

**Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales**

Correlación entre la microbiota intestinal y las  
enfermedades neuropsiquiátricas: el trastorno  
bipolar-depresivo

The relationship between the gut microbiota  
and neuropsychiatric diseases: bipolar-  
depressive disorder

Autora: Laura García Tomé

Tutoras: Sonia Sánchez Campos y

María Victoria García Mediavilla

Grado en Biología

Julio, 2023

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Microbiota intestinal .....	1
1.1.1. Concepto y origen de la microbiota intestinal.....	1
1.1.2. Composición de la microbiota intestinal en individuos sanos .....	1
1.1.3. Disbiosis. Factores que alteran la microbiota intestinal.....	2
1.2. Eje intestino-cerebro .....	3
1.2.1. Definición del eje intestino-cerebro. Conceptos generales .....	3
1.2.2. Mantenimiento del equilibrio del eje intestino-cerebro .....	4
1.2.3. Importancia en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas.....	5
1.3. Trastorno bipolar-depresivo .....	6
1.3.1. Concepto. Prevalencia del trastorno bipolar-depresivo.....	6
1.3.2. Etiología .....	6
1.3.3. Patogenia .....	7
1.3.4. Diagnóstico y tratamiento actual.....	8
2. OBJETIVOS.....	9
3. MÉTODO.....	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
4.1. Alteración de la microbiota intestinal en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo	11
4.1.1. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo en modelos experimentales en ratones.....	11
4.1.1.1. Factores de inflamación involucrados en el desarrollo del trastorno bipolar depresivo .....	12
4.1.1.2. Metabolismo del triptófano y su relación con el desarrollo del trastorno bipolar- depresivo .....	13

4.1.2. Estudio comparado de la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal en individuos sanos y en pacientes con trastorno bipolar-depresivo .....	15
4.1.2.1 Comparación de la microbiota intestinal mediante los niveles taxonómicos de bacterias.....	15
4.2. Tratamiento del trastorno bipolar-depresivo y repercusión en la microbiota intestinal	17
4.2.1. Ensayos preclínicos con distintos tratamientos del trastorno bipolar-depresivo y su acción en la microbiota intestinal en ratones .....	17
4.2.2. Fármacos convencionales para el tratamiento del trastorno bipolar-depresivo y su relación con la modificación de la microbiota intestinal en pacientes .....	18
4.2.3. Nuevos fármacos desarrollados para el trastorno bipolar-depresivo y su relación con la modificación de la microbiota intestinal en pacientes.....	19
4.3. Tratamientos basados en la modulación de la microbiota intestinal y su relación con el trastorno bipolar-depresivo .....	21
4.3.1. Trasplante fecal enfocado en la modulación de la microbiota intestinal en pacientes con trastorno bipolar-depresivo.....	22
4.3.2. Estudio de probióticos en pacientes con trastorno bipolar-depresivo .....	22
5. CONCLUSIONES .....	25
6. REFERENCIAS .....	27

## RESUMEN

El trastorno bipolar-depresivo, es una enfermedad mental con una relevancia creciente en los últimos años. Este trastorno provoca una mala calidad de vida a los pacientes que la padecen. Estudios recientes, plantean la existencia de una posible relación entre el trastorno bipolar-depresivo y la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad. Actualmente, se considera a la microbiota intestinal como un órgano más, debido a su relación con numerosas funciones y patologías. El presente Trabajo de Fin de Grado es una revisión bibliográfica que tiene como objetivo estudiar la relación entre la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal y el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo, así como investigar la posible utilidad de la modulación de la microbiota como una posible diana terapéutica en el manejo de la enfermedad. Los resultados obtenidos muestran la existencia de una correlación entre el trastorno bipolar y la microbiota intestinal, la cual se encuentra alterada en estos pacientes. Además, la modulación de la microbiota intestinal conlleva efectos beneficiosos para los pacientes. Por ello, el presente estudio refuerza la implicación de la microbiota intestinal en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo y la posible utilidad como enfoque terapéutico de su modulación en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Disbiosis, fármacos, futuro terapéutico, microbiota intestinal, trastorno bipolar.

## ABSTRACT

Bipolar-depressive disorder is a mental illness with increasing relevance in recent years. This disorder causes a poor quality of life for patients who suffer from it. Recent studies suggest a possible link between bipolar-depressive disorder and gut microbiota in the pathogenesis of the disease. Currently, the gut microbiota is considered to be just another organ, due to its relationship with numerous functions and pathologies. This Final Degree Project is a literature review that aims to study the relationship between the composition and functionality of the gut microbiota and the development of bipolar-depressive disorder, as well as to investigate the possible usefulness of modulating the microbiota as a possible therapeutic target in the management of the disease. The results obtained show the existence of a correlation between bipolar disorder and gut microbiota, which is altered in these patients. Moreover, modulation of the gut microbiota has beneficial effects for patients. Therefore, the present study reinforces the implication of the gut microbiota in the development of bipolar-depressive disorder and the possible usefulness of its modulation as a therapeutic approach in the management of the disease.

Key Words: Bipolar disorder, drugs, dysbiosis, gut microbiota, therapeutic future.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAP: antipsicóticos atípicos

BD: trastorno bipolar tipo II

CNS: sistema nervioso central

ENS: sistema nervioso entérico

FMT: trasplante fecal de microbiota intestinal

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GBR12909: inhibidor del transportador de la dopamina

GF: libres de gérmenes

HPA: eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

5-HT: 5-hidroxitriptamina

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

KYN: quinurenina

LPS: lipopolisacárido

rRNA: ácido ribonucleico ribosomal

SCFA: ácidos grasos de cadena corta

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$

TRYCAT: catabolitos del triptófano

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Microbiota intestinal

#### 1.1.1. Concepto y origen de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal que forman una comunidad compleja y dinámica, que se encuentra en simbiosis con el huésped. Al conjunto de estos microorganismos, junto con los metabolitos que generan y los genes que expresan, se denomina microbioma (Flowers *et al.*, 2020; Lucidi *et al.*, 2021). La microbiota intestinal juega un papel importante en el metabolismo de muchos sustratos gracias a su enorme capacidad enzimática. También está involucrada en la correcta absorción de los nutrientes, en la defensa y en la protección frente a otros patógenos. Un daño o disfunción de esta, se relaciona con múltiples problemas en la salud (Yang y Kweon, 2016; Flowers *et al.*, 2020).

El origen de la microbiota intestinal sucede en el nacimiento a través del parto, y la composición de esta dependerá de diferentes factores, como el tipo de parto, estilo de vida, tipo de lactancia, o dieta que siga el neonato durante los primeros años de vida. Se ha observado una gran diferencia en la composición de la microbiota en niños que nacen por un parto vaginal frente a los que nacen por cesárea. Mientras que los primeros se exponen a la microbiota vaginal y fecal de la madre; los segundos están expuestos a la microbiota cutánea y del ambiente hospitalario (Flowers *et al.*, 2020; Borkent *et al.*, 2022).

#### 1.1.2. Composición de la microbiota intestinal en individuos sanos

La microbiota intestinal está formada por numerosos seres vivos, principalmente destacan las bacterias del filo Bacteroidetes y Firmicutes. Aunque otros filos bastante abundantes son Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia y Proteobacteria (Yang y Kweon, 2016; Lucidi *et al.*, 2021).

Los recién nacidos, de manera general, presentan muy bajos los niveles de bacterias como *Bifidobacterium* o *Bacteroides*. A pesar de ello, durante las 6 primeras semanas presentan diferencias en la composición. Por ejemplo, los niños cuya lactancia sea con leche materna aumenta la dominancia de *Bifidobacterium*, frente a los que no la toman. Cuando pasan a una dieta sólida, empiezan a ser dominantes los filos Bacteroidetes y Firmicutes, al igual que ocurre en los adultos (Álvarez *et al.*, 2021).

Destacan dos géneros en la microbiota intestinal asociados a la dieta. Estos géneros son *Prevotella*, el cual se caracteriza por encontrarse en personas con una dieta rica en fibra y *Bacteroides*, el cual es típico de la dieta occidental (Bastiaanssen *et al.*, 2019).

En pacientes sanos se ha observado una gran abundancia de *Faecalibacterium*, el cual se ha correlacionado negativamente con la depresión, y sirve como marcador para trastornos del ánimo (Lai *et al.*, 2021).

### 1.1.3. Disbiosis. Factores que alteran la microbiota intestinal

Se hace referencia al término disbiosis, a aquella alteración de la microbiota intestinal que conlleva una perturbación en su composición y desequilibrio en la simbiosis con el huésped. Generalmente, se caracteriza por una disminución de especies beneficiosas y un aumento de aquellas minoritarias que suele ser perjudiciales para la salud. Por el contrario, el estado de equilibrio de la microbiota intestinal se conoce como eubiosis (Álvarez *et al.*, 2021).

Hay diversos factores que modifican y alteran la composición de la microbiota intestinal:

La dieta es uno de los factores principales involucrados en la alteración de la composición de la microbiota intestinal. Esto se debe al tipo de alimentos que se ingieren, ya que afectan de una manera u otra al metabolismo de los microorganismos. Por ejemplo, dietas ricas en compuestos con azufre (carnes o algunos pescados) promueven el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas como *Escherichia coli*, al igual que ocurre en dietas ricas en azúcares refinados (Arce-Hernández, 2020).

El uso de antibióticos es otro de los factores que perturban la microbiota intestinal. Estos desencadenan numerosos problemas, entre ellos la desaparición de algunas bacterias beneficiosas, facilitando la colonización de patógenos resistentes en la mucosa intestinal (Arce-Hernández, 2020). El uso de estos reduce las bacterias beneficiosas como *Bacteroides fragilis*, y *Faecalibacterium prausnitzii*, y aumentan algunas perjudiciales como las enterobacterias (Schwartz *et al.*, 2020).

El estrés también modifica la composición de la microbiota, generando una reducción de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Esto conlleva una reducción de la producción de moco que disminuye la presencia de mucopolisacáridos ácidos que impiden la adherencia de patógenos, facilitando su presencia (Arce-Hernández, 2020).

