

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII)

Autor

CARLOS ANDRES RICACHI BAYAS

**Curso & Paralelo
4TO "D"**

**Asignatura
FISIOPATOLOGIA**

Fecha

13 - 09 - 2020

Manta- Manabí - Ecuador



RESUMEN

Existen gran cantidad de trastornos gastrointestinales en la actualidad y entre los que más destacan tenemos al Síndrome de Intestino Irritable (SII) su etiología la cual es muy indispensable conocer y posterior patogenia está siendo poco clara, pero se considera que existe una relación directa entre el estrés y el intestino, para ello es indispensable conocer los mecanismos fisiopatológicos que están detrás de la disfunción de la barrera intestinal. Es muy importante la asociación de síntomas clínicos con anomalías estructurales y funcionales de la barrera mucosa en pacientes con SII para la cual es importante destacar el papel morfofisiológicos de la barrera intestinal en la patogenia de este trastorno.

Palabras clave: síndrome del intestino irritable, estrés, barrera intestinal, mucosa intestinal, Sistema inmunitario intestinal.

ABSTRACT

There are a large number of gastrointestinal disorders at present and among the most outstanding we have Irritable Bowel Syndrome (IBS), its etiology which is very essential to know and subsequent pathogenesis is still unclear, but it is considered that there is a direct relationship between the stress and the intestine, for this it is essential to know the pathophysiological mechanisms that are behind the dysfunction of the intestinal barrier. The association of clinical symptoms with structural and functional abnormalities of the mucosal barrier in patients with IBS is very important, for which it is important to highlight the morphophysiological role of the intestinal barrier in the pathogenesis of this disorder.

Key words: irritable bowel syndrome, stress, intestinal barrier, intestinal mucosa, intestinal immune system.

SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII)

1. INTRODUCCIÓN

El equilibrio entre la salud y la enfermedad diariamente está en constante amenaza debido a que estamos expuestos a sustancias potencialmente nocivas y diferentes agentes infecciosos principalmente a nivel del tracto gastrointestinal. Existe una gran variedad de funciones digestivas para asegurar la homeostasis del tracto gastrointestinal, para ellos se disponen dos barreras, la primera o línea de defensa primaria contra las agresiones, como antígenos, toxinas bacterianas y alimentarias entonces es necesaria una función defensiva de parte de la barrera epitelial intestinal. “La pérdida de la integridad molecular y funcional que conduce a una barrera epitelial alterada y la activación al momento de las respuestas inmunitarias de la mucosa está estrechamente relacionada con la patogenia de muchos trastornos intestinales incluido el síndrome del intestino irritable (SII)” **(Wendy S. Garrett 2010)**

La comprensión actual del origen del síndrome de intestino irritable se considera multifactorial aunque no esto aún no está del todo claro, pero los mecanismos y respuestas que se desencadenan se las considera fragmentarios por lo tanto ha llevado a decir que el SII es una desregulación de la correcta interacción entre el sistema nervioso central y entérico. **(Mayer EA 2011)**. Los mecanismos detrás de esta alteración no están claros, pero una hipótesis plausible postula que la ruptura de la vigilancia de la barrera epitelial intestinal es un mecanismo clave en el desarrollo de síntomas compatibles con el SII.

En la actualidad se ha convertido en información certificada por profesionales y por los mismos pacientes que tanto el estrés físico, que se produce después de una intervención quirúrgica, alguna enfermedad crónica grave o condiciones socioeconómicas deplorables, junto con el psicológico son los desencadenantes o precursores de un cambio clínico en una gama muy extensa de enfermedades que atacan el tracto gastrointestinal, no solo el síndrome de intestino irritable (SII) si no también la úlcera péptica o la EII. **(Dounlop SP 2006)**

2. DESARROLLO

2.1. QUE ES Y CUAL ES LA BARRERA INTESTINAL

Para asegurar la homeostasis el epitelio intestinal cumple una función muy importante la cual es equilibrar y actuar como una barrera protectora del tracto intestinal ya que constituye la superficie bastante amplia que está expuesta e interactúa con el ambiente externo para ello debe formar una barrera protectora que separa la luz intestinal del Tejido subyacente y, al mismo tiempo permite la absorción de nutrientes y agua las sustancias que pasan por esta barrera semipermeable. Se conoce que existen gran cantidad de mecanismos de defensa con componentes inmunes en las que tenemos las células epiteliales e inmunitarias y no inmunes como la motilidad intestinal, la capa de moco y la secreción de agua estos componentes actúa juntos para para aislar y combatir las diversas amenazas que llegan a esta barrera.

