflamatorios intestinales producidos por el estrés puesto que reduce el número de especies reactivas de oxígeno. Además, actúa como inductor de ciertas enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GSH-PX) (Konturek et al., 2006).

Por tanto, la melatonina es una molécula candidata para el tratamiento de las úlceras pépticas y el SII debido a su capacidad de inducir angiogénesis y a sus efectos antioxidantes y reguladores de la motilidad sobre el tracto gastrointestinal en respuesta al estrés (Konturek et al., 2006).

#### 4.4.- TRATAMIENTOS

Clásicamente, el reflujo gastroesofágico y las úlceras pépticas se tratan con inhibidores de la bomba de protones y con fármacos que permiten la erradicación de *Helicobacter pylori*. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es combinado y se basa en el uso de aminosalicilatos, corticoesteroides, antibióticos, inmunomoduladores y/o anticuerpos monoclonales. Los pacientes que sufren síndrome del intestino irritable (SII) reciben un tratamiento sintomático. Si el síntoma que predomina es la diarrea se administran antidiarreicos y antiespasmódicos, mientras que si el síntoma predominante es el estreñimiento se administran laxantes. Como terapias alternativas para aliviar los síntomas del SII podemos mencionar una dieta sana, la hipnoterapia, la acupuntura y las terapias de relajación (Konturek et al., 2011).

Dado que se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos que producen estas enfermedades gastrointestinales en respuesta al estrés se han descrito nuevos tratamientos, entre los que destacan: fármacos que regulan la disponibilidad de serotonina, fármacos estabilizadores de los mastocitos, fármacos antagonistas de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la melatonina y los prebióticos y probióticos (Konturek et al., 2011).

Entre las estrategias terapéuticas que regulan la disponibilidad de serotonina (5-HT) destacan: los inhibidores de la enzima que sintetiza la serotonina, la triptófano hidroxilasa (TPH), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de 5HT-adrenalina, los antagonistas del receptor 5 –  $HT_3$  y los agonistas del receptor 5 –  $HT_4$ . Todos ellos han sido probados clínicamente. Por ejemplo, el compuesto químico LX1031 inhibe a la enzima TPH, que en pacientes con SII tipo D (SII-D) alivia los síntomas y aumenta la consistencia de las heces. Los antagonistas de los receptores 5 –  $HT_3$ , como el alosetrón, son agentes eficaces en el tratamiento de los síntomas del SII-D, pero sus efectos adversos graves, como el estreñimiento y la colitis isquémica, hicieron que sólo se usaran de forma restrictiva. El tegaserod, un agonista parcial selectivo del receptor 5 –  $HT_4$ , mejoraba el hábito intestinal, pero no el dolor abdominal en pacientes con SII. Este fármaco se retiró debido a sus efectos adversos cardiovasculares (Qin et al., 2014). Por último, los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, solo actúan sobre esta molécula. Ambos regulan los niveles de serotonina en el espacio sináptico lo cual tiene efectos positivos en los síntomas que sufren los pacientes con SII (Konturek et al., 2011).



Existen fármacos estabilizadores de los mastocitos que actúan bloqueando la liberación de los mediadores de estas células, el ketotifeno es uno de ellos. Este fármaco se administró durante 8 semanas a pacientes con SII y se observó un aumento en el umbral de sensibilidad visceral, evaluada mediante distensión colorrectal (Klooker et al., 2010). El cromoglicato disódico es un fármaco que interfiere con el transportador de calcio de la membrana del mastocito, bloqueando de nuevo la liberación de los mediadores. Se examinó el efecto de este estabilizador en el colon de ratas sensibles al estrés y se vio que disminuía la hipersensibilidad visceral, inducida también por distensión colorrectal (Carroll et al., 2013).

