

Microbiota intestinal y modulación central del síndrome dolor - depresión. ¿Mito o realidad?

Intestinal microbiota and central modulation of pain-depression syndrome.
Myth or Reality?

Dr. Tomás Maresca.

Especialista en Psiquiatría.

Presidente del Capítulo PNIE de la Asociación Argentina de Psiquiatría
Vocal de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica

Resumen

Durante mucho tiempo hemos observado tanto en la práctica médica diaria como en distintos estudios clínicos, que la comorbilidad entre procesos psiquiátricos afectivos como la depresión y los procesos dolorosos crónicos, son condiciones muy prevalentes en forma individual, pero ante la evaluación de su comorbilidad podemos observar que es alta, siendo aproximadamente de un 70%. Las teorías que explican esta comorbilidad se basan en localizaciones y neurotransmisores compartidos entre ambas patologías. Esto podría explicar por ejemplo, porqué el uso de moléculas antidepresivas es una terapéutica útil en el tratamiento de esta comorbilidad ya que regula estos neurotransmisores en las localizaciones cerebrales compartidas como así también las vías ascendentes y descendentes del dolor. Sin embargo a la luz de nuevas investigaciones se presenta la inflamación como teoría etiopatogénica válida. Inflamación primero periférica y luego central, denominándose neuroinflamación. Complejo proceso en el cual se involucra la barrera hematoencefálica (BHE) y un intrincado juego microglial astrocitario que resulta en productos tóxicos relacionados a la serotonina, glutamato y fenómenos oxidativos que determinan, desde fallas funcionales hasta fenómenos neurodegenerativos con múltiples implicancias psiconeuroinmunoendocrinológicas.

Por último, la posible regulación de esta inflamación por medio de la manipulación de la microbiota intestinal, ecosistema interno, el cual se presenta como blanco posible de futuros tratamientos.

Palabras clave: Dolor. Depresión. Neuroinflamación. Microbiota intestinal.

Abstract

For a long time we have observed both in daily medical practice and in different clinical studies that comorbidity between affective psychiatric illness such as depression and chronic pain are high prevalent conditions individually, but when we evaluate their comorbidity, we can observe that it is very common, being approximately 70%. The theories that explain this comorbidity are based on the locations and neurotransmitters shared between both pathologies. This could explain, for example, why the use of antidepressant molecules is a useful therapy in the treatment of this comorbidity since it regulates these neurotransmitters in shared brain locations as well as the ascending and descending pain pathways. However, new research show us that inflammation is presented as a valid etiopathogenic theory.

Inflammation first peripheral and then central, called neuroinflammation. Complex process involving the BBB and an intricate astrocytic microglial circuit that results in toxic products related to serotonin, glutamate and oxidative phenomena that determine from functional failures to neurodegenerative processes with multiple psychoneuroimmunoendocrinological implications.

Finally, the regulation of this inflammation through the manipulation of the intestinal microbiota, internal ecosystem, which is presented as a possible target for future treatments.

Keywords: Pain. Depression. Neuroinflammation. Intestinal microbiota.

Introducción

El dolor es una sensación emocional y sensorial displacentera, asociada con daño actual o potencial, o descriptos en términos de dicho daño.¹ Por lo mencionado presenta una sólida impronta subjetiva transformándose en una experiencia que involucra no solo la nocicepción sino también componentes cognitivos, sociales y emocionales.¹

Es una experiencia tridimensional, o para ser más exactos, multimodal. Afecta a millones de personas en el mundo. Según estudios recientes, el dolor y los cuadros relacionados con dolor, son las principales causas de morbilidad y discapacidad laboral, familiar o social en el mundo.² Por otro lado según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud la incidencia de distintos síndromes dolorosos fluctúan entre el 8% y el 60% en la población mundial.³

El dolor presenta múltiples formas de clasificarlo y esta situación siempre representa una dificultad para agruparlos. Podremos hacerlo según su origen en oncológico o no oncológico; por su evolución en agudo o crónico, y también por su mecanismo fisiopatológico en somático (musculoesquelético o cutáneo), visceral, neuropático o psicógeno.⁴ Otra forma también útil y presente en la bibliografía es la separación entre dolor nociceptivo, inflamatorio y patológico, siendo este último el caracterizado por la lesión directa del sistema nerviosos central o periférico o aquel relacionado al anormal funcionamiento del mismo (dolor neuropático, fibromialgia o migraña).⁵

La depresión es una de las enfermedades psiquiátricas más prevalentes y esta asociada con una gran incapacidad, disminución en la calidad de vida y mortalidad. Los pacientes depresivos presentan una constelación de síntomas psíquicos (ánimo depresivo, anhedonia, sentimientos de culpa, alteraciones cognitivas e ideas de suicidio) y físicos (alteraciones del apetito y el peso, del sueño, retardo psicomotor o agitación y fatiga).⁶ Si bien todos los dolores son capaces de relacionarse bidireccionalmente con la alteración de los estados anímicos como la depresión, es claramente el padecimiento de los cuadros dolorosos crónicos y más aún, aquellos crónicos que no presentan una causa etiológica concreta, los que mayor comorbilidad presentan con los cuadros de orden afectivo. El dolor crónico induce a la depresión y aquellos que sufren de depresión también presentan una percepción y modulación anormal del dolor lo que a su vez predispone a la aparición y persistencia del dolor en estos pacientes.⁷ En pacientes depresivos encontramos un 65% de ellos con cuadros dolorosos comórbidos mientras que en pacientes con cuadros de dolor crónico la prevalencia de depresión ronda el 52%. Por esta razón se ha mencionado este cuadro como la díada dolor depresión⁸ o el síndrome “depresión - dolor”.^{3,8,9}

Desde el punto de vista neurobiológico y neuroanatómico tanto los cuadros dolorosos crónicos como la depresión presentan mecanismos compartidos.

Estructuras que forman la matriz del dolor a nivel del sistema nervioso central son comunes con aquellas involucradas en el control del estado anímico. Ejemplo de ello son el tálamo, la ínsula, la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y el anterior y el núcleo accumbens. Esto apoya el “brazo” emocional subjetivo del dolor pero también podría explicar la alta comorbilidad entre ambas patologías.¹⁰ Sin embargo una explicación posible y novedosa que ha sido propuesta en relación a la génesis por un lado y a la dificultad en el tratamiento por el otro del síndrome dolor-depresión es la producción del fenómeno neuroinflamatorio, complejo proceso inmune de respuesta del tejido neural frente a infecciones, lesiones o enfermedades degenerativas y caracterizada por una intensa activación glial, cuyo objetivo es la reparación y resolución.¹¹ No obstante, la neuroinflamación crónica, ya sea primaria o secundaria, se transforma en dañina para el propio sistema nervioso central.¹¹ Recientes avances en la investigación muestran que el desarrollo del proceso neuroinflamatorio patológico es un posible responsable de la sensibilización central y de la alteración persistente de neurotransmisores, neurotrofinas, mediadores inflamatorios y alteraciones neuroendocrinas que conducen al inicio y sostenimiento del dolor crónico por un lado y a la producción de enfermedad depresiva por el otro.^{12,13} Por otra parte, importante evidencia ha asociado distintas alteraciones a nivel de la microbiota intestinal y de sus metabolitos con la presencia de dolor crónico y depresión.^{14,15,16,17}

