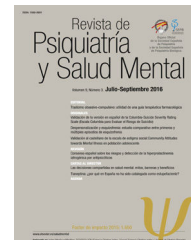




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

El cerebro visceral: trastorno bipolar y microbiota



The visceral brain: Bipolar disorder and microbiota

Estela Salagre, Eduard Vieta* e Iria Grande

Unidad de Trastornos Bipolares, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Cataluña, España

Clásicamente se ha aceptado que el cerebro es capaz de modular diferentes sistemas del organismo, entre ellos el sistema gastrointestinal. Las primeras observaciones directas datan de finales del siglo XIX-principios del siglo XX, en las cuales se describía que los estados emocionales podían alterar el tipo de secreción gástrica o el ritmo intestinal¹. Pero no se trata de una relación exclusivamente unidireccional, ya que se han descrito condiciones gastrointestinales crónicas que pueden afectar asimismo a nivel emocional. De hecho, hay que tener en cuenta que el sistema digestivo es el mayor productor de serotonina en nuestro organismo, siendo el responsable de más del 90% de su producción. El intestino tiene además una extensa red neuronal que facilita una amplia interconectividad y una continua interacción con el sistema nervioso central. Esta estrecha relación entre el sistema nervioso y el digestivo ha dado pie al concepto del «eje intestino-cerebro», concepto que ya intuían nuestros ancestros a partir de expresiones que conjugaban las emociones y el sistema digestivo como «hacer buen o mal estómago» o «revolvérsele el estómago a uno» delante de acontecimientos inmorales, innobles o repugnantes.

En el sistema digestivo encontramos, de igual forma, una vasta colonia de microorganismos viviendo en simbiosis con nosotros, cuyo genoma contiene 100 veces más genes que el genoma humano². Esta microbiota nos acompaña ya desde el vientre materno y va variando a medida que crecemos hasta

estabilizarse en la edad adulta². En condiciones normales, la relación entre el ser humano y los aproximadamente 100 trillones de microorganismos que componen la microbiota intestinal fluye de manera equilibrada y beneficiosa para ambos. Tanto es así, que estudios realizados en animales experimentales libres de flora intestinal han demostrado que la microbiota es imprescindible para un correcto funcionamiento del sistema inmune y digestivo, así como para un adecuado control de la respuesta al estrés y la ansiedad³ y para el mantenimiento de funciones cognitivas como la memoria⁴. Asimismo, se ha evidenciado que el trasplante de material fecal de pacientes con trastornos psiquiátricos a roedores libres de flora intestinal puede inducir en estos animales sintomatología de índole psiquiátrica⁵. Por todo esto, la aparición en escena de este influyente protagonista ha motivado que el concepto de «eje intestino-cerebro» se amplíe a «eje microbiota-intestino-cerebro».

Como en toda relación, los embates a una de las partes afectan inevitablemente a las colindantes. Así, aspectos de la vida moderna como nuevos patrones de hábitos dietéticos, el uso masivo de antibióticos o el estrés continuo pueden alterar la composición y/o la concentración de la microbiota, lo que se conoce como disbiosis⁶⁻⁸. A su vez, la disbiosis, a partir de transmisores producidos por microorganismos patógenos y a través del nervio vago, induce la activación de procesos inmunoinflamatorios y de estrés oxidativo así como mecanismos neuromoduladores y epigenéticos⁹. Todos estos fenómenos trascienden al sistema neuroendocrino como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y al sistema nervioso central repercutiendo en la conducta⁵.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

Por todo ello, en los últimos años la microbiota se ha convertido en objeto de estudio en la patofisiología de las enfermedades neuropsiquiátricas, entre ellas el trastorno bipolar (TB)¹⁰. De hecho, el TB ya se había asociado con alteraciones en el sistema inmune pero se desconocía la causa, y la disbiosis se presenta como un posible intermediador². Esto refuerza el cambio de paradigma que se está introduciendo en psiquiatría, donde el TB ya no se ve únicamente como un trastorno afectivo secundario a la disregulación de monoaminas, sino que se entiende en el contexto de una disregulación de ejes, de sistemas y de vías de comunicación, en definitiva, de la alostasis¹¹. A partir del estudio del eje microbiota-intestino-cerebro, con certeza se abre una nueva línea de opciones terapéuticas en esta enfermedad como pueden ser: probióticos, microorganismos vivos que, cuando se ingieren en las cantidades adecuadas, pueden aportar beneficios para la salud de quien los consume; prebióticos, compuestos que el organismo no puede digerir, pero que tienen un efecto fisiológico en el intestino al estimular, de manera selectiva, el crecimiento y la actividad de las bacterias beneficiosas; o incluso tratamientos antibióticos, como la minociclina¹². Alternativas terapéuticas que ya han sido estudiadas en enfermedades altamente prevalentes en nuestros pacientes bipolares, como la obesidad o afectaciones cardiovasculares.