Un nuevo tratamiento potencial podría basarse en el uso de antagonistas del receptor de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En un ensayo clínico se trataron tanto pacientes con SII como controles sanos con un antagonista no selectivo del receptor de la CRH y se mostró que mejoraba la motilidad gastrointestinal, la sensibilidad visceral y la ansiedad, sin afectar al eje HPA ya que los niveles de cortisol y de la CRH en plasma no disminuyeron. (Sagami et al., 2004).

La melatonina ha demostrado tener un notable efecto protector frente a las lesiones gastrointestinales producidas por el estrés gracias a su actividad antioxidante, antiinflamatoria y modificadora de la motilidad. Experimentos realizados en animales demuestran que la melatonina previene la reaparición de la colitis provocada por el estrés y regula la motilidad gastrointestinal (Konturek et al., 2006; Konturek et al., 2011). En humanos, se ha visto que la administración oral de melatonina durante 8 semanas mejoraba el dolor y la distensión abdominal y las anomalías durante la defecación en pacientes con SII (Lu et al., 2005).

Por último, se ha visto que los probióticos y prebióticos ejercen un efecto beneficioso en las lesiones gastrointestinales inducidas por el estrés. Un probiótico es una bacteria viva que cuando se administra en cantidades adecuadas confiere un beneficio para la salud del huésped (Kelly et al., 2015). El empleo de ciertas especies probióticas se ha asociado a la restauración de la integridad de las uniones celulares intestinales y a la protección de la barrera intestinal, la inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, la mejora en la sensibilidad visceral y la disminución de la inflamación. También previenen cambios en la neurogénesis del hipocampo y en la expresión de genes hipotalámicos relacionados con la plasticidad sináptica (Konturek et al., 2011; Carabotti et al., 2015). Un estudio realizado en pacientes con SII con predominio de diarrea demostró que la administración de leche con *Streptococcus thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* y *B. longum* disminuía la permeabilidad intestinal salvo a nivel del colon, donde la permeabilidad no mejoró (Zeng et al., 2008). Ciertas cuestiones quedan por

conocer como la dosis y duración óptima del tratamiento así como el posible desarrollo de resistencia a los antibióticos (Konturek et al., 2011).

Un prebiótico es un compuesto que estimula selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o varias especies que forman parte de la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud del huésped. Se ha demostrado que los galacto-oligosacáridos son prebióticos que mejoran la barrera intestinal en ratas. Además, en ratones, el tratamiento con prebióticos mejora la barrera intestinal, la integridad de las uniones estrechas y disminuye los niveles de citocinas en plasma y el estrés oxidativo (Kelly et al., 2015).

## **5.- CONCLUSIONES:**

1. El estrés afecta al aparato digestivo a través de las comunicaciones bidireccionales existentes entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, conocidas con el nombre de eje cerebro-intestino. Como consecuencia, el estrés altera funciones gastrointestinales como la permeabilidad, la motilidad, la sensibilidad visceral, el flujo sanguíneo y las secreciones, así como la composición y el hábitat de la microbiota intestinal.
2. El trastorno gastrointestinal funcional más común asociado al estrés es el síndrome del intestino irritable. Los pacientes con esta patología presentan una sobreestimulación del sistema nervioso simpático y elevados niveles de cortisol en sangre.
3. Los cambios en las secreciones y el aumento de la permeabilidad en respuesta al estrés, alteran la barrera gastrointestinal permitiendo la captación luminal de antígenos. Esto provoca la activación del sistema inmune y el inicio de la respuesta inflamatoria de la mucosa.
4. El estrés activa el sistema inmune a través de las células enterocromafines que responden liberando serotonina, la cual actúa sobre las células dendríticas provocando inflamación leve. Los mastocitos liberan mediadores como proteasas y citocinas pro-inflamatorias que inducen el aumento de la permeabilidad e inflamación intestinal, respectivamente.
5. La hormona liberadora de corticotropina, principal mediador de la respuesta al estrés, disminuye el umbral de sensibilidad provocando hipersensibilidad visceral y aumenta la motilidad del colon, ambos efectos se deben a la activación de su receptor CRH-R1 a nivel de las neuronas del plexo mientérico del colon. Al contrario, la activación del receptor CRH-R2 suprime la motilidad del colon y protege del dolor visceral.