La microbiota intestinal humana es un complejo ecosistema formado por trillones de microorganismos probablemente dominado por bacterias, pero también habitado por virus, arqueas, hongos, parásitos helmintos y protozoos.¹⁸ El número de microorganismos se calculan en 10^{14} aproximadamente y el número total de genes que albergan es más de 100 veces el del genoma humano.¹⁹ Si bien antes se creía que las células bacterianas superaban a las humanas en 10 a 1, nueva evidencia redefine esta relación más cercana a 1-1, sin alterar esto la importancia de las interacciones microbiota-huésped.²⁰

Numerosos trabajos de investigación preclínica y clínica muestran una comunicación de relevancia fisiopatológica entre la microbiota intestinal y el cerebro, en un complejo interjuego psiconeuroinmuno-endocrinológico que podría ser determinante para la aparición o modulación de los fenómenos neuroinflamatorios que subyacen la díada dolor – depresión, regulando aspectos emocionales y nociceptivos.²⁰

Este vínculo es denominado como eje intestino cerebro, junto con el sistema nervioso entérico, el sistema simpático y parasimpático y los componentes neuroendocrinos y neuroinmunes del sistema nervioso central.²²

En esta revisión recorreré los aspectos más relevantes de la neuroinflamación ligados a estos dos estados patológicos y su posible regulación por parte de la microbiota intestinal, estableciendo los mecanismos comunes y compartidos que pueden explicar la alta comorbilidad y la modulación de la microbiota como posible tratamiento.

Métodos

Se realiza una búsqueda bibliográfica manual exhaustiva de artículos originales y revisiones en PUBMED, MEDLINE y Google Académico entre agosto y septiembre de 2020. Las temáticas buscadas y relacionadas entre sí fueron dolor, dolor crónico, depresión, neuroinflamación, inflamación, microbiota intestinal, eje intestino cerebro, intestino permeable, glia. Se seleccionaron aquellos artículos que representaban investigación preclínica, clínica y las revisiones desarrolladas en publicaciones de alto impacto y prestigio en la temática. No se han determinado límites de fecha o idioma para las mencionadas publicaciones.

Resultados y discusión

Neuroinflamación

La relación entre procesos neuroinflamatorios en dolor y depresión no es nueva. Trabajos pioneros han intentado evidenciar estas relaciones.²³

Es un proceso que podría ser parte de los procesos fisiopatológicos que subyacen a distintas patologías del sistema nervioso central, entre ellas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, síndromes dolorosos crónicos, y distintas enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia y depresión, a través de complejos mecanismos que incluyen a nivel central la barrera hematoencefálica, la glía, citoquinas proinflamatorias, radicales libres del oxígeno y del nitrógeno, los catabolitos del triptófano (TRYCATs), distintas alteraciones mitocondriales y alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica, serotoninérgica y noradrenérgica.^{24,25}

Es importante mencionar aquí que no siempre el concepto de neuroinflamación es homologable a una respuesta deletérea y nociva para nuestro sistema nervioso central, siendo posiblemente en muchas situaciones, y como toda respuesta inflamatoria, un mecanismo defensivo y protector. Este equilibrio a su vez es dependiente de factores temporales como la cronicidad del proceso, o de la prevalencia de respuestas proinflamatorias (nocivas) vs las respuestas

proinflamatorias (nocivas) vs las respuestas antiinflamatorias (beneficiosas) durante las distintas etapas del proceso neuroinflamatorio.¹⁷

Es remarcable también que procesos inflamatorios periféricos son capaces de generar síntomas psiquiátricos en modelos animales y humanos, posiblemente a través de distintas vías que incluyen la liberación de citoquinas proinflamatorias, la activación de nervios aferentes como el nervio vago y la respuesta de receptores Toll-like (TLR) periféricos y centrales.²⁶

Por otra parte, la neuroinflamación ocurre tanto en el sistema nervioso periférico como en el sistema nervioso central, siendo en este último la activación de las células gliales, particularmente de la microglia y astrocitos, fundamentales en este proceso. Nos ocuparemos aquí de los mecanismos que ocurren a nivel central, no siendo objetivo de esta revisión los procesos neuroinflamatorios periféricos.

El sistema nervioso central y más específicamente el cerebro, puede considerarse como un tejido "inmunológicamente privilegiado" ya que se cree que se encuentra protegido del acceso de agentes patógenos y células de la inmunidad por su barrera protectora, la barrera hematoencefálica (BHE). Pero este concepto está lejos de ser absolutamente cierto a la luz de recientes investigaciones.²⁷ La inflamación es la respuesta innata del sistema inmune ante una infección o injuria que intenta proteger y defender al organismo a través de la activación de distintos grupos celulares y la liberación de distintos mediadores inmunológicos. Aun intentando ser procesos reparatorios, protectores y beneficiosos, pueden transformarse en deletéreos cuando no son adecuados en intensidad o tiempo.²⁸ Los procesos inflamatorios periféricos son reconocidas causas de dolor agudo y alteraciones emocionales de tipo depresivas o ansiosas agudas, probablemente relacionadas con la erconexión entre mediadores inflamatorios periféricos y el SNC, que de alguna forma dan lugar, en la cronicidad y permanencia de estos mecanismos inflamatorios al dolor crónico y la depresión. Por esto es de vital importancia comprender a la diádica dolor - depresión en el contexto del fenómeno inflamatorio / neuroinflamatorio crónico.¹³

El complejo inflamación-neuroinflamación es fundamental para comprender el fenómeno neuroinflamatorio. La inflamación periférica es el comienzo posible de la cadena. Aquí debemos hacer una distinción entre inflamación derivada de elementos patógenos y disparada por las llamadas PAMPs (Pathogen associated molecular patterns) y aquella llamada inflamación estéril derivada de los llamados DAMPs (danger/damage associated molecular patterns). Los PAMPs son moléculas foráneas típicamente desprendidas de tejidos infectados o incluso, y esto es relevante para este trabajo, moléculas bacterianas traslocadas desde el intestino en determinadas con-

diciones, como lo son los lipopolisacáridos bacterianos (LPS), componentes de bacterias gram negativas. Los DAMPs son generalmente proteínas, péptidos o ácidos nucleicos (detritus celulares) no infecciosos que se desprenden de células dañadas.²⁹ Tanto los DAMPs como los PAMPs pueden ser periféricos o centrales, pudiendo además los periféricos trasladarse, en ciertas condiciones, al sistema nervioso central. Los DAMPs son reconocidos en distintos cuadros "estériles" como pueden ser la de presión y algunos tipos de dolor como el neuropático o el visceral no infeccioso.³⁰ Sin embargo estos activadores de la inflamación suelen co-activarse pues una inflamación infecciosa suele generar detritus celulares y a su vez un cuadro estéril suele sumar uno infeccioso. Lo importante en definitiva es que estos mediadores (PAMPs y DAMPs) son capaces de activar al sistema inmune periférico primero y central (microglia) después. La activación inmune es un complejo sistema en el cual son activados los PRRs (Receptores de reconocimiento de patógenos) entre los cuales podemos destacar los TLRs (Toll Like receptors) y los NLRP (NOD-like receptor Pyrin domain containing). Los TLRs (receptores de membrana) se encargarán entonces de activar el factor nuclear kB (NF-kB) y las proteínas kininas mitogeno activadas (MAPKs), resultando en la liberación de citokinas proinflamatorias sobre todo en respuesta a PAMPs. Al mismo tiempo tanto PAMPs y DAMPs activan a los inflamatosomas vía los receptores TLR primero y NLRP3 (intracelulares) luego, permitiendo la activación de la interleukina 1-Beta a través de la activación de la caspasa 1. Esta cascada inflamatoria ha sido relacionada tanto con los procesos depresivos como con procesos ligados a distintos tipos de dolor.³¹ (Fig.1)

