Descargado el: 13-09-2025 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psiconeuroinmunoendocrinología

Do we get worried sick? An answer from the Psiconeuroinmunoendocrinology

Yolanda Cabrera Macias[1] Alaín Alonso Remedios[2] Ernesto José López González[1] Ernesto López Cabrera[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba
[2] Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Cabrera-Macias Y, Alonso-Remedios A, López-González E, López-Cabrera E. ¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psiconeuroinmunoendocrinología. **Medisur** [revista en Internet]. 2017 [citado 2025 Sep 13]; 15(6):[aprox. 13 p.]. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3693

Resumen

La Psiconeuroinmunoendocrinología estudia la interacción entre los procesos psíquicos y los sistemas nervioso, endocrino e inmune y, de forma integradora, las interrelaciones del proceso salud-enfermedad. Diversas investigaciones muestran la estrecha relación entre el surgimiento y desarrollo de enfermedades somáticas con determinadas alteraciones psicológicas, entre ellas el estrés, la ansiedad y depresión. El objetivo de este trabajo es sistematizar los elementos teóricos que sustentan la interrelación entre la psiquis, el sistema nervioso, endocrino e inmune en el proceso salud – enfermedad y exponer las evidencias clínicas que sustentan su validez.

Palabras clave: fenómenos del sistema inmunológico, neuroinmunomodulación, proceso salud-enfermedad, estrés fisiológico, enfermedades del sistema endocrino

Abstract

The Psychoneuroimmunoendocrinology studies the interaction between psychic processes and the Nervous, Endocrine and Immune systems and, in an integrative way, the health-disease process interrelationships. Several researches show the close relation between the somatic diseases emergence and development with certain psychological alterations, among them stress, anxiety and depression. This work is aimed at systematizing the theoretical elements which demonstrate the interrelation between the psyche, the Nervous System, Endocrine and Immune System in the health - illness process and to present the clinical evidences which support its validity.

Key words: immune system phenomena, neuroimmunomodulation, health-disease process, stress, physiological, endocrine system diseases

Aprobado: 2017-11-24 15:41:00

Correspondencia: Yolanda Cabrera Macias. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. psicologia6002@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

"*Casi tan importante como el latir del corazón es el "latir" positivo de la mente. Ser buena gente, amar sin medida e incondicionalmente y dedicar la existencia a disfrutar haciendo el bien es la mejor garantía de salud física, mental, psíquica y afectiva".*

Bernabé Tierno. *La fuerza del amor*

El proceso de enfermar tiene múltiples causas pero, sin dudas, las manifestaciones psicológicas negativas como ira, miedos, rencores, envidia y síntomas psíquicos como la ansiedad, la depresión, angustia y en especial el estrés, pueden contribuir a que aparezcan o se desarrollen diversas enfermedades somáticas. Este hecho ha cursado sin una explicación fisiológica demostrada hasta que el desarrollo de la medicina propició el surgimiento de una nueva disciplina a través de la cual podemos entender cómo se relaciona el cuerpo y la mente, la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE).

Esta disciplina se considera una forma de abordar los problemas de salud basada en la comprensión de las leyes generales del universo, apoyada en la teoría de que todos los sistemas se interconectan entre sí y en la interrelación e interdependencia de todos los fenómenos del cuerpo humano. La relación entre las distintas partes del organismo debe permitirles funcionar armónicamente como un todo y en permanente interconexión con el medio en que se desarrollan. Este enfoque sistémico se orienta a descubrir la naturaleza precisa de la relación entre los factores orgánicos, psicológicos y ambientales, tal como muestra el esquema de la figura 1, creada por los autores.

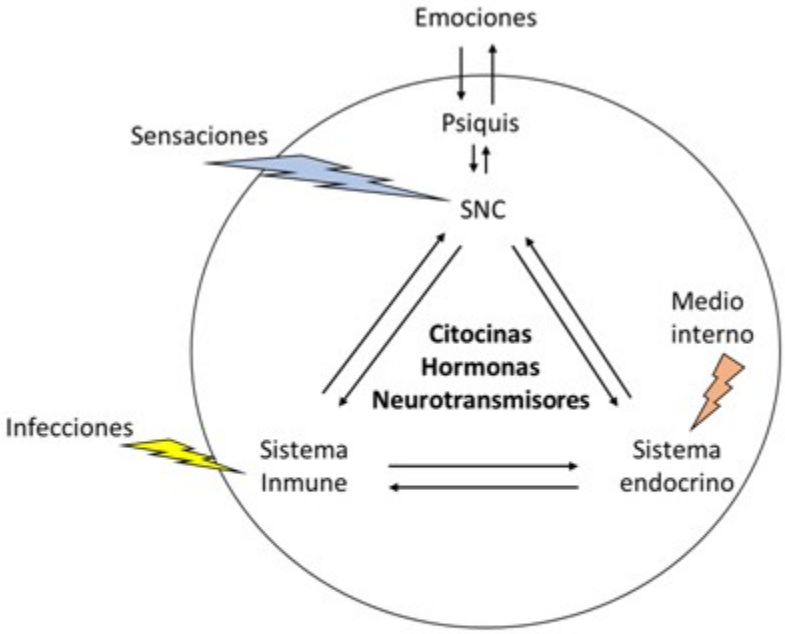

Figura 1: La figura muestra las interrelaciones entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso en el ser humano. Como se pude apreciar los tres sistemas se comunican entre sí de forma bidireccional a través de mensajeros químicos por lo cual alteraciones en uno de los sistemas trae consigo modificaciones en los otros y las consiguientes manifestaciones en la psiquis del paciente. De igual manera las emociones del sujeto pueden afectar el funcionamiento del eje neuro-inmuno-endocrino.

Fuente: Elaboración personal.