Todos estos están completamente interconectados y los defectos en cualquiera de ellos pueden resultar en una disfunción de la barrera. Al mismo tiempo, se permite que pequeñas cantidades de antígenos penetren en la barrera epitelial favoreciendo la inducción de mecanismos de inmunotolerancia. Para que exista un transporte adecuado de las moléculas que van desde la luz intestinal hasta la lámina propia comienza por la primera vía que es la paracelular en esta se implica una difusión pasiva ya que las moléculas que se transportan son pequeñas y pasan sin ningún problemas por los espacios adyacentes, pero cuando son moléculas de mayor tamaño se necesita una difusión facilitada por canales específicos y mecanismos mediados por proteínas que ayudan al movimiento de estas moléculas. **(Turner 2009)**

2.2. COMPONENTES DE LA BARRERA INTESTINAL

2.2.1. ELEMENTOS EXTRACELULARES DE LA BARRERA INTESTINAL

La superficie de la mucosa intestinal está cubierta con una capa de mucinas y lípidos que limitan la exposición de la monocapa de células epiteliales intestinales a las fuerzas y otros traumatismos físicos de las partículas dentro de la luz, y también evita el contacto directo del epitelio con los

microorganismos. La capa de moco proporciona la primera protección contra los microorganismos lumbinales y contribuye a la retención de secreciones mucosas ricas en péptidos antibacterianos (como catelicidinas y defensinas) e inmunoglobulina A que se une, agrega o destruye las bacterias impidiendo su adherencia a la mucosa y posterior transepitelial. invasión. La evidencia emergente ha demostrado que las defensinas no solo son necesarias para combatir los patógenos invasores, sino que también participan en la modulación de la composición de la microbiota y, por lo tanto, en la configuración de las respuestas inmunitarias adaptativas.**(Sarker S 1992)**.

Además, la alta renovación de las células epiteliales y la peristalsis intestinal junto con la secreción masiva de agua en respuesta a estímulos patógenos también son factores esenciales de la función de barrera intestinal. **(Johansson ME 2008)**.

2.2.2. ELEMENTOS CELULARES DE LA BARRERA INTESTINAL

Dentro del epitelio del tracto intestinal se va a notar que existe gran variedad de células que cumplen funciones muy complejas que van a forma a su estructura que ayuda a la formación de la barrera intestinal entre ellas vamos a poder destacar las células caliciformes que son las encargadas de la producción de moco, los enterocitos absorbentes, las células de Paneth que son las involucradas en la secreción de péptidos antimicrobianos y por ultimo las células que se encargan de producir hormonas peptídicas cuya producción está dada por las células entero endocrinas. Por lo tanto tambien tendremos células inmunes las cuales se pueden encontrarse en estado estable e interactúan entre sí para mantener una respuesta inmune equilibrada contra las infecciones intestinales y los antígenos destinados a preservar la homeostasis intestinal, estas células tanto innatas como adaptativas, principalmente linfocitos T y B, células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina A (IgA), mastocitos, células dendríticas y macrófagos**(Roman Marquez 2011)**.