De la periferia al SNC

Suficiente evidencia muestra que este proceso que se desarrolla a nivel periférico se replica a nivel del SNC ya que justamente los procesos periféricos inducen los procesos centrales. Habría un continuum inflamación periférica/central. Esto se explica por que por un lado, existen vías de comunicación inmunológicas periféricas – centrales y por otro por que las células inmuñorespondientes del SNC como la microglia y los astrocitos mayoritariamente son aquellas que también presentan PRRs como TLR2 y TLR4 y también NLRP3 activador del inflamatosoma respondiendo a activadores propiamente centrales o a efectores inmunológicos periféricos como las citoquinas o los PAMPs o DAMPs directos.²⁹ Con respecto a las comunicaciones sistema inmunológico– SNC incluye las vías humorales y las neurales. Por ejemplo para las humorales las citoquinas producidas en procesos inflamatorios periféricos (ya sean agudos o

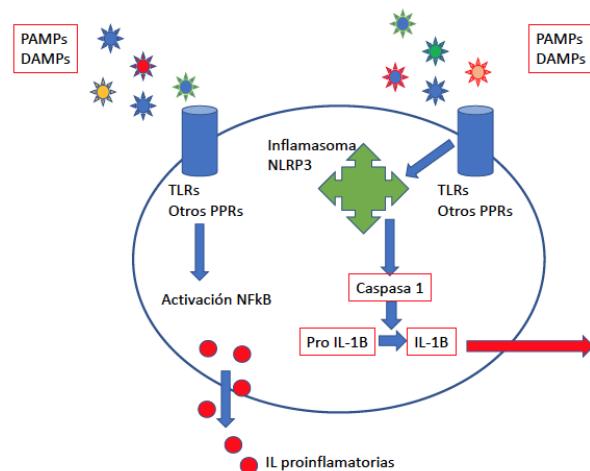


Fig. 1: Acción de DAMPs y PAMPs sobre las células y sus receptores PPRs. Función del inflamatosoma.

crónicos), no logran habitualmente traspasar la BHE. Sin embargo, son capaces de atravesarla en ciertas ocasiones por tres mecanismos distintos: por medio de los órganos circumventriculares, a través de transportadores específicos de las células endoteliales de la BHE o cuando por determinados procesos como los inflamatorios sistémicos y centrales la BHE presenta zonas de mayor permeabilidad.³² Para las neurales es importante mencionar que tanto las citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6 y TNF alfa) como también los PAMPs (por ej LPS) son capaces de estimular directamente las fibras aferentes del X par craneano (nervio vago) en la periferia, generando cambios directos a nivel del SNC por medio del Núcleo del Tracto Solitario, estación de acceso del decimo par. Por último, una tercera posibilidad es que el TNF alfa estimule a la microglia a la producción de MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos), la cual sería responsable de atraer monocitos dentro del cerebro.³³ Una vez puestos en marcha estos mecanismos que señalizan al cerebro, se establece entonces el fenómeno neuroinflamatorio. Es importante remarcar aquí, que cuanto más crónico sea el estado inflamatorio, por supuesto más neuroinflamatorio será y más consecuencias sintomáticas tendrá. Incluso, por ejemplo en dolor crónico, muchas veces resuelto el foco inflamatorio principal, la neuroinflamación continúa, siendo una de las posibles explicaciones en distintas patologías dolorosas crónicas como la fibromialgia.³⁴

Neuroinflamación: mecanismos centrales

Principalmente me referiré al cuadro de neuroinflamación central (recordemos que también puede ser periférica) y crónica (también puede ser aguda). Pues es la neuroinflamación central crónica una causa posible del inicio y sostenimiento de la diáada dolor-

depresión. Como mencioné previamente la neuroinflamación puede ser gatillada por elementos patógenos – infecciosos, por elementos “esteriles” como detritus celulares o por ambas situaciones al mismo tiempo, en una suerte de “overlap” neuroinflamatorio. La neuroinflamación crónica es el resultado final del accionar conjunto de las células gliales. Los mecanismos celulares y moleculares que explican como las células gliales trabajan en neuroinflamación todavía no son del todo comprendidos. La glía comprende tres tipos celulares: la microglia, los astrocitos y la oligodendroglia.¹¹

La microglia son las células de la inmunidad innata dentro del SNC. Siempre se encuentran “escaneando” el parénquima y son las primeras en activarse frente a mediadores inflamatorios.¹¹

Los astrocitos son el tipo celular más abundante en el SNC pero son un poco más lentas a la hora de responder a estímulos inflamatorios. Son activados por la microglia, amplificando la respuesta de ésta.¹¹ La microglia es entonces “el jefe” de esta reacción, que comienza con la activación microglial, la cual responde (siempre a través de receptores TLR y el inflamasoma) con la liberación de distintas citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas, radicales libres del oxígeno y del nitrógeno y que, como mencionamos antes, induce a los astrocitos al fortalecimiento de esta reacción con mayor liberación de citoquinas y otros mediadores, conformando un circuito proinflamatorio duradero y potenciado. Los receptores TLR2, TLR4 y TLR9 son capaces de activar el inflamasoma con la consiguiente liberación de caspasa1 y la activación de la IL1-beta pero también activan el factor nuclear Kappa beta (NF- κ B) que a su vez es capaz de inducir a la apoptosis o a fenómenos neuroinflamatorios.²⁹ (Fig. 1). El TNF-alfa liberado por la microglia, a su vez daña la oligodendroglia promoviendo por un lado la desmielinización y por otro la aumentando la toxicidad glutamatérgica ya que la oligodendroglia juega un rol importante en la recaptación de glutamato central.³⁵ Las citoquinas proinflamatorias liberadas y las prostaglandinas a su vez provocan la activación de la enzima indolamina dioxigenasa (IDO) responsable de la vía kinurinenica a partir de triptófano, disminuyendo la disponibilidad de serotonina por un lado y aumentando mediadores tóxicos por otro como el quinolinato específicamente en la microglia, siendo un potente agonista NMDA y estimulador de la liberación de glutamato (neurotóxico). En definitiva un complejo proceso de activación microglial astrocitario que genera toxicidad central afectando distintas regiones que están íntimamente relacionadas con dolor y depresión.³⁶ Nos encontramos entonces hasta aquí ante alteraciones de la vía serotoninérgica, toxicidad glutamatérgica tanto por alteraciones en sus receptores como por alteraciones

en su recaptación, aumento de citoquinas proinflamatorias entre ellas la IL 1B producto de la activación del inflamasoma, aumento de quemoquinas y toxicidad por aumento de radicales libres del oxígeno (H₂O₂) y del nitrógeno (ON). (Fig.2)