El psiquiatra George Solomon, considerado el padre de la psiconeuroinmunología, la define como…*"un campo científico interdisciplinario que se dedica al estudio e investigación de los mecanismos de interacción y comunicación entre el cerebro (mente/conducta) y los sistemas responsables del mantenimiento homeostático del organismo, los sistemas: nervioso (central y autónomo), inmunológico y neuroendocrino, así como sus implicaciones clínicas".*[1]

El objetivo de este trabajo es sistematizar los elementos teóricos que sustentan la interrelación entre la psiquis, el sistema nervioso, endocrino e inmune en el proceso salud – enfermedad y exponer las evidencias clínicas que sustentan su validez.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica con el propósito de actualizar los conocimientos sobre la relación entre la psiquis, el sistema nervioso, endocrino e inmune como explicación holística del proceso salud enfermedad, así como las evidencias clínicas que sustentan su validez. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pudmed/Medline y Ebsco. Se emplearon los descriptores obtenidos del DesCH a través de la biblioteca virtual de salud. Se incluyeron los artículos de acceso abierto y texto completo; en la búsqueda se priorizaron aquellos artículos de los últimos cinco años en cuyos resúmenes se abordara explícitamente los temas afines de la revisión; la mayor parte de la bibliografía apareció en idioma inglés. También se consultaron aquellos artículos con fecha de publicación anterior a 2011 los cuales constituyen material obligado para el estudio de la Psiconeuroinmunoendocrinología, dentro de ellas se consultaron libros de fisiología, inmunología y psicología.

DESARROLLO

Antecedentes históricos.

La relación mente - cuerpo constituye una de las incógnitas que durante más tiempo han acompañado al hombre en toda su historia. Ya desde la antigüedad en Grecia, grandes filósofos opinaban y divergían sobre la interacción de ambos constructos. Así, mientras Platón defendía que si el alma sobrevive a la muerte del cuerpo, entonces ha de ser algo diferente de este, manifestando una postura explícita en la interpretación del dualismo, Aristóteles refería que la mente y el cuerpo eran dos entidades independientes complementarias.[2,3] Por su parte Hipócrates (460-377 AC) se refería a la estrecha relación entre lo psicológico y lo físico con su célebre frase "*Mente sana, cuerpo sano*" específicamente este filósofo reportó la existencia de enfermedades cutáneas con origen en la psiquis.[2,3]

En plena época renacentista, René Descarte, filósofo francés, separó los procesos espirituales de los físicos creando una dicotomía entre la mente y el cuerpo; además de ser el primero al referirse al cerebro como lugar donde se encontraba la mente.[4] Otra teoría importante sobre el cerebro y el comportamiento fue cobrando forma con el desarrollo de la humanidad. Esta fue el criterio materialista más moderno de que la conducta puede ser explicada completamente por el funcionamiento del sistema nervioso sin necesidad de referirse a una "mente" no material. Esta perspectiva tuvo su origen en las teorías evolucionistas de los naturalistas ingleses Alfred Russell Wallace (1823-1913) y Charles Darwin (1808-1892).[5] Ambos de forma independiente llegaron a la conclusión de que todas las formas de vida estaban relacionadas.

La mayoría de los neurocientíficos actualmente consideran que la mente es un fenómeno producido por el funcionamiento del cuerpo (especialmente el sistema nervioso) y de su interacción con el ambiente. En la medida en que se vaya conociendo más sobre cómo funciona el cuerpo se irá resolviendo el problema mente-cuerpo así como su relación con una mayor claridad; de esta forma seremos capaces de explicar mejor cómo percibimos, sentimos, pensamos, recordamos actuamos y, por supuesto, cómo nos mantenemos sanos o enfermamos.[6]

Para comprender el desarrollo de esta disciplina en particular tendrían que revisarse los trabajos de Claude Bernard (1813-1878), fisiólogo francés que habló por primera vez del concepto "medio interno" es decir, la composición del interior del cuerpo, publicado en 1865. Bernard señaló la capacidad de los seres vivos para mantener estables las condiciones físico-químicas del organismo, en contra de los estímulos ambientales que tienden a desestabilizarlo.[7]

Ya en el año 1911 Walter Cannon estudió las relaciones entre emociones, fisiología y salud. El autor entendía que debía haber un equilibrio

mental y físico a través de todo el organismo y, en 1929, crea el término homoestasis.[7]

Cannon estudió en animales la relación y efecto entre las emociones y las percepciones en el sistema nervioso autónomo, describiendo la reacción de ataque o huida como respuesta involuntaria ante un entorno externo adverso. El investigador desarrolló, en conjunto con su estudiante Phillip Bard, el modelo sobre las emociones conocido como la teoría Cannon–Bard que plantea la simultaneidad de las emociones y de las respuestas corporales asociadas.[7]

Otro investigador que aportó a lo que es hoy la PNIE fue Hans Selye (1907-1982), de la Universidad de Montreal, demostró en experimentos con animales que el cuerpo se adapta a condiciones adversas y amenazantes, publicando en 1950 su investigación "El estrés", a partir del cual toma relevancia el concepto *estrés* e introduce el constructo *síndrome general de adaptación*, que agrupa un conjunto de síntomas fisiológicos no causados directamente por una condición médica.[8]

En 1962, los médicos Meyer y Haggerty reportaron la asociación entre la dosis de estrés familiar y la aparición de infecciones por Estreptococos en niños,[9] sin embargo tendrían que trascurrir varios años hasta que se describieran los mecanismos moleculares que explican este fenómeno. Sin duda una de las explicaciones de este fenómeno es la indisoluble relación entre la mente y el cuerpo, descrita por George Solomon en la década de los 60, el cual estudió los factores psicosociales como predisponentes o protectores para padecer enfermedades autoinmunes.[10]Este concepto propone el modelo del ser humano como un ente biopsicosocial, donde existe una interrelación entre lo biológico, cognitivo, afectivo y social.[11]

No es hasta 1977 que los investigadores H. Besedovsky y cols., observaron que la activación inmune desencadenaba una conducta inmunológica del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), demostrando con ello la relación existente entre cerebro y sistema inmunológico. Fue este uno de los primeros pasos para explicar las observaciones de Meyer y Haggerty.[12]

Antecedentes de la Psiconeuroinmunología lo constituye también la obra de Alfred Amkraut, quien junto a George F. Solomon demostró experimentalmente con animales, la relación entre tensión y depresión del sistema inmune.[13] En su obra, Salomón[10] reconoció que los médicos sabios han conocido el rol de las emociones en el comienzo y en el curso de las resistencias inmunológicas y entre las enfermedades.

