



El papel de la microbiota sobre la percepción del dolor visceral

The gut microbiota and its role on visceral pain

Dra. María López-Collada-Estrada,* Dra. María Teresa Valenzuela-Antillón,‡
Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez§

Citar como: López-Collada-Estrada M, Valenzuela-Antillón MT, Covarrubias-Gómez A. El papel de la microbiota sobre la percepción del dolor visceral. Rev Mex Anestesiología. 2024; 47 (1): 35-38. <https://dx.doi.org/10.35366/114095>

RESUMEN. La microbiota intestinal tiene un impacto bien documentado en diversos aspectos de la salud. En este estudio se recoge la evidencia disponible acerca de la repercusión de la dieta individual y de la microbiota en la percepción del dolor visceral.

ABSTRACT. *The gut microbiota has a well-documented impact on various aspects of health. In this study we review the available evidence on the impact of individual diet and microbiota on visceral pain perception.*

INTRODUCCIÓN

El dolor visceral puede variar desde una leve y transitoria molestia abdominal hasta el dolor agonizante de un cólico renal. Es, para la opinión de algunos, el tipo de dolor más complejo y heterogéneo que existe.

El sistema entérico está íntimamente conectado con el sistema nervioso central (SNC), tanto que, en ocasiones, ha sido llamado el «segundo cerebro». Fenómenos de sensibilización central similares a los descritos en fibromialgia o en dolor de miembro fantasma tienen lugar en algunas patologías digestivas, como el síndrome de colon irritable (SCI).

Los trastornos funcionales digestivos son, en la actualidad, la forma más prevalente de dolor visceral. Aproximadamente 15% de la población mundial padece uno, siendo el síndrome de colon irritable el más frecuente. Se estima que 15,000 millones de dólares anualmente son destinados a su tratamiento sólo en los Estados Unidos⁽¹⁾.

Existen diversos elementos que influyen, en mayor o menor grado, en la percepción del dolor visceral. Por un lado, la distensión abdominal, inflamación e isquemia pueden ser evidentes detonantes. Cuando existe una inflamación crónica y, por lo tanto, se perpetúa la liberación de sus mediadores, también se activan los nociceptores de forma mantenida, lo cual ahora sabemos que puede desencadenar una sensibilización central y un proceso dolor crónico en el paciente⁽²⁾.

Por otro lado, ciertos neurotransmisores, medidores inmunológicos y pH pueden atenuar o perpetuar la activación del proceso nociceptivo. Otro elemento que sin duda juega un rol fundamental es la microbiota intestinal, como hablaremos a continuación.

En algunos casos, se pueden identificar infecciones bacterianas y virales como factor desencadenante en un síndrome de colon irritable. En una revisión sistemática de la literatura realizada recientemente, se encontró que el riesgo de desarrollarlo se incrementaba hasta cuatro veces si se había sufrido una enteritis durante el último año⁽³⁾. Algunos estudios donde pacientes con síndrome de colon irritable e hipersensibilidad visceral recibieron prebióticos y probióticos demostraron mejoría de los síntomas⁽⁴⁾. También se ha estudiado el efecto del trasplante fecal

Palabras clave:

microbiota, dolor visceral, intestino-cerebro.

Keywords:

microbiota, visceral pain, gut-brain.

* Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa del Centro Estatal de Cancerología. Chihuahua, Chih., México.

‡ Médica Pasante del Servicio Social en Medicina en el Centro Estatal de Cancerología. Chihuahua, Chih., México.

§ Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Departamento de Educación e Investigación, Centro ALGIA para la Educación en Dolor. México.

Correspondencia:

Dra. María López-Collada-Estrada
E-mail: mlopezcollada@gmail.com

Recibido: 16-03-2022

Aceptado: 22-11-2022



en pacientes con síndrome de colon irritable, con resultados que, aunque poco concluyentes, son prometedores⁽⁵⁾.

EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El microbioma intestinal está compuesto por más de 1,000 especies y 7,000 cepas mayormente bacterianas, aunque también hay hongos y protozoos, y es tan personal y único como lo es la huella dactilar. Anteriormente se creía que el microbioma se comenzaba a desarrollar al nacimiento; sin embargo, se ha detectado un sello microbiomal compartido entre la placenta, el líquido amniótico y el meconio, lo cual sugiere que comienza a desarrollarse desde el útero⁽⁶⁾. Posteriormente, con la lactancia este sello microbiomal se amplía, siendo sus protagonistas *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium*. Con la introducción de los alimentos sólidos, alrededor de los seis meses, viene una transformación de la microbiota, la cual llega a su completa madurez aproximadamente a los tres años de edad⁽⁷⁾.

Esto brinda una oportunidad para que la microbiota colonizadora influya en sistemas inmaduros como las vías de dolor en el sistema nervioso central (SNC) y tenga un impacto permanente. Durante la etapa temprana de vida, el eje microbiota-intestino-cerebro también se está desarrollando y está en sí mismo abierto a modificaciones por parte de la microbiota intestinal, que se ha demostrado en varios estudios⁽⁸⁾.

Desde el intestino, la microbiota puede comunicarse con el SNC, formando el llamado eje microbiota-intestino-cerebro (incluye vías inmunes, neurales, endocrinas y metabólicas), y afectar la función del SNC, incluyendo estado de ánimo, cognición y percepción del dolor⁽⁹⁾.

INTERACCIÓN MICROBIOTA-HUÉSPED

No es de sorprender que el tracto gastrointestinal sea el órgano más colonizado del cuerpo humano. Existen hasta 10^{12} células por gramo de contenido fecal en el colon. Aquí el huésped tiene la capacidad de reconocer a la microbiota a través de receptores específicos, llamados receptores de reconocimiento de patrones (RRP). La activación de éstos inicia una síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias. En un huésped crónicamente inflamado, la barrera mucosa pierde su continuidad, por lo tanto, permite una migración bacteriana y de citoquinas a la vía sistémica, lo cual no pasaría en una barrera íntegra. Al filtrarse estas moléculas a la vía sistémica, cruzan la barrera hematoencefálica, llegando así al SNC. Aquí activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) e inducen la liberación de cortisol⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, se sabe que el triptófano obtenido de la dieta influye en el grado de inflamación del SNC del huésped. El microambiente de un tejido determina la composición de la

microbiota y también modula la incorporación de componentes dietarios, tales como azúcar, grasas o fibras (que funcionan como fuentes de energía para bacterias), lo cual, a su vez, puede influir en qué especies prosperan en el intestino. El triptófano es un aminoácido esencial que se obtiene a través de la dieta. En dos investigaciones recientes se muestra qué metabolitos derivados del catabolismo bacteriano del triptófano regulan la inflamación y el desarrollo de la enfermedad a nivel local en el intestino y periféricamente en el sistema nervioso central. En una de ellas se encontró que ratones carentes del dominio 9 de reclutamiento de caspasas (CARD9), una proteína implicada en la apoptosis y en la inmunidad antifúngica, eran susceptibles a sufrir síndrome de colon irritable.

Un análisis más detallado de la microbiota reveló que estos microorganismos eran incapaces de degradar triptófano en ligandos del receptor de aril hidrocarburos (AHR), como *Lactobacillus reuteri* y *Allobaculum*⁽¹¹⁾.

Los ácidos grasos de cadena corta han demostrado un rol importante en la memoria y en la cognición a través de mecanismos epigenéticos. En el lumen del intestino se sintetizan neurotransmisores GABA, dopamina y acetilcolina, y se cree que se comunican desde ahí con el SNC a través del nervio vago⁽¹¹⁾.

MICROBIOTA Y DOLOR

En estudios, gran parte en modelos animales, se ha demostrado que la microbiota regula los procesos neuronales fundamentales, desde la neurogénesis y la mielinización, hasta la activación de la microglía y los procesos neuroinflamatorios; todos los cuales están implicados en los procesos del dolor⁽¹²⁾.