Por supuesto este estado de autoagresividad crónica tiene consecuencias diversas entre las que podemos destacar:

Disfunción sináptica, fallas en la neurotransmisión, inhibición de la neurogénesis, muerte neuronal, priming microglial, alteración en la regulación de GSK3 entre otras.²⁸

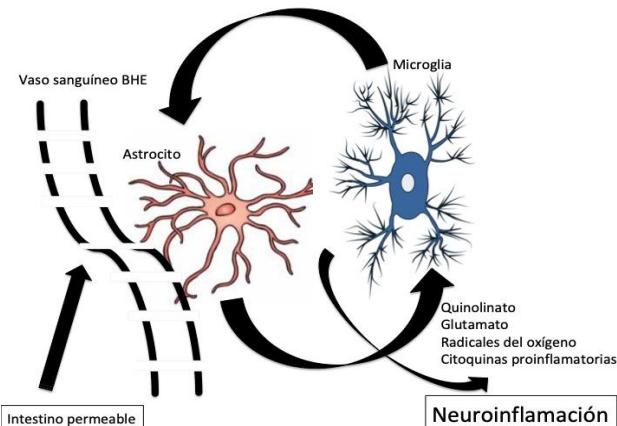


Fig. 2. Interjuego microglial astrocitario y sus consecuencias tóxicas derivadas del triptófano, del glutamato y de los radicales libres del oxígeno.

Zonas y mecanismos compartidos por dolor y depresión

Un elemento fundamental para hallar un eslabón biológico posible de la alta comorbilidad entre estas dos patologías y, por ende, la posibilidad de tratamientos o regulaciones en común, es comprender que las regiones del SNC donde se producen los fenómenos neuroinflamatorios son zonas compartidas en las funcionalidades emocionales y aquellas relacionadas con la experiencia dolorosa. Es decir que las fallas centrales devenidas de los fenómenos neuroinflamatorios tendrán consecuencias visibles en ambos cuadros.¹³ Aún la sensibilización central, arquetipo etiológico de los procesos dolorosos crónicos, es probablemente un proceso presente en los cuadros depresivos acompañados de dolor.³⁷

Durante la experiencia dolorosa se involucran estructuras como la corteza prefrontal (PFC), la corteza cingulada anterior (ACC), el núcleo accumbens (Nac), el tálamo, el hipocampo y la amígdala, activando luego la sustancia gris periacueductal (PAG) para activar la vía analgésica descendente, incluyendo a los núcleos del raphe y al locus ceruleus.³⁸ Estas áreas están íntimamente conectadas y fueron inicialmente descriptas por J. Papez en 1937³⁹ aunque luego se agregaron otras estructuras al circuito.

Dentro de estas estructuras sin dudas la PFC, la amígdala y el hipocampo son localizaciones sumamente importantes en la diáada dolor - depresión. La PFC puede mediar la cronificación del dolor a través de las vías corticoestriatales y dopamínergicas entre el ATV y el NAc⁴⁰ y también es un área claramente relacionada a la toma de decisiones y la neurobiología de la depresión.⁴¹ De la misma forma, la amígdala y sus conexiones talámicas y corticales aunque, sin duda, la mayor evidencia se encuentra en el hipocampo como región afectada en la diáada dolor-depresión, evidenciándose disminución de la neurogénesis hipocampal.⁴²

El origen de los fenómenos inflamatorios en dolor pueden ser, como mencioné previamente, producto de la liberación de DAMPs por ejemplo en el caso de dolor neuropático o de PAMPs en el caso de dolor infeccioso, los cuales activan células de la inmunidad como macrófagos, linfocitos T y neutrófilos, quienes liberarán distintos mediadores que inicialmente activarán receptores periféricos nociceptivos como el TRPA1, el TRPV1, Piezo y GPCR entre otros. Desde esta sensibilización periférica y, secundaria a la liberación de otros neurotransmisores como glutamato, neuromoduladores como la sustancia P en médula espinal y cerebro, sumado a todos los fenómenos neuroinflamatorios gliales descriptos previamente, finalmente y en la persistencia de estos mecanismos, se provocará la denominada sensibilización central dando lugar a dolor crónico¹⁷ y probablemente a depresión.

Por otro lado, en depresión, trabajos pioneros de Maes y col.⁴³ han mostrado una correlación positiva entre marcadores inflamatorios periféricos y depresión en ausencia de enfermedad física. Sin embargo la mayor evidencia de esta relación causal fue evidenciada por el uso de Interferón-alfa en pacientes con melanoma o hepatitis C en los cuales aparecían síntomas tipo depresivos como fatiga, anorexia e incluso dolor, dando lugar tiempo después a un síndrome depresivo.⁴⁴ Más aún, estudios posteriores tanto clínicos como en animales han mostrado que la inyección de lipopolisacáridos (LPS) (componentes de la pared de bacterias gram negativas) provoca el llamado "sickness behavior" el cual se compone de los clásicos síntomas de un cuadro infeccioso con síntomas afectivos, fatiga, anhedonia e incluso fiebre y de alteraciones de eje HPA (Hipofiso adrenal).⁴⁵

Esta acción de LPS además es capaz de generar activación microglial a través de la activación del nervio vago o de la liberación de citoquinas periféricas y centrales. Incluso ha sido propuesto que una acción crónica de bajo grado (como la que puede ocurrir por una disbiosis) podrá resultar en cambios en la estructura cerebral y en la plasticidad sináptica dando lugar a procesos de tipo neurodegenerativos.⁴⁶

Repite, la activación glial neuroinflamatoria en cualquier situación intenta ser inicialmente reparadora mediante el equilibrio pro y antiinflamatorio, pero si esos activadores siguen presentes, la inflamación central se cronifica y entonces ésta dará lugar a una neuroinflamación crónica y patológica que a su vez, en una suerte de círculo vicioso, perpetúa las enfermedades que la provocaron como el dolor y la depresión.

Es importante mencionar también que ha sido demostrado que distintos cuadros de stress son capaces por sí solos de provocar un cuadro neuroinflamatorio derivado de un aumento citoquínico "esteril", es decir sin componente patógeno infeccioso involucrado. Se ha postulado en este sentido que la fuerte activación crónica del eje HPA produce un cambio en el efecto glucocorticoideo, el cual pasaría de ser antiinflamatorio a proinflamatorio como consecuencia de una resistencia glucocorticoidea, basada en una subsensibilización de los receptores a glucocorticoides, característica biológica de la depresión. En esto se sustenta un aumento sostenido de mediadores proinflamatorios y la activación de inflamasomas con la consecuente neuroinflamación crónica.^{47,48}

Microbiota intestinal y regulación de la neuroinflamación

El estudio del eje intestino cerebro no es nuevo. Ya Hipócrates cerca del año 400 ac acuñó la frase "todas las enfermedades comienzan en el intestino".