El término Psiconeuroinmunología nace en el año 1975, como resultado de un experimento realizado en la Universidad de Rochester por el psicólogo Robert Ader y el inmunólogo Nicholas Cohen. Ambos estudiaron el condicionamiento del sistema inmunológico,[14] lo que abrió la posibilidad de influir con técnicas psicológicas, para potenciarlo, y que realice su acción más eficientemente contra virus, hongos, bacterias y células tumorales o, para inhibirlos en el caso de enfermedades autoinmunes o trasplantes de órganos.

Más adelante, en 1981, David Felten, de la Universidad de Indiana, descubrió que una red de nervios llegaba a los vasos sanguíneos y al sistema inmune. Dicho descubrimiento aportó las primeras pruebas de cómo ocurre la interacción entre sistema nervioso y sistema inmune. En la década del 80 del pasado siglo, los investigadores Blalock y Smith descubrieron un circuito bidireccional entre el sistema inmune y el sistema endocrino; pues los linfocitos eran capaces de producir neuropéptidos y hormonas.[15]

El sistema inmunológico actuaría como una especie de sensor que se activaría o no en respuesta a estímulos no cognitivos, comunicándose con el sistema endocrino mediante señales de linfocitos a través de hormonas inmuno-reactivas, provocando a su vez una modificación de la homeostasis corporal.[16]

Los pioneros de la Psiconeuroinmunoendocrinología, Kielcolt y Glacer, publican en 2005 un trabajo donde exponen las potenciales consecuencia de los estresores psicosociales en la salud.[17] En este artículo se destacan los mecanismos moleculares que explican estos fenómenos.

Bases moleculares de la Psiconeuroinmunoendocrinología.

La psiconeuroendocrinoinmunología estudia la relación de los mecanismos regulatorios y de control del organismo. La conexión entre ellos se establece mediante diversos tipos de señalización molecular, dado por los neurotransmisores y neuromediadores, las interleucinas, citocinas y las hormonas; todas

ellas son estructuras químicamente similares cuyos receptores son ubicuos en los tres sistemas.[18] Los Sistema Nervioso Central y Periférico, actúan mediante los neurotransmisores e incluyen, entre otros, a los péptidos hipotalámicos, enterohormonas y citoquinas.[19]

El sistema psicológico tiene sus bases orgánicas en los circuitos límbico (circuito de lo vital, propioceptivo, instintivo primario y primitivo), paralímbico (circuito de lo valorativo, jerarquizar, posponer y de priorizar) y pineal (sincronización de los ritmos biológicos endógenos con los ritmos externos). Estas estructuras son las encargadas de la exteriorización de las conductas ante el procesamiento de las emociones.[20,21] Por otra parte se ha demostrado la existencia de una relación entre la psiquis y el estado inmunitario de los pacientes.[22]

El sistema inmunológico posee como principal función la discriminación entre "lo propio" y "lo ajeno"; así como "lo peligroso" y "no peligroso". Una vez reconocido el antígeno los componentes del sistema inmune ejecutan una respuesta dirigida a la eliminación o tolerando el antígeno desencadenante de su activación.[23] En esta respuesta participan los componentes del sistema; tanto moleculares, celulares como los órganos que forman parte de la inmunidad.

El sistema inmune tiene la capacidad de recibir, procesar y enviar información al SNC. La influencia del SNC y endocrino, sobre el inmune queda demostrada por la presencia de receptores para hormonas y neuropéptidos en leucocitos; así como la producción de hormonas hipotalámicas por parte de los linfocitos activados.[24]

El sistema endocrinológico es el sistema de control expresado por los distintos ejes hipotálamo-hipófisis-periféricos. El hipotálamo produce factores de liberación que son pépticos o glucopéptidos uni o multifuncionales los cuales regulan en forma inhibitoria o estimuladora la liberación de hormonas hipofisiarias. Estas hormonas a su vez regulan a las periféricas; quedando de esta manera un vínculo regulatorio entre el sistema nervioso y endocrino; el cual tiene un mecanismo de retrocontrol dado por el efecto inhibitorio de las hormonas periféricas sobre el sistema endocrino.[25,26]

Los tres sistemas tienen grandes similitudes, dentro de ellas destacan que responden a estímulos, se adaptan a las nuevas condiciones y sus mecanismos son bien regulados a través de lazos de retroalimentación negativa, tal como muestra el esquema de la figura 2 creado por los autores. Además el lenguaje común empleado por los tres sistemas permite que exista una comunicación entre sus componentes. Finalmente, en el caso particular del sistema nervioso y el sistema inmune se pude condicionar una respuesta a través del entrenamiento.

La integración de los sistemas nervioso, inmune y endocrino tiene como finalidad conservar la salud, hacer efectiva la lucha por la supervivencia y controlar diversas funciones para mantener el equilibrio interno del organismo. Así, el sistema nervioso percibe y da respuesta a los cambios externos e internos, el sistema inmune detecta y elimina los agentes peligrosos externos o internos y el sistema endocrino proporciona la respuesta más conveniente para la lucha.[27] Se ha demostrado que el estrés activa las señales de alarma neuroendocrinas que influyen en el sistema inmune.[28,29]