Frente a estos factores que provocan alteraciones negativas en la microbiota intestinal, existen otros que la modulan de manera positiva. Entre ellos, destacan los probióticos, prebióticos y el trasplante fecal. Estos factores ayudan a corregir problemas y perturbaciones en la microbiota intestinal. Los probióticos se definen como el conjunto de microorganismos vivos que en

cantidades adecuadas generan efectos beneficiosos para la salud. Se usan para mejorar la microbiota intestinal y disminuir las bacterias perjudiciales, reestableciendo así la eubiosis (Kim *et al.*, 2019). Algunos de estos microorganismos son levaduras como *Saccharomyces* y *Kluyveromyces*; bacterias como *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, etc. (Álvarez *et al.*, 2021).

La función de los probióticos radica en los metabolitos y genes que ayudan a provocar cambios en la microbiota, además de intentar regenerar la barrera protectora del intestino. También, ayudan mediante la activación de células inmunitarias para impedir la colonización de microorganismos patógenos (Arce-Hernández, 2020).

Los prebióticos son compuestos beneficiosos que estimulan el crecimiento y la actividad de especies de bacterias que componen la microbiota intestinal. Los más utilizados por la industria son las inulinas y galactanos (Arce-Hernández, 2020).

Estos últimos métodos producen beneficios para la salud ya que modulan la inmunidad, disminuyen y protegen frente a la inflamación y ayudan a mantener la integridad de la barrera intestinal (Megur *et al.*, 2022).

Finalmente, otro método que ayuda a recuperar la microbiota es el trasplante fecal. Consiste en la administración de heces de un donante sano a un receptor enfermo que provoca cambios positivos en la microbiota de dicho paciente. Se caracteriza por un aumento de la diversidad debido a la colonización de bacterias procedentes de las heces del paciente sano. A pesar de ello, tiene contraindicaciones, puesto que existe un riesgo de transmisión de enfermedades (Wang *et al.*, 2019; Hanssen *et al.*, 2021).

## **1.2. Eje intestino-cerebro**

### *1.2.1. Definición del eje intestino-cerebro. Conceptos generales*

El eje intestino-cerebro se define como un canal bidireccional entre ambos órganos, donde la microbiota intestinal se encarga de enviar señales al cerebro mediante diversos mecanismos.

Entre ellos destacan el nervio vago, mediadores inmunitarios, y algunos metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Además, este eje involucra al sistema nervioso entérico (ENS), simpático y parasimpático (Sherwin *et al.*, 2016).

Todo ello, permite que la microbiota influya en los procesos del neurodesarrollo, neurotransmisión y del comportamiento del huésped. Alteraciones y desequilibrio en la composición de la microbiota se han relacionado con el desarrollo de enfermedades

neuropsiquiátricas como autismo, depresión, trastorno bipolar-depresivo, esquizofrenia u otras (Quigley, 2017).

### *1.2.2. Mantenimiento del equilibrio del eje intestino-cerebro*

La microbiota intestinal presenta diferentes funciones, como se ha comentado anteriormente, destacando entre ellas el mantenimiento de la barrera intestinal. Esta función es imprescindible para el correcto funcionamiento del eje intestino-cerebro. En un momento de disbiosis, esta barrera se vuelve más permeable, dejando pasar a la sangre toxinas, microorganismos, citocinas, y otro tipo de moléculas. Esto conlleva a la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), a la secreción hormonal y a la activación del sistema inmunitario mediante una respuesta de inflamación. Todo ello finaliza en una alteración del eje intestino-cerebro y, por consiguiente, en el desarrollo de algún tipo de enfermedad ya sea neurodegenerativa o neuropsiquiátrica (Bustos-Fernández y Hanna-Jairala, 2022).

La relación entre el cerebro y el intestino se efectúa gracias al ENS, a partir del cual la vía aferente llega al Sistema Nervioso Central (CNS) a través del nervio vago. El CNS se encarga de propiciar las señales necesarias al intestino para que pueda llevar a cabo sus funciones motoras (Vaccariello y Nguyen, 2022).

La transmisión del nervio vago influye en la respuesta inmune y en la inflamación, y actúa como modulador a través de tres vías: el eje HPA, las vías antiinflamatorias colinérgicas y las simpáticas esplénicas (Lai *et al.*, 2021). El eje HPA es un eje neuroendocrino que responde y regula frente al estrés. Frente a situaciones estresantes se desencadenan unas respuestas fisiológicas negativas, al igual que ocurre frente a una microbiota alterada (Vaccariello y Nguyen, 2022).

Los SCFA influyen en el comportamiento, al enviar señales al cerebro. Se obtienen principalmente de la fermentación microbiana y son el acetato, el butirato y el propionato. Según la concentración en la que se encuentren, pueden llegar a alterar la neurotransmisión, siendo el primer paso para el desarrollo de una enfermedad neuropsiquiátrica, debido a que regulan la síntesis de 5-hidroxitriptamina (5-HT), serotonina (Borkent *et al.*, 2022).

Otro metabolito importante en la señalización intestino-cerebro es el triptófano, esencial en la regulación y modulación del estado de ánimo, debido a que es precursor de la serotonina. La disponibilidad de este depende de la microbiota intestinal, ya que es usado en el metabolismo de algunas bacterias, por lo que una alta concentración de estas, disminuyen la disponibilidad de triptófano en el CNS (Rogers *et al.*, 2016; Gondolia *et al.*, 2019).

Los mediadores inmunes son imprescindibles en la comunicación intestino-cerebro. La presencia de bacterias en sangre induce la formación de citocinas proinflamatorias que envían

señales al cerebro. Esto se debe a que el lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa de las bacterias se unen a un receptor de los macrófagos, lo cual conlleva a la activación de células B que producen dichas citocinas, como, interleucina (IL)-6, IL-1 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En pacientes con trastorno bipolar-depresivo se ha observado que dicha ruta está particularmente más inducida de lo habitual, y puede deberse a un aumento de la permeabilidad intestinal y a la perturbación de la microbiota intestinal (Borkent *et al.*, 2022), de manera que para mantener el equilibrio de este eje es importante mantener un estado de eubiosis y evitar la perturbación de la composición de la microbiota (Rogers *et al.*, 2016).

Actualmente, se sigue investigando dicho eje ya que hay muchas incógnitas por despejar. No obstante, se puede confirmar que el eje intestino-cerebro es una vía bidireccional, de tal forma que alteraciones en la microbiota intestinal provocan cambios en el sistema nervioso central que conlleva a cambios en el comportamiento. Lo cual conduce a alteraciones y modificaciones en la microbiota intestinal. Actualmente, se cree que los SCFA son las moléculas que más importancia tienen en mantener el equilibrio y el correcto funcionamiento del eje intestino-cerebro, ya que atraviesan la barrera intestinal y hematoencefálica hasta alcanzar el CNS, provocando alteraciones (Rogers *et al.*, 2016; Barrio *et al.*, 2022).

### *1.2.3. Importancia en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas*

Mantener la homeostasis de dicho eje es fundamental para evitar el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas. Por tanto, el papel de la microbiota intestinal es esencial para el correcto funcionamiento del eje y de los procesos neurofisiológicos del huésped (Sherwin *et al.*, 2016). Una reducción de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* está relacionada con un aumento de la permeabilidad intestinal, por consiguiente, con una liberación de metabolitos y bacterias al torrente sanguíneo, generando citocinas proinflamatorias. Esta producción de citocinas produce un desequilibrio en el eje HPA y migran hasta la barrera hematoencefálica, generando una respuesta inflamatoria de la microglía. Esta inflamación, junto con la desregulación del eje, aumentan el riesgo del desarrollo de enfermedades y trastornos psiquiátricos (Bustos-Fernández y Hanna-Jairala, 2022).

Los trastornos asociados al estrés y al estado de ánimo tienen en común una disminución de la función de la barrera intestinal y una pérdida de las uniones estrechas. Esto implica muchas alteraciones en la comunicación intestino-cerebro. Por ejemplo, se puede ver afectada la disponibilidad de precursores de la serotonina, impidiendo su formación o, un aumento de las citocinas como IL-6 o TNF- $\alpha$  (Doney *et al.*, 2022).

Además, el desarrollo de dichas enfermedades también se caracteriza por cambios en la microbiota, aumentando especies patógenas y disminuyendo aquellas beneficiosas. Un ejemplo de ello es la disminución de *Faecalibacterium*, bacteria beneficiosa por sus propiedades antiinflamatorias o también de algunas cepas de *Clostridium* (Doney *et al.*, 2022).

A pesar de todo lo descrito, actualmente se desconocen los mecanismos fisiológicos complejos por los que la microbiota intestinal y la señalización del eje intestino-cerebro influyen en el desarrollo de algunos síntomas de los trastornos psiquiátricos (Doney *et al.*, 2022).

### **1.3. Trastorno bipolar-depresivo**

#### *1.3.1. Concepto. Prevalencia del trastorno bipolar-depresivo*

El trastorno bipolar es un trastorno grave y crónico del ánimo, el cual se caracteriza por cambios en el estado de ánimo y de la energía. Este tipo de trastorno incluye dos tipos diferentes, el tipo I y el tipo II. Nos vamos a centrar en el trastorno bipolar-depresivo (BD) de tipo II caracterizado por un episodio hipomaniáico y depresivo mayor (McIntyre *et al.*, 2020).

Las personas con trastorno bipolar tienen una mayor probabilidad de mortalidad por causas naturales, llegando a reducirse su esperanza de vida hasta 10 o 20 años (McIntyre *et al.*, 2020). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia en la población es superior al 1,5%. En 2019 se contabilizó que alrededor de 40 millones de personas en el mundo estaban diagnosticadas con BD. El trastorno de tipo II presenta una prevalencia de 1,6%. Se prevé que a lo largo de los años aumenten las cifras para ambos tipos de trastornos (Ortega *et al.*, 2023).

#### *1.3.2. Etiología*

Actualmente no se conocen muchos estudios acerca de la etiología de la enfermedad, pero se sabe que alrededor del 70% es heredable, es decir, tiene una base genética. No obstante, no es un único factor el causante del desarrollo del trastorno (McIntyre *et al.*, 2020).

Sobre estos factores genéticos actúan factores biológicos, factores psicosociales y ambientales; el conjunto de estos factores podría ser el origen del BD (Harrison *et al.*, 2018).