Es aquel que obviamente relaciona el intestino con el cerebro en ambas direcciones y abarca una amplia gama de conexiones que permiten al cerebro modular funciones gastrointestinales, pero sorprendentemente también al intestino modular el funcionamiento cerebral ya sea a través de sus emisarios humanos (hormonas, sistema inmune, péptidos gastrointestinales), aquellos alimentarios (ácidos grasos, carbohidratos, proteínas, azúcares) y los del mundo microbiano, la microbiota intestinal (los ácidos grasos de cadena corta, LPS, neurtransmisores, hormonas).

Aquí es donde esto se vuelve apasionante, juntando dos mundos que hasta hace poco estaban prácticamente en extremos opuestos: la microbiología y las neurociencias.⁴⁹ Las vías de conexión más relevantes y estudiadas son las que existen a través de la activación del sistema inmunológico intestinal y la microglia y aquella que activa (como en otras situaciones de inflamación) el nervio vago, con la consecuente activación microglia astrocitaria.⁵⁰ Esto implica que los fenómenos neuroinflamatorios pueden ser modulados por la microbiota intestinal y sus metabolitos.

Como mencionamos antes, en el interior de nuestro sistema digestivo existe realmente un ecosistema conformado por trillones de microrganismos, entre

los que destacan las bacterias. En términos genéticos podemos decir que 99% de los genes que tenemos son microbianos, rondando los 10 millones.⁵¹ Definitivamente este mundo microbiano ha demostrado, tanto en estudios preclínicos como en humanos, un rol clave en la función, desarrollo y patología del SNC.⁵² Tres clusters de la evidencia son estructurales para pensar de esta forma:

- 1) Estudios en animales carentes de microbiota (*germ free*) se observan groseros errores en el área cognitiva, emocional y de procesamiento del dolor, mostrando alteraciones a nivel del SNC.
- 2) Animales que son inoculados con bacterias específicas muestran alteraciones en sus conductas (ya sea en más o en menos), y estudios en humanos muestran que estos hallazgos preclínicos son trasladables al terreno clínico.
- 3) Estudios preclínicos con uso de antibióticos a temprana edad (ya sea neonatos o mayores) muestran alteraciones mediadas en cerebro, médula espinal y sistema nervioso entérico.^{53,54,55,56,57,58}

Una de las funciones fundamentales de la microbiota intestinal consiste en el desarrollo de la inmunidad innata y adquirida. La interacción microbiota-sistema inmune intestinal es fundamental para el aprendizaje inmunológico por un lado y para el control de la comunidad microbiológica intestinal por otro. En otras palabras, la microbiota modula la migración, función y desarrollo de ciertas subpoblaciones inmunes y a su vez estas subpoblaciones modulan el desarrollo bacteriano intestinal. Debemos recordar que aproximadamente un 70% del sistema inmune se encuentra en el intestino por lo que esta interacción es continua y asegura una regulación y entrenamiento inmunológico permanente.⁵⁹

La barrera intestinal en sí presenta tres capas de relevancia funcional: 1) La barrera bioquímica generalmente sostenida por el mucus intestinal y compuesta por proteínas antimicrobiales como defensinas, lectinas, lisozimas y fofatasa alcalina intestinal.⁶⁰ 2) La barrera física constituida por una línea simple celular epitelial que actúa como barrera física, presenta al menos siete tipos de células distintas como enterocitos, células enteroendocrinas (productoras de 5HT, CCK, GLP-1, PYY), células de Paneth, células M, entre otras.⁶¹ Es de fundamental importancia la presencia de las llamadas proteínas de unión, las cuales permiten que esta pared de células especializadas sea continua y “sin espacios” (Tight junctions) evitando lo que llamaremos intestino permeable (*leaky gut*), situación patológica de permeabilidad que predispone al desequilibrio del eje. El intestino presenta más de 40 proteínas de unión como claud-

inas, occludinas y zona occludens entre otras.⁶² 3) Inmunológico: desde el epitelio intestinal hasta la lámina propia se encuentra el denominado GALT (gut associated lymphoid tissue) e incluye componentes como las placas de Peyer, las células M, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B, e inmunoglobulina A secretoria.^{63,64}

Dos puntos son muy relevantes a la hora de intentar explicar estos complejos mecanismos regulatorios de la microbiota sobre el dolor y la depresión.

El primero, ya mencionado a nivel central, los receptores TLR, aquellos PRRs que responden a distintos componentes como los LPS, peptidoglicanos o partículas virales entre otras. Son receptores que se encuentran en distintas localizaciones como en las células del epitelio intestinal, sistema nervioso entérico, células de la inmunidad innata o adquirida de la lámina propia intestinal, células de la inmunidad periférica, células endoteliales de la BHE, microglia y astrocitos.^{52,65,66} Es interesante remarcar que la estimulación de estos receptores por parte de mediadores bacterianos como los LPS podrían ser generadores de la diáada dolor depresión ya que el inicio de su activación es seguido por una cascada inflamatoria periférica-central que concluirá en el fenómeno neuroinflamatorio antes descripto. Por otro lado, aunque no es el objetivo de este trabajo, a su vez tanto los LPS como la activación de los receptores TLR4 y TLR5 son capaces de activar receptores TRPA1 y TRPV1 los cuales a su vez estimulan el ganglio anexo a la raíz dorsal, modulando el dolor nociceptivo, la alodinia y el dolor neuropático.⁶⁷ (Fig.3)

El segundo, aditivo al primero, el ya mencionado concepto de “leaky gut” o intestino permeable. Si esto ocurre, la posibilidad de paso a través de esta barrera de distintos componentes de la microbiota, sobre todo de LPS y de la consiguiente activación inmune será mucho mayor y con ello, en la cronicidad de este proceso, la aparición y sostenimiento de la diáada dolor depresión.

Las vías de comunicación entre la microbiota y el cerebro son múltiples (inmunológicas, hormonales, bioquímicas, neurotransmisores, moléculas microbiológicas) y es bidireccional, aunque la vía down top sería más importante que la top down. Cuatro instancias principales son las reguladas desde la microbiota intestinal para incidir en la diáada dolor depresión a nivel central, incluyendo mediadores microbianos (PAMPs) como los LPS, metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SFCAs) o los ácidos biliares (Bas), y la liberación de neurotransmisores o neuromoduladores como GABA, serotonina, noradrenalina desde las distintas bacterias o células o incluso la modulación directa o indirecta del eje HPA.⁵²