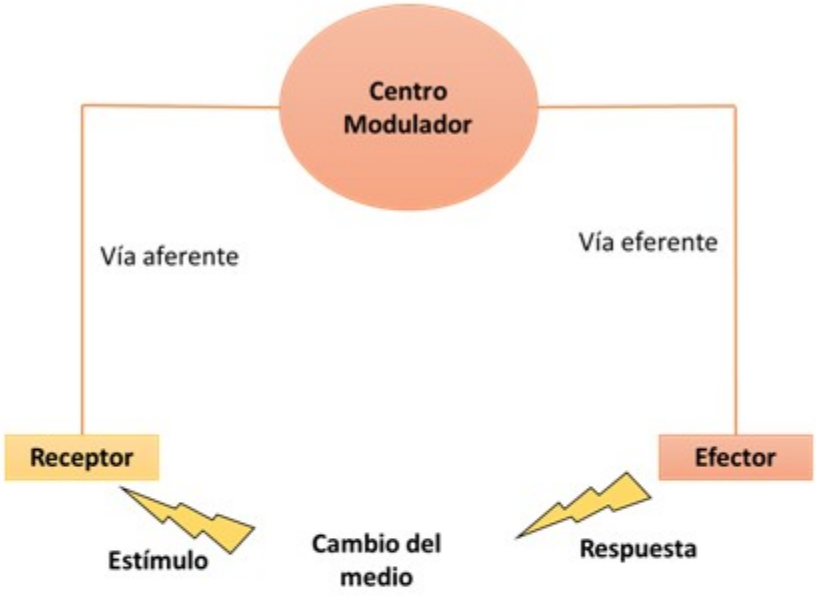

Figura 2: El esquema muestra el mecanismo general de funcionamiento del sistema nervioso, inmune y endocrino. Los cambios en el medio (variación de metabolitos, sensaciones o antígenos) son censados por receptores especializados, los cuales transmiten una señal por una vía aferente a un centro modulador donde se procesa esta información la cual genera una nueva señal trasmitida a un efector (órgano, tejido, célula) la cual se encarga de dar una respuesta (contracción muscular, aumento de la actividad metabólica, eliminación del antígeno) la cual contrarresta el cambio inicial restaurando así la homeostasia. Este nuevo cambio se convierte en un nuevo estímulo el cual genera una señal de retroalimentación que regula la acción inicial.

Fuente: Elaboración personal.

Los tres son sistemas de control porque ejercen sus efectos en múltiples órganos y sistemas y están estrechamente relacionados entre sí, es decir, interactúan los unos con los otros todo el tiempo. El sistema inmunológico es uno de los principales mecanismos de adaptación y defensa del organismo frente a las agresiones del ambiente y de ese modo proporciona una barrera ante la infección y otras amenazas potenciales para el cuerpo conocidas como antígenos.[27]

Uno de los contextos que relacionan la esfera psicológica y la biología de los pacientes a través de interacciones socio-psiconeuroendocrino es sin duda el climaterio. En esta etapa la conjugación de los factores biológicos desencadenados por el declinar de la función ovárica en conjugación con la valoración individual de la paciente y la influencia de factores sociales incrementa la vulnerabilidad a la depresión.[30]

Por otra parte se ha demostrado que hormonas como la oxitocina pueden guardar relación con la aparición de patologías como la esquizofrenia y trastornos del espectro autista; dado fundamentalmente por la acción de esta hormona en habilidades de comunicación social como la empatía, reconocimiento de emociones y percepción social.[31]

Actualmente se admite que *"la interacción entre el sistema nervioso central y el organismo es mucho más dinámica de lo que se creyó en un principio, puesto que hay una serie de sustancias que, partiendo del sistema inmunitario, son capaces de alterar las funciones psicológicas y neurológicas, actuando tanto a nivel central como periférico, lo que hace pensar que la comunicación entre ambos sistemas tiene un carácter bidireccional* [...] *así como la interacción existente entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso, ya que las células del primero*

son influenciadas por el sistema nervioso, tanto central como periférico, dando lugar a la producción por parte del sistema inmunitario de las denominadas citoquinas, que tienen capacidad para alterar la actividad neuronal, influyendo en los distintos procesos biopsicológicos.[27]

Evidencias clínicas de la Psiconeuroinmunoendocrinología.

En la práctica médica es posible encontrar múltiples ejemplos de cómo operan las interrelaciones entre los tres sistemas y como esto puede trascender a la esfera psicológica y conductual de los pacientes. Estas evidencias clínicas validan la idea del ser humano como un ser biopsicosocial donde la armonía del cuerpo y la mente es la clave de la salud.

Se ha demostrado que el empleo de antisicóticos como el haloperidol induce depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la consiguiente disminución de cortisol; esto, unido a una disminución paradójica de los niveles de IL-6. Este efecto farmacológico en el eje endocrino está justificado por el bloqueo de los receptores D2 de Dopamina; el cual también está representado en el hipotálamo afectando la producción de hormonas estimulantes.[32]

El mecanismo por el cual decrecen los niveles de IL-6 no está completamente esclarecido; no obstante, está demostrado que los pacientes ezquisofrénicos con altos niveles de IL-6 en el primer episodio psicótico presentan mala respuesta al tratamiento.[32] Estos hallazgos muestran que existen conexiones entre el sistema inmune, nervioso y endocrino; así como que un fármaco con acción en el sistema nervioso central puede afectar la función inmunológica y endocrina.

Los factores psicológicos también pueden influenciar la respuesta inmune dado a que la psiquis tiene como base funcional el cerebro y los neurotransmisores que median su funcionamiento.[33,34] Por ejemplo, el estrés crónico se relaciona con la aparición de enfermedades coronarias y el proceso de ateroesclerosis. Kim et al[35] evidenciaron en adultos mayores, que los factores psicológicos se relacionan positiva o negativamente con procesos de metilación del ADN en genes relacionados con el proceso inflamatorio relacionado con la ateroesclerosis. De esta manera se demuestra cómo los factores psicológicos pueden interrelacionarse con la expresión del material genético y afectar el fenotipo del paciente.

Otros trastornos como el síndrome de colon irritable,[36] enfermedades autoinmunes[37,38] y trastornos de la piel[39,40] muestran una fuerte relación entre el sistema inmune y el estado psicológico del paciente. También la dieta puede influir en la aparición de estados depresivos secundarios al proceso inflamatorio de bajo grado que se genera por alteraciones en el metabolismo de los lípidos.[41-43] Este constituye el ejemplo en sentido contrario a la relación antes expresada.