Hay un papel muy importante que hay que tener en cuenta y tiene que ver con el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico (SNE), aquellos son los que mediante su acción neuronal y mediante impulsos

mediados por neurotransmisores, coordinan las funciones digestivas y el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Al hablar del Sistema Nervioso Entérico nos referimos a una red que se encuentra interconectada donde tenemos neuronas y células gliales que a su vez forman unos plexos de los que destacamos el mientérico y el submucoso. La relación que existe entre la barrera intestinal es fundamental gracias al control de la actividad motora y secretora así como la microcirculación y la actividad inmunológica lo cual permite lograr una homeostasis intestinal. También debemos tener en cuenta que existen respuestas inflamatorias con el sistema inmunológico a los patógenos, toda esta relación se lleva a cabo por una variedad de mediadores químicos como neurotransmisores, entre otras. **(Flemstrom G 2005).**

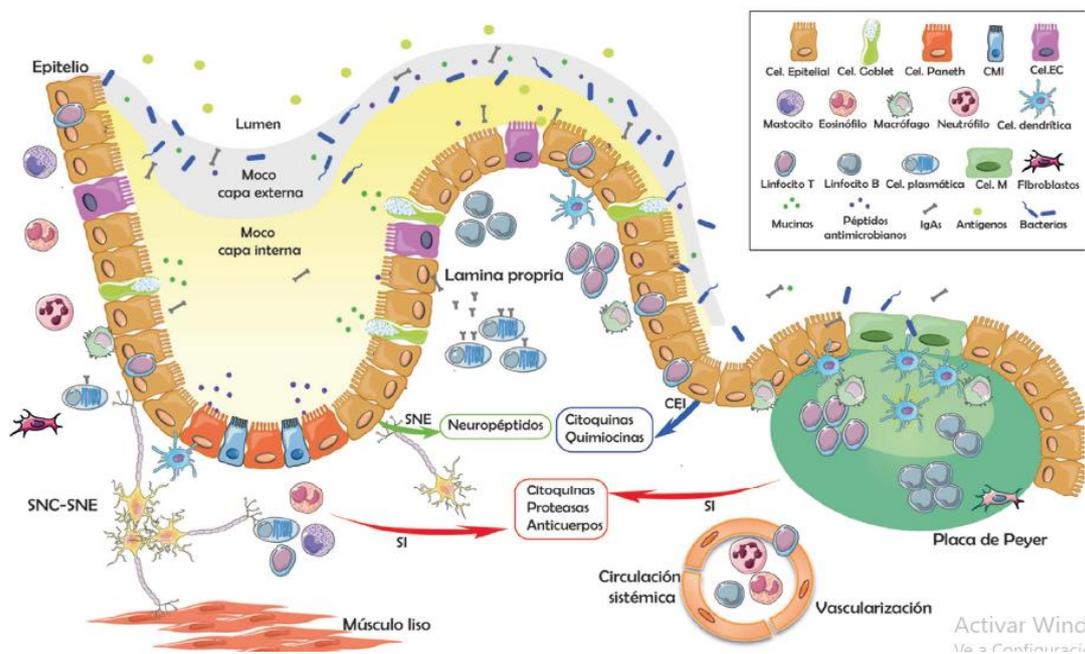


Fig. 1. Anatomía y componentes de la barrera intestinal. La mucosa intestinal se compone de una monocapa de células epiteliales columnares polarizadas

2.3. REGULACION DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

La función de la barrera intestinal no es un elemento muy elástico pero si es increíblemente dinámica y responde funcionalmente a varios estímulos fisiológicos, patológicos y farmacológicos. Así que dicha permeabilidad a las partículas dependerá de su tamaño, su carga y su naturaleza. Los diversos mecanismos moleculares selectivos que se encargan de el paso se cada sustancia a través del epitelio son bastantes parecidos a lo largo de toda la

extensión del tracto intestinal, aun así existe una variación en la permeabilidad entre las regiones más distales con las proximales, además de destacar las correlaciones que tiene con la actina que forma el citoesqueleto, la interacción con las uniones intercelulares formadas por proteínas, los procesos de señalización celular y la endocitosis. Los cambios rápidos en la permeabilidad se realizan a través del citoesqueleto y están regulados por la fosforilación de la cadena ligera de la miosina endocitosis de proteínas. Con esto los complejos formados por varias proteínas de transmembrana como las claudinas, ocludina y las moléculas de adhesión, junto con las proteínas que se encuentran en la periferia todas estas conocidas como TJ intestinales están siendo reestructuradas constantemente por factores dietéticos, señalización neuro-humoral, mediadores inflamatorios y una variedad de vías de señalización celular que, a su vez, son susceptibles de ser usurpadas por bacterias patógenas para acceder a la mucosa intestinal **(Saitou Min 1998)**.