Una de las principales variables en la activación ina-

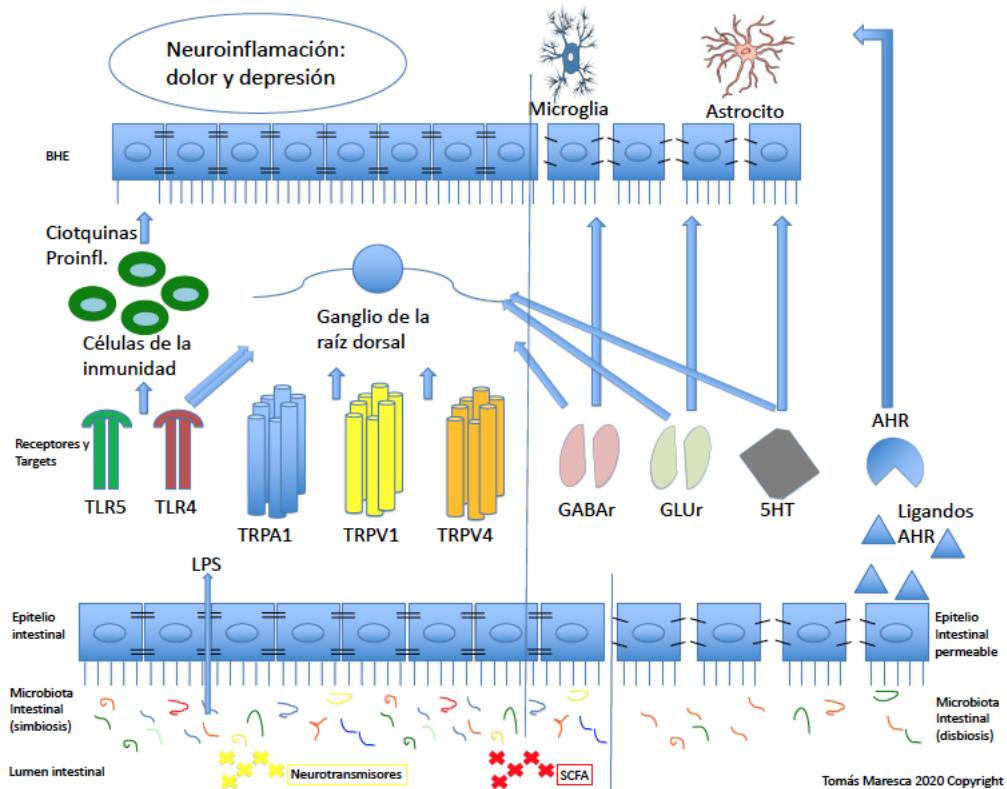


Fig. 3. Rol potencial de la microbiota en la diáada dolor depresión. Influencias sobre distintos tipos de receptores de la inmunidad, del dolor y de neurotransmisores asociados a neuroinflamación y la aparición de síntomas. Abreviaturas: SCFA: ácidos grasos de cadena corta; TLR: toll like receptor; TRPA y TRPV: transient receptor potential cation channel; LPS: lipopolisacáridos; GABAar: receptor GABA; GLUr: receptor a glutamato; 5HT: serotonina; AHR: receptor aryl hidrocarbonado; BHE: barrera hemato-encefálica.

decuada del eje intestino cerebro se basa en el aumento de permeabilidad intestinal. Esta situación, como mencionábamos antes, permite el pasaje de PAMPs como los LPS desde el lumen intestinal hacia la circulación (traslocación bacteriana), generando una activación inmune primero periférica y luego central.^{49,64} Esto se produce a través de la activación de los distintos PRRs como los receptores TLR2, TLR4 y NLRP3 los cuales se encuentran en todas las instancias, desde la periferia hasta el SNC. La BHE también presenta estos receptores y por otro lado también presenta proteínas de unión como el epitelio intestinal. Es importante aquí mencionar que, así como se altera la permeabilidad del epitelio intestinal también lo hace la BHE permitiendo el mayor pasaje de mediadores inflamatorios, PAMPs, o incluso neurotransmisores al SNC y favoreciendo el fenómeno neuroinflamatorio. Es decir existe un potencial deterioro funcional de las barreras bajo inducción microbiana intestinal.^{68,69} Aquí es importante volver a mencionar, aunque no es un proceso estrictamente central, que tanto los productos bacterianos derivados de la microbiota intestinal como los LPS, Peptido-glicanos o el ácido lipoteicóico como las citoquinas

proinflamatorias son capaces de actuar directamente sobre los ganglios anexos a la raíz dorsal participando en la sensibilización periférica, favoreciendo el sostenimiento del dolor crónico, neuropático y la sensibilidad central.^{67,70,71}

Ácidos Grasos de Cadena Corta (SFCs)

Es posible que los SFCs sean los productos de la microbiota más investigados en cuanto a regulación psiconeuroinmunoendocrinológica periférica y central y probablemente junto con los mediadores inmunes los más importantes reguladores a nivel del sistema nervioso periférico y central.⁷²

El 95 % de ellos consisten en acetato, propionato y butirato y son producto de la fermentación bacteriana de fibra no digerible, habitualmente hidratos de carbono complejos.⁷³ Presentan receptores propios que se encuentran asociados a la activación de proteínas G y los más estudiados son denominados FFAR2 y FFAR3 (Free fatty acid receptor). Se expresan en células del epitelio intestinal, células enteroendocrinas, células de la inmunidad, sistema nervioso periférico y SNC.⁷⁴ De allí podemos comprender el alcance de sus acciones.

Cuando nos referimos a la diáada dolor depresión, los SFCAs actúan a distintos niveles promoviendo o inhibiendo los procesos inflamatorios periféricos y neuroinflamatorios actuando a nivel local (intestinal), en los intermediarios (sistema inmune y sistema nervioso periférico) o directamente a distancia en BHE y SNC.

En la primer línea de defensa, el epitelio intestinal presenta la capacidad, por un lado de inducir el receptor NLRP3 inflamasoma de las células epiteliales generando IL-8, la cual aumenta la integridad de la función de barrera.⁷⁵ Por otro lado aumentando la calidad y cantidad de proteínas de unión entre células epiteliales (tight junctions).⁷ De esta forma es claro que el aumento de SFCAs disminuye la permeabilidad intestinal y con ella disminuye la posibilidad de traslocación bacteriana.

Un punto importante a destacar es que los mismos efectos de permeabilidad que ocurren en la barrera intestinal se repiten en la BHE, posiblemente en forma secundaria a la presencia de receptores FFRA2, existiendo estudios que demuestran la disminución marcada de la permeabilidad hematoencefálica luego del uso de SFCAs.⁶⁷

Esto ubica a los SCFAs en un lugar oportuno como estrategia terapéutica. Otra función importante es la regulación directa sobre células de la inmunidad, siendo el propionato y el butirato inhibidores de la diferenciación de células madre de la médula ósea hacia células dendríticas, reguladores de los linfocitos T y pueden disminuir la respuesta proinflamatoria en respuesta a LPS en neutrófilos y macrófagos activados.^{77,78} Algunas de estas respuestas antiinflamatorias son dependientes de la función inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC), incrementando la acetilación de histonas y, de esta forma, participando en mecanismos epigénéticos que son de relevancia en la fisopatología del dolor y la depresión.⁷⁹

La estimulación del nervio vago puede estar dada directamente por citoquinas proinflamatorias o por SCFAs. Estos últimos activan los FFAR3 ubicados en el décimo par craneal resultando en un aumento de la actividad neuronal en el complejo dorsal vagal, el núcleo parabraquial y el hipotálamo. Esto a su vez tiene relevancia con el eje HPA y la consiguiente liberación de cortisol.⁵²

EJE HPA y Microbiota

Importante evidencia muestra que la respuesta del eje HPA a distintas situaciones de stress agudo o crónico pueden ser modificados en función de las distintas configuraciones de la microbiota intestinal.⁸⁰ Esto puede ocurrir ya sea a través de la activación inmunológica, de la posible acción directa de los LPS, por la acción de ciertos neurotransmisores o, como mencioné previamente por la acción de los SFCAs.