Por otro lado, un meta-análisis publicado por Morgan y cols., muestra cómo las terapias psicológicas dirigidas a reducir el estrés son capaces de propiciar un aumento de la respuesta inmune virus-específica a antígenos vacunales con una clara reducción de los marcadores inflamatorios.[44] Este estudio demuestra la posible utilidad de la intervención psicoterapéutica como herramienta complementaria en el tratamiento de infecciones virales crónicas.

Uno de los probables escenarios donde se ha manifestado esta relación es el tratamiento con métodos psicológicos de las verrugas vulgares causadas por la infección por el virus del HPV.[45] Estas observaciones realizadas por varios psicoterapeutas cursaron sin que se tuviera una explicación de ello hasta que se develaron los mecanismos expuestos con anterioridad.

Otros estudios han demostrado que una intervención psicológica basada en la meditación logra disminuir los síntomas de ansiedad, depresión y estrés. Pero lo más interesante de este estudio es que la reducción de los síntomas se traduce en una reducción de los niveles de cortisol en saliva.[46] Este otro ejemplo ilustra la clara conexión entre la psiquis y el sistema endocrino. En este caso el mediador de esta conexión es el cerebro; donde a través de la actividad consiente de la corteza cerebral se logra modificar la naturaleza de los neurotransmisores del sistema límbico, encargado de las emociones, y de esta manera modular la actividad hipotalámica que se traduce en una reducción de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Subins y cols., realizaron un meta-análisis de artículos publicados entre los años 2001 y 2012 sobre psiconeuroinmunoendocrinos, y mostraron la existencia de asociación entre los parámetros

inmunitarios y la intervención terapéutica psicológica aplicada a los pacientes con cáncer.[47] Uno de los principales aportes de este estudio es que se valida la utilidad de las intervenciones psicológicas en el cáncer, basado en las evidencias aportadas en esos años.

Estudios centrados en tumores particulares como el caso del cáncer de mama demostró que una intervención del tipo "espiritual" basada en la práctica de ejercicios como el yoga, el Qigong, el Tai Chi, terapias de relajación y visualización, entre otras, logró disminuir las emociones negativas, así como modificar las citocinas inflamatorias, con un impacto positivo en la supervivencia.[48] Otro autor realizó una estrategia de lucha contra el estrés en pacientes con melanoma no mestastásico. El autor demostró que la intervención terapéutica produjo un incremento en el conteo de células CD3+; CD4+; CD19+ y CD45+ respecto a los valores basales.[49] Estos hallazgos muestran la clara relación entre la esfera psicológica y el sistema inmune; además demuestra como a través de la intervención psicológica se pueden modificar las poblaciones leucocitarias; presuntamente a través de la activación del sistema nervioso autónomo.

La vinculación entre el sistema inmune y endocrino se evidencia en la diferencia de la intensidad de la respuesta inmune *ex vivo* en cultivos de linfocitos humanos estimulados con LPS en distintos momentos después de realizar ejercicio físico. Esta respuesta fue medida mediante un microarreglo genético donde se analizó la expresión de 40 genes involucrados en la activación leucocitaria. En el caso de las mujeres en fase lútea del ciclo menstrual donde los niveles de progesterona son elevados; mostraron una respuesta inmune más intensa que las pacientes en fase folicular y los hombres.[50] Este estudio demuestra el claro vínculo existente entre el sistema inmune y sistema endocrino.

En el sentido contrario el sistema inmune pude influenciar el control de la glucemia por el páncreas exocrino. Se ha demostrado que la interleucina 1 (IL-1) es capaz de inducir hipoglicemia por aumento del consumo de glucosa, efecto más apreciable en la región próxima al sitio de producción de esta citosina. Experimentos en animales mostraron como el tratamiento con IL-1 puede alterar el funcionamiento del centro que controla la glucemia, con incremento de la actividad serotoninérgica en el hipotálamo.[51]

La relación entre los tres sistemas transciende a procesos fisiológicos como el sueño. Existen evidencias publicadas que apoyan el fuerte papel regulador que ejerce el sueño y el ritmo circadiano sobre el sistema inmune. Este efecto no solo es mediado por la comunicación entre los tres sistemas dado por los neurotransmisores, hormonas y citocinas; sino por la inervación directa del sistema inmune por las fibras nerviosas autónomas. Durante el período de vigilia el sistema inmune experimenta un pico funcional predominando la respuesta efectora, mientras que durante el sueño la acción disminuye la acción anti-inflamatoria del cortisol, se favorecen los procesos de presentación antigénica y la diferenciación al patrón Th1.[52] De esta manera se demuestra como los ritmos circadianos modulan la actividad del sistema inmune a través de mecanismos neuroendocrinos específicos.

Por su parte, el sueño de mala calidad se asocia a la aparición de estados inflamatorios, una de las explicaciones de este hecho es la acción que ejerce la alteración del sueño sobre la estimulación adrenérgica; la cual se asocia con aumento en la expresión de mediadores químicos de la inflamación. Los estudios apuntan a que las mujeres son más vulnerables a estos efectos, a pesar de que aún no están disponibles todas las evidencias.[53]

Otros estudios muestran como la falta de sueño repercute de forma diferente entre adultos jóvenes y adultos mayores. En los primeros predomina el aumento de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF-α); sin embargo, en el anciano la privación de sueño incrementa la susceptibilidad a infecciones. Las bases de ambos fenómenos se sustentan en alteraciones en la señalización por los receptores tipo Toll-4, los cuales responden de manera diferente a la privación de sueño en personas jóvenes y ancianas.[54]

Estos hallazgos pudieran ser la explicación de afecciones como la fibromialgia reumática, enfermedades asociadas a dolor crónico, ansiedad, depresión y otras manifestaciones de la esfera psicoafectiva.[55] A pesar de no conocerse del todo su etiología, aparentemente se deben a desórdenes psiconeuroendocrinos asociados a trastornos del sueño.[56] Pudiera jugar un papel importante en la génesis del dolor crónico propio de este trastorno el aumento de citocinas pro-inflamatorias producidas en respuesta al

sueño de mala calidad.