Ratones previamente sanos a los que se les realizó un trasplante fecal desde pacientes con síndrome de colon irritable tuvieron entonces una sintomatología similar a la de los humanos, hecho que apoya la teoría de que la microbiota tiene un rol protagónico en este tipo de patologías⁽¹³⁾.

Existe evidencia que apunta a que la exposición a antibióticos durante las primeras etapas de la vida de una rata la vuelve más propensa a presentar respuestas exageradas a estímulos nociceptivos viscerales en su vida adulta. Sin embargo, también existen estudios donde antibióticos aplicados en la vida adulta de la rata disminuyeron su respuesta a estímulos dolorosos viscerales. Parece ser que un balance de la microbiota en ciertos momentos de la vida es crucial para un adecuado desarrollo de las respuestas al dolor⁽¹⁴⁾.

El estrés y la microbiota intestinal pueden interactuar a través de factores complementarios u opuestos para influir en los comportamientos nociceptivos viscerales. Los estudios han demostrado que tanto el estrés prenatal como el postnatal después del nacimiento pueden afectar la colonización microbiana. Los ratones adultos expuestos a un factor estresante de perturbación social mostraron una microbiota intestinal

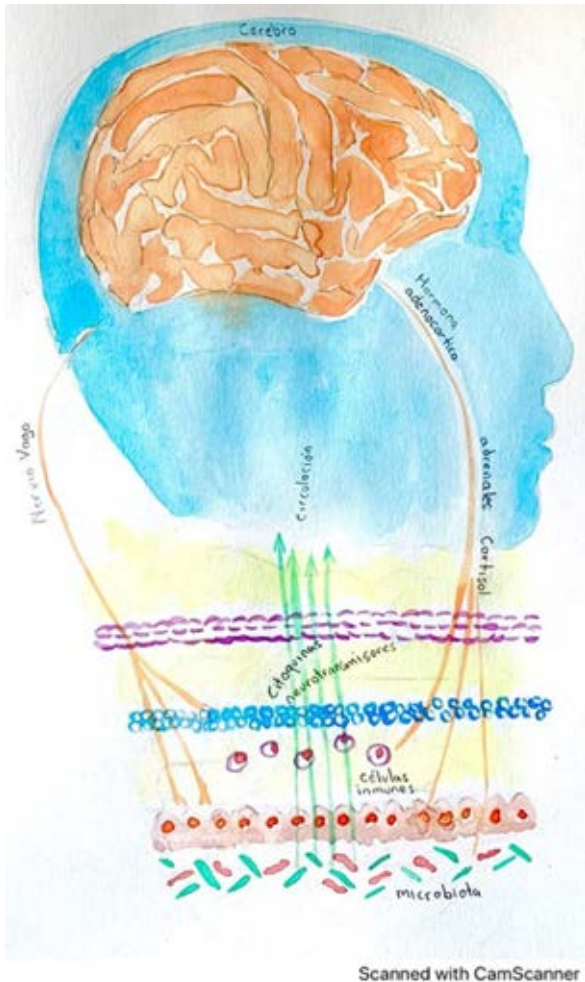


Figura 1: Comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro. Ilustración del eje intestino-cerebro por Alejandro Guaderrama.

alterada, así como aumento en los niveles circulantes de citocinas. En particular, este estrés condujo a disminución de *L. reuteri*, una especie de bacteria inmunomoduladora⁽⁸⁾.

La administración de probióticos en modelos animales ha mejorado la hipersensibilidad visceral, y la administración intraluminal de *Lactobacillus reuteri* redujo en 80% la respuesta a la distensión, específicamente a través de los receptores TRPV1. Esta respuesta analgésica parece estar relacionada con la liberación de opioides endógenos y endocannabinoides⁽¹⁵⁾.