A pesar de ello, esto tan solo representa una pequeña proporción de la etiología de la enfermedad. Actualmente, se investiga la microbiota intestinal como otra posible causa en el desarrollo de la enfermedad (Flowers *et al.*, 2020).

### 1.3.3. Patogenia

Actualmente, no se conocen muchos de los mecanismos patológicos involucrados en el desarrollo de esta enfermedad. No obstante, se ha descrito que, en cierta medida, la alteración de la neurotransmisión, la activación y modificación del eje HPA, la inflamación y la disminución de la neuroplasticidad derivan en una disfunción de la red neuronal que puede contribuir a la patogenia de la enfermedad (Knuesel y Mohajeri, 2022).

Otras evidencias sugieren que la disfunción de la microbiota intestinal no solo puede ser una causa, sino que también está involucrada en el desarrollo del trastorno debido a un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. Esto provoca una alteración y activación de la respuesta inmune, generando una mayor inflamación, debido a la translocación bacteriana (Knuesel y Mohajeri, 2022).

El BD se caracteriza por un aumento de la actividad de citocinas inflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$  y la proteína C reactiva. Todo ello hace que se asocie a una inflamación sistémica y central. La IL-6 está involucrada en numerosas funciones, entre ellas la activación del sistema inmunitario y la estimulación de proteínas inflamatorias como la proteína C reactiva (Gondalia *et al.*, 2019).

Se ha comentado anteriormente que la barrera intestinal es fundamental para evitar la entrada de bacterias y evitar una respuesta inmunitaria e inflamatoria. El LPS de la membrana de las bacterias gramnegativas activa macrófagos que se encargan de la activación de células B, y da como resultado la liberación de citocinas proinflamatorias, incluidas las mencionadas anteriormente (Scott *et al.*, 2017). La administración de LPS a ratones induce un comportamiento depresivo y similar al BD, y se manifiesta con una disminución del comportamiento y de la interacción social (Gondalia *et al.*, 2019).

Diferentes estudios tienen como objetivo profundizar en los mecanismos patogénicos que se encuentran involucrados en el desarrollo del BD. Algunos de los estudios que se han centrado en demostrar esta base fisiológica son:

- Un estudio realizado en pacientes con BD, se basó en estudiar los metabolitos del triptófano (TRYCAT) y la vía de la quinurenina (KYN). Esta vía permite al triptófano metabolizarse y convertirse en quinurenina en el cerebro, lo cual es importante en la inflamación y neurodegeneración. Durante un proceso de inflamación el triptófano pasa a KYN y, por ende, disminuye la concentración de triptófano. En este estudio se midió la concentración de KYN en pacientes con BD y controles sanos. La conclusión a la que se llegó fue que los pacientes con BD presentaron una mayor alteración de la ruta hacia la parte neurotóxica. Como conclusión, se propone que un aumento de citocinas inflamatorias y la presencia de una

inflamación conlleva a una alteración en el metabolismo del triptófano, evitando que este finalice en la producción de serotonina (Johansson *et al.*, 2013).

- Para analizar la actividad inflamatoria y ver su relación con el desarrollo de la enfermedad, se midió en pacientes con BD la concentración de ciertas citocinas inflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Las concentraciones de TNF- $\alpha$  e IL-6 fueron considerablemente más elevadas que en sujetos sanos, apoyando la hipótesis de que durante un estado de disbiosis ocurre un aumento de la permeabilidad intestinal, permitiendo la salida de bacterias y la unión de LPS a los macrófagos, y generando un aumento de citocinas inflamatorias. Este estudio corrobora la base fisiológica explicada anteriormente de la translocación bacteriana y de la inflamación central y periférica causantes del desarrollo de la enfermedad (Luo *et al.*, 2016).

Estos estudios fueron los pioneros en intentar comprender algunos mecanismos patogénicos de la enfermedad. A partir de aquí, estudios más recientes han intentado centrarse en la alteración a la microbiota y su correlación el desarrollo del BD.

#### *1.3.4. Diagnóstico y tratamiento actual*

Para diagnosticar a una persona de trastorno bipolar se hacen una serie de evaluaciones a nivel físico, psiquiátrico y psicológico. A partir de toda esa información, a través de un manual para trastornos mentales *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5, se dictamina el trastorno que presenta (Mayo Clinic, 2022).

Los síntomas más comunes del BD son, durante el período de manía, un sentimiento de euforia, nerviosismo, menor necesidad de dormir, o hambre inusual, mientras que en un estado de depresión se caracteriza por sensación de tristeza constante, pérdida de interés, del apetito, problemas para concentrarse y, en casos avanzados, sentimientos de suicidio (National Institute of Mental Health, 2022).

De manera habitual, para tratar el trastorno bipolar se utiliza litio, puesto que presenta efectos antimaniacos. En concreto, el uso de litio inhibe la conducción nerviosa, dando como resultado efectos de sedación, es decir, efectos contrarios al estado de la manía (Moncrieff, 2018).

El uso de antipsicóticos cuyo mecanismo de acción se base en bloquear los receptores de la dopamina también es bastante común, aunque tan solo resulta efectivo durante un episodio maniaco. En muchos casos, se usan los antidepresivos, cuya función es evitar la recaptación de serotonina, aumentando por ende su concentración. A pesar de ser utilizados con bastante frecuencia, no existan suficientes estudios que demuestren su eficacia. Además de todo el tratamiento farmacológico, es conveniente un tratamiento psicosocial. Muchos pacientes, a pesar de ello, tienen recaídas tras el inicio con el tratamiento (McIntyre *et al.*, 2020).

Actualmente, incluir un nuevo factor de desarrollo en la enfermedad como es la microbiota intestinal permite buscar nuevos tratamientos centrados en modificar dicha alteración y volver al estado de eubiosis, y de esta forma mejorar el BD y el estado de vida de los pacientes. El uso de probióticos se está empezando a utilizar como tratamiento para mejorar la microbiota de los pacientes como una estrategia adyuvante para ayudar a modificar la respuesta frente al estrés y la depresión, si bien es una línea que requiere de más investigación (Jacka *et al.*, 2017; Gondalia *et al.*, 2019).

## 2. OBJETIVOS

Actualmente, la microbiota intestinal es uno de los enfoques más importantes en el campo de la medicina y de la investigación. Numerosos estudios corroboran su implicación en diversas funciones del cuerpo humano, y en el desarrollo de ciertas enfermedades. El auge del estudio de la microbiota intestinal ha permitido plantearla como diana terapéutica en numerosas patologías.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha estudiado, de entre los múltiples ejes relacionados con la microbiota intestinal, el eje intestino-cerebro. Como bien se ha explicado a lo largo de esta revisión, una alteración de dicho eje puede desencadenar el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas.

Como hipótesis de trabajo, se plantea que la alteración de la microbiota intestinal y, subsecuentemente, del eje intestino-cerebro podría estar involucrado en el desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas, planteando la utilidad terapéutica de la modulación de la microbiota con el fin de restablecer la funcionalidad de la barrera intestinal y el normal funcionamiento de dicho eje.

Por ello, el objetivo general de este trabajo es estudiar la relación entre la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal y el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo y la posible utilidad terapéutica de la modulación de la microbiota en el manejo de la enfermedad.

Para poder alcanzar el objetivo general se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Describir los distintos mecanismos relacionados con la alteración de la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro que llevan a desarrollar un trastorno bipolar-depresivo.
- Establecer las diferencias en la composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal entre individuos sanos y pacientes con trastorno bipolar-depresivo.

- Estudiar los efectos de los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar-depresivo sobre la microbiota intestinal.
- Estudiar los distintos tratamientos del trastorno bipolar-depresivo basados en la modulación de la microbiota intestinal.

### 3. MÉTODO

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se han buscado artículos científicos en diversas páginas web como: *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), *Google Académico* (<https://scholar.google.es/schhp?hl=es>), *ScienceDirect* (<https://www.sciencedirect.com/>), *SciElo* (<https://scielo.isciii.es/scielo.php>). Además, algunos de los artículos se han buscado gracias a las referencias de otros ya usados.

También se han buscado algunos datos para determinar signos típicos del trastorno bipolar y la prevalencia que existe hoy en día en la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<https://www.who.int/es>).

Esta búsqueda se ha hecho en inglés y español, y se han seleccionado tanto artículos originales como revisiones. Además, se han buscado ensayos preclínicos y clínicos. Además, para realizarla se aplicó un filtro de antigüedad de 5 años para asegurar la actualidad de dicho tema y poner la información más novedosa. A pesar de ello, en algunos casos se amplió el rango para entender bien la cronología de algunos de los estudios y sus avances. Para poder buscar toda la información se usaron palabras claves como:

“gut microbiota”, “bipolar-depression”, “gut microbiota composition” “gut microbiota and bipolar disorder”, “gut brain axis”, “bipolar disorder mechanisms”, “dysbiosis”, “bipolar disorder etiology”, “bipolar and gut microbiota studies”, “gut microbiota and bipolar disorder treatments”, “bipolar disorder modulation”, “bipolar in Germ-free mice”.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Alteración de la microbiota intestinal en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo

#### 4.1.1. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo en modelos experimentales en ratones

Numerosos estudios han intentado descifrar los mecanismos que llevan al desarrollo del trastorno bipolar, entre ellos la alteración de la microbiota intestinal. Para ello, se realizaron ensayos preclínicos en ratones, utilizando, ratones libres de gérmenes (GF), los cuales carecen de microbiota. Estos estudios están enfocados, por un lado, en reproducir el trastorno bipolar-depresivo junto con sus síntomas más característicos, y, por otro lado, en averiguar y descifrar el papel de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad. Cabe destacar que cada estudio con ratones, siguen sus propios criterios, pero de forma general determinan que un ratón presenta depresión cuando, tras un período sometido a estrés, deja de realizar ciertas funciones como relacionarse, comer o dormir (Bastiaanssen *et al.*, 2019).

