



Facultad de **Medicina**

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

# **La microbiota intestinal en el dolor crónico Gut microbiota in chronic pain**

**Autor/a:** Ainara Ortiz Setién

**Director/es:** Mónica Tramullas Fernández

**Santander, 27 mayo 2024**

## ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

    SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

    FIBROMIALGIA

    OSTEOARTRITIS

    DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

    ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

El dolor crónico se considera una enfermedad altamente incapacitante, se define como aquel que tiene lugar de forma continua (durante más de cuatro días a la semana) y persiste durante al menos tres meses. Este tipo de dolor presenta un carácter multifactorial, estando influenciado por factores biológicos, psicológicos y sociales. Estudios recientes apuntan de una forma cada vez más clara hacia la existencia de una relación entre dolor crónico y microbioma intestinal. Los datos emergentes de estudios preclínicos y clínicos sugieren que la microbiota intestinal podría ser el factor de sensibilización central del dolor crónico al regular la microglía, los astrocitos y las células inmunitarias. Todo ello mediado por la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central a través del 'eje intestino-cerebro'. Así, en los últimos años se están realizando numerosos estudios sobre la implicación de la microbiota en la prevención y curación de enfermedades. Hasta la fecha, esta relación entre el dolor crónico y la microbiota intestinal solamente se ha estudiado en el síndrome de intestino irritable, la fibromialgia, la osteoartritis y el dolor pélvico crónico.

## ABSTRACT

Chronic pain is considered a highly disabling condition, defined as pain that occurs continuously (for more than four days a week) and persists for at least three months. This type of pain has a multifactorial character, being influenced by biological, psychological and social factors. Recent studies point to the existence of an association between chronic pain and the gut microbiome. Emerging data from preclinical and clinical studies suggest that the gut microbiota could be the central sensitization factor of chronic pain by regulating microglia, astrocytes, and immune cells. All of this is mediated by bidirectional communication between the gut microbiota and the central nervous system through the 'gut-brain axis'. Thus, in recent years, numerous studies have been carried out on the involvement of the microbiota in the prevention and cure of diseases. To date, this association between chronic pain and gut microbiota has only been studied in irritable bowel syndrome, fibromyalgia, osteoarthritis and chronic pelvic pain.

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la definición de la *International Association for the Study of Pain (IASP)*, el dolor es "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial" Esta sensación es el resultado de una excitación o estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas especializadas en la conducción del dolor. La percepción del dolor está influenciada por factores biológicos, psicológicos, sociales y personales y no puede ser inferida exclusivamente por la actividad de las neuronas sensoriales.(1)

Existen varias maneras de clasificar el dolor, las más útiles desde el punto de vista de su abordaje terapéutico y desde un punto de vista más práctico es atendiendo a la duración (agudo, crónico) y la etiología (nociceptivo, nociplástico, neuropático, mixto):

#### Duración:

- Dolor agudo: constituye mayoritariamente un síntoma o manifestación de una lesión tisular.
- Dolor crónico: se considera una patología en sí mismo y es una enfermedad altamente incapacitante.(2) El dolor crónico es descrito como aquel que tiene lugar de forma continua (durante más de cuatro días a la semana) y persiste desde hace al menos tres meses. Este tipo de dolor presenta un carácter multifactorial, estando influenciado por factores biológicos, psicológicos y sociales (3)

#### Etiología:

- Dolor nociceptivo: resultante de la actividad en vías neuronales, secundaria a estímulos potencialmente dañinos. El dolor nociceptivo constituye la forma más común de dolor crónico. Dolor que surge de un daño real o de una amenaza de lesión en un tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores. (1)
- Dolor neuropático: consecuencia de una lesión o enfermedad en el sistema somatosensorial que satisfaga los criterios diagnósticos neurológicos. Según la localización de la lesión en el sistema nervioso, se puede diferenciar entre dolor neuropático central o periférico.(1)
- Dolor nociplástico: dolor que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o amenazado que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa el dolor.

El dolor crónico es una de las afecciones más experimentadas en todas las poblaciones a nivel mundial, siendo una de las razones principales de búsqueda de atención médica, puesto que debilita y afecta en gran medida a la calidad de vida de los pacientes que lo sufren, así como de sus familiares y amigos. Se ha visto que el padecimiento de dolor crónico está relacionado con disminución de la efectividad de distintos procesos cognitivos tales como la atención y memoria, percepción, lenguaje, procesamiento de la información, praxias y sobre todo dificultad para la concentración. Además, la incapacidad producida por el dolor y la dependencia que ocasiona en los enfermos, a menudo, provoca reacciones en sus familiares que se ven sobrepasados por la necesidad de desarrollar actividades para las que en muchos casos no se sienten preparados, y que son incapaces de gestionar de forma adecuada. Ello les provoca un deterioro tanto físico como psicológico con sentimientos de tristeza, exceso de carga, frustración e impotencia.(4)

La enfermedad de dolor crónico presenta un destacado impacto socio-sanitario a nivel mundial, siendo una de las patologías crónicas con mayor repercusión en la salud de la población. Estudios realizados en el año 2014 estimaron una prevalencia global del 20%, lo que supondría a día de hoy cerca de 1.600 millones de pacientes con dolor crónico en el mundo. (5)En España, diferentes estudios llevados a cabo entre 2011 y 2016 estimaron una prevalencia de dolor crónico en la población cercana al 17% (6,7). Adicionalmente, la enfermedad de dolor crónico presenta un elevado impacto

económico en nuestro país, estimándose en el año 2014 unos gastos sanitarios derivados de la patología de 16.000 millones de euros anuales, un 2,5% del PIB. (8)

En el año 2006 Breivik et al. realizaron un estudio para explorar la prevalencia, la gravedad, el tratamiento y el impacto del dolor crónico en 15 países europeos e Israel. Lo que vieron con este estudio fue que el 19% de los 46.394 encuestados había sufrido dolor durante 6 meses, había experimentado dolor en el último mes y varias veces durante la última semana. En cuanto a los entrevistados que padecían dolor crónico (4839 pacientes), las encuestas mostraron que el 66% tenía dolor moderado (Escala NRS = 5-7 puntos), el 34% tenía dolor severo (Escala NRS = 8-10 puntos), el 46% tenía dolor constante y el 54% tenía dolor intermitente. Además, los investigadores concluyeron que el 59% había sufrido dolor durante periodos de 2 a 15 años, habiendo sido diagnosticados de depresión a causa de dicho dolor, interfiriendo también en su vida social y laboral. En la actualidad, un tercio de los pacientes que sufren dolor crónicos no reciben tratamiento para el mismo. Dos tercios de los encuestados utilizaron tratamientos sin medicación (masajes, fisioterapia, acupuntura) y aproximadamente la mitad tomaba analgésicos sin receta (AINEs, paracetamol, opioides débiles) y dos tercios tomaban medicamentos recetados (AINEs, paracetamol, inhibidores de la COX-2, opioides fuertes). El 40% de los pacientes tuvo un manejo inadecuado del dolor, lo que nos hace ver que, en la actualidad, el dolor crónico es un problema sanitario importante en Europa. (9) Esto puede deberse a la falta de precisión diagnóstica y a fármacos relativamente ineficaces, pero también a un conocimiento insuficiente sobre los fármacos eficaces y su uso apropiado en la práctica clínica.(10)

El dolor se inicia mediante la activación de nociceptores que se sitúan en los órganos periféricos, incluidos la piel, los músculos, los huesos, las articulaciones y los tejidos viscerales profundos. Los nociceptores se comunican con las terminaciones nerviosas periféricas libres de un conjunto de neuronas sensoriales primarias, cuyo soma se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal y los ganglios del trigémino; son fibras A-delta y C. Estas neuronas convierten estímulos nocivos (por ejemplo, estímulos inflamatorios, calor o frío nocivos y lesiones mecánicas) en impulsos nerviosos y luego transmiten las señales nociceptivas al asta dorsal de la médula espinal. (11) Los circuitos neuronales para el procesamiento de señales nociceptivas en la médula espinal contienen múltiples tipos de neuronas, incluidas neuronas de proyección, interneuronas excitadoras e interneuronas inhibitoras. A través de los tractos espinotalámico y espinoparabraquial, las neuronas nociceptivas espinales se proyectan a regiones cerebrales supraespinales (p. ej., tálamo, corteza somatosensorial y corteza cingulada anterior) para procesar los componentes sensoriales y afectivos del dolor. (12) Además, las vías descendentes desde el cerebro ejercen influencias inhibitoras o facilitadoras sobre el procesamiento del dolor en el asta dorsal de la médula espinal. En particular, cada vez hay más evidencia que demuestra que las células no neuronales, como las células gliales, las células inmunes, los queratinocitos y las células tumorales, también se consideran reguladores críticos del dolor en el sistema nervioso central y periférico. (13)

Aunque los mecanismos que subyacen al desarrollo del dolor crónico no se conocen completamente, sabemos que puede estar causado por un daño a nivel de fibras nerviosas que provocan una descarga espontánea o cambios en la conducción o

en sus propiedades neurotransmisoras. (14) Mientras que el dolor agudo tiene como función alertarnos sobre peligros y proteger los tejidos de potenciales daños, (15) en el dolor crónico esta función está perdida y aparece un daño continuo y sin fin para el paciente.