Sin embargo, los trastornos del sueño pueden contribuir a la aparición, desarrollo o empeoramiento de otras enfermedades como el infarto cardiaco, cerebral, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico. La explicación subyace en la relación entre la falta de sueño y la liberación de citocinas pro-inflamatorias que promueven los procesos inflamatorios de bajo grado vinculados a la fisiopatología de estas enfermedades.[57] Estos hallazgos aportan otra pieza para explicar la relación entre el patrón de personalidad A y el riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares reportada en la literatura.[58] El estrés al que se someten las personas con este patrón de personalidad pudiera generar trastornos del sueño que contribuyen al estado pro-inflamatorio que favorece la aparición de estas enfermedades.

Los descubrimientos más recientes de la PNIE apuntan a la existencia de un vínculo entre la microbiota y la salud mental del individuo.[59-62] La microbiota intestinal de niños nacidos por vía transpelviana es dominada por los lactobacilos, bifidobacterias y bacteriodes; mientras que los niños nacidos por cesárea la microbiota es dominada por Estafilococos, Corynebacterias y porpionibacterias. Sin embargo, la dieta, el uso de antibióticos puede modificar esta microbiota. Se ha demostrado que la microbiota puede influenciar el desarrollo neurocognitivo del niño a través de las interacciones establecidas entre el sistema inmune, nervioso y endocrino.[63]

La explicación de este hecho parte de la acción que tiene la microbiota en el estado de activación del sistema inmune; la producción de factores como citocinas y quimiocinas pueden actuar sobre las neuroglia promoviendo el crecimiento axonal y dendrítico lo que favorece la interconexión neuronal y las sinapsis. Alteraciones del microbioma aumentan la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia; sobre todo cuando estas alteraciones ocurren en el primer año de vida y en la adolescencia.[64]

La microbiota en el primer año de vida puede influir en el estado de ánimo y sociabilidad del niño; además puede ser causa de ansiedad, insomnio y depresión. Los mecanismos que explican esta interrelación se basa en el balance entre el estado inflamatorio y anti-inflamatorio generado por las bacterias.[63] El uso de probiótico se ha empleado como alternativas terapéuticas en trastornos psicológicos y psiquiátricos.[59]Sin embargo se requiere de más evidencia que sustente su utilidad clínica.

CONCLUSIONES

La Psiconeuroinmunoendocrinología es un campo de la ciencia que hace integración entre los aspectos psicológicos, la respuesta cerebral y la actividad del sistema inmunológico y endocrino, lo que constituye un tema científico de especial importancia para el mantenimiento de la salud y para la prevención de factores que pueden predisponer la presencia de la enfermedad, por lo que garantizar la estabilidad emocional, una personalidad bien estructurada y la utilización adecuada de los recursos de afrontamiento facilitan un buen sistema inmunológico y por ende una fuerte barrera de protección a las enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos-Linares V, Rivero-Burón R, Piqueras-Rodríguez JA, García-López LJ, Oblitas-Guadalupe LA. Psiconeuroinmunología: conexiones entre sistema nervioso y sistema inmune. Suma psicológica [revista en Internet]. 2008 [cited 20 Ene 2017] ; 15 (1): [aprox. 27p]. Available from: http://www.redalyc.org/html/1342/134212604005/.

2. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. Acta Derm Venereol [revista en Internet]. 2016 [cited 20 Ene 2017] ; 96 (217): [aprox. 2p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282585.

3. Franca K, Chacon A, Ledon J, Savas J, Nouri K. Pyschodermatology: a trip through history. An Bras Dermatol [revista en Internet]. 2013 [cited 30 May 2017] ; 88 (5): [aprox. 2p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798372/.

4. Chamizo Molero A, Rivera Urbina GN. Cerebro y comportamiento: una revisión. RACC [revista en Internet]. 2012 [cited 30 May 2017] ; 4 (1): [aprox. 16p]. Available from: http://www.redalyc.org/pdf/3334/333427357008.pdf.

5. Desmond A. Charles Darwin. British naturalist [Internet]. Londres: Encyclopaedia Británica;

2016. [cited 15 Ene 2017] [aprox. 18p]. Available from: https://www.britannica.com/science/scientific-theory.

6. Bocchio M, McHugh S, Bannerman D, Sharp T, Capogna M. Serotonin, amygdala and fear: Assembling the Puzzle. Front Neural Circuits. 2016 ; 10: 24.

7. López A, Barreda C. Estrés. In: Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil Loyzaga P, et al. Fisiología Humana. México, DF: Mc Graw Hill; 2005. p. 1098.

8. Dosne PC. Stress y resiliencia: Hans Selye y el encuentro de las dos culturas. Medicina (B. Aires) [revista en Internet]. 2013 [cited 25 Ene 2017] ; 73 (5): [aprox. 3p]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000600023&lng=es.

9. O´Connor T, Moynihan J, Caserta MT. Annual research review: The neuroinflammation hypothesis for stress and psychopathology in children: developmental psychoneuroimmunology. J Child Psychol Psychiatry [revista en Internet]. 2014 [cited 25 Ene 2017] ; 55 (6): [aprox. 16p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029900/.

10. Solomon G, Moos R. The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. Psychosom Med [revista en Internet]. 1965 [cited 27 Ene 2017] ; 27: [aprox. 10p]. Available from: http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=14346021.

11. Fava G, Guidi J, Sonino N. The Psychosomatic Practice. Acta Derm Venereol [revista en Internet]. 2016 [cited 25 Ene 2017] ; 96 (217): [aprox. 4p]. Available from: https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2431.

12. Besedovsky H, Sorkin E, Felix D, Haas H. Hypothalamic change during the immune response. Eur J Immunol [revista en Internet]. 1977 [cited 25 Ene 2017] ; 7 (5): [aprox. 2p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/326564.

13. Fors López M, Quesada Vilaseca M, Peña Amador D. La psiconeuroinmunología, una nueva ciencia en el tratamiento de enfermedades: Revisión bibliográfica. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en Internet]. 1999 [cited 31 Ene 2017] ; 18 (1): [aprox. 4p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001999000100018.