En ratones adultos, se demostró que la alteración de la microbiota intestinal induce cambios en la respuesta inmune local, lo cual se asocia con aumento en la señalización del dolor. Un creciente cuerpo de estudios, predominantemente todavía en etapa preclínica, muestra que la perturbación de

este eje, microbiota-intestino-cerebro, da como resultado alteraciones en la respuesta al estrés y el comportamiento, y se ha propuesto que está involucrado en varias enfermedades del SNC como ansiedad, depresión, autismo, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular o lesión cerebral y enfermedad de Parkinson. Está claro que el estrés, ya sea crónico o en la vida temprana, es un factor clave para potenciar las respuestas al dolor visceral y sus comorbilidades asociadas⁽¹⁶⁾.

La alta comorbilidad observada entre el dolor visceral y los trastornos psiquiátricos sugiere posibles vías neurobiológicas comunes involucradas en la etiología de estos trastornos. El estrés se asocia con la exacerbación del dolor en muchos trastornos diferentes, con estrés en la vida temprana que aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedades relacionadas con el dolor⁽¹⁶⁾.

En pacientes con síndrome de colon irritable, se ha documentado la existencia de una disbiosis intestinal, que consiste principalmente en niveles anormalmente bajos de *Bifidobacterium* y de *Lactobacillus*, así como alteraciones en la relación Firmicutes:Bacteroidetes. Existen ensayos clínicos aleatorizados diferentes donde en todos se demostró una mejoría de los síntomas en pacientes que cumplieron criterios de Roma II o III que recibieron probióticos. Los síntomas (dolor, flatulencia y distensión abdominal) mejoraron cuando el tratamiento se dio por al menos seis semanas^(17,18).

También se ha estudiado el efecto de *B. infantis*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* y de *E. coli* (DSM 17252), todas sobre pacientes con dolor visceral secundario a síndrome de colon irritable, escenario donde siempre se demostró superioridad al placebo⁽¹⁹⁾.

Esta disbiosis parece no ser exclusiva de modelos de dolor visceral, ya que recientemente se ha documentado su existencia en pacientes con fibromialgia⁽²⁰⁾.

CONCLUSIÓN

Cada vez surge más evidencia que apunta a que la microbiota intestinal tiene un rol primordial en la percepción del dolor visceral. Su estrecha relación con ciertas reacciones autonómicas y emocionales en este tipo de patologías, principalmente en síndrome de colon irritable, ha hecho que se convierta en un objetivo terapéutico novedoso y muy interesante (*Figura 1*).

El mecanismo mediante el cual puede ayudar a la analgesia aún no es bien comprendido, y la evidencia que tenemos es todavía escasa. Aunque existen estudios que soportan el beneficio de prebióticos, probióticos, e incluso de trasplante fecal, muchos de estos estudios tienen poco peso estadístico y, por lo tanto, como en tantas muchas otras áreas de la medicina, hace falta más evidencia.

REFERENCIAS

1. Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis.* 2006;38:717-723.
2. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC. Stress-induced chronic visceral pain of gastrointestinal origin. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:86.
3. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1042-1054.e1.
4. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1547-1561; quiz 1546, 1562.
5. Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-Centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:17-24.
6. Kundo P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171:1481-1493.
7. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
8. Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the microbiota-gut-brain axis in visceral pain: relevance to irritable bowel syndrome. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22:102-117.
9. Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:69-70.
10. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2018;51:80-101.
11. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:3-24.
12. Rea K, O'Mahony S, Dinan TG, Cryan JF. Pain bugs: gut microbiota and pain disorders. *Curr Opin Physiol.* 2019;11:97-102.
13. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:e272-e282.
14. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience.* 2014;277:885-901.
15. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13:35-37.
16. O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain.* 2017;158 Suppl 1:S19-S28.
17. Michail S, Kenche H. Gut microbiota is not modified by Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of VSL#3 in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2011;3:1-7.
18. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141:1792-1801.
19. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1581-1590.
20. Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Dewar K, Fitzcharles MA, et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160:2589-2602.