Este dolor raramente se manifiesta de forma aislada, siendo frecuentes las comorbilidades que aumentan la carga de aquellos pacientes que ya están lidiando con él. Entre las comorbilidades más frecuentes destacan la depresión, ansiedad, trastornos del sueño, fatiga/falta de energía y cambios neurocognitivos. (16–18)

Todo esto hace que el tratamiento del dolor crónico sea muy difícil en ocasiones, puesto que no se trata únicamente de dolor crónico aislado que requiera ser tratado de forma unidisciplinar, sino que cursa con un cúmulo de patologías acompañantes que hacen imprescindible un manejo multidisciplinar en el que la Atención Primaria tiene un papel fundamental en su detección, tratamiento y seguimiento, ayudada por especialidades como Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría, Reumatología, Rehabilitación, Anestesiología, etc. Para esto es vital comprender los mecanismos que subyacen detrás de esta patología y desarrollar tratamientos eficaces contra ellos.

Un tipo de dolor crónico en particular es el dolor neuropático, que como mencionamos antes, se produce por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial. Tiene un impacto considerable en la calidad de vida los pacientes y es de difícil tratamiento tanto por el insuficiente conocimiento sobre los fármacos eficaces, como por falta de precisión diagnóstica.(19)

La mayor parte de las guías de práctica clínica coinciden en señalar que los antidepresivos tricíclicos (particularmente amitriptilina), duales (particularmente duloxetina) y los antiepilépticos gabapentina/pregabalina, constituyen los fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático, siendo el tramadol, los apósitos de lidocaína al 5% y parches de capsaicina al 8% fármacos de segunda línea), mientras que los opioides potentes constituirían una tercera línea de tratamiento. (20) Sin embargo, estos tratamientos farmacológicos, que pueden ir asociados con otras técnicas no médicas, no son efectivos en algunos pacientes, ya que no lo toman adecuadamente, no presentan seguimiento adecuado por el equipo médico, desarrollan tolerancia a los fármacos, desarrollan adicción a los fármacos, etc. Por todo ello, los ensayos clínicos más actuales apuntan en la dirección de tratamientos para el dolor crónico más personalizados y dirigidos contra diferentes dianas terapéuticas que puedan suponer un cambio en la vida de estos pacientes.

El “eje intestino-cerebro” (**Figura 1**) es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo. La composición de la microbiota y la permeabilidad intestinal son elementos fundamentales para su óptimo funcionamiento. Este eje se encuentra integrado por la microbiota, el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), el sistema nervioso central (SNC), el sistema neuroendocrino y el sistema neuroinmune. Se cree que la comunicación bidireccional se produce por medio de tres vías: el nervio vago, la vía sistémica (por liberación de hormonas, metabolitos y neurotransmisores) y el sistema inmune (por la

acción de las citocinas). Las señales que llegan al sistema nervioso central procedentes de la microbiota pueden ser: a través de la estimulación directa del vago desde el sistema nervioso entérico; gracias a la producción de metabolitos, como pueden ser neurotransmisores, hormonas o ácidos grasos de cadena corta; o a través del sistema inmune, que se activa por la microbiota y libera citocinas que pueden actuar sobre el sistema nervioso central. (21)

El hipotálamo es el encargado de secretar el factor liberador de corticotropina para estimular a la glándula pituitaria y así secretar la hormona ACTH, que estimula a las glándulas suprarrenales para que liberen cortisol, encargado de comunicarse con el intestino. (22)

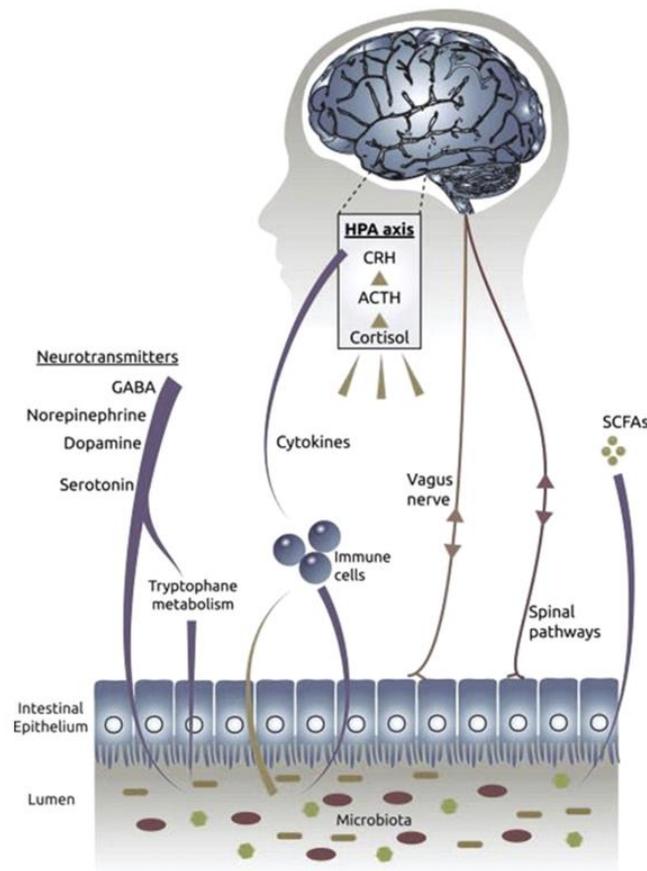


Figura 1: Rutas de comunicación del eje intestino-cerebro con una red interconectada de dependencias. La función cerebral podría ser modificada por el microbioma intestinal y su influencia sobre el epitelio intestinal y la respuesta inmune. Tomado de Dinan et al. 2017

El sistema nervioso entérico, conocido como el “segundo cerebro”, está formado por una red de entre 200 y 600 millones de neuronas intestinales internas y células gliales que inervan diferentes láminas propias mucosas e intramusculares y se encarga del funcionamiento básico gastrointestinal (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo). Las neuronas del SNE forman los plexos subseroso, mientérico y submucoso

y transportan impulsos hacia y desde el cerebro. Las neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPAN) inician reacciones secretoras, motoras y vasomotoras a partir de estímulos dentro de la mucosa y del sistema nervioso central. Las neuronas sensoriales entéricas reciben la información a través de neurotransmisores y hormonas liberadas por las células entéricas enteroendocrinas (EEC) y enterocromafines (EC). El SNE ejerce un papel entre la microbiota intestinal y el SNC.(23)

Como ya se ha ido mencionando, el organismo humano contiene billones de bacterias (90%), arqueas, virus y hongos diferentes, denominada como la microbiota humana junto con sus genes (microbioma), los cuales superan en cien veces el número de genes del genoma humano y pesan alrededor de 1kg.(24) Los distintos microbiomas se localizan en diferentes lugares de nuestro cuerpo (piel, intestino, vía respiratoria, tracto urogenital, tejido mamario, leche materna). La mayoría de los organismos que componen la microbiota no son patológicos para nuestro cuerpo, al contrario, gran cantidad de ellos son esenciales debido a que desempeñan funciones metabólicas, fisiológicas, reguladoras y de defensa del organismo, así como síntesis de vitaminas necesarias para la vida y poder mantener una buena salud.(25) La microbiota humana también participa en gran parte en la producción neuroquímica y hormonal del cuerpo y en la regulación de la función neurológica.(26)

En esta revisión nos centraremos en la microbiota intestinal. La complejidad y diversidad de la microbiota intestinal se establece en los primeros años de vida y está influenciada y determinada tanto genéticamente como por factores externos como el tipo de parto -vaginal o cesárea- alimentación mediante lactancia materna o leche de fórmula, el destete, toma de antibióticos, infecciones o la exposición al estrés. (27) Es muy importante mantener la homeostasis entre la microbiota intestinal y el huésped para el mantenimiento de un buen estado de salud, incluyendo la regulación de la energía, la integridad de la barrera intestinal, la protección contra patógenos y el adecuado desarrollo del sistema nervioso central y del sistema inmunológico. (28) Por el contrario, un fallo en este equilibrio entre microbiota y huésped, predispone a la aparición de alteraciones de la permeabilidad intestinal, lo cual facilita la liberación de neurotransmisores, toxinas y citoquinas que generan condiciones propicias para que aparezca un estado de neuroinflamación, clave en la fisiopatogenia de enfermedades como las metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas, etc. (29)

Los datos emergentes de estudios preclínicos y clínicos sugieren que la microbiota intestinal podría ser el factor de sensibilización central del dolor crónico al regular la microglía, los astrocitos y las células inmunitarias debido a la conexión existente entre intestino y sistema nervioso central mediante el “eje intestino-cerebro”. Se ha demostrado que las estrategias específicas que manipulan o restauran el microbioma intestinal reducen la activación de la microglía y alivian los síntomas asociados con la inflamación.(30)

Estudios recientes apuntan de una forma cada vez más clara hacia la existencia de una relación entre dolor crónico y microbioma intestinal. Se ha visto que pacientes con diversos dolores y afecciones, que incluyen dolor visceral, dolor pélvico crónico,

fibromialgia y dolor de rodilla relacionado con osteoartritis muestran cambios en la diversidad y abundancia de la microbiota intestinal en comparación con individuos sanos. (31–36) Estudios preclínicos se ponen de manifiesto que la restauración de la microbiota intestinal después de la disbiosis mejora las respuestas al dolor en modelos animales de dolor visceral (37,38), inflamatorio (39) y neuropático (40,41).