14. Arder R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. Annu Rev Psychol [revista en Internet]. 1993 [cited 30 May 2017] ; 44: [aprox. 35p]. Available from: http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=f12ae0b4-5d6c-4d3d-b8ed-f95164184068@sessionmgr4009&vid=0&hid=4114.

15. Smith E, Blalock J. Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin like substances: association with leukocyte interferon. Proc Natl Acad Sci USA [revista en Internet]. 1981 [cited 31 Ene 2017] ; 78 (12): [aprox. 4p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6174975.

16. Blalock J. The immune system as a sensory organ. J Immunol [revista en Internet]. 1984 [cited 31 Ene 2017] ; 132 (3): [aprox. 3p]. Available from: http://www.jimmunol.org/content/132/3/1067.long.

17. Kennedy S. Psychosocial Stress, Health, and the Hippocampus. J Undergrad Neurosci Educ [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 15 (1): [aprox. 2p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105978/.

18. Honeyman J. Psychoneuroimmunology and the Skin. Acta Derm Venereol [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 96 (217): [aprox. 8p]. Available from: https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2376.

19. Kelley KW, McCusker RH. Getting nervous about immunity. Semin Immunol [revista en Internet]. 2014 [cited 30 May 2017] ; 26 (5): [aprox. 4p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136993/pdf/nihms568802.pdf.

20. Álvaro-González L. El cerebro social: bases neurobiológicas de interés clínico. Rev Neurol [revista en Internet]. 2015 [cited 2 Feb 2017] ; 61 (10): [aprox. 12p]. Available from: http://www.neurologia.com/articulo/2015238.

21. Janak P, Tye K. From circuits to behaviour in the amygdala. Nature [revista en Internet]. 2015 [cited 2 Feb 2017] ; 517 (7534): [aprox. 8p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565157/.

22. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser J. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. Brain Behav Immun [revista en Internet]. 2013 [cited 31 Ene 2017] ; 27: [aprox. 4p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518756/.

23. Alonso-Remedios A, Pardo Martínez D, Zabala Enrique B, Barrueta Tirado S, Albelo Amor O. Evolución del pensamiento en Inmunología. Medisur [revista en Internet]. 2016 [cited 4 May 2017] ; 14 (2): [aprox. 8p]. Available from: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3062.

24. Klinger J, Herrera J, Díaz M, Jhann A, Ávila G, Tobar C. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. Colombia Médica [revista en Internet]. 2005 [cited 31 Ene 2017] ; 36 (2): [aprox. 9p]. Available from: http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/342.

25. Herman JP, McKlveen J, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Compr Physiol [revista en Internet]. 2016 [cited 2 Feb 2017] ; 6 (2): [aprox. 18p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065163.

26. Ness D, Calabrese P. Stress Effects on Multiple Memory System Interactions. Neural Plast [revista en Internet]. 2016 [cited 2 Feb 2017] ; 6 (2): [aprox. 20p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867107/.

27. Ortega M. La psiconeuroinmunología y la promoción de la salud. XII Congreso internacional de Teorias de la educación [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2011. [cited 15 Feb 2017] Available from: http://www.cite2011.com/Comunicaciones/Neurociencia/15.pdf.

28. Frank M, Watkins L, Maier S . Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. Brain Behav Immun [revista en Internet]. 2013 [cited 15 Feb 2017] ; 33: [aprox. 6p]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159113001268.

29. Slavich G. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. Teach Psychol [revista en Internet]. 2016 [cited 15 Feb 2017] ; 43 (4): [aprox. 9p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066570/.

30. Martino P, De Bortoli M. Perimenopausia: revisión de sus implicancias anímicas y cognitivas. Una encrucijada psico-neuro-endocrina. Cuadernos de Neuropsicologia [revista en Internet]. 2015 [cited 2 Feb 2017] ; 9 (2): [aprox. 16p]. Available from: http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=db293183-13e2-4561-be7a-075ff83f21a7@sessionmgr120&hid=124.

31. Martino P. Aspectos comportamentales de la oxitocina: su influencia en el estrés y en la cognición social. Cuadernos de Neuropsicologia [revista en Internet]. 2014 [cited Ene 31] ; 8 (2): [aprox. 14p]. Available from: http://www.cnps.cl/index.php/cnps/article/view/168/161.

32. Handley R, Mondelli V, Zelaya F, Marques T, Taylor H, Reinders A, et al. Effects of antipsychotics on cortisol, interleukin-6 and hippocampal perfusion in healthy volunteers. Schizophrenia Research [revista en Internet]. 2016 [cited 2 Feb 2017] ; 174: [aprox. 6p]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996416301311.

33. Rosenkranz M, Davidson R, Maccoon D, Sheridan J, Kalin N, et al. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. Brain Behav Immun [revista en Internet]. 2013 [cited 31 Ene 2017] ; 27: [aprox. 10p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518553/.

34. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. Psychosom Med [revista en Internet]. 2014 [cited 2 Feb 2017] ; 76 (3): [aprox. 8p]. Available from: http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=2460803

6.

35. Kim D, Kubzansky L, Baccarelli A, Sparrow D, Spiro A, Tarantini L, et al. Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study. BMJ Open [revista en Internet]. 2016 [cited 15 Feb 2017] ; 6: [aprox. 10p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716233/.

36. Muscatello M, Bruno A, Scimeca G, Pandolfo G, Zoccali R. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol [revista en Internet]. 2014 [cited 15 Feb 2017] ; 20 (24): [aprox. 16p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069288/.

37. Ormseth S, Drape T, Irwin M, Weisman M, Aréchiga A, Hartoonian N, et al. A Multidimensional Model of Disability and Role Functioning in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) [revista en Internet]. 2015 [cited 31 Ene 2017] ; 67 (12): [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715712/.

38. Kanecki K, Tyszko P, Wisłowska M, Łyczkowska-Piotrowska J. Preliminary report on a study of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int [revista en Internet]. 2013 [cited 15 Feb 2017] ; 33: [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557393/.

39. Dhabhar F. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. Clin Dermatol [revista en Internet]. 2013 [cited 31 Ene 2017] ; 31: [aprox. 12p]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X11003294.