La regulación de la permeabilidad intestinal implica diferentes vías funcionales. Los cambios rápidos en la permeabilidad ocurren a través de la contracción del citoesqueleto mediada por la MLC quinasa y por la endocitosis de las proteínas TJ, mientras que las alteraciones de la permeabilidad más duraderas involucran la modulación transcripcional de las proteínas TJ, la apoptosis de las células epiteliales y alteraciones estructurales en el epitelio. **(Schulzke Jonas 2006)**

2.4. REGULACION DE LA FUNCION DE LA BARRERA INTESTINAL EN EL SII

2.4.1. DISFUNCIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL INDUCIDA POR ESTRÉS

El estrés, ya sea físico o psicológico, representa una amenaza para la homeostasis interna. En respuesta al estrés, se genera una respuesta autónoma, endocrina e inmunitaria coordinada para mantener la estabilidad. Sin embargo, la exposición excesiva al estrés, en individuos susceptibles, deteriora esta respuesta adaptativa, predisponiendo

eventualmente a esos sujetos al desarrollo de nuevas enfermedades o al agravamiento de otras previamente existentes. **(Michael 2007)**

Este puede ser el caso del SII, ya que las observaciones epidemiológicas, empíricas y clínicas han relacionado acontecimientos vitales estresantes o traumáticos con el inicio, la gravedad y la persistencia de los síntomas en ciertos subtipos de SII. De hecho, alrededor del 50% de los pacientes con SII presente comorbilidad con trastornos psiquiátricos, comúnmente la ansiedad y la depresión y sufren más estrés crónico que la población sana. **(Robin 2001)**

El sistema central de la respuesta al estrés involucra el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Este último media la comunicación cerebro-intestino a través del sistema nervioso entérico, modulando y coordinando la motilidad GI, la secreción y la función inmunológica. La liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) del hipotálamo en respuesta a la activación del HPA promueve la síntesis de corticotropina en la glándula pituitaria, que estimula la corteza suprarrenal para liberar cortisol que finalmente circula en la sangre llegando a todos los tejidos y facilitando la coordinación de funciones cerebrales y periféricas. Los efectos del estrés sobre la función intestinal son universales; sin embargo, los pacientes con SII parecen tener una mayor reactividad al estrés en comparación con los sujetos sanos con respecto a la motilidad intestinal **(Thomas 2008)**

En el tracto GI, el deterioro de la barrera de la mucosa inducido por el estrés es fundamental para el desarrollo de la inflamación de la mucosa. De hecho, se ha demostrado que tanto el estrés agudo como el crónico aumentan la secreción de iones y agua y la permeabilidad intestinal en el yeyuno y el colon de los animales de laboratorio. Estos cambios fueron paralelos a un marcado aumento en la permeabilidad macromolecular epitelial y fueron imitados por la inyección intraperitoneal de CRF a través de mastocitos y vías neurales. Además, en voluntarios sanos, una exposición excesiva a acontecimientos vitales estresantes determina una respuesta epitelial yeyunal anormal a los estímulos estresantes agudos entrantes. Al notar esta respuesta anormal por consecuencia de los mecanismos reguladores y su pérdida, representar el

comienzo de la disfunción de la barrera mucosa de forma crónica, la cual nos permite encontrar la etiología del SII (**Vicario 2012**)

2.5. FISIOPATOLOGÍA INTESTINAL EN CONDICIONES DE ESTRÉS EXPERIMENTAL

La aplicación de varios tipos de experimentaciones para demostrar la relación directa entre en el SII y el estrés ha demostrado inducir una amplia variedad de modificaciones en la fisiología intestinal las cuales se pueden agrupar por medio de cuatro aportados, empezando por alteraciones en la sensibilidad visceral, alteraciones en la motilidad intestinal, alteraciones en la secreción y por último la disfunción de la barrera intestinal. Entre tanta experimentación que nos permitirá fundamentar el hecho de que las respuestas inflamatorias de la mucosa intestinal es el inicio de varios procesos que se van desencadenando uno a uno, ocasionados por el estrés psicológico y físico tiene la correlación directa con la disfunción de la barrera de la barrera intestinal, lo que inicia con una alteración de la lámina propia de la mucosa y la submucosa la cual tiene una enorme carga antígeno de las moléculas alimentarias y las bacterias que inician la activación de sistemas inmunes innato y adaptativo tanto locales como sistémicos. (**L. J. Charles 2008**).