El primero de estos ensayos, se centró en demostrar el efecto depresivo causado por la microbiota. Para ello, inyectaron LPS a ratones GF y controles, basándose en la teoría ya comentada, de que el LPS provoca cambios conductuales. Tras 24 h fueron medidas diferentes conductas y marcadores, como la expresión de TNF- $\alpha$ . En dichos estudios, los ratones GF presentaban una menor expresión de TNF- $\alpha$  y mayor liberación de cortisona que los controles frente a una situación de estrés. Todo esto, lleva a la conclusión de que este tipo de ratones muestran menos susceptibilidad y son menos propensos al desarrollo de un episodio depresivo que los controles debido a que no presentan microbiota, por lo que no regulan el eje HPA (Campos *et al.*, 2016) (Tabla 1).

Otro estudio más reciente, se basó en la comprobación del efecto de la microbiota intestinal en el desarrollo de la manía, una característica típica del BD. Para poder realizar este experimento, se administró, tanto en ratones GF como a los controles, una inyección intraperitoneal de un inhibidor del transportador de la dopamina, GBR12909. El GBR12909 cuando se inyecta en ratones normales genera hiperactividad, típico de un estado de manía en BD. El estudio tiene como hipótesis que los ratones GF no desarrollarán manía. Con ello, se estudió la hiperlocomoción inducida por dicho inhibidor. Se midieron también los niveles de algunos mediadores inflamatorios y factores neurotróficos para ver cómo cambian en un estado de manía en comparación con ratones sanos (Miranda *et al.*, 2020). Se observó que estos ratones mostraron una disminución significativa de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- $\alpha$ , en comparación con los controles, lo que parece apoyar la hipótesis planteada. Como conclusión,

el estudio con ratones GF permitió corroborar la hipótesis inicial, abriendo camino para futuros estudios que determinen la patogénesis de enfermedades neuropsiquiátricas y encuentren tratamientos más personalizados a cada enfermedad (Miranda *et al.*, 2020) (Tabla 1).

Finalmente, en otro ensayo se quiso demostrar que la alteración de los niveles de SCFA conlleva a la aparición de comportamientos depresivos. Esta hipótesis se sustenta en que los SCFA son productos de la actividad fermentativa de la microbiota y presentan propiedades antiinflamatorias, de manera que, si se reducen los SCFA, aumentará la inflamación, lo cual es un estado típico del BD. En el estudio, un grupo de ratones fueron sometidos a situaciones de estrés, tales como ausencia de espacio, mientras que otro grupo no. De esta forma, se secuenció el rRNA 16S de ambos grupos, observándose taxones diferentes en aquellos ratones sometidos a estrés respecto a los ratones control. Los ácidos propiónico, acético y pentanoico fueron los SCFA más disminuidos en ratones sometidos a estrés y, por tanto, deprimidos según el criterio comentado anteriormente. Los neurotransmisores como la norepinefrina, 5-HT y el ácido hidroxindolacético (5-HIAA) también se vieron disminuidos en dichos ratones (Wu *et al.*, 2020). Con estos resultados se confirmó la hipótesis propuesta, puesto que existe una disminución significativa de los principales SCFA, lo que conlleva un aumento de inflamación y desarrollo de comportamientos depresivos. Por otro lado, el 90% de 5-HT es proporcionado por la microbiota intestinal y se ha visto muy relacionado con el género *Akkermansia* muy reducido en estos ratones. Por tanto, concluyen que la microbiota está íntimamente relacionada con el cerebro y sus funciones, y cambios en esta se correlacionan con el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo (Wu *et al.*, 2020) (Tabla 1).

*4.1.1.1. Factores de inflamación involucrados en el desarrollo del trastorno bipolar depresivo*  
Durante el trastorno bipolar se incrementan las citocinas inflamatorias. Para ello numerosos ensayos preclínicos realizados en ratones han estudiado el papel de los factores de inflamación durante el desarrollo del BD y comprobar así su mecanismo patogénico en el desarrollo de la enfermedad.

Un primer ensayo investigó el inflamasoma, un mediador de la respuesta a los factores estresantes. La activación de este mediador provoca la activación de IL-1 y de IL-8, ambas involucradas en la neuroinflamación y neurodegeneración (Wong *et al.*, 2016). Esta hipótesis sugiere que ratones con depresión presentan activada la vía del inflamasoma y por ello desarrollan esta condición. El estudio consistió en inhibir esta vía, a nivel genético, para observar los resultados y así comprobar su hipótesis. Los resultados fueron una disminución de la depresión y ansiedad, comprobando la hipótesis de partida, ya que generaban una menor concentración de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8 (Wong *et al.*, 2016) (Tabla 1).

Otro ensayo más reciente quiso comprobar el efecto del receptor CD36 en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo. Este receptor se encuentra involucrado en la citotoxicidad, relacionada con la inflamación, al activar las vías de señalización que producen citocinas proinflamatorias. La finalidad del estudio es comprobar si este receptor modula el eje microbiota-intestino-cerebro y, por ende, participa en el desarrollo del BD (Bai *et al.*, 2021). Para llevarlo a cabo, se utilizaron ratones *knockout* para CD36, los cuales fueron sometidos a distintos tipos de estrés, como falta de espacio o cambios de jaula. Asimismo, en dicho estudio se midió la expresión del receptor en ratones control que se sometieron al mismo tipo de estrés (Bai *et al.*, 2021). Se observó que los ratones carentes del receptor presentaban un menor carácter depresivo que los controles. Además, ocurrió un cambio en la microbiota intestinal, presentando los ratones *knockout*: *Bacteroides*, *Rikenella* y *Alloprevotella* significativamente más abundantes, a diferencia de los controles. Todos estos datos y resultados sugieren que la pérdida del receptor CD36 influye en la composición de la microbiota intestinal, alterando de esta forma el eje intestino-microbiota y disminuyendo el carácter depresivo ya que no se activan las vías proinflamatorias (Bai *et al.*, 2021) (Tabla 1).

Con estos estudios, y otros que llegaron a las mismas conclusiones, se pretende demostrar que las citocinas proinflamatorias son factores claves a la hora de desarrollar el BD. Atraviesan la barrera intestinal por un aumento de la permeabilidad, llegando al cerebro, provocando alteraciones en él y, con ello, participando en el desarrollo de la enfermedad (Bai *et al.*, 2021).

#### 4.1.1.2. Metabolismo del triptófano y su relación con el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo

El metabolismo del triptófano ha sido una ruta muy estudiada debido a su influencia en la salud. La microbiota intestinal está relacionada con la producción de catabolitos derivados del triptófano, como la triptamina que induce la liberación de la serotonina. Se ha demostrado que todo ello está involucrado en el desarrollo de numerosas enfermedades, entre ellas el BD (Kaur *et al.*, 2019). Además de producir catabolitos para la formación de neurotransmisores, existen ciertos microorganismos que son capaces de sintetizar la serotonina a partir del triptófano que les llega de la dieta. No obstante, la microbiota intestinal utiliza el triptófano para otras acciones, lo que hace que se reduzca su concentración, disminuyendo los niveles de serotonina, y provocando comportamientos depresivos (Kaur *et al.*, 2019).

En un ensayo preclínico en ratones GF, se quiso comprobar el control de la serotonina por parte de la microbiota intestinal. Al carecer de microbiota intestinal se observó que los niveles de triptófano eran elevados, mientras que los de serotonina eran muy bajos. Seguidamente, se les realizó un trasplante fecal de manera que fueron colonizados con microorganismos capaces de

metabolizar el triptófano. Los resultados fueron los contrarios, aumentaron los niveles de serotonina y disminuyeron los de triptófano circulante. De esta forma, se demostró que la microbiota es necesaria para la producción y control de serotonina, si bien su modulación también puede generar el efecto contrario al deseado, llevando a una situación de disbiosis que produce comportamientos depresivos (Jenkins *et al.*, 2016). En este mismo ensayo también se comprobó la relación del triptófano con afectaciones del estado del ánimo. Consistió en observar la respuesta de ratones y ratas tras la depleción de triptófano de la dieta. Los resultados obtenidos fueron los esperados, al retirar el triptófano, estos animales mostraban comportamientos depresivos, de dominancia y agresividad, todos ellos síntomas semejantes a los del BD (Jenkins *et al.*, 2016) (Tabla 1).

Un ensayo preclínico más reciente comprobó el uso de una cepa de *Bifidobacterium breve* como un antidepresivo en ratones con estrés crónico. Se administró oralmente a modo de probiótico. Los resultados obtenidos fueron una reducción de los síntomas psiquiátricos y antidepresivos en ratones, ya que promueve el metabolismo del triptófano para generar serotonina. Además, el uso de esta cepa evitó cambios en la composición microbiana, limitando el efecto secundario que presentan la mayoría de los fármacos destinados a los pacientes con BD. Este estudio sirve de base para futuros tratamientos con probióticos en humanos con trastorno bipolar-depresivo (Tian *et al.*, 2022) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Ensayos preclínicos en ratones enfocados en el estudio de la alteración de la microbiota intestinal durante el trastorno bipolar-depresivo, incluyendo estudios acerca del estado inflamatorio y del metabolismo del triptófano.

TIPO DE ENSAYO	TRATAMIENTO	RESULTADO	FUENTE
Preclínico en ratones para comprobar la correlación entre la depresión y la microbiota mediante la introducción de LPS a ratones GF	Inyección de LPS en ratones y medición de marcadores y conductas a las 24 h	↓TNF- $\alpha$ ↑Cortisona. ↓susceptibilidad a comportamientos depresivos ratones GF	(Campos <i>et al.</i> , 2016)
Preclínico en ratones para comprobar la correlación entre la manía y la microbiota intestinal mediante la inhibición del transportador de dopamina en ratones GF	Inyección intraperitoneal de GBR12909 a ratones GF y controles	↓IL-6 y TNF- $\alpha$ Contribuye a una neuroprotección	(Miranda <i>et al.</i> , 2020)
Preclínico en ratones para estudiar la alteración de los SCFA en ratones sometidos a estrés como falta de espacio.	Secuenciación de rRNA 16S en ratones sanos y con estrés para estudiar las diferencias en SCFA	↓ SCFA, 5-HT y norepinefrina en ratones con estrés	(Wu <i>et al.</i> , 2020)

Preclínico en ratones para estudiar la vía del inflammasoma y su correlación con la depresión y la inflamación	Inhibición de la vía del inflammasoma a nivel genético	↓IL-6, IL-8. ↓ansiedad y estrés	(Wong <i>et al.</i> , 2016)
Preclínico en ratones para comprobar el efecto del receptor CD36 sobre el eje microbiota-intestino y el desarrollo de depresión e inflamación	Ratones <i>knockout</i> para CD36 y comparación con controles para observar las diferencias en taxones bacterianos y en conductas del ánimo	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Rikenella</i> y <i>Alloprevotella</i> , ↓depresión e inflamación	(Bai <i>et al.</i> , 2021)
Preclínico en ratones para estudiar la correlación del triptófano y el estado depresivo	Depleción de triptófano en la dieta	↓Serotonina, aparece depresión y agresividad	(Jenkins <i>et al.</i> , 2016)
Preclínico en ratones para estudiar la cepa de <i>Bifidobacterium breve</i> como un antidepresivo	Introducción oral en la dieta	↓Comportamientos depresivos, síntomas psiquiátrico, etc.	(Tian <i>et al.</i> , 2022).