Dada la conexión entre el microbioma intestinal y la inflamación del SNC, es posible que las perturbaciones dentro de la comunidad de bacterias comensales contribuyan a un fenotipo de activación de la microglía patógena y faciliten el inicio y el mantenimiento del dolor crónico. (30) De modo que, comprendiendo el papel que juega la microbiota intestinal en la fisiopatología del dolor podemos llegar al desarrollo de terapias analgésicas contra el dolor crónico basadas en los microorganismos de la microbiota como principal diana. Esta ha sido la razón por la cual en los últimos años han aumentado en gran número las revisiones y estudios que tratan este tema, puesto que se cree que la modulación de la microbiota intestinal mediante intervenciones dietéticas, enfoques farmabióticos o trasplante de microbiota fecal representa una nueva y potencial estrategia para el manejo del dolor crónico. (42)

## **OBJETIVOS**

Realizar una revisión bibliográfica en la clínica acerca de los conocimientos que tenemos hasta la fecha del impacto de la microbiota en el desarrollo del dolor crónico. De este modo, se pretende aportar una visión más clara del conocimiento actual en este campo en enfermedades tales como Síndrome de intestino irritable, fibromialgia, osteoartritis y dolor pélvico crónico así como señalar hacia dónde se dirigen las investigaciones.

## **METODOLOGÍA**

Para la realización de esta revisión bibliográfica he utilizado la combinación de palabras clave como “microbiome”, “microbiota”, “gut microbiome”, “irritable bowel syndrome”, “fibromyalgia”, “chronic pelvic pain”, “chronic pain” en la búsqueda avanzada de la plataforma PubMed, seleccionando únicamente los artículos realizados en pacientes y descartando aquellos de experimentación animal. Además, he utilizado las referencias encontradas en algunos de los artículos que pudiesen serme útiles en mi redacción. Así al final acumulé un total de 149 artículos leídos, de los cuales finalmente referencié 119 en esta revisión, todos ellos comprendidos entre el año 2005 y la actualidad.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Síndrome de intestino irritable**

El desconocimiento de la fisiopatología del dolor visceral crónico y su dificultad en el tratamiento han llevado a la creación de un término que recoge una colección de trastornos en pacientes tanto pediátricos como adultos, llamado Trastornos Gastrointestinales Funcionales (TGF), donde se incluye patologías como el Síndrome de intestino irritable (SII), cólico infantil o dispepsia funcional.

El Síndrome de intestino irritable es una patología gastroenterológica muy común en las consultas médicas. Se estima que este síndrome lo padecen hasta el 15% de la población general en países desarrollados, predominando en mujeres en proporción 2:1 y en personas de mediana edad. Alrededor del 20% de los pacientes presentan síntomas como calambres, hinchazón, dolor abdominal recurrente y alteraciones en la consistencia y/o frecuencia de las deposiciones sin un origen orgánico evidente. Estudios recientes señalan a una comorbilidad de estas patologías con otras como la depresión y la ansiedad. (43)

Hoy en día todavía no se conoce la patogénesis de esta enfermedad, pero se sabe que influyen en ella varios factores entre los que destacan el estrés crónico, la alteración de la motilidad intestinal, inflamación de mucosas, activación del sistema inmunológico (mastocitos), hipersensibilidad visceral, componentes neuroendocrinos, mal funcionamiento de la flora intestinal y otros. Debido a la falta de conocimiento de su patogénesis, su diagnóstico es difícil y en muchas ocasiones se ve prolongado en el tiempo. El diagnóstico se realiza según los criterios Roma IV y se clasifica en SII con predominio de estreñimiento (SII-E), con predominio de diarrea (SII-D), con hábitos intestinales mixtos (SII-M) y SII no subtipificado o no clasificado (SII-U)(43)

Recientemente se han publicado numerosos estudios en los que se ha investigado la influencia de la microbiota intestinal y su disbiosis en la fisiopatología del SII. Así, estudios como el publicado por Noor et al. en 2010 han demostrado que los pacientes que padecen de Síndrome de intestino irritable tienen una mayor población de *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Eubacterium rectale* que la población sana control.(44) Además, también se ha visto que, por el contrario, los pacientes con SII tienen una disminución de la cantidad de *Bacteroides*, *Prevotella* y *Parabacteroides sp.*(23)

Los microbios que constituyen el microbioma del tracto gastrointestinal sintetizan numerosos neurotransmisores y metabolitos que se ven implicados en la comunicación intestino-cerebro. Dentro de ellos, destacan los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), metabolitos del triptófano, GABA, glutamato, dopamina y noradrenalina. (23)

Con respecto a los AGCC (butirato, propionato, acetato), provienen de la fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos de la fibra dietética. Un estudio reciente encontró que los niveles séricos de AGCC en ayunas no diferían entre pacientes con SII y los controles. Sin embargo, se encontró que los niveles posprandiales de AGCC totales fueron significativamente más bajos en pacientes con SII en comparación con controles sanos.(45) Dentro de estos ácidos grasos de cadena corta el más destacable es el butirato, puesto que tiene un posible efecto indirecto en la regulación del dolor visceral inflamatorio al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias.(46)

El papel de los ácidos biliares en la patogenia del SII también es bien conocido. Se han observado niveles elevados de ácidos biliares en las heces de pacientes con SII, particularmente aquellos en los que predominan los síntomas diarreicos. De hecho, se ha visto que los ácidos biliares están implicados en la permeabilidad intestinal, la

motilidad intestinal y el dolor abdominal de estos pacientes. (47) El *Clostridium scindens*, que como se anotó anteriormente, está aumentado en los pacientes con Síndrome de intestino irritable, participa en la producción de los ácidos biliares, teniendo niveles elevados de los mismos en esta patología.

El triptófano atraviesa la barrera hematoencefálica y juega un papel en la neurotransmisión serotoninérgica en el SNC. Se ha demostrado mediante un estudio que, durante la inflamación intestinal, un aumento en la conversión de triptófano en quinurenina puede ser responsable del desarrollo de ansiedad y cambios de humor, presentes en un porcentaje significativo de pacientes con SII. (48)

Aunque los efectos de la serotonina, el glutamato y el GABA en el SII aún no son muy conocidos y no han sido muy estudiados en humanos, parece que los pacientes con SII tipo diarreico muestran niveles de serotonina significativamente elevados tanto en sangre como en orina en comparación con los controles y los pacientes con SII tipo estreñimiento. (49) Si bien es cierto que otras investigaciones apuntan a que los niveles elevados de serotonina no parecen ser específicos de un subtipo concreto de Síndrome de intestino irritable, sino que se pueden hallar elevados en ambos subtipos. Además, se postula que determinados síntomas del SII como la hipersensibilidad luminal, el aumento del peristaltismo o la diarrea, podrían explicarse por cambios en la expresión de transportadores de serotonina, de modo que la expresión de dichos transportadores situados en las mucosas disminuye en los pacientes con SII-E y SII-D. (50) Así, se produciría un aumento de la serotonina localizada en las mucosas, que podría participar en la patogenia de los síntomas mencionados. (51)

Otra molécula interesante sería el glutamato, degradado por algunas cepas microbianas en el tracto gastrointestinal sano. Es el neurotransmisor excitatorio más importante del SNC. El glutamato a nivel gastrointestinal modula el metabolismo energético en las fases pre y posprandial. Así mismo, también parece intervenir en la digestión y absorción de nutrientes mejorando las mismas a través de la activación cerebral por medio del nervio vago. (52) Se ha observado que pacientes con SII muestran concentraciones reducidas de glutamato (53), datos que son contradictorios con respecto al dolor puesto que son contrarios a lo hallado en pacientes con fibromialgia y dolor pélvico crónico. (54)

Por último, otro neurotransmisor importante en el cerebro es el GABA, sintetizado por bacterias como *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* a partir de la degradación de glutamato por medio de la enzima glutamato descarboxilasa. (51) En el tracto gastrointestinal, el GABA tiene múltiples funciones como la nocicepción visceral, la modulación de la excitabilidad aferente del colon, la secreción gastrointestinal y la motilidad o mejora del sistema inmunológico local. (55) Estudios han sugerido que el GABA puede inhibir la hipersensibilidad visceral, alterando el dolor abdominal, aunque sin demostración en humanos. (56) Sí que se ha visto que el sistema GABAérgico está disminuido en pacientes con SII-D. (57)

## Fibromialgia

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico musculoesquelético generalizado, presente en el 2%-8% de la población, la mayor parte de las veces asociado con otros síntomas como fatiga, depresión, alteraciones del sueño, disminución cognitiva, problemas gastrointestinales y mala condición física, con un tiempo de evolución de al menos tres meses.(58)

Actualmente, la etiología de este síndrome es desconocida, si bien existen una serie de hipótesis en investigación, entre las que destacan como posible causa la neuropatía de fibras pequeñas, la sensibilización central y la disautonomía relacionada con el estrés con características neurogénicas. Además, varios estudios han afirmado que hay ciertos factores que pueden provocar o empeorar el dolor característico de esta enfermedad, entre ellos la alteración de las vías centrales del dolor por aumento de la sensibilidad o amplificación de la percepción de dolor, la activación de las células inmunitarias, la señalización anormal en el SNC y las alteraciones inflamatorias. Todos estos afectan el resultado y la evolución de los pacientes que padecen FM y se suman con factores genéticos, ambientales y/o psicológicos, jugando también un papel importante en la patogénesis y desarrollo de fibromialgia.(58) Este síndrome plantea múltiples desafíos pues sigue siendo difícil conocer su fisiopatología y, por tanto, su diagnóstico se basa en medidas subjetivas y faltan tratamientos consistentes que sean efectivos.