40. Schut C, Weik U, Tews N, Gieler U, Deinzer R, et al. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. Acta Derm Venereol [revista en Internet]. 2013 [cited 31 Ene 2017] ; 93: [aprox. 4p]. Available from: https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-1415.

41. Su KP. Nutrition, psychoneuroimmunology and depression: the therapeutic implications of omega-3 fatty acids in interferon-α-induced depression. BioMedicine (Taipei) [revista en Internet]. 2015 [cited 31 Ene 2017] ; 5 (4): [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662939/.

42. Su KP, Lai H, Yang H, Su W, Peng C, Chang J, et al. Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry [revista en Internet]. 2014 [cited 15 Feb 2017] ; 76: [aprox. 7p]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632231400047X.

43. Bazinet R, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. Nat Rev Neurosci [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 15: [aprox. 6p]. Available from: https://www.nature.com/nrn/journal/v15/n12/full/nrn3820.html.

44. Morgan N, Irwin M, Chung M, Wang C. The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. Plos One [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 9 (7): [aprox. 14p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079606/pdf/pone.0100903.pdf.

45. Ewin D. Treatment of HPV with hypnosis--psychodynamic considerations of psychoneuroimmunology: a brief communication. Int J Clin Exp Hypn [revista en Internet]. 2011 [cited 31 Ene 2017] ; 59 (4): [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int J Clin Exp Hypn. 2011; 59(4):392-8.

46. Bottaccioli F, Carosella A, Cardone R, Mambelli M, Cemin M, D'Errico M, et al. Brief training of psychoneuroendocrinoimmunology-based meditation (PNEIMED) reduces estress symptom ratings and improves control on salivary cortisol secretion under basal and stimulated conditions. Explore [revista en Internet]. 2014 [cited 15 Ene 2017] ; 10 (3): [aprox. 9p]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550830714000305.

47. Subnis U, Starkweather A, McCain N, Brown R. Psychosocial therapies for patients with cancer: a

current review of interventions using psychoneuroimmunology-based outcome measures. Integrative Cancer Therapies [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 13 (2): [aprox. 19p]. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534735413503548.

48. Hulett JM, Armer JM. A systematic review of spiritually based interventions and psychoneuroimmunological outcomes in breast cancer survivorship. Integr Cancer Ther [revista en Internet]. 2016 [cited 2 Feb 2017] ; 15 (4): [aprox. 18p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125023/.

49. Trapp E, Trapp M, Avian A, Rohrer P, Weissenböck T, Kapfhammer H, et al. Association of stress coping strategies with immunological parameters in melanoma patients. Acta Derm Venereol [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 96 Suppl 217: [aprox. 4p]. Available from: https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2372.

50. Abbasi A, de Paula Vieira R, Bischof F, Walter M, Movassaghi M, Berchtold N, et al. Sex-specific variation in signaling pathways and gene expression patterns in human leukocytes in response to endotoxin and exercise. J Neuroinflammation [revista en Internet]. 2016 [cited 2 Feb 2017] ; 13: [aprox. 11p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105243/.

51. Ota K, Wildmann J, Ota T, Besedovsky H, del Rey A. Interleukin-1β and insulin elicit different neuroendocrine responses to hypoglycemia. Ann N Y Acad Sci [revista en Internet]. 2009 [cited 31 Ene 2017] ; 1153: [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236331.

52. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. Pflugers Arch [revista en Internet]. 2012 [cited 2 Feb 2017] ; 463 (1): [aprox. 16p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256323/.

53. Irwin M. Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. Annu Rev Psychol [revista en Internet]. 2015 [cited 31 Ene 2017] ; 66: [aprox. 36p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4961463/.

54. Carroll J, Carrillo C, Olmstead R, Witarama T, Breen E, Yokomizo M, et al. Sleep deprivation and divergent toll-like receptor-4 activation of cellular inflammation in aging. Sleep [revista en Internet]. 2015 [cited 2 Feb 2017] ; 38 (2): [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288601/.

55. Arnold L. Management of fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. J Clin Psychiatry [revista en Internet]. 2008 [cited 2 Feb 2017] ; 69: [aprox. 5p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J Clin Psychiatry. 2008; 69 Suppl 2:14-9.

56. Penfold S, Denis E, Mazhar M. The association between borderline personality disorder, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. B J Psych Open [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 2 (4): [aprox. 4p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5009995/.

57. Irwin M. Sleep and inflammation in resilient aging. Interface Focus [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 4 (5): [aprox. 7p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142016/.

58. Du J, Zhang D, Yin Y, Zhang X, Li J, Liu D, et al. The personality and psychological stress predict major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention for five years. Medicine (Baltimore) [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 95 (15): [aprox. 6p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839841/pdf/medi-95-e3364.pdf.

59. Deans E. Microbiome and mental health in the modern environment. J Physiol Anthropol [revista en Internet]. 2017 [cited 31 Ene 2017] ; 36: [aprox. 4p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940716/pdf/40101_2016_Article_101.pdf.

60. Bailey MT. Influence of stressor-induced nervous system activation on the intestinal microbiota and the importance for immunomodulation. Adv Exp Med Biol [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 817: [aprox. 21p]. Available from:

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0897-4_12.

61. Borre Y, Moloney R, Clarke G, Dinan T, Cryan J. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. Adv Exp Med Biol [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 817: [aprox. 30p]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0897-4_17.

62. Borre Y, O´Keeffe G, Clarke G, Stanton C, Dinan T, Cryan J. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. Trends Mol Med [revista en Internet]. 2014 [cited 31 Ene 2017] ; 20 (9): [aprox. 21p]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491414000811.

63. Yang I, Corwin E, Brennan P, Jordan S, Murphy J, Dunlop A. The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development. Nurs Res [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 65 (1): [aprox. 21p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681407/.

64. Rea K, Dinan T, Cryan J. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. Neurobiol Stress [revista en Internet]. 2016 [cited 31 Ene 2017] ; 4: [aprox. 21p]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5146205/.