Por otro lado, la activación del eje HPA es capaz de alterar es sistema inmunológico (como anti o proinflamatorio), la barrera epitelial intestinal (aumentando la permeabilidad) y la configuración de la microbiota (favorece disbiosis), generando un circuito difícil de frenar y con importantes implicancias directas e indirectas en la génesis y cronicidad del dolor y la depresión. La evidencia más concluyente proviene de estudios en ratones Germ Free, los cuales sometidos a situaciones de stress muestran una hiperactivación del eje adrenal con la consiguiente hipercortisolemia en comparación a ratones sometidos al mismo stress pero normalmente colonizados en su intestino, con una respuesta menor y adecuada a esa estimulación adrenal. De esta forma se reconoce la intervención de la microbiota en el control del eje adrenal, aunque no son del todo claros los mecanismos involucrados.⁸¹ Es también importante y destacable la interacción entre el eje adrenal y el nervio vago. En roedores la estimulación vagal provoca un aumento en el ARNm del CRF en el hipotálamo.⁸²

Metabolización de aminoácidos. Neurotransmisores. Su rol.

La microbiota intestinal es fundamental para la metabolización y absorción de ciertos aminoácidos provenientes de la dieta. Es responsable del metabolismo del triptófano y de la tirosina, aminoácidos precursores de la síntesis de serotonina, dopamina y noradrenalina, mediadores considerados de vital relevancia en los trastornos del estado anímico y también en la modulación periférica y central del dolor.⁸³ Por otro lado, distintas cepas y especies de bacterias sintetizan, contienen y liberan distintos neurotransmisores que actúan sobre la misma microbiota, la pared intestinal, el sistema inmunitario y modificando el funcionamiento del SNC.⁸⁴

Sin duda, el metabolismo del triptófano destaca entre los demás. Las células del sistema enterocromafin se ocupan de producir serotonina a partir del triptófano dietario, siendo esta la fuente más importante de producción de este neurotransmisor en el organismo participando entre otras funciones en la percepción del dolor visceral y en fenómenos de tipo inflamatorio. Sin embargo esta serotonina no sería capaz de atravesar la BHE por lo que las influencias sobre la serotonina cerebral serían por intermediarios como el sistema inmune o el nervio vago.⁸⁵

Tres vías relacionadas al triptófano son entonces las más importantes en relación a la microbiota y a la neuroinflamación: la vía de los indoles, la vía de la 5 OH triptamina y la vía de las kinureninas, a su vez todas ellas relacionadas con fenómenos inflamatorios, neuroinflamatorios y de alteración en la neurotransmisión, modulando en definitiva síntomas de tipo dolorosos y depresivos.⁸⁶

La vía de los indoles presenta cada vez mayor interés

en relación a la comunicación microbiota cerebro, dado que la metabolización por la vía de los indoles es capaz de unirse a los receptores denominados Aryl Hidrocarbonados (AHR) situados a nivel intestinal pero también, y esto es relevante, a nivel de la microglia. La estimulación vía AHR presenta un efecto antineuroinflamatorio, mostrándose como una posible vía de intervención terapéutica en enfermedades neurodegenerativas y también en la diáda dolor – depresión.⁸⁷

La vía de la 5 OH triptamina es la antes mencionada respecto a las células enterocromafines; si bien esta serotonina producida a nivel intestinal no sería capaz de atravesar la BHE, su acción sobre distintos receptores sertoninérgicos como el 5HT3 a nivel medular ha sido postulado como modulador de respuestas relacionadas a la comorbilidad dolor-depresión.⁸⁸

Por último, la previamente mencionada vía de las kinureninas, tanto a nivel periférico como microglial, con sus metabolitos, el ácido kinurinénico y el ácido quinolínico, ambos ampliamente relacionados a la salud mental y también por vías de tipo neuroinflamatorias y oxidantes al dolor. La enzima limitante de esta vía es la IDO, la cual puede activarse tanto por glucocorticoides (stress) como por mediadores proinflamatorios (estado inflamatorio – LPS). Al activarse esta enzima (que metaboliza aproximadamente un 90 % del triptófano) disminuye el triptófano y aumenta la vía kinurinénica, cuya importancia es el equilibrio final entre el ácido kinurinénico (Antagonista de acetilcolina y NMDA – neuroprotector) y el quinolinato (agonista NMDA - neurotóxico). Si bien, como mencionáramos antes, es dudoso el pasaje de serotonina por la BHE, la kinurenina periférica (paso anterior al kinolinato y al kinurinenato) si es capaz de atravesarla completando su metabolismo en el interior del SNC.⁸⁹

Es claro que la alteración del metabolismo de la serotonina en todas sus vías posibles y su modulación por parte de la microbiota intestinal son parte fundamental del proceso fisiopatológico (ergo del tratamiento) de la diáda dolor – depresión.

Conclusión y direcciones futuras

La diáda dolor – depresión es una comorbilidad común y frecuente. Las teorías fisiopatológicas de esta alta comorbilidad se basan en mecanismos y localizaciones compartidas. Ambos cuadros comparten neurotransmisores y localizaciones neuroanatómicas. Sin embargo a la luz de fenómenos novedosos y responsables de las alteraciones previamente descriptas como la neuroinflamación, se buscan distintos caminos para la modulación de la misma. Es decir, se unen los caminos inflamatorios y conductuales, ya conocidos desde las experiencias de

“sickness behavior” de los LPS. En esta revisión he insistido en la microbiota intestinal como importante modulador inmunológico de estos fenómenos y, a la luz de nuevas investigaciones como posible tratamiento de fenómenos afectivos y dolorosos comórbidos entre otras patologías.

Estudios diseñados tanto en animales como en humanos han demostrado que la manipulación del ecosistema microbiano intestinal, al que llamamos microbiota intestinal, a través de distintos mecanismos psiconeuroinmunoendocrinológicos puede directa o indirectamente modular los efectos pro o antinflamatorios, tanto periféricos como centrales (neuroinflamación) y así se presenta como un target terapéutico.

Importante es destacar la interrelación dada entre vías serotonérgicas, sistema glutamatérgico y toxicidad derivada de radicales libres del oxígeno y del nitrógeno; se perpetúan entre sí. A mayor toxicidad serotoninérgica, mayor toxicidad glutamatérgica y a su vez menor potencia antioxidante por falla en mecanismos dependientes de receptores glutamatérgicos. Nueva evidencia sostiene que el uso de distintos moduladores de la microbiota como los prebióticos o los probióticos permitirían revertir parte de la cadena biológica (barreras, sistema inmune, sistema neural periférico, sistema nervioso central) que determina los fenómenos neuroinflamatorios que pueden definir esta y otras enfermedades.

Más investigación a futuro se requiere para encontrar moduladores cada vez más específicos que nos permitan avanzar en el tratamiento de estas enfermedades.