Una mayor diversidad del microbioma intestinal generalmente se ha asociado con una buena salud. El dolor crónico generalizado se caracteriza por una disminución de la diversidad del microbioma intestinal. Así, se han observado diferencias significativas en la abundancia de ciertas bacterias intestinales relacionadas con el metabolismo de AGCC. De modo que, en pacientes con FM hay una cantidad significativamente reducida de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides uniformi*, mientras que está aumentada la cantidad de bacterias como *Butyricoccus desmolans*, *Itestinimonas butyriciproducens*, *Flavonifractor plautii*, *Eisenbergiella massiliensis* y *Eisenbergiella tayi*. (59–61) Además, otro estudio mostró que, en comparación con controles sanos, los pacientes con fibromialgia presentaban niveles séricos de ácido butírico significativamente mayores y niveles séricos significativamente menores de ácido propiónico y ácido isobutírico. (33)

Otro análisis de la microbiota intestinal en muestras fecales de pacientes con FM y controles sanos demostró una disminución de *Firmicutes* y aumento de *Bacteroidetes* en pacientes con fibromialgia, lo cual sugiere que el equilibrio entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* puede afectar a la regulación de esta enfermedad. (62) Además, se vio que esto no estaba influenciado por la dieta, puesto que no se vieron diferencias significativas en la dieta de pacientes y controles sanos.

En pacientes con fibromialgia también se ha demostrado una reducción en la cantidad de *Bifidobacterium* y *Eubacterium*, los cuales participan en el metabolismo de nuestros neurotransmisores. Un análisis del metaboloma sérico mostró alteraciones en los niveles de glutamato y serina, indicando cambios en el metabolismo de los neurotransmisores. (63) Las bacterias mencionadas participan sintetizando GABA a

partir de glutamato. Como ya se comentó cuando hablamos del SII, el GABA es un gran inhibidor del SNC y actúa induciendo la hiperpolarización de las neuronas y aumentando el umbral de excitabilidad contrarrestando así la percepción y transmisión del dolor por las neuronas nociceptivas. Sin embargo, el glutamato actúa de forma opuesta, siendo el principal neurotransmisor excitador implicado en la sensibilización al dolor.(64) Como consecuencia, una reducción de *Bifidobacterium* y *Eubacterium*, provoca una alteración del equilibrio GABA/glutamato a favor de este último, produciendo así un aumento de la sensibilidad al dolor en pacientes con FM. (63) Con esto, se propuso que la microbiota intestinal y sus metabolitos podrían ser biomarcadores potenciales en pacientes con fibromialgia. (47)

Por otro lado, varios miembros de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*, ambos conocidos por su papel establecido en el metabolismo de los ácidos biliares, se encontraron diferencialmente abundantes en FM. Entre ellos, *Clostridium scindens*, que se encuentra en mayor abundancia en pacientes con fibromialgia, es una de las únicas especies capaces de realizar la deshidroxilación 7a, un proceso metabólico que convierte los ácidos biliares primarios en secundarios. (65) Se cree que los ácidos biliares secundarios derivados del microbioma tienen actividad sensibilizadora de nociceptores mediante la activación directa de receptores endógenos de ácidos biliares. (66)

Un estudio publicado en 2021 examinó la asociación entre pacientes con dolor crónico generalizado y el microbioma intestinal. Lo que vieron fue que había una cantidad significativamente menor de bacterias de la especie *Coprococcus comes* en estos pacientes. Sin embargo, el estudio no pudo proporcionar evidencia de la relación causal entre el dolor crónico generalizado y la especie *C. comes*, aunque no se descarta la misma puesto que el estudio tuvo un bajo poder estadístico. (67)

*C. comes* es una de las bacterias productoras de butirato más importantes. Como ya se mencionó, el ácido butírico que produce esta bacteria y otras comensales intestinales presenta notables efectos antiinflamatorios a nivel intestinal al reducir la quimiotaxis de los leucocitos, la adhesión y la secreción de factores proinflamatorios, influyendo así en numerosas enfermedades inflamatorias. (68)

Por último, otro estudio de casos y controles realizado dentro del proyecto “Fibromyalgia Microbiome Project” comparó la microbiota de mujeres que padecían fibromialgia con la de mujeres sanas y observaron que había alteraciones significativas en la abundancia relativa de varias especies bacterianas encargadas de metabolizar los ácidos biliares. En consecuencia, también vieron diferencias en la concentración sérica de ácidos biliares secundarios, incluida una marcada depleción de ácido alfa-muricólico. El ácido alfa-muricólico sérico es degradado por el *C. scindens* y se ha visto que está altamente relacionado con la gravedad de los síntomas, como la intensidad del dolor y la fatiga. (69)De modo que podemos deducir que cambios en la microbiota intestinal y en los ácidos biliares séricos podrían estar implicadas en la fisiopatogenia del dolor nociplástico, puesto que, además, los ácidos biliares son tóxicos para las bacterias Gram-positivas e inducen la expansión de bacterias como *Clostridium*, disminuyendo al mismo tiempo las especies beneficiosas. (69,70) Por lo tanto, a través de un circuito de retroalimentación positiva, los ácidos biliares podrían contribuir aún más a la disbiosis intestinal observada en la FM. (71)

## Comparación entre Síndrome de intestino irritable y Fibromialgia

El SII y la Fibromialgia son síndromes complejos comunes en la práctica clínica y pueden presentarse por separado o simultáneamente. El porcentaje de pacientes con FM que desarrollan SII es entorno al 28-59%, mientras que pacientes diagnosticados de Síndrome de intestino irritable que desarrollen fibromialgia son un 32-77%. De modo que, esto sugiere una correlación bidireccional entre ambas patologías. (43)

Ambas enfermedades tienen etiologías multifactoriales, diferentes factores asociados y síntomas y condiciones que se presentan en ambas enfermedades, tales como, fatiga, dolor, hipersensibilidad, depresión, ansiedad y otros.(43) Curiosamente, las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal observadas en la FM también se han informado en el SII (**Tabla 1**).

	<b>Función</b>	<b>FM</b>	<b>SII</b>
<b><i>Bifidobacterium</i></b>	Síntesis de GABA	Reducida	Reducida
<b><i>Ruminococcoceae</i></b>	Producción de butirato	de Reducida	Reducida
<b><i>Lachnospiraceae</i></b>	Síntesis de ácido butírico	Reducida	Aumentada/Reducida
<b><i>Eubacterium</i></b>	Producción de butirato	de Reducida	Aumentada
<b><i>Rikenellaceae</i></b>	Digestión de fibra cruda	Aumentada	Reducida
<b><i>C. scindens</i></b>	Producción de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada

Tabla 1. Similitudes y diferencias en la composición de la microbiota en Síndrome de intestino irritable y fibromialgia. *Tabla modificada: Garofalo et al. 2023*

Se ha demostrado una reducción tanto de *Bifidobacterium* como de la familia *Ruminococcaceae* en pacientes con SII y en pacientes con FM. Aunque si bien es cierto, que, como mencionamos anteriormente, solamente se ha visto disminución del sistema GABAérgico, en el que se encuentran implicadas las bacterias *Bifidobacterium* en pacientes con SII-D. La familia *Ruminococcaceae* se encarga de la producción de AGCC, por lo que su déficit influye negativamente en la permeabilidad de la barrera intestinal debido a la escasa cantidad de ácidos grasos de cadena corta que presentan estos pacientes. (47)

En cuanto al *Lachnospiraceae*, se han informado niveles bajos en pacientes con SII que presentaban síntomas de ansiedad y depresión, lo que sugiere que *Lachnospiraceae* puede estar específicamente involucrada en la aparición de malestar psicológico encontrado tanto en SII como en fibromialgia, puesto que son síntomas comunes a ambas enfermedades. (72)