6. El estrés provoca la liberación de los mediadores de los mastocitos. Dichos mediadores actúan sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas produciendo un aumento de la sensibilidad y sobre las neuronas motoras del plexo mientérico del colon aumentando la motilidad.
7. Existe una comunicación bidireccional entre la microbiota y el eje cerebro-intestino. El estrés modifica la composición y reduce la biomasa total de microbiota entérica alterando la motilidad, la secreción de ácido, bicarbonato y moco, la permeabilidad y la respuesta inmune de la mucosa. Además, también puede aumentar la virulencia bacteriana. La microbiota intestinal también regula la actividad del sistema nervioso entérico, interacciona con las células enteroendocrinas y activa el sistema inmune de la mucosa intestinal.
8. El estrés altera el eje cerebro-intestino provocando el desarrollo de las siguientes enfermedades gastrointestinales: reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas, síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal.
9. El principal mecanismo endógeno de defensa frente al estrés a nivel de la mucosa es la secreción de moco. A nivel epitelial destacan otros como los sistemas NO-NOS y PGE2-COX, el neuropéptido CRGP, la melatonina y la serotonina.
10. La melatonina podría prevenir y/o curar las lesiones gastrointestinales producidas por el estrés por su capacidad de inducir angiogénesis y su actividad antioxidante y reguladora de motilidad.
11. Se han descrito tratamientos basados en los mecanismos descritos como posibles responsables de los trastornos gastrointestinales producidos por el estrés. Entre ellos, fármacos que regulan la disponibilidad de serotonina, que estabilizan los mastocitos, antagonistas de la hormona liberadora de corticotropina, melatonina exógena, probióticos y prebióticos.

## 6.- BIBLIOGRAFÍA:

Adeyemi EO, Desai KD, Towsey M, Ghista D. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome by means of heart rate variability studies. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(3): 816-23.

Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Ramadan Z, Antolín M et al. Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy women to gut mucosal inflammation. *Gastroenterology*. 2008; 135(1): 163-72.

Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, Seiden L, Wu RL, Musch M et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg*. 2000; 232(4): 480-9.

Balestra B, Vicini R, Cremon C, Zecchi L, Dothel G, Vasina V et al. Colonic mucosal mediators from patients with irritable bowel syndrome excite enteric cholinergic motor neurons. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24(12): 1118-e570.

Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

Brzozowski T, Magierowska K, Magierowski M, Ptak-Belowska A, Pajdo R, Kwiecien S et al. Recent advances in the gastric mucosal protection against stress-induced gastric lesions. Importance of renin-angiotensin vasoactive metabolites, gaseous mediators and appetite peptides. *Curr Pharm Des*. 2017. doi: 10.2174/1381612823666170220160222.

Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept*. 1998; 7(4): 195-219.

Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28(2): 203-9.

Carroll SY, O'Mahony SM, Grenham S, Cryan JF, Hyland NP. Disodium cromoglycate reverses colonic visceral hypersensitivity and influences colonic ion transport in a stress-sensitive rat strain. *PLoS One*. 2013; 8(12): 1-9.

Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207-15.

Cranston CC. A review of the effects of prolonged exposure to cortisol on the regulation of the HPA axis: implications for the development and maintenance of posttraumatic stress disorder. *New School Psychol Bull.* 2014; 11(1): 1-13.

Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF family of neuropeptides and their receptors-mediators of the central stress response. *Curr Mol Pharmacol.* 2017. doi: 10.2174/1874467210666170302104053.

Elsenbruch S, Orr WC. Diarrhea- and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol responses. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(2): 460-6.

Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotropin hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 1998; 42(6): 845-9.

Gartner LP, Hiatt JL. *Atlas en Color y Texto de Histología.* 6ª ed. México: Médica Panamericana; 2015.