La hipersensibilidad visceral es un punto muy importante que ha sido observado en los diferentes modelos experimentales del estrés y su reacción directa con el síndrome de intestino irritable (SII) que se produce después de una infección que ataca el cuerpo humano, tiene una relación directa con la disfunción de la barrera intestinal, ya que en las pruebas se han sometido a diferentes niveles de estrés ya sea agudo o crónico, los cuales nos han permitido sacar conclusiones sobre la permeabilidad paracelular de esta barrera, ya que en su constitución encontramos las uniones estrechas entre las células que componen dicha barrera. Además de los efectos sobre la función de barrera, el estrés experimental incrementa la sensibilidad visceral a estímulos que provocan distensión del tubo digestivo una de las características fisiopatológicas más relevantes del síndrome de intestino irritable, inhibe el vaciado gástrico mientras que estimula la motilidad del intestino delgado y del colon, y estimula la secreción neta intestinal de agua y cloro. (**Tache 2001**).

2.6. DISFUNCIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL: NEXO DE UNIÓN ENTRE EL ESTRÉS Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La barrera intestinal es una estructura de mucha importancia debido al ser muy dinámica debido a los elementos celulares muy variados que la componen, ya que la función indispensable es limitar el contacto del sistema inmune gastrointestinal con la afinidad de antígenos que entran en contacto con los microorganismo, las células epiteliales intestinales, las propias células del sistema inmune innato y adaptativo, además de las bacterias comensales entéricas que ejercen exclusión competitiva sobre microorganismos patógenos juegan un papel muy importante, en conjunto con elementos moleculares como la mucina. la inmunoglobulina A y diferentes tipos de péptidos que son secretados, así como las uniones intercelulares estrechas apicales entre células epiteliales contiguas; estas últimas están formadas por varios elementos proteicos citoplasmáticos y transmembrana (ZO-1, ocludinas, claudinas, entre otras), estas constituyen una función indispensable en marcar un límite en la permeabilidad paracelular, aquí juega un papel muy importante la cadena ligera de miosina (MLCK) ya que facilita la integridad y el correcto estado de la apertura en los diferentes cambios conformacionales del citoesqueleto de estas estructuras, esta enzima que regula la permeabilidad intestinal mediante la fosforilación de la cadena ligera de miosina y la consiguiente apertura de las uniones intercelulares estrechas. En este sentido, la activación de MLCK inducida por interferón gamma (IFN) se ha descrito en el epitelio intestinal de roedores expuestos a estrés experimental. **(Mazelin 2003)**

La disfunción de la barrera intestinal en el SII es un hecho descrito por primera vez en los años setenta y que, posteriormente, se ha refrendado por varios grupos de investigadores utilizando diferentes métodos analíticos; el aumento de permeabilidad intestinal en la enfermedad de Crohn (EC) ocurre incluso en pacientes en remisión clínica y se ha descrito en algunos de sus familiares de primer grado, por lo que se propone como un hecho etiológico primario más que un epifenómeno secundario al proceso inflamatorio subepitelial. La disfunción de la barrera intestinal que caracteriza la EC se ha relacionado tanto con un incremento de la permeabilidad paracelular secundario a la disrupción

de las uniones intercelulares estrechas, como con un descenso de la secreción de IgA. Por tanto, la disfunción de la barrera puede asociarse al paso a la lámina propia intestinal y a la circulación portal de bacterias comensales capaces de desencadenar procesos inflamatorios locales y sistémicos. Así ocurre en una amplia variedad de enfermedades, tanto intestinales como sistémicas. **(Marcial 2009)**