A diferencia de la FM, se ha descubierto un aumento en la cantidad del género *Eubacterium*, encargado de la producción de butirato, en pacientes con SII, lo cual se correlaciona con la gravedad de los síntomas. Lo contrario ocurre con las *Rikenellaceae*, que aumentan en la FM, pero no en el SII. Algunos autores correlacionan su abundancia con síntomas psicológicos. (72)

Otro dato en común que encontramos en ambas enfermedades es el aumento del género *Clostridium*, aunque es cierto que en el Síndrome de intestino irritable hay pocos datos sobre la abundancia de *C. scindens*, la cual hemos visto que tiene gran importancia en la fibromialgia gracias a su papel en la producción de ácidos biliares. (69)

Gracias a todos estos datos expuestos, podemos pensar que, aunque actualmente no se conoce con exactitud la etiología de estas enfermedades, la disbiosis intestinal puede ser una de las principales causas comunes de la aparición tanto de FM como de SII. Las similitudes en las alteraciones de la microbiota intestinal nos hacen pensar que podrían explicar los síntomas comunes que encontramos en ambas enfermedades. (47)

## **Osteoartritis**

La osteoartritis (OA) es el trastorno articular más común, se trata de una enfermedad degenerativa caracterizada por un progresivo deterioro del cartílago articular provocando dolor e incluso una destrucción total de la articulación. Actualmente, se sabe poco acerca de los mecanismos subyacentes implicados en la fisiopatología de la enfermedad y los conocimientos sobre la misma han evolucionado desde ser visto como una enfermedad limitada al cartílago a una enfermedad multifactorial que afecta a toda la articulación. Hoy en día se cree que una combinación de factores locales y sistémicos son los que modulan las presentaciones clínicas y estructurales de la OA, llevando a una vía final común que es la destrucción articular. La osteoartritis se asocia con un impacto socioeconómico creciente debido al envejecimiento de la población y afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales (73), siendo la forma más frecuente la OA de la mano. (74) La OA primaria es el resultado de una combinación de factores de riesgo (traumatismos, genética, género, consumo de alcohol), siendo los más destacados el aumento de la edad y la obesidad. (73)

La osteoartritis (OA) es una de las afecciones médicas más comunes que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo y representa un gran desafío para la salud pública. (75) Se piensa que la gran cantidad de afectados de OA y el aumento de la prevalencia puede ser causa del envejecimiento de la población, sin embargo, no parece que ésta sea la única causa. (76)

A pesar de los años de investigación detrás de esta enfermedad, en la actualidad no existen medicamentos aprobados para modificar el curso de la misma, siendo la paliación de los síntomas la única opción. (77) Sin embargo, la cantidad de datos que relacionan la osteoartritis con el microbioma intestinal humano está creciendo rápidamente, de modo que se cree que existe un vínculo entre el microbioma intestinal y el desarrollo de la OA. (78,79) A pesar de ello, los mecanismos por los que la microbiota intestinal afecta la patogénesis de la OA aún no están claros y aún se necesitan más investigaciones dirigidas a la microbiota intestinal específica o a sus metabolitos para avanzar en las estrategias de tratamiento de la OA desde el manejo sintomático hasta las intervenciones individualizadas de la patogénesis de la osteoartritis. (75)

Las hipótesis detrás de la disbiosis intestinal y el desarrollo de OA son:

- Inflamación intestinal de bajo grado. (80)
- Niveles elevados de lipopolisacáridos microbianos (LPS) (81), también conocidos como endotoxinas.
- Endotoxemia metabólica: interacción de LPS intestinales y receptor TLR-4. (82)
- Metainflamación: inflamación metabólica mediada por macrófagos presentes en múltiples ubicaciones como el hígado, músculo, grasa visceral, páncreas, colon e incluso cerebro. (83)
- Síndrome metabólico: obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión, resistencia a la insulina +/- intolerancia a la glucosa, estados proinflamatorios y protrombóticos. (84)

Como mencionamos en uno de los apartados anteriores, se ha sugerido que la obesidad y los trastornos metabólicos, están relacionados con el desarrollo de la osteoartritis. La inflamación crónica de bajo grado pudiera ser el vínculo entre estas dos afecciones, puesto que la disbiosis intestinal derivada de la obesidad (mayor ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, diversidad bacteriana reducida y alteración de la presencia de genes bacterianos y vías metabólicas) (85) conduce a mayores concentraciones de moléculas proinflamatorias circulantes como el LPS. EL lipopolisacárido es un componente proinflamatorio de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas, que produce un aumento de la permeabilidad intestinal y que se une a su receptor tipo toll 4 (TLR4) (86) activando así el sistema inmune innato a través de la señalización CD14. (87) Esta activación da lugar a mayores niveles de factor nuclear kappa-B (NFκB). (88) Se sabe que niveles elevados de NFκB inducen a las células articulares activadas a producir toda una cascada de inflamación secundaria en los tejidos. Los investigadores han revelado una correlación entre los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios circulatorios (incluido el LPS) con la gravedad de la OA. (89)

El segundo de los factores principales que ha demostrado estar implicado en la fisiopatología de la osteoartritis es la edad. Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluido el adelgazamiento del cartílago, el daño oxidativo, el debilitamiento muscular y la reducción de la propiocepción, para aclarar la implicación de la edad en la OA.(90) Con el envejecimiento, la microbiota intestinal se caracteriza por una diversidad bacteriana reducida, variaciones en las especies dominantes y disminución de las beneficiosas. (91) Más específicamente, al comparar la microbiota intestinal de personas mayores con la de sujetos más jóvenes, se encuentran niveles más

bajos de *Firmicutes*, especialmente *Clostridium cluster XIVa* y *Faecalibacterium prausnitzii*, y *Actinobacteria* (principalmente *Bifidobacteria*), y mayores poblaciones de *Proteobacteria*. (92) Además, estudios recientes demuestran que la microbiota intestinal puede promover la fisiopatología de la fragilidad al estimular la aparición de inflamación crónica y la resistencia anabólica, lo que sugiere su participación en muchos otros trastornos crónicos basados en la inflamación, además de en la osteoartritis. (93)

Hao et al. estableció el conocido como eje "intestino-articulación-cerebro" y lo relacionó con el dolor por OA. (82) La percepción alterada de dolor en los casos de OA se debe a la modulación de la nocicepción periférica y el fenotipo de sensibilización, lo que resulta en la discrepancia en los resultados de la estimación del dolor por OA con la gravedad de los hallazgos radiológicos. (94) El aumento de la permeabilidad intestinal permite que los metabolitos microbianos activen los macrófagos y exacerben la inflamación de las articulaciones, lo que provoca dolor. (31) Con el eje "intestino-articulación" existente, la exposición al estrés y al dolor altera las interacciones entre el cerebro y el intestino, lo que da como resultado expresión de genes microbianos, secreción gastrointestinal alterada, aumento de la permeabilidad y movilidad intestinal y un intestino disbiótico. Todo este desequilibrio entre la microbiota intestinal y la percepción del dolor da como resultado inflamación articular y sistémica. (95,96)

Por último, estudios han demostrado que pacientes con artritis inflamatoria tienen una abundancia relativa disminuida de bacterias del género *Roseburia* (familia *Lachnospiraceae*) en su microbiota intestinal, mientras que presentan un aumento del género *Desulfovibrio*, con respecto a la población general. (97) Se ha informado que varias especies incluidas en *Roseburia* cumplen una función antiinflamatoria al producir butirato, que es la principal fuente de energía para las células epiteliales del colon y que inhibe la expresión de ARN mensajero de citoquinas proinflamatorias en la mucosa al inhibir la activación de NF- $\kappa$ B. (97) Por otro lado, *Desulfovibrio* es una proteobacteria (Gram-negativa). En estudios preclínicos con animales se ha observado que dicha bacteria tiene una fuerte correlación con la inflamación crónica y sistémica, todo ello relacionado con el aumento de peso y la tolerancia a la glucosa. (98)

### **Dolor pélvico crónico**

El dolor pélvico crónico (DPC) es un síndrome común de dolor visceral funcional que afecta con gran frecuencia a mujeres en edad reproductiva. (99) Se describe como un dolor pélvico no cíclico, localizado debajo del ombligo, que dura más de 3 a 6 meses y que está presente la mayor parte del tiempo. (100) El DPC tiene un importante impacto en el funcionamiento cotidiano, el estado de ánimo, las relaciones y la productividad de quienes lo padecen. (101) Parece que no existe una etiología única de esta enfermedad, sino que este dolor está influenciado por los sistemas urogenital, gastrointestinal, miofascial y nervioso. (99,102) Se ha visto que pueden coexistir múltiples afecciones o síndromes de dolor con el DPC, incluida la endometriosis, así como cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable y Síndrome de dolor pélvico miofascial. (103–105) Entre las mujeres con DPC, hasta el 60 % son diagnosticadas con endometriosis. (106) Además,

el dolor puede volverse persistente por cualquier etiología y se ve exacerbado por la sensibilización central al dolor. (107)