**Abreviaturas.** BD: trastorno bipolar, GBR12909: inhibidor del transportador de la dopamina, GF: ratones libres de gérmenes, IL: interleucina, LPS: lipopolisacáridos, rRNA: ácido ribonucleico ribosomal, SCFA: ácidos grasos de cadena corta, TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

#### 4.1.2. Estudio comparado de la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal en individuos sanos y en pacientes con trastorno bipolar-depresivo

Uno de los estudios básicos a la hora de entender la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno bipolar-depresivo se basa en la comparación de esta, entre pacientes con trastorno bipolar y controles sanos. La hipótesis es que aquellos pacientes que padecen el trastorno bipolar-depresivo presentan una composición microbiana distinta a los controles sanos (Evans *et al.*, 2017).

##### 4.1.2.1 Comparación de la microbiota intestinal mediante los niveles taxonómicos de bacterias

Para llevar a cabo este tipo de estudios, se realizaron ensayos clínicos en humanos cogiendo muestras fecales de ambos grupos y secuenciando el rRNA 16S. Uno de los primeros estudios que realizó este tipo de ensayo lo hizo a 52 pacientes con BD y a 45 controles sanos. Los resultados obtenidos avalaron que la diversidad de la microbiota intestinal era significativamente diferente entre individuos sanos y pacientes con BD. Una de las diferencias observadas, es el incremento significativo del filo Bacteroidetes y una disminución de Firmicutes en pacientes con BD, con respecto a los controles sanos. Otra diferencia notoria fue la disminución significativa de *Faecalibacterium* y *Ruminococcaceae* en pacientes con BD. Esto se asoció a un aumento del estado inflamatorio de los pacientes y una exacerbación del

estado depresivo (Hu *et al.*, 2019). Además, *Faecalibacterium* es una especie productora de butirato, un SCFA que interviene en el sistema inmune manteniendo la barrera intestinal. Todos estos resultados apoyan y confirman la hipótesis inicial (Hu *et al.*, 2019) (Tabla 2).

En un estudio posterior Painold *et al.* (2019), siguieron la misma metodología, con el mismo número de pacientes y controles. Se identificó una disminución de *Faecalibacterium*, y una abundancia superior de *Streptococcus* y *Bacillus* con respecto a los individuos control, lo que se correlacionó con concentraciones elevadas de IL-6 y, por ende, con un aumento de la inflamación (Painold *et al.*, 2019) (Tabla 2).

Un ensayo más reciente de Nikolova *et al.* (2021), describe el incremento de géneros relacionados con estados proinflamatorios, como *Eggerthella*, y una disminución de aquellos con propiedades antiinflamatorias, como *Faecalibacterium* y *Coprococcus*, en pacientes con BD. Esto lleva consigo la reducción de géneros asociados a la producción de butirato, al igual que en los estudios anteriores. Relacionándose con una disfunción de la barrera intestinal que genera una alteración en el eje intestino-cerebro, permitiendo el desarrollo de inflamación y de comportamientos depresivos y maníacos (Nikolova *et al.*, 2021) (Tabla 2).

Como conclusión a todos estos estudios analizados, se confirma la hipótesis inicial de que existen diferencias significativas entre personas sanas y personas con BD, en cuanto a su composición de microbiota intestinal. Generalmente, estas diferencias se asocian a taxones relacionados con la inflamación, el metabolismo del triptófano y el desarrollo de comportamientos depresivo y/o maníacos (Nikolova *et al.*, 2021).

**Tabla 2.** Ensayos clínicos en pacientes con trastorno bipolar y controles sanos para observar las diferencias en la composición, en cuanto a taxones bacterianos, de la microbiota intestinal.

TIPO DE ENSAYO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	FUENTE
Clínico en pacientes con BD y controles sanos	Recolección de muestras fecales a controles y pacientes con BD para su posterior secuenciación de rRNA 16S	↓Firmicutes, <i>Faecalibacterium</i> y <i>Ruminococcaceae</i> . También de especies productoras de SCFA ↑ Bacteroidetes Aumento del estado inflamatorio y depresión	Hu <i>et al.</i> , 2019
		↓Firmicutes, bacterias del metabolismo de lípidos ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Bacillus</i> relacionado con ↑ IL-6 Inflamación	Painold <i>et al.</i> , 2019
		↓ <i>Faecalibacterium</i> , bacterias productoras de butirato ↑ <i>Eggerthella</i> Inflamación y depresión	Nikolova <i>et al.</i> , 2021

**Abreviaturas.** BD: trastorno bipolar, IL-6: interleucina 6, rRNA: ácido ribonucleico ribosomal, SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

## 4.2. Tratamiento del trastorno bipolar-depresivo y repercusión en la microbiota intestinal

La mayoría de los tratamientos frente al trastorno bipolar depresivo, modifican la microbiota intestinal. La hipótesis inicial con la que se trabaja es que los medicamentos habituales dirigidos para paliar los síntomas del BD modifican y alteran la microbiota intestinal. Si esta hipótesis resulta ser cierta, podría ser un nuevo enfoque para futuros estudios a la hora de desarrollar fármacos o terapias que eviten la modificación de dicha microbiota (Tian *et al.*, 2022).

### 4.2.1. Ensayos preclínicos con distintos tratamientos del trastorno bipolar-depresivo y su acción en la microbiota intestinal en ratones

Uno de los estudios, en un modelo experimental en ratas donde se las indujo depresión y manía tras haber sido sometidas a diferentes tipos de estrés, como alteración del sueño o de horas de luz, y se valoró los efectos de dos fármacos psicotrópicos, Fluoxetina y Escitalopram que son antipsicóticos atípicos (AAP) muy recurrentes en la farmacología de dichos pacientes. Los AAP bloquean los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, lo que conlleva a una reducción de señales que durante un estado maníaco aumentan anormalmente (Flowers *et al.*, 2019). Para ello, se administraron durante 28 días en el pienso. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que los animales tratados con dichos fármacos mostraban una permeabilidad intestinal aumentada. Además, presentaron actividad antimicrobiana frente a *Lactobacillus rhamnosus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Enterococcus*, de manera que inhiben el crecimiento bacteriano, generando cambios en la diversidad de la microbiota al reducir significativamente Firmicutes y aumentando Bacteroidetes. También se observó una reducción de *Akkermansia*, lo que supone una alteración del estado del ánimo y de la cognición, junto con un aumento de la inflamación (Cussotto *et al.*, 2019) (Tabla 3).

Un ensayo mucho más reciente, analizó el efecto del carbonato de litio sobre la microbiota intestinal en ratones. Este fármaco es uno de los más habituales en el tratamiento del BD. El litio es un estabilizador del ánimo que presenta efectos antidepresivos, antiinflamatorios y antimaniacos. Estos efectos se ejercen gracias a la inhibición de ácido gamma-aminobutírico, GABA, aspartato y glutamato que, junto con el bloqueo de los receptores de serotonina, se produce un efecto antidepresivo (Huang *et al.*, 2022). Para observar los efectos se administró el fármaco durante 7 días, y posteriormente, se realizó una secuenciación de rRNA 16S con el fin de establecer la composición de la microbiota intestinal. Los resultados obtenidos fueron la existencia de un enriquecimiento de la diversidad alfa de dicha microbiota y un efecto probiótico al aumentar las bacterias encargadas de la producción de butirato.

También, se observó el aumento significativo de *Akkermansia*, la cual tiene un efecto de mantenimiento de la permeabilidad de la barrera intestinal y producción de butirato, aliviando la inflamación (Huang *et al.*, 2022). Otro género que también mostró un aumento significativo fue *Ruminiclostridium*, que se encuentra prácticamente indetectable en personas con depresión, sugiriendo que este fármaco ayuda a reestablecer parte de la microbiota intestinal. Este estudio hace considerar que, en el caso de este tratamiento, su mecanismo de acción incluye la modulación de la microbiota, ayudando a recuperar la eubiosis y aumentar aquellas bacterias positivas para la salud de los pacientes y así intentar regular el eje intestino-cerebro (Huang *et al.*, 2022) (Tabla 3).

La gran mayoría de ensayos preclínicos llevan a la misma conclusión, aunque hoy en día todavía hacen falta muchos más para poder llegar a una conclusión más sólida. No obstante, a pesar de ello, y viendo los resultados de los estudios mencionados, juntos con otros, podemos concluir que algunos de los fármacos utilizados en pacientes con BD, como la mayoría de los AAP, alteran negativamente la microbiota intestinal por lo que es muy probable que las recaídas que sufren los pacientes con tratamientos a largo plazo tengan que ver con esa alteración por parte de los fármacos. A pesar de ello, otros fármacos como el litio tienen el efecto contrario, por lo que habría que seguir investigando los diferentes fármacos usados actualmente para poder retirar aquellos negativos o modificarlos para evitar esos efectos adversos (Huang *et al.*, 2022) (Tabla 3).

#### *4.2.2. Fármacos convencionales para el tratamiento del trastorno bipolar-depresivo y su relación con la modificación de la microbiota intestinal en pacientes*

En esta parte del trabajo se recogen algunos ensayos clínicos en pacientes con BD para observar el efecto real de los fármacos que se usan hoy en día en dichos pacientes. En todos estos ensayos la metodología es la misma, y consiste en someter a los pacientes a un tratamiento de varias semanas con el fármaco. Esto varía según cada estudio y, posteriormente, se recogen muestras fecales para secuenciar rRNA 16S y obtener los resultados.