2.7. MECANISMOS DE LESIÓN (EJE CEREBRO-INTESTINO)

El término eje cerebro-intestino (ECI) se refiere a las interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso central y el aparato digestivo. Existen varias funciones que deben estar bajo el control de una sistema de regulación entre ellas tenemos la motilidad y función gastrointestinal, la regulación de la irrigación esplénico, la correcta función de la absorción de nutrientes y secreción de agua, el vómito y no menos importante la correcta funcionabilidad en conjunto del sistema inmune mucoso, todo esto regulado por el eje cerebro-intestino. **(Thomson 1998)**

La base anatómica del Eje Cerebro - Intestino esta inervada por un sistema simpático y parasimpático, los cuales perciben una inervación profusa originada del sistema nervioso central y es decir que el tubo digestivo recibe de forma intrínseca la inervación provista del sistema nervioso entérico. Como se ha referido previamente, entre las funciones del ECI no sólo está la regulación de la motilidad y la sensibilidad visceral; en los últimos años viene haciéndose muy notorio el hecho de que la regulación del sistema inmune que controla la mucosa intestinal está regido por el eje cerebro - intestino, es importante destacar que el incremento de la gravedad del Síndrome de Intestino Irritable aumenta con relación a estar expuestos a estrés, desencadenando en primer lugar una respuesta inflamatoria debido al ácido trinitrobenceno sulfónico, que permiten una relación directa con la funcionabilidad activa de la sustancia P que es una neuropéptido. **(B. Charles 1997)**

Finalmente, el incremento de la permeabilidad intestinal y la alteración de la secreción hidroelectrolítica inducidos por estrés estarían relacionados con la activación de neuronas colinérgicas, ya que ambos fenómenos son abolidos

tras tratamiento con atropina, un antagonista colinérgico muscarínico (**Mayer EA 2011**).

3. CONCLUSION

- La función de la barrera intestinal es esencial para el correcto mantenimiento de la homeostasis intestinal y para la prevención de respuestas inmunitarias exageradas que faciliten la inflamación intestinal crónica. Esta función de defensa está llevada a cabo por numerosos elementos de diferente naturaleza y localización anatómica que tienen por finalidad preservar la integridad intestinal.
- Es muy importante conocer los diferentes cambios en las células epiteliales para poder encontrar su contribución a la patogénesis de enfermedades gastrointestinales asociadas a la disfunción de la barrera intestinal, por lo tanto, las estrategias terapéuticas dirigidas al restablecimiento de esta función defensiva son una vía prometedora para la recuperación de la homeostasis intestinal y la salud en general.
- Basándonos en varias experimentaciones recientes que se realizaron a pacientes con SII podemos determinar que el estrés tanto psicológico como el físico es uno de los causantes primarios de la alteración de la función de barrera epitelial y puede estar complementado con otra serie de alteraciones en el eje cerebro - intestino.
- El SII es una patología que puede dar lugar a respuestas neuro inmunológicas adaptativas que, junto con el mal funcionamiento de los mecanismos de atenuación de la inflamación, pueden conducir a un aumento prolongado de la permeabilidad intestinal y la hipersensibilidad inmunológica.
- El síndrome de intestino irritable, SII no es una inflamación, este trastorno como característica principal lo que ocasiona es una hipersensibilidad en los nervios responsables de las contracciones peristálticas en el tracto gastrointestinal, provocando reacciones exageradas a estímulos pequeños.