Gourcerol G, Wu SV, Yuan PQ, Pham H, Miampamba M, Larauche M et al. Activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 mediates the colonic motor coping response to acute stress in rodents. *Gastroenterology.* 2011; 140(5): 1586-96.

Hall JE. *Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica.* 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(2): 111-20.

Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(36): 8137-48.

Junqueira LC, Carneiro J. *Histología Básica: texto y atlas.* 12ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015.

Karantanos T, Markoutsaki T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG. Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathog.* 2010; 2(1): 1-8.

Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 1-20.

Kim JJ, Bridle BW, Ghia JE, Wang H, Syed SN, Manocha MM et al. Targeted inhibition of serotonin type 7 (5-HT<sub>7</sub>) receptor function modulates immune responses and reduces the severity of intestinal inflammation. *J Immunol*. 2013; 190(9): 4795-804.

Kim JJ, Khan WI. 5-HT<sub>7</sub> receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8: 1-9.

Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010; 59(9): 1213-21.

Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57 Suppl 5: 51-66.

Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 62(6): 591-9.

Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 1-11.

Lembo T, Plourde V, Shui Z, Fullerton S, Mertz H, Tache Y et al. Effects of the corticotropin-releasing factor (CRF) on rectal afferent nerves in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 1996; 8(1): 9-18.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1480-91.

López-Calderón A. Respuesta fisiológica al estrés. En: Fernández-Tresguerres JA, coordinador. *Fisiología humana*. 4ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010. p. 1137-1147.

Lu WZ, Gwee KA, Moolhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(10): 927-34.

Martínez V, Taché Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(31): 4071-88.

Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(5): 736-46.

Million M, Wang L, Wang Y, Adelson DW, Yuan PQ, Maillot C et al. CRF2 receptor activation prevents colorectal distension induced visceral pain and spinal ERK1/2 phosphorylation in rats. *Gut*. 2006; 55(2): 172-81.

Mittal RK, Stewart WR, Ramahi M, Chen J, Tisdelle D. The effects of psychological stress on the esophagogastric junction pressure and swallow-induced relaxation. *Gastroenterology*. 1994; 106(6): 1477-84.

Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*. 2014; 25(1-2): 49-74.

Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25(9): 733-e575.

Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39): 14126-31.

Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2004; 53(7): 958-64.

Santos J, Benjamin M, Yang PC, Prior T, Perdue MH. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: role of mast cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 278(6): G847-54.

Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936; 138: 32.

Silverthorn DU. *Fisiología Humana: un enfoque integrado*. 6ª ed. México: Médica Panamericana; 2014.

Singh P, Dutta SR, Guha D. Gastric mucosal protection by Aegle marmelos against gastric mucosal damage: role of enterochromaffin cell and serotonin. *Saudi J Gastroenterol*. 2015; 21(1): 35-42.

Sjöblom M, Flemström G. Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion. *J Pineal Res.* 2003; 34(4): 288-93.

Stasi C, Orlandelli E. Role of the brain-gut axis in the pathophysiology of Crohn's disease. *Dig Dis.* 2008; 26(2): 156-66.

Taché Y, Million M, Larauche M, Yuan PQ. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr Mol Pharmacol.* 2017. doi: 10.2174/1874467210666170224095741.

Tortorella C, Neri G, Nussdorfer GG. Galanin in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Review). *Int J Mol Med.* 2007; 19(4): 639-47.

Tramontana M, Renzi D, Calabrò A, Panerai C, Milani S, Surrenti C et al. Influence of capsaicin-sensitive afferent fibers on acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29(5): 406-13.

Uribe A, Alam M, Johansson O, Midtvedt T, Theodorsson E. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology.* 1994; 107(5): 1259-69.

Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut.* 2014; 63(8): 1293-9.

Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6): 1077-85.

Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL, Damman CJ. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(4): 606-25.

Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut.* 2008; 57(1): 50-8.

Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004; 53(8): 1096-101.



Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(8): 994-1002.

Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 53: 233-45.