Varios estudios han demostrado alteraciones en el microbioma intestinal y urinario de personas con dolor pélvico crónico (35,108), si bien es cierto que estas asociaciones no están tan desarrolladas a nivel taxonómico como en el caso del SII y aún no se han establecido las relaciones causales ni mecanicistas. Además, la inflamación juega un papel clave en el dolor agudo y es un factor de riesgo para el desarrollo de dolor crónico. (109) También parecen tener un gran papel en la fisiopatología del DPC el estroboloma y la desregulación hormonal, además de factores precipitantes entre los que destacan las infecciones tanto por bacterias como por virus. (108,110)

Shoskes et al. determinaron que los pacientes con DPC tenían una menor diversidad de microbiota intestinal que el grupo control, especialmente de *Prevotella*, (111) la cual se sospecha que desempeña un papel en la mitigación de la inflamación. Sin embargo, el papel de la microbiota en el posible impulso de la inflamación local y sistémica y la relación con la fisiopatología de múltiples afecciones ginecológicas sigue bajo investigación. (112)

La microbiota intestinal tiene la capacidad de regular los niveles circulantes de estrógeno a través del estroboloma, que se define como el conjunto de genes que codifican enzimas metabolizadoras de estrógenos, específicamente en el microbioma intestinal. (113) Así, en la luz intestinal ocurre una inmensa variedad de reacciones metabólicas, una de las cuales es la desconjugación del estrógeno de su ácido glucurónico conjugado. Esta reacción requiere la enzima bacteriana b-glucuronidasa, que se encuentra en bacterias intestinales específicas como *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* y *Streptococcus agalactiae*, que tienen la capacidad de desconjugar el glucurónido. De modo que, el estrógeno que ha sido desconjugado del ácido glucurónico, por la acción enzimática bacteriana de la b-glucuronidasa, puede absorberse en el sistema circulatorio como estrógeno activo. (114–116) De esta manera, los cambios en la composición microbiana intestinal y, por tanto, en la actividad de la b-glucuronidasa, podrían perturbar o desregular los niveles circulantes de estrógeno e impulsar condiciones mediadas por estrógenos al contribuir a estados hiper o hipoestrogénicos. (116) En particular, la disbiosis de la microbiota podría estar impulsando el desarrollo de dolor pélvico crónico al promover la inflamación y la desregulación hormonal a través del estroboloma, alterar la proliferación celular/apoptosis, el metabolismo, el estrés oxidativo y aumentar la angiogénesis/vascularización. (116,117)

En adición, los estrógenos pueden desregular las vías de señalización del sistema nervioso implicadas en la recepción del dolor. (118) Estudios han podido vincular el microbioma con la generación de dolor, al identificar una elevación de los niveles de prostaglandinas en el fluido menstrual asociada a la dismenorrea y aumentos mediados por LPS en varios mediadores proinflamatorios, así como en los mediadores del dolor ciclooxigenasa 2 y prostaglandina sintetasa. (119) Además, los mediadores locales del dolor inflamatorio y los ligandos microbianos involucrados en la generación y percepción del dolor pueden causar dispareunia uterina que puede afectar al dolor pélvico. Sin embargo, se requiere más investigación sobre el papel de los microbiomas

genitourinarios e intestinales en el desarrollo y la progresión del DPC y las condiciones asociadas antes de que el microbioma pueda asociarse con la patogénesis del DPC.

### **¿Hacia dónde vamos?**

Una gran cantidad de pacientes que sufren algún tipo de dolor crónico y que han probado gran cantidad de tratamientos con más o menos eficacia, en algún momento preguntan a su médico si pueden cambiar algo en su rutina diaria, su alimentación o su ambiente para ayudar a tratar su enfermedad. Ante esto, los doctores suelen recomendar llevar una vida sana, con ejercicio, dieta mediterránea y equilibrada, etc. Pero realmente ¿cuánta base científica tiene esa respuesta? Los estudios que hemos visto anteriormente sugieren que el microbioma humano puede ser un componente esencial de la patogénesis de múltiples tipos de dolor. Sin embargo, todavía existe una gran necesidad de realizar más investigaciones que nos permita dilucidar la influencia en la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente la palabra “microbiota” está cogiendo un gran protagonismo, no solo en el ámbito de la investigación, sino que también parece estar de moda en redes sociales, prensa, televisión, libros, etc. Tanto es así que miles de personajes públicos, sanitarios o científicos propagan el mensaje “Somos nuestras bacterias”, sembrando así la idea de que todo lo que nos ocurre en nuestro organismo, nuestro estado de ánimo, nuestro pelo o nuestra piel se reduce a nuestras bacterias y a cómo las cuidamos mediante nuestra alimentación.

De este modo, ha surgido la tendencia de promulgar el uso de probióticos, prebióticos, dietas específicas o incluso trasplantes de heces, todos ellos con la intención de equilibrar nuestro microbioma y así no solamente evitar enfermar, sino curarnos de enfermedades crónicas. ¿Dónde está el problema de todo esto? En la influencia de todos estos defensores de la microbiota en el resto de la población, la cual confía en las palabras y sacan como conclusión que estos tratamientos novedosos van a curar sus patologías por sí solos, sin ayuda de antibióticos, antiinflamatorios y otros tipos de terapias. Con esto, una parte importante de la población cree que cuidando su alimentación y aportando unos buenos nutrientes a sus bacterias van a estar siempre sanos. Nada más lejos de la realidad, puesto que si bien es cierto que las investigaciones más actuales apuntan a una gran importancia en el equilibrio de la microbiota en la prevención y tratamiento de enfermedades, no podemos basar los tratamientos únicamente en la alimentación, sino que la alimentación, por supuesto muy importante para nuestra salud y bienestar, debe ser un complemento del resto de tratamientos necesarios en cada caso, al menos con los conocimientos que tenemos a día de hoy y parece que así seguirá en el futuro más próximo, hasta que no tengamos un mayor avance en el conocimiento real del impacto de la microbiota en nuestra salud.

Por otro lado, aunque los estudios más recientes apunten a un papel crucial de microbioma en la salud, aún deben hacerse muchos estudios y ensayos en pacientes para poder conseguir información sólida que apoye estas teorías ya que actualmente, aunque se hayan encontrado diferencias significativas en población sana comparada con

población que padece diferentes patologías, no sabemos qué repercusión pueden tener estas diferencias, cuánto contribuyen realmente a la enfermedad o cuánto podemos cambiarlas con nuestra alimentación o con unos probióticos, es decir, todavía no sabemos si dichos cambios en la microbiota son causa o consecuencia de la enfermedad con la que se relaciona. Además de que, aunque el microbioma a grandes rasgos es similar en la población humana, cada individuo tiene su propio microbioma y los factores externos como el uso de antibióticos, químicos, el sedentarismo o una dieta determinada influyen de modo diferente en cada uno de nosotros.

Hay numerosos desafíos por delante en cuanto a la implementación de la microbiota en el tratamiento de enfermedades y su uso a nivel clínico, sin embargo, vamos por buen camino y, a pesar de que existen lagunas en el conocimiento del microbioma humano, estamos viendo beneficios significativos basados en la microbiota que pueden orientarnos hacia un nuevo enfoque clínico.

## CONCLUSIONES

Siete estudios realizados sobre pacientes que padecen SII y comparados con población sana han revelado una mayor población de *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Eubacterium rectale* en sujetos con SII que en sanos, por el contrario, los pacientes con SII tienen una disminución de la cantidad de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Parabacteroides sp*, *Rikenellaceae* y *Ruminococcaceae*. También se han observado niveles posprandiales de AGCC total (butirato, propionato, acetato) más bajos en pacientes con SII. Por otro lado, se han demostrado niveles de ácidos biliares en heces mayores en personas con SII. Además, los pacientes con SII tipo diarreico muestran niveles de serotonina significativamente elevados tanto en sangre como en orina en comparación con los controles y los pacientes con SII tipo estreñimiento.

Respecto a la relación de la microbiota intestinal con la fibromialgia, se han revisado once estudios. En pacientes con FM hay una cantidad significativamente reducida de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides uniformi*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcaceae* y *Coprococcus comes*, mientras que está aumentada la cantidad de bacterias como *Bacteroidetes*, *Butyricoccus desmolans*, *Clostridium*, *Itestinimonas butyriciproducens*, *Flavonifractor plautii*, *Eisenbergiella massiliensis*, *Eisenbergiella tayi* y *Rikenellaceae*. Además, otros estudios han mostrado que, en comparación con controles sanos, los pacientes con fibromialgia presentan niveles séricos de ácido butírico significativamente mayores y niveles séricos significativamente menores de ácido propiónico y ácido isobutírico. También se ha demostrado una alteración de la concentración de ácidos biliares en la sangre de pacientes con fibromialgia, observándose una marcada disminución de ácido alfa-muricólico. Por último, los pacientes con fibromialgia presentan alteraciones en los niveles de glutamato y serina.