Uno de los primeros ensayos que se llevaron a cabo fue en 2019. En este estudio se quiso observar el efecto de AAP como quetiapina, olanzapina o clozapina. Los AAP son los primeros fármacos que se usan en pacientes BD, aunque su eficacia depende de cada persona, lo cual está relacionado con el tipo de microbiota que presenten, ya que también puede metabolizar parte de estos fármacos. Tras 6 meses de tratamiento se recogieron las muestras fecales, y los resultados observados fueron diferencias significativas asociadas al tratamiento, observándose una reducción de la riqueza de la microbiota intestinal, acompañado de un aumento significativo

del filo Bacteroidetes, característico del trastorno BD de manera que el tratamiento con estos antipsicóticos, a largo plazo, agrava la disbiosis y, por ende, pudiendo agravar la enfermedad (Flowers *et al.*, 2019) (Tabla 3). Esto apoya a lo observado en los ensayos preclínicos con ratones, ya que se puede observar que uno de los medicamentos más recurrentes a la hora de tratar el BD, los AAP, agravan la situación de disbiosis, disminuyendo aquellos géneros asociados con un buen mantenimiento de la barrera intestinal y aumentando aquellos que ejercen la función contraria, alterando el eje intestino-cerebro aún más (Pu *et al.*, 2021) (Tabla 3).

A raíz del estudio de Flowers *et al.* (2019), se investigó con mayor profundidad el efecto de la quetiapina sobre la microbiota intestinal, en un estudio mucho más reciente. Tras 1 mes de tratamiento con el fármaco se recogieron muestras y se secuenciaron el rRNA 16S (Xi *et al.*, 2023). Los resultados obtenidos fueron muy similares a los recogidos en estudios anteriores. De nuevo, se observó una reducción significativa de géneros pertenecientes al filo Firmicutes, y especies productoras de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii*. Todo ello lleva a un desequilibrio del eje intestino-cerebro, produciendo inflamación y contribuyendo al desarrollo del BD. También se observó una reducción de bacterias que actúan como probióticos como, *Holdemania filiformes* y *Akkermansia muciniphila*, lo cual genera procesos inflamatorios y alteraciones en la cognición y estado de ánimo (Xi *et al.*, 2023) (Tabla 3).

Dejando a un lado los antipsicóticos, también se estudiaron otros fármacos como el infiximab, utilizado para la reducción de la inflamación y frente a las conductas depresivas, bloqueando los efectos del TNF- $\alpha$ . Los resultados de este estudio, tras 6 meses de tratamiento, fueron similares a los obtenidos con los AAP (Bharwani *et al.*, 2021), de manera que se podría concluir que ciertos fármacos agravan el trastorno bipolar-depresivo, al aumentar el grado de disbiosis de los pacientes. Esto podría correlacionarse con el aumento de recaídas en aquellos pacientes que se encuentran en un tratamiento a largo plazo. Aún queda mucho por conocer y estudiar, pero abre nuevas puertas hacia futuros estudios para mejorar los tratamientos de los pacientes y evitar futuras recaídas (Xi *et al.*, 2023).

#### 4.2.3. Nuevos fármacos desarrollados para el trastorno bipolar-depresivo y su relación con la modificación de la microbiota intestinal en pacientes

Los fármacos descritos anteriormente son tratamientos bastante convencionales y actualmente, se está intentando buscar nuevos tratamientos más modernos y eficaces. El objetivo de este punto es establecer si los nuevos medicamentos producen también modificaciones en la microbiota intestinal o si, hoy en día, se intentan paliar esos efectos. No obstante, lo más

frecuente es que se pauten los fármacos ya descritos, de manera que la investigación en nuevas aproximaciones terapéuticas es limitada. Uno de los estudios realizados, se basa en el uso de la berberina, un alcaloide que se extrae de las raíces de plantas. Se ha estudiado, su efecto en cuanto a los cambios del estado del ánimo y su relación con la microbiota intestinal (Zhang *et al.*, 2020) (Tabla 3). En un primer momento se realizó un ensayo preclínico en ratones mediante su administración intravenosa, junto con el fármaco olanzapina. Tras un período de tiempo de 6 meses, se analizaron los resultados, encontrando un aumento de los neurotransmisores norepinefrina, serotonina y dopamina, junto con una reducción de las concentraciones de citocinas inflamatorias. Además, se recogieron muestras fecales para la secuenciación del rRNA 16S para observar si había habido cambios en la microbiota intestinal. Se comprobó, un aumento de las bacterias productoras de butirato, aunque seguía estando alterada la presencia de Firmicutes y Bacteroidetes (Fan *et al.*, 2019) (Tabla 3).

Todo ello parece indicar que la berberina ejerce una modificación de la microbiota que ayuda a paliar los efectos de la olanzapina y ayudar a mejorar los síntomas y la disbiosis. Para comprobar dichos efectos en los pacientes, posteriormente se realizó un ensayo clínico en pacientes con BD cuyo tratamiento estaba basado en olanzapina. A dichos pacientes se les administró oralmente la berberina durante 10 meses. Transcurrido ese tiempo se estudiaron distintas conductas como depresión, ansiedad, manía y otros síntomas del BD. Los resultados obtenidos, fueron semejantes a los del ensayo preclínico en ratones. A pesar de ello, se debería seguir investigando ya que no revierte totalmente al estado de eubiosis (Zhang *et al.*, 2020; Pu *et al.*, 2021) (Tabla 3).

Como bien se ha mencionado, las aproximaciones terapéuticas novedosas son muy limitadas. La principal elección son los ya comentados, y encabezando esa lista se encuentra el litio que como mencionamos no agrava la disbiosis de la microbiota e incluso ayuda a recuperar ciertos géneros beneficiosos.

Con todo ello, se puede concluir que la modulación de la microbiota intestinal es una posible aproximación terapéutica futura, si bien hay que continuar investigando, ya que hay pocos estudios acerca de la modificación de la microbiota y la relación con el trastorno bipolar-depresivo (Pu *et al.*, 2021).

**Tabla 3.** Ensayos preclínicos en ratones y clínicos en pacientes con trastorno bipolar depresivo, para determinar la influencia de los diferentes fármacos típicos del trastorno bipolar-depresivo sobre la microbiota intestinal.

TIPO DE ENSAYO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	FUENTE
Preclínico en ratas para evaluar el efecto de dos fármacos psicotrópicos en la microbiota intestinal de ratas deprimidas tras haber sido sometidas a estrés	Fluoxetina y Escitalopram durante 28 días	↑ Permeabilidad intestinal ↓ <i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Enterococcus</i> ↓ Firmicutes, ↑ Bacteroidetes	(Cussotto <i>et al.</i> , 2019)
Preclínico en ratones para evaluar el efecto del litio en la microbiota intestinal	Carbonato de litio durante 7 días y secuenciación de rRNA 16S	Efecto antidepresivo Enriquecimiento de la diversidad alfa	(Huang <i>et al.</i> , 2022)
Clínico en pacientes con BD para evaluar el efecto de AAP sobre la microbiota intestinal	Olanzapina durante 6 meses y secuenciación de rRNA 16S	↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes	(Flowers <i>et al.</i> , 2019)
Clínico en pacientes con BD para evaluar el efecto de AAP sobre la microbiota intestinal	Quetiapina durante 1 mes y secuenciación de rRNA 16S	↓ Firmicutes ↓ Especies productoras de butirato ↓ <i>Akkermansia</i>	(Xi <i>et al.</i> , 2023)
Clínico en pacientes con BD para evaluar el efecto de un fármaco sobre la microbiota intestinal	Infliximab durante 6 meses y secuenciación de rRNA 16S	Mismos resultados que Flowers <i>et al.</i> , 2019 y Xi <i>et al.</i> , 2019	(Bharwani <i>et al.</i> , 2021)
Preclínico en ratones y clínico en pacientes con BD para evaluar el efecto de un nuevo fármaco sobre la microbiota intestinal	Berberina durante 6 meses y secuenciación de rRNA 16S	↑ Neurotransmisores ↑ Especies productoras de butirato	(Fan <i>et al.</i> , 2019)

**Abreviaturas.** AAP: antipsicóticos atípicos, rRNA: ácido ribonucleico ribosoma, BD: trastorno bipolar.

### 4.3. Tratamientos basados en la modulación de la microbiota intestinal y su relación con el trastorno bipolar-depresivo

Actualmente, los nuevos estudios están centrados en encontrar nuevos tratamientos para modular la microbiota intestinal, y de esa manera intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes con BD. La hipótesis de partida es la misma que en el resto de los estudios, y es que una modulación de dicha microbiota está directamente relacionada con el BD, de manera que, si se consigue recuperar la eubiosis, se podría mejorar el trastorno y evitar recaídas.

#### *4.3.1. Trasplante fecal enfocado en la modulación de la microbiota intestinal en pacientes con trastorno bipolar-depresivo*

Este tipo de tratamiento, hoy en día, no tiene muchos ensayos clínicos, ya que se han centrado más en el uso de probióticos, pero existen algunos estudios recientes con resultados esperanzadores. El trasplante fecal de microbiota (FMT) en pacientes con BD ha conllevado a una reducción de los síntomas de depresión. Esto abre un nuevo camino para continuar con dicha línea de investigación en un futuro, y poder lograr un tratamiento efectivo. El método seguido para este tipo de ensayos viene dictaminado por unos protocolos, comunes para todos.

Uno de los estudios pioneros, se realizó en un paciente ingresado con un cuadro depresivo-maníaco bastante agresivo. Este paciente fue sometido a FMT mediante colonoscopia. Los resultados obtenidos mediante secuenciación de rRNA 16S mostraron una reducción del filo Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes. Además, se observó un aumento de bacterias productoras de butirato y otros SCFA. A pesar de estos resultados prometedores, no es un estudio fiable, puesto que solo se realizó a una persona, y realmente no se puede justificar que los cambios observados fueran por el trasplante (Cai *et al.*, 2019). Es por ello, por lo que posteriormente se realizó un segundo estudio siguiendo el método anterior. Se trasplantó a 30 pacientes con BD la microbiota de donantes sanos (Cooke *et al.*, 2021). Tras 24 semanas, se evaluó de nuevo a los pacientes para estudiar los posibles cambios y sacar conclusiones. Los resultados observados fueron un menor comportamiento depresivo por parte de los pacientes con BD, debido al aumento de 5-HT y una reducción de citocinas inflamatorias. Al estudiar la microbiota intestinal se obtuvieron resultados similares que en el anterior estudio (Cooke *et al.*, 2021). Estos resultados enfocan una nueva perspectiva de estudio que podría llegar a convertirse en un nuevo método para tratar el BD, mucho más eficaz que los fármacos en uso, si se confirma la correlación entre la microbiota intestinal y el desarrollo del BD, ya que trataría el problema desde su etiopatogénesis (Cai *et al.*, 2019; Cooke *et al.*, 2021).