Bibliografía

1. Basbaum A, Bautista DM, Scherrer G et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009; 139: 267-284
2. Vos T, Allen C, Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390:1211–1259.
3. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003; 163(20):2433-45.
4. Brumovsky PR, Gonzalez S, Marchevsky ED, et al. Dolor neuropático (Parte I). Actualización de su definición, mecanismos y diagnósticos. *Neurotarget* 2011
5. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227-229.
6. DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of

- Mental Disorders. Fifth ed. 2013, Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
7. Currie SR, Wang J. More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychol Med.* 2005; 35: 1275-1282.
 8. Cox DR, Ashby S, Mace JC, et al. The pain-depression dyad and the association with sleep dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7: 56-63.
 9. Lindsay PG, Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics* 1981; 22: 571-577.
 10. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron.* 2015; 87: 474-491.
 11. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. *Glia* 2019; 67: 1017-1035.
 12. Burke NN, Finn DP, Roche M. Neuroinflammatory mechanisms linking pain and depression. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry* 2015; 30: 36-50.
 13. Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther.* 2010; 126: 56-68.
 14. Kelly JR, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioral changes in the rat. *Journal of psychiatric research* 2016; 82: 109-118.
 15. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterology & Motility* 2013; 25: no 9, 713-719.
 16. Foster JA, Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences* 2013; 36: no 5, 305-312.
 17. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13(7): 533-548.
 18. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress* 2017; 7: 124-136.
 19. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
 20. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164(3): 337-40.
 21. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014; 34(46): 15490-6.
 22. Cryan JF, Dinan T. More than a Gut Feeling: the Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropharmacol.* 2015; 40: 241-242.
 23. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J. Affect. Disord.* 1995; 34: 301-309.
 24. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E et al. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuroendocrinol Lett* 2011; 32(1): 7-24.
 25. Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 429-439.
 26. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(1): 46-56.
 27. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? A review of how the brain immune response differs from that in other organs. *Trends Immunol.* 2007; 28: 12-18.
 28. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, et al. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience Research* 2014; 79(1): 1-12.
 29. Banjara M, Ghosh C. Sterile Neuroinflammation and Strategies for Therapeutic Intervention. *International Journal of Inflammation* 2017, Article ID 8385961.
 30. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007; 45: 27-37.
 31. Fleshner M, Frank M, Maier S. Danger Signals and Inflammasomes: Stress-Evoked Sterile Inflammation in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2017; 42: 36-45.
 32. Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci.* 2015; 38(10).
 33. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011; 130(2): 226-238.
 34. Shi Y, Gelman BB, Lisinicchia JG, Tang SJ. Chronic-pain-associated astrocytic reaction in the spinal cord dorsal horn of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Neurosci.* 2012; 32: 10833-10840.
 35. Buntinx M, Moreels, M, Vandebaele F, et al. (2004). Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN- γ and TNF - α on apoptosis. *Journal of neuroscience research* 2004; 76(6): 834-845.
 36. Raison VM. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci.* 2009; 14: 5291-338.
 37. Satyanarayanan SK, Shih YH, Wen YR, et al.

- miR-200a-3p modulates gene expression in comorbid pain and depression: molecular implication for central sensitization. *Brain, behavior, and immunity* 2019; 82: 230-238.
38. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 2005; 9: 463–484.
 39. Papez, J. W. A proposed mechanism of emotion. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1937; 7: 103–112.
 40. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56: 1137–1166.
 41. Palazidou E. The neurobiology of depression. *British medical bulletin* 2012; 101(1): 127-145.
 42. Ezzati A, Zammit AR, Lipton ML, Lipton RB. The relationship between hippocampal volume, chronic pain, and depressive symptoms in older adults. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2019; 289: 10-12
 43. Maes M, Lambrechts J, Bosmans E, et al. Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining. *Psychol Med* 1992; 22: 45–53
 44. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev.* 2013; 66(1): 80-101.
 45. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29(2): 247-264.
 46. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res.* 2007; 32: 1749–1756.
 47. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16(1): 22-34.
 48. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun.* 2007; 21: 9–19
 49. Maresca T. Eje Intestino Cerebro, un cambio de paradigma? *Lab Gador* (2020) En prensa.
 50. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell host & microbe* 2015; 17(5): 565-576.
 51. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 2015 Apr; 63: 1-9.
 52. Foster JA. Gut Microbiome and Behavior: Focus on Neuroimmune Interactions. *Int Rev Neurobiol.* 2016; 131: 49-65.
 53. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews* 2019; 99(4): 1877-2013.
 54. Clarke G, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry.* 2013;18(6): 666-73.
 55. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011; 141(2): 599-609.
 56. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, Murphy E, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational probiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational psychiatry.* 2016; 6(11):e939.
 57. Tillisch K, Labus J, Mayer EA, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1394-401.
 58. O'mahony SM, Felice VD, Nally K, 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* 2013; 277: 885-901.
 59. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336(6086): 1268-73.
 60. Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef MW. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut Microbes* 2014; 5(6): 761–5.
 61. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics* 2018; 15(1): 36-59.
 62. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 598.
 63. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003 Apr; 3(4): 331-41.
 64. Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, et al. Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018; 243(2): 159-165.
 65. Liu T, Gao YJ, Ji RR. Emerging role of toll-like receptors in the control of pain and itch. *Neurosci Bull.* 2012; 28(2): 131–144
 66. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions:

- Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Developmental Biology*. 2016; 417(2): 182-7.
67. Lin B, Wang Y, Zhang P, et al. Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. *J Headache Pain* 2020; 21: 103.
 68. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine* 2014; 6(263): 263ra158.
 69. Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cellular microbiology* 2016; 18(5): 632-44.
 70. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, et al. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature* 2013; 501(7465): 52-7.
 71. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *British journal of anaesthesia* 2019; 123(5): 637-654.
 72. Van de Wouw M, Boehme M, O'Sullivan, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *The Journal of physiology* 2018; 596(20): 4923-4944.
 73. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *MBio*. 2019; 10(1).
 74. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165(6): 1332-45.
 75. Macia L, Tan J, Vieira AT, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature communications* 2015; 6: 6734.
 76. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Digestive diseases and sciences* 2012; 57(12): 3126-35.
 77. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & translational immunology* 2016; 5(4): e73.
 78. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(6): 2247-52.
 79. Li S, Hua D, Wang Q, et al. The Role of Bacteria and Its Derived Metabolites in Chronic Pain and Depression: Recent Findings and Research Progress. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2020; 23(1): 26-41.
 80. Frankiensztajn LM, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 2020; 62: 76-82.
 81. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004; 558(Pt 1): 263-75.
 82. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biological psychiatry* 2005; 58(12): 963-968.
 83. Benson C, Mifflin K, Kerr B, et al. Biogenic Amines and the Amino Acids GABA and Glutamate: Relationships with Pain and Depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2015; 30:67-79.
 84. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of stress* 2016; 4: 23-33.
 85. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenone pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017; 112: 399-412.
 86. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23(6): 716-724.
 87. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature* 2018; 557(7707): 724.
 88. Davies PA. Allosteric modulation of the 5-HT(3) receptor. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 11(1): 75-80.
 89. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015; 277:32-48.