Cuatro estudios revisados en relación a la osteoartritis revelan que existe una relación entre biomarcadores inflamatorios circulatorios, incluido el LPS, derivados de la inflamación crónica de bajo grado que tienen los sujetos obesos y personas mayores, con la gravedad de la osteoartritis. Al comparar la microbiota intestinal de personas mayores con la de sujetos más jóvenes, se encuentran niveles más bajos de *Firmicutes*,

especialmente *Clostridium cluster XIVa* y *Faecalibacterium prausnitzii*, y *Actinobacteria* (principalmente *Bifidobacteria*), y mayores poblaciones de *Proteobacteria*, lo cual juega un papel importante en la patogenia de la OA. Por último, también se ha demostrado que pacientes con artritis inflamatoria tienen una abundancia relativa disminuida de bacterias del género *Roseburia* en su microbiota intestinal, mientras que presentan un aumento del género *Desulfovibrio*, con respecto a la población general.

Finalmente, en dos estudios sobre el dolor pélvico crónico vemos que pacientes que padecen dicha enfermedad tienen una menor diversidad de microbiota intestinal que la población sana, especialmente de *Prevotella*. Además, se ha podido vincular el microbioma con la generación de dolor, al identificar una elevación de los niveles de prostaglandinas en el fluido menstrual asociada a la dismenorrea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Association for the Study of Pain [Internet]. International association for the study of pain (IASP). 2022.
2. Fundación Grunenthal España. Barómetro del dolor crónico en España 2022. Análisis de situación del impacto del dolor crónico a nivel nacional. 2022.
3. Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. Vol. 26, Revista de la Sociedad Española del Dolor. Ediciones Doyma, S.L.; 2019. p. 209–10.
4. Failde I. The impact of neuropathic pain on relationships. Vol. 21, Issues Ment Health Nurs. 2014.
5. Nephila Health Partnership SL. El dolor en la enfermedad crónica desde la perspectiva de los pacientes [Internet]. 2018 Dec. Available from: [www.nephila.es](http://www.nephila.es)
6. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. Vol. 9, Journal of Pain Research. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 457–67.
7. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellón JRGE. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. J Med Econ. 2011 Jun;14(3):367–80.
8. Nephila Health Partnership SL. Modelo de atención centrada en la persona con enfermedad y dolor crónicos [Internet]. 2021 Apr. Available from: [www.plataformadepacientes.org](http://www.plataformadepacientes.org)
9. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain. 2006;10(4):287.
10. Martinez V, Attal N, Vanzo B, Vicaut E, Gautier JM, Bouhassira D, et al. Adherence of French GPs to chronic neuropathic pain clinical guidelines: Results of a cross-sectional, randomized, “e” case vignette survey. PLoS One. 2014 Apr 18;9(4).

11. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting Pain and Itch Messages: A Contemporary View of the Spinal Cord Circuits that Generate Gate Control. Vol. 82, *Neuron*. Cell Press; 2014. p. 522–36.
12. Zhuo M. Descending facilitation: From basic science to the treatment of chronic pain. Vol. 13, *Molecular Pain*. SAGE Publications Inc.; 2017.
13. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. Vol. 354, *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2016. p. 572–7.
14. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Vol. 139, *Cell*. Elsevier B.V.; 2009. p. 267–84.
15. Bell A. The neurobiology of acute pain. Vol. 237, *Veterinary Journal*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 55–62.
16. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. Vol. 2017, *Neural Plasticity*. Hindawi Limited; 2017.
17. Patel R. The circuit basis for chronic pain and its comorbidities. Vol. 17, *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 156–60.
18. Albert Dahan MD, PhD, M van VPhD, MNM d. , MSc. Comorbidities and the Complexities of Chronic Pain [Internet]. 2014 Oct. Available from: [http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/121/4/675/265340/20141000\\_0-00008.pdf](http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/121/4/675/265340/20141000_0-00008.pdf)
19. Martinez V, Attal N, Vanzo B, Vicaut E, Gautier JM, Bouhassira D, et al. Adherence of French GPs to chronic neuropathic pain clinical guidelines: Results of a cross-sectional, randomized, “e” case-vignette survey. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4).
20. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Update in the pharmacological treatment of neuropathic pain. Vol. 45, *Semergen*. Ediciones Doyma, S.L.; 2019. p. 535–45.
21. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Vol. 46, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 77–89.
22. Carabotti M, Scirocco A, Antonietta Maselli M, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [Internet]. Vol. 28. 2015. Available from: [www.annalsgastro.gr](http://www.annalsgastro.gr)
23. Ustianowska K, Ustianowski Ł, Machaj F, Gorący A, Rosik J, Szostak B, et al. The Role of the Human Microbiome in the Pathogenesis of Pain. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
24. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. Vol. 123, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2019. p. 637–54.
25. Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: A primer and perspective for non-

- microbiologists. Vol. 77, Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc.; 2017. p. 1783–812.
26. Hasan Mohajeri M, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018 Jul 1;76(7):481–96.
  27. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. Vol. 172, *Cell.* Cell Press; 2018. p. 1198–215.
  28. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Vol. 157, *Cell.* Elsevier B.V.; 2014. p. 121–41.
  29. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Rev Gastroenterol Peru.* 2022 Apr 1;42(2):106–16.
  30. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. Vol. 7, *Neurobiology of Pain.* Elsevier B.V.; 2020.
  31. Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, Garmaeva S, Schiphof D, Arp P, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun.* 2019 Dec 1;10(1).
  32. Braundmeier-Fleming A, Russell NT, Yang W, Nas MY, Yaggie RE, Berry M, et al. Stool-based biomarkers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Sci Rep.* 2016 May 18;6.
  33. Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Dewar K, Fitzcharles MA, et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain.* 2019 Nov 1;160(11):2589–602.
  34. Nagel R, Traub RJ, Allcock RJN, Kwan MMS, Bielefeldt-Ohmann H. Comparison of faecal microbiota in Blastocystis-positive and Blastocystisnegative irritable bowel syndrome patients. *Microbiome.* 2016;4.
  35. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Mullins C, Van Bokhoven A, Lucia MS, et al. Assessment of the Lower Urinary Tract Microbiota during Symptom Flare in Women with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP Network Study. *Journal of Urology.* 2016 Feb 1;195(2):356–62.
  36. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HGHJ, 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(5):1792–801.
  37. Luczynski P, Tramullas M, Viola M, Shanahan F, Clarke G, Dinan TG, et al. Microbiota regulates visceral pain in the mouse. 2017;
  38. 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 Sep 26;277:885–901.
  39. Amaral FA, Sachs D, Costa V V, Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain [Internet]. 2008. Available from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711891105](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711891105)

40. Ramakrishna C, Corleto J, Ruegger PM, Logan GD, Peacock BB, Mendonca S, et al. Dominant Role of the Gut Microbiota in Chemotherapy Induced Neuropathic Pain. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
41. Shen S, Lim G, You Z, Ding W, Huang P, Ran C, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nat Neurosci*. 2017 Sep 1;20(9):1213–6.
42. Liu L, Wu Q, Chen Y, Ren H, Zhang Q, Yang H, et al. Gut microbiota in chronic pain: Novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies. Vol. 115, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2023.
43. Valencia C, Fatima H, Nwankwo I, Anam M, Maharjan S, Amjad Z, et al. A Correlation Between the Pathogenic Processes of Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome in the Middle-Aged Population: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Oct 5;
44. Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Kemsley EK, Lund EK, Jamieson C, et al. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol*. 2010 Nov 12;10.
45. Undseth R, Jakobsdottir G, Nyman M, Berstad A, Valeur J. Low serum levels of short-chain fatty acids after lactulose ingestion may indicate impaired colonic fermentation in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015 Nov 27;8:303–8.
46. Varela RB, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Mariot E, Dal-Pont GC, Amboni RT, et al. Sodium butyrate and mood stabilizers block ouabain-induced hyperlocomotion and increase BDNF, NGF and GDNF levels in brain of Wistar rats. *J Psychiatr Res*. 2015 Feb 1;61:114–21.
47. Garofalo C, Cristiani CM, Ilari S, Passacatini LC, Malafoglia V, Viglietto G, et al. Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome Interaction: A Possible Role for Gut Microbiota and Gut-Brain Axis. Vol. 11, *Biomedicines*. MDPI; 2023.
48. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. Vol. 23, *Cell Host and Microbe*. Cell Press; 2018. p. 716–24.
49. Cezary Chojnacki ABAKJASAG. Evaluation of serotonin and dopamine secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Research letter*. 2018 Nov 6;128 (11): 711-713.
50. Spohn SN, Mawe GM. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling-the gut and beyond. Vol. 14, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 412–20.
51. Gros M, Gros B, Mesonero JE, Latorre E. Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: Emerging approaches for management. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
52. Tsurugizawa T, Uematsu A, Nakamura E, Hasumura M, Hirota M, Kondoh T, et al. Mechanisms of Neural Response to Gastrointestinal Nutritive Stimuli: The Gut-Brain Axis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):262–73.
53. Icenhour A, Tapper S, Bednarska O, Witt ST, Tisell A, Lundberg P, et al. Elucidating the putative link between prefrontal neurotransmission, functional connectivity, and affective symptoms in irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).

54. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3146–52.
55. Loeza-Alcocer E, McPherson TP, Gold MS. Peripheral GABA receptors regulate colonic afferent excitability and visceral nociception. *Journal of Physiology.* 2019 Jul 1;597(13):3425–39.
56. Bravo JA, Forsythe P, Chew M V., Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 20;108(38):16050–5.
57. Aggarwal S, Ahuja V, Paul J. Dysregulation of GABAergic signalling contributes in the pathogenesis of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):422–30.
58. Banfi G, Diani M, Pigatto PD, Reali E. T cell subpopulations in the physiopathology of fibromyalgia: Evidence and perspectives. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2020.
59. Zhao Y, Chen B, Li S, Yang L, Zhu D, Wang Y, et al. Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1).
60. Hernandez CJ. The Microbiome and Bone and Joint Disease. Vol. 19, *Current Rheumatology Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2017.
61. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis and Rheumatology.* 2016 Nov 1;68(11):2646–61.
62. Albayrak B, Süsgün S, Küçükakkaş O, Akbaş F, Yabaci A, Özçelik S. Investigating of relation between fibromyalgia syndrome and intestinal microbiota. *Mikrobiyol Bul.* 2021 Apr 1;55(2):146–60.
63. Clos-Garcia M, Andrés-Marin N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine.* 2019 Aug 1;46:499–511.
64. Benson C, Mifflin K, Kerr B, Jesudasan SJB, Dursun S, Baker G. Biogenic amines and the amino acids GABA and glutamate: Relationships with pain and depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2015;30:67–79.
65. Studer N, Desharnais L, Beutler M, Brugiroux S, Terrazos MA, Menin L, et al. Functional intestinal bile acid 7 $\alpha$ -dehydroxylation by *Clostridium scindens* associated with protection from *Clostridium difficile* infection in a gnotobiotic mouse model. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6(DEC).
66. Alemi F, Kwon E, Poole DP, Lieu TM, Lyo V, Cattaruzza F, et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *Journal of Clinical Investigation.* 2013 Apr 1;123(4):1513–30.

67. Freidin MB, Stalteri MA, Wells PM, Lachance G, Baleanu AF, Bowyer RCE, et al. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021 Aug 1;60(8):3727–37.
68. Hall LJ, Walshaw J, Watson AJM. Gut microbiome in new-onset crohn’s disease. Vol. 147, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2014. p. 932–4.
69. Minerbi A, Gonzalez E, Brereton N, Fitzcharles MA, Chevalier S, Shir Y. Altered serum bile acid profile in fibromyalgia is associated with specific gut microbiome changes and symptom severity. *Pain*. 2023 Feb 1;164(2):E66–76.
70. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. Vol. 7, *Gut Microbes*. Taylor and Francis Inc.; 2016. p. 22–39.
71. Guo X, Okpara ES, Hu W, Yan C, Wang Y, Liang Q, et al. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
72. Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejaco C, et al. A microbial signature of psychological distress in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2018 Oct 1;80(8):698–709.
73. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. Vol. 2, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2016.
74. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Vol. 26, *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010. p. 355–69.
75. Arora V, Singh G, O-Sullivan IS, Ma K, Natarajan Anbazhagan A, Votta-Velis EG, et al. Gut-microbiota modulation: The impact of the gut-microbiota on osteoarthritis. Vol. 785, *Gene*. Elsevier B.V.; 2021.
76. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9332–6.
77. Ghouri A, Conaghan PG. Update on novel pharmacological therapies for osteoarthritis. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. SAGE Publications Ltd; 2019.
78. Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, Lillis JA, Soniwala S, Dadourian GH, et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018 Apr 19;3(8).
79. Szychlinska MA, Rosa M Di, Castorina A, Mobasheri A, Musumeci G, Musumeci GA. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon* [Internet]. 2019;5:1134. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01134>
80. Liu Y, Ding W, Wang HL, Dai LL, Zong WH, Wang YZ, et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. Vol. 27, *Osteoarthritis and Cartilage*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 1257–65.
81. Wang J, Gu X, Yang J, Wei Y, Zhao Y. Gut Microbiota Dysbiosis and Increased Plasma LPS and TMAO Levels in Patients With Preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Dec 3;9.

82. Hao X, Shang X, Liu J, Chi R, Zhang J, Xu T. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? Vol. 23, *Arthritis Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2021.
83. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Vol. 23, *Osteoarthritis and Cartilage*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 22–30.
84. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. Vol. 69, *Arthritis and Rheumatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 9–21.
85. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480–4.
86. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? Vol. 124, *Biochimie*. Elsevier B.V.; 2016. p. 11–20.
87. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761–72.
88. Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C, Verma N, Chubinskaya S, Mikecz K, et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2268–77.
89. Huang ZY, Stabler T, Pei FX, Kraus VB. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Oct 1;24(10):1769–75.
90. Musumeci G, Aiello FC, Szychlinska MA, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. Vol. 16, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2015. p. 6093–112.
91. Salazar N, Arbolea S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. Vol. 5, *Frontiers in Genetics*. Frontiers Media S.A.; 2014.
92. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016 May 25;16(1).
93. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: A systematic review. Vol. 13, *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 1497–511.
94. King CD, Sibille KT, Goodin BR, Cruz-Almeida Y, Glover TL, Bartley E, et al. Experimental pain sensitivity differs as a function of clinical pain severity in symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1243–52.
95. Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 552–66.

96. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
97. Wei J, Zhang C, Zhang Y, Zhang W, Doherty M, Yang T, et al. Association Between Gut Microbiota and Symptomatic Hand Osteoarthritis: Data From the Xiangya Osteoarthritis Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2021 Sep 1;73(9):1656–62.
98. Zhang C, Zhang M, Pang X, Zhao Y, Wang L, Zhao L. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations. *ISME Journal*. 2012 Oct;6(10):1848–57.
99. Abimbola A Ayorinde GJMLS& SB. Chronic pelvic pain in women: an epidemiological perspective. *Womens health [Internet]*. 2015;11(6):851–64. Available from: [www.futuremedicine.com](http://www.futuremedicine.com)
100. Dydyk AM, Gupta N. *StatPearls*. 2023. Chronic Pelvic Pain.
101. Souza CA, Oliveira LM, Scheffel C, Genro VK, Rosa V, Chaves MF, et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis-a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Jun 10;9.
102. Pastore EA, Katzman WB. Recognizing Myofascial Pelvic Pain in the Female Patient with Chronic Pelvic Pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012 Sep;41(5): 680–691.
103. Persu C, Cauni V, Gutue S, Blaj I, Jinga V, Geavlete P, et al. From interstitial cystitis to chronic pelvic pain. Vol. 3, *Journal of Medicine and Life*. 2010 Apr.
104. Triolo. Chronic Pelvic Pain in Endometriosis: An Overview. *J Clin Med Res*. 2013;
105. Williams RE, Hartmann KE, Sandler RS, Miller WC, Savitz LA, Steege JF. Recognition and treatment of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2005. p. 761–7.
106. Salliss ME, Farland L V., Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2022;28(1):92–131.
107. Kaya S, Hermans L, Willems T, Roussel N, Meeus M. Literature Review Central Sensitization In Urogynecological Chronic Pelvic Pain: A Systematic Literature Review. *Pain Physician [Internet]*. 2013;16(1533–3159):291–308. Available from: [www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com)
108. Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2017.
109. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. Vol. 26, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1–10.
110. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. Vol. 108, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 2016.

111. Shoskes DA, Wang H, Polackwich AS, Tucky B, Altemus J, Eng C. Analysis of Gut Microbiome Reveals Significant Differences between Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls. *Journal of Urology*. 2016 Aug 1;196(2):435–41.
112. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
113. Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, Babapirali F, Esmaeili R. Microbiome and Breast Cancer: New Role for an Ancient Population. Vol. 10, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
114. Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, et al. Gut microbial  $\beta$ -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *Journal of Biological Chemistry*. 2019 Dec 6;294(49):18586–99.
115. Pollet RM, D'Agostino EH, Walton WG, Xu Y, Little MS, Biernat KA, et al. An Atlas of  $\beta$ -Glucuronidases in the Human Intestinal Microbiome. *Structure*. 2017 Jul 5;25(7):967-977.e5.
116. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen–gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Vol. 103, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 45–53.
117. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. Vol. 46, *Immunity*. Cell Press; 2017. p. 562–76.
118. Paredes S, Cantillo S, Candido KD, Knezevic NN. An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
119. Khan KN, Kitajima M, Yamaguchi N, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Role of prostaglandin E2 in bacterial growth in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2012;27(12):3417–24.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre, Arantxa, y a mi padre, Eduardo, por haberme dado la oportunidad de tener la profesión más bonita del mundo, apoyándome siempre.

A mi hermano Asier por acompañarme durante estos años y hacer que no me sintiese sola.

A Marcos, por la paciencia, el apoyo incondicional y por creer en mí cuando ni yo misma lo hacía.

A mis compañeras y compañeros por sufrir juntos los agobios y celebrar las alegrías.

A mis amigas y amigos por compartir tiempo juntos y ayudar a relajarme y coger fuerzas, aunque ellos no lo sepan.

A mi abuela Patricia, porque aunque ya no esté, sé que estaría orgullosa y presumiría de tener a “su doctora en casa”.