#### *4.3.2. Estudio de probióticos en pacientes con trastorno bipolar-depresivo*

Desde hace varios años, se está intentado probar la eficacia de los probióticos en personas con BD para establecer su posible efecto beneficioso. Se ha visto que los probióticos tienen un efecto positivo en el sistema inmune de las personas, además de en el estado del ánimo. Se ha investigado su uso para tratar esta enfermedad y ver si realmente, produce cambios significativos. Si esto fuera así, sería un gran campo de investigación en el cual se podría profundizar mucho más para conseguir tratamientos más eficaces. Además, se estaría más cerca

de comprobar la correlación eje intestino-cerebro en el desarrollo de dicho trastorno bipolar (Akkasheh *et al.*, 2016; Dickerson *et al.*, 2018).

En un primer ensayo clínico, se suplementó con *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum*, a los pacientes con BD. El método consistió en tomar muestra de sangre antes del tratamiento y tras 24 semanas con estos suplementos a pacientes con BD y a un grupo control. A ambos grupos se les suplementó con 1 cápsula diaria de estos probióticos. Los resultados obtenidos indicaron una disminución de los comportamientos depresivos y maníacos, debido al aumento de triptófano y de 5HT. Se observaron, asimismo, importantes efectos antiinflamatorios y la reducción de citocinas proinflamatorias, a causa del aumento significativo de los SCFA, de manera que el suplemento de probióticos presentó grandes beneficios en los pacientes, disminuyendo sus síntomas y mejorando su estado y calidad de vida (Akkasheh *et al.*, 2016) (Tabla 4).

En un estudio posterior, se intentó comprobar su efecto en pacientes con manía aguda y así evitar recaídas. Para ello, se administró probióticos *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis*, a pacientes con BD y a un grupo control. Ambos grupos recibieron el suplemento diariamente durante 1 mes. Tras este tratamiento se recogieron muestras de sangre y de heces, y se compararon con las recogidas el primer día, a nivel de composición de microbiota y otros parámetros. Los resultados obtenidos apoyaron la hipótesis de partida, y es que gracias a la suplementación con dichos probióticos se disminuyó la recaída de los pacientes tras su alta en el hospital y aquellos que las sufrían duraban menos días hospitalizados, por lo que se veía en ambos casos reducido el ataque de manía y depresión. Además, se encontraron niveles menores de inflamación y un aumento de las bacterias productoras de butirato y del filo Firmicutes (Dickerson *et al.*, 2018) (Tabla 4).

En un paso posterior, se quiso comprobar como afectaban estos probióticos en los pacientes sometidos a su medicación correspondiente. Este estudio tiene como objetivo final determinar si los probióticos palian el efecto secundario de los AAP. Para llevar a cabo este experimento, se reclutó a pacientes con BD, y de forma aleatoria se administró probióticos o placebo. Este tratamiento se aplicaba dos veces al día durante 12 semanas, mediante suplementación oral. Los resultados consistieron en una mejora en la composición de la microbiota intestinal, en la misma línea a los comentados en los otros dos estudios, en aquellos pacientes que tomaron el probiótico frente a los del placebo (Liu *et al.*, 2021) (Tabla 4).

Con estos estudios, se llega a la misma conclusión, y es que el uso de probióticos podría ser un buen tratamiento enfocado a la modulación de la microbiota intestinal de los pacientes con BD, llevando a una mejora del trastorno. Para que esto fuese posible, se necesitarían muchos más

estudios para confirmar que realmente la alteración de la microbiota intestinal se correlaciona con el desarrollo del BD y, por otro parte, para seguir estudiando el verdadero efecto de los probióticos ya que en la actualidad los ensayos realizados a este respecto son muy escasos (Akkasheh *et al.*, 2016; Dickerson *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2021).

**Tabla 4.** Ensayos clínicos en pacientes con BD con probióticos para comprobar el efecto en la microbiota intestinal.

TIPO DE ENSAYO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	FUENTE
Clínico en pacientes con BD	Suplementación con <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , durante 24 semanas	↑ Aumento de triptófano, 5HT y SCFA ↓ depresión, citocinas proinflamatorias	Akkasheh <i>et al.</i> , 2016
Clínico en pacientes con BD	Suplementación con <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , durante 1 mes	↓ Recaída de los pacientes, la depresión e inflamación ↑ Bacterias productoras de butirato y del filo Firmicutes	Dickerson <i>et al.</i> , 2018
Clínico en pacientes con BD	Administración durante 12 semanas de probióticos a la par que AAP	Mejora en la composición de la microbiota intestinal Mismos resultados que los otros dos estudios	Liu <i>et al.</i> , 2021

**Abreviaturas.** AAP: antipsicóticos atípicos; BD: trastorno bipolar; 5-HT: 5-hidroxitriptamina; SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

## 5. CONCLUSIONES

En base a la revisión bibliográfica del presente Trabajo Fin de Grado, se llegan a las siguientes conclusiones:

- Los modelos experimentales han facilitado la comprensión de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo. Entre ellos, cabe destacar el papel de los ácidos grasos de cadena corta, del triptófano o de las citocinas inflamatorias que se producen durante esta enfermedad. Además, en dichos modelos de la enfermedad se han planteado aproximaciones terapéuticas que podrían tener una posible proyección futura. En base a los anteriores estudios, se pudo comprobar que otro mecanismo que está muy relacionado con el desarrollo del trastorno bipolar-depresivo es la alteración de la microbiota intestinal. A este respecto, numerosos estudios corroboran que la disbiosis está íntimamente relacionada con el desarrollo y avance del trastorno bipolar-depresivo.
- Dichos estudios han indicado la existencia de diferencias significativas en cuanto a la composición de la microbiota intestinal entre individuos sanos y pacientes con trastorno bipolar. En todos ellos, se observó una disminución de Firmicutes, de bacterias productoras de butirato y un aumento de bacterias proinflamatorias que incrementa el ambiente inflamatorio. Todo ello, corrobora la conclusión anterior, indicando que la microbiota intestinal está íntimamente relacionada con el trastorno bipolar depresivo.
- Algunos fármacos que se están administrando hoy en día a los pacientes con trastorno bipolar-depresivo, como los antipsicóticos atípicos, modifican y alteran la microbiota intestinal, por lo que agravan la enfermedad. Su sustitución en determinados estudios ha conllevado a una restauración de gran parte de la microbiota intestinal y, con ello, una mejora de la enfermedad y la reducción de muchos de los síntomas, lo que corrobora la implicación del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, existen fármacos como el litio que no provoca cambios en la microbiota, siendo en este aspecto adecuados en el manejo de la enfermedad.
- Las investigaciones actuales se centran en el estudio de nuevos fármacos enfocados a la modulación de la microbiota intestinal como planteamiento terapéutico en el trastorno bipolar-depresivo. Entre ellos destacan el trasplante fecal y la administración de probióticos. Con ambos tratamientos se obtuvieron resultados que permiten confirmar que la modulación de dicha microbiota hacia la eubiosis provoca una mejora de la

enfermedad. Ambas líneas de investigación son muy prometedoras, siendo necesario estudios complementarios en el futuro con el fin de confirmar dichos efectos beneficiosos frente a la enfermedad.

Como conclusión general, se puede hablar de una correlación entre el trastorno bipolar-depresivo y la microbiota intestinal. Es por ello por lo que las investigaciones futuras se quieren centrar en estudiar una combinación de fármacos que a la vez que ayudan con los síntomas de la enfermedad, no provoquen disbiosis y ayuden a mejorar la composición de la microbiota para evitar recaídas y contribuir así en el tratamiento del trastorno bipolar-depresivo desde su etiopatogenia y no solo desde un enfoque encaminado a tratar los síntomas. El futuro terapéutico requerirá de futuras investigaciones en este sentido, para poder ayudar a las personas que sufren de este trastorno mental.