El desarrollo de estas nuevas teorías no habría sido posible sin los avances tecnológicos que ha traído consigo el siglo XXI, los cuales han permitido profundizar en el conocimiento de este eje. Ahora se dispone de técnicas de metagenómica que estudian el conjunto de genomas de los microorganismos presentes en la ecología microbiana intestinal, hasta de aquellos que no son cultivables¹³. Incluso a partir de la metatranscriptómica es posible conocer su funcionalidad y viabilidad¹³.

A pesar de estos adelantos, a la hora de hablar del eje microbiota-intestino-cerebro todavía nos movemos en un campo ignoto. Desconocemos a ciencia cierta la naturaleza exacta de la comunicación entre microbiota y SNC o la influencia real que llega a ejercer la disregulación de este eje en funciones del SNC o del sistema nervioso entérico. Además, el carácter dinámico y cambiante de esta relación, altamente modificable por factores externos, dificulta su estudio. Por otro lado, los estudios realizados en humanos son escasos y la mayoría de la información disponible deriva de estudios en animales. Asimismo, resulta difícil establecer causalidad, quedando siempre la duda de si es la disbiosis la que causa el episodio afectivo o viceversa. Hay que considerar igualmente que a pesar de que algunas de las especies de bacterias que habitan en nuestros intestinos son comunes para todos los seres humanos, la microbiota de cada individuo es única¹⁴. Esto es importante tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, ya que los tratamientos deberían adaptarse en función de cada paciente, poniendo de nuevo de manifiesto la importancia de la psiquiatría personalizada¹⁵.

Más allá de estas limitaciones, el gran progreso que se está realizando en este campo hace confiar en que pronto se hallarán respuestas a todos estos enigmas. Además, esta nueva visión de las enfermedades neuropsiquiátricas es un paso más en el concepto holístico del cuerpo humano y su patología, dejando atrás el dualismo cartesiano en el cual cuerpo y mente aparecían como entidades con características esenciales muy distintas. Igual ha llegado el momento de

aceptar que, después de todo, nuestra razón es más visceral de lo que pensábamos.

Conflicto de intereses

La Dra. Iria Grande ha recibido un contrato de investigación Juan Rodés JR15/00012 y una beca/subvención Proyecto de Investigación en Salud PI16/00187 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio español de Economía, Industria y Competitividad, y ha colaborado como consultora para Ferrer y como ponente para AstraZeneca, Ferrer y Janssen-Cilag.

El Dr. Eduard Vieta ha recibido ayudas y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: AB-Biotics, Actavis, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, la Brain and Behaviour Foundation, el Ministerio español de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), el Seventh European Framework Programme (ENBREC), y el Stanley Medical Research Institute.

Agradecimientos

La Dra. Íria Grande expresa su agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III, al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad por el contrato de investigación Juan Rodés JR15/00012 y la beca Proyecto de Investigación en Salud PI16/00187, al Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), a los Grups Consolidats de Recerca 2014 (SGR 398) y al Seventh European Framework Programme (ENBREC).

El Dr. Eduard Vieta expresa su agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III, al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, (PI 12/00912) integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); al Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), a la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014_SGR_398), al Seventh European Framework Programme (ENBREC), al CERCA Programme/Generalitat de Catalunya y al Stanley Medical Research Institute por su apoyo.

Bibliografía

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–79, e2.
2. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20:509–18.
3. Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19, pyw020.
4. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011;60:307–17.

5. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109–18.
6. Guarner F. Decade in review — gut microbiota: The gut microbiota era marches on. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:647–9.
7. Aguilera M, Vergara P, Martínez V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:e515–29.
8. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: Pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother Psychosom.* 2017;86:31–46.
9. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, immunity, and behavior: Psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:178–92.
10. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387:1561–72.
11. Grande I, Magalhães PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav.* 2012;106:46–50.
12. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The psychomicrobiotic: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol.* 2015;63:35–42.
13. Wang W-L, Xu S-Y, Ren Z-G, Tao L, Jiang J-W, Zheng S-S. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2015;21:803–14.
14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308:1635–8.
15. Vieta E. La medicina personalizada aplicada a la salud mental: la psiquiatría de precisión. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8:117–8.