BIBLIOGRAFIA

- Santos, Cristina Martinez & Maria Vicario & Javier. «Cellular and Molecular Basis Of Intestinal Barrier Dysfunction in the Irritable Bowel Syndrome .» *American Journal Of Preventative Medicine*, 2012: 305 - 315.
- Charles, Bevins. «Péptidos antimicrobianos y mantenimiento.» *Nat Rev Microbiol*, 2011: 356-68.
- Charles, Bonbonne. «La mejora del síndrome de intestino irritable inducida por la tensión y estrés inducida por arginina y vasopresina.» *Am Journal Physiol*, 1997: 84-91.
- Charles, Leza Jhon. «Los efectos de los efectos físicos y psicológicos del estrés en el tracto gastrointestinal.» *Cell Press Journal*, 2008: 299-312.
- Corr S, Gahan C, Hil C. «Células M: origen, morfología y función en inmunidad mucosa y patogénesis microbiana.» *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2008: 2-12.
- Dunlop SP, Hebden J, Campbell E. «Permeabilidad intestinal anormal en subgrupos de síndromes de intestino irritable con predominio de diarrea.» *Journal of Gastroenterology*, 2006: 1288-1294.
- Flemstrom G, Sjoblom M. «Células epiteliales y sus vecinas, nuevas perspectivas sobre la señalización eferente entre el cerebro, neuroendocrino células y células epiteliales intestinales.» *Journal Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005: 77-80.
- «Interrupción de la barrera epitelial colónica inducida por la tensión: papel de la quinasa de cadena ligera de interferon-gamma y miosina.» *Med Journal Chicagio*, s.f.
- Johansson ME, Phillipson M, Velcich A, Holm L. «El interior de las dos capas mucosas dependientes de mucina de Muc2 en el colon carece de bacterias.» *Proc Natl Acad Sci Us A.*, 2008: 15064-15069.
- Leding, Antoni. «El moco del colon humano es un reservorio.» *PubMed Center*, 2013: 652-62.
- Marcial, McGuckin. «Disfunción de la barrera intestinal en enfermedades inflamatorias intestinales.Mac.» *MedPub Journal*, 2009: 100-13.
- Mayer EA, Tillisch K. «El eje cerebro-intestino en los síndromes de dolor abdominal.» *Annu Rev Med*, 2011: 381-396.

- Mazelin, Lewis. «Interrupción de la barrera epitelial colónica inducida por la tensión: papel de la quinasa de cadena ligera de interferon-gamma y miosina .» *Journal Adventure Works*, 2003: 795-804.
- Michael, Gunnar. «La neurobiología del estrés y el desarrollo.» *Annu Rev Psychol*, 2007: 145-173.
- Robin, Lydiard. «Síndrome del intestino irritable, ansiedad y depresión: ¿cuáles son los vínculos? Psiquiatría de J Clin.» *PubMed Central*, 2001: 38-45.
- Roman Marquez, Ignacio Bonega. «Expresión e importancia funcional de los receptores inmunes innatos por las células epiteliales intestinales.» *Cel Mol Life Sci*, 2011: 3661-3673.
- Saitou Min, Fujimoto K. «Las células madre embrionarias deficientes en occludina pueden diferenciarse en células epiteliales polarizadas con uniones estrechas.» *Journal Cell Bio*, 1998: 397-408.
- Salzman NH, Hung K. «Las defensinas entéricas son reguladores esenciales de la ecología microbiana intestinal.» *Rev Nat Immunol*, 2010: 76-83.
- Sarker S, Gryr K. «Mecanismos de defensa no inmunológicos del intestino.» *British Medical Journal*, 1992: 987-93.
- Schulzke Jonas, Bojarski Carl. «Función de barrera interrumpida a través de la apoptosis de células epiteliales.» *Ann NY Acad. Sci*, 2006: 288-299.
- Tache, Yanez. «Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors.» *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001: 172-7.
- Thomas, Dianan. «Desregulación del eje hipotálamico-pituitario-intestino en el síndrome del intestino irritable: ¿citocinas plasmáticas como posible biomarcador? Gastroenterología.» *Journal Gastroenterology Med*, 2008: 50-62.
- Thomson, Aziz Q. «Eje cerebro-intestino en salud y enfermedad.» *MedPub Center*, 1998: 559-78.
- Turner, Jhon. «Función de barrera de la mucosa intestinal en salud y enfermedad.» *Nat Rev Immunol*, 2009: 799-809.
- Vicario, Michael. «El estrés psicosocial crónico induce daño mitocondrial reversible y regulación positiva del receptor del factor liberador de corticotropina tipo 1 en el intestino y disfunción intestinal similar al SII.» *MedPub Central*, 2012: 65-77.