## 6. REFERENCIAS

- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P. *et al.* (2016) “Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial”, *Nutrition*, 32(3), pp. 315–320.
- Álvarez, J., Fernández, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M. *et al.* (2021) “Microbiota intestinal y salud”, *Gastroenterología y hepatología*, 44(7), pp. 519-535.
- Arce-Hernández, W. (2020) “Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune”, *Acta académica*, 67, pp. 171-182.
- Barrio, C., Arias-Sánchez, S. y Martín-Monzón, I. (2022) “The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review”, *Psychoneuroendocrinology*, 137(1), pp. 1–9.
- Bai, S., Wang, W., Wang, T., Li, J. *et al.* (2021) “CD36 deficiency affects depressive-like behaviors possibly by modifying gut microbiota and the inflammasome pathway in mice”, *Translational psychiatry*, 11(1), pp. 1–13
- Bastiaanssen, T. F. S., Cowan, C. S. M., Claesson, M. J., Dinan, T. G. *et al.* (2019) “Sense of the microbiome in psychiatry”, *International journal of neuropsychopharmacology*, 22(1), pp. 37-52.
- Bharwani, A., Szamosi, J. C., Taylor, V. H., Lee, Y. *et al.* (2021) “Changes in the gut microbiome associated with infliximab in patients with bipolar disorder”, *Brain and behavior*, 11(8), pp. 1–6.
- Birner, A., Platzer, M., Bengesser, S. A., Dalkner, N. *et al.* (2017) “Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder”, *Plos one*, 12(2), doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0172699.
- Borkent, J., Ioannou, M., Laman, J. D., Haarman, B. C. M. y Sommer, I. E. C. (2022) “Role of the gut microbiome in three major psychiatric disorders”, *Psychological medicine*, 52 (7), pp. 1222-1242.
- Bustos-Fernández, L. M. y Hanna-Jairala, I. (2022) “Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica”, *Revista de gastroenterología del Perú*, 42(2), pp. 106–116.
- Cai, T., Shi, X., Yuan, L. Z., Tang, D. *et al.* (2019) “Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression”, *International psychogeriatrics*, 31(10), pp. 1525–1526.
- Campos, A. C., Rocha, N. P., Nicoli, J. R., Vieira, L. Q. *et al.* (2016) “Absence of gut microbiota influences lipopolysaccharide-induced behavioral changes in mice”, *Behavioural brain research*, 312(1), pp. 186–194.
- Coello, K., Hansen, T. H., Sørensen, N., Munkholm, K. *et al.* (2019) “Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives”, *Brain, behavior, and immunity*, 75(1), pp. 112–118.
- Cooke, N., Bala, A., Allard, J. P., Hota, S. *et al.* (2021) “The safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in a population with bipolar disorder during depressive episodes: study protocol for a pilot randomized controlled trial”, *Pilot and feasibility studies*, 7(142), pp. 1–10.
- Cussotto, S., Strain, C. R., Fouhy, F., Strain, R. G. *et al.* (2019) “Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function”, *Psychopharmacology*, 236(5), pp. 1671–1685.
- Dickerson, F., Adamos, M., Katsafanas, E., Khushalani, S. *et al.* (2018) “Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial”, *Bipolar disorders*, 20(7), pp. 614–621.
- Doney, E., Cadoret, A., Dion-Albert, L., Lebel, M. *et al.* (2022) “Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in stress and mood disorders”, *European journal neuroscience*, 55(9), pp. 2851 – 2894.
- Evans, S. J., Bassis, C. M., Hein, R., Assari, S. *et al.* (2017) “The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity”, *Journal of psychiatric research*, 87(1), pp. 23–29.

- Fan, J., Zhang, K., Jin, Y., Li, B. *et al.* (2019) “Pharmacological effects of berberine on mood disorders”, *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(1), pp. 21–28.
- Flowers, S. A., Baxter, N. T., Ward, K. M., Kraal, A. Z. *et al.* (2019) “Effects of atypical antipsychotic treatment and resistant starch supplementation on gut microbiome composition in a cohort of patients with bipolar disorder or schizophrenia”, *Pharmacotherapy: the journal of human pharmacology and drug therapy*, 39(2), pp. 161–170.
- Flowers, S. A., Ward K. M., Clark, C. T. (2020) “The gut microbiome in bipolar disorder and pharmacotherapy management”, *Neuropsychobiology*, 79 (1), pp. 43-49.
- Gondalia, S., Parkinson, L., Stough, C. y Scholey, A. (2019) “Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy”, *Psychopharmacology*, 236(1), pp.1433–1443.
- Hanssen, N. M., de Vos, W. M. y Nieuwdorp, M. (2021) “Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: from a murky past to a bright future”, *Cell metabolism*, 33(6), pp. 1098-1110.
- Harrison, P. J., Geddes, J. R., y Tunbridge, E. M. (2018) “The emerging neurobiology of bipolar disorder”, *Trends in neurosciences*, 41(1), pp. 18–30.
- Hu, S., Li, A., Huang, T., Lai, J. *et al.* (2019) “Gut microbiota changes in patients with bipolar depression”, *Advanced science*, 6(14), pp. 1–11.
- Huang, S., Hu, S., Liu, S., Tang, B. *et al.* (2022) “Lithium carbonate alleviates colon inflammation through modulating gut microbiota and treg cells in a GPR43-dependent manner”, *Pharmacological research*, 175(1), pp. 1–12.
- Jacka, F. N., O’Neil, A., Opie, R., Itsiopoulos, C. *et al.* (2017) “A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the “SMILES” trial)”, *BMC medicine*, 15(23), pp. 1–13.
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E. y Bertrand, P. P. (2016) “Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis”, *Nutrients*, 8(1), pp. 1-15.
- Johansson, A. S., Owe-Larsson, B., Asp, L., Kocki, T. *et al.* (2013) “Activation of kynurenine pathway in ex vivo fibroblasts from patients with bipolar disorder or schizophrenia: cytokine challenge increases production of 3-hydroxykynurenine”, *Journal of psychiatric research*, 47(11), pp. 1815–1823.
- Kaur, H., Bose, C. y Mande, S. S. (2019) “Tryptophan metabolism by gut microbiome and gut-brain-axis: an in silico analysis”, *Frontiers in neuroscience*, 13(1365), pp. 1-17.
- Kim, S.K., Guevarra, R.B., Kim, Y.T., y Kwon, J.G. (2019) “Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases”, *Journal of microbiology and biotechnology*, 29(9), pp. 1335–1340.
- Knuesel, T. y Mohajeri, M. H. (2022) “The role of the gut microbiota in the development and progression of major depressive and bipolar disorder”, *Nutrients*, 14(1).
- Lai, J., Jiang, J., Zhang, P., Xi, C. *et al.* (2021) “Impaired blood-brain barrier in the microbiota-gut-brain axis: pPotencial role of bipolar susceptibility gene TRANK1”, *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(14), pp. 6462-6469.
- Liu, C., Kang, D., Xiao, J., Huang, Y. *et al.* (2021) “Dietary fiber and probiotics for the treatment of atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”, *Trials*, 22(1), pp. 1–8.
- Lucidi, L., Pettoruso, M., Vellante, F., Di Carlo, F. *et al.* (2021) “Gut microbiota and bipolar disorder: an overview on a novel biomarker for diagnosis and treatment”, *Internacional journal of molecular sciences*, 22 (7), pp. 2-14.
- Luo, Y., He, H., Zhang, M., Huang, X. *et al.* (2016) “Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients”, *Psychiatry research*, 244, pp. 19–23.

Luczynski, P., Neufeld, K. A., Oriach, C. S., Clarke, G. *et al.* (2016) “Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior”, *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(8), pp. 1–17.

Mayo Clinic (2022) *Trastorno bipolar - diagnóstico y tratamiento*. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/bipolar-disorder/diagnosis-treatment/drc-20355961> (Accedido: 9 de febrero de 2023).

McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I. *et al.* (2020) “Bipolar disorders”, *The lancet*, 396(10265), pp. 1841–1856.

Megur, A., Daliri, E. B., Baltriukienė, D., y Burokas, A. (2022) “Prebiotics as a tool for the prevention and treatment of obesity and diabetes: classification and ability to modulate the gut microbiota”, *International journal of molecular sciences*, 23(11).

Miranda, A. S., Vieira, É. L. M., Reis Bastos, J., Ferreira, R. N. *et al.* (2020) “Role of gut microbiota in the GBR12909 model of mania-like behavior in mice”, *Journal of neuroimmunology*, 346(1), pp. 1–9.

Moncrieff, J. (2018) “El litio y otros fármacos para el trastorno maniaco-depresivo y bipolar”, *Revista de la asociación española de neuropsiquiatría*, 38(133), pp. 283–299.

National Institute of Mental Health (2022) *Trastorno bipolar*. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/trastorno-bipolar> (Accedido: 9 de febrero de 2023).

Nakamaru-Ogiso, E., Miyamoto, H., Hamada, K., Tsukada, K. *et al.* (2012) “Novel biochemical manipulation of brain serotonin reveals a role of serotonin in the circadian rhythm of sleep–wake cycles”, *European journal of neuroscience*, 35(11), pp. 1762–1770.

Nikolova, V. L., Hall, M. R. B., Hall, L. J., Cleare, A. J. *et al.* (2021) “Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis”, *JAMA psychiatry*, 78(12), pp. 1343–1354.

Painold, A., Mörk, S., Kashofer, K., Halwachs, B. *et al.* (2019) “A step ahead: exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode”, *Bipolar disorders*, 21(1), pp. 40–49.

Pu, Z., Sun, Y., Jiang, H., Hou, Q. *et al.* (2021) “Effects of berberine on gut microbiota in patients with mild metabolic disorders induced by olanzapine”, *The american journal of chinese*, 49(8), pp. 1949–1963.

Quigley, E. M. M. (2017) “Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases”, *Current neurology and neuroscience reports*, 17(94), pp. 1–9.

Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M. L. *et al.* (2016) “From gut dysbiosis altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways”, *Molecular psychiatry*, 21, pp. 738–748.

Sherwin, E., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2016) “May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry”, *CNS drugs*, 30, pp. 1019–1041.

Schwartz, D. J., Langdon, A. E. and Dantas, G. (2020) “Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome”, *Genome medicine*, 12(1), pp. 1–12.

Scott, K. A., Ida, M., Peterson, V. L., Prenderville, J. A. *et al.* (2017) “Revisiting Metchnikoff: age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse”, *Brain, behavior, and immunity*, 65(1), pp. 20–32.

Tian, P., Chen, Y., Zhu, H., Wang, L. *et al.* (2022) “Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: a randomized clinical trial”, *Brain, behavior, and immunity*, 100(1), pp. 233–241.

Vaccariello, E. D. y Nguyen, T. T. (2022) “Inflammation, stress, and gut-brain axis as therapeutic targets”, en Machado-Vieira, R. y Soares, J.C. (eds.) *Biomarkers in bipolar disorders*. London: Academic Press, pp. 403–437.

Wang, J. W., Kuo, C. H., Kuo, F. C., Wang, Y. K. *et al.* (2019) “Fecal microbiota transplantation: review and update”, *Journal of the formosan medical association*, 118 (1), pp. 23–31.

Wong, M. L., Insera, A., Lewis, M. D., Mastronardi, C. A. *et al.* (2016) “Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition”, *Molecular psychiatry*, 21(6), pp. 797–805.

Wu, M., Tian, T., Mao, Q., Zou, T. *et al.* (2020) “Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice”, *Translational psychiatry*, 10(1), pp. 1–10.

Xi, C., Li, A., Lai, J., Huang, X. *et al.* (2023) “Brain-gut microbiota multimodal predictive model in patients with bipolar depression”, *Journal of affective disorders*, 323(1), pp. 140–152.

Xiao, L. and Zhao, F. (2023) “Recent advances in basic science microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy”, *Gut*, 72(4), pp. 772–786.

Yang, J. Y., y Kweon, M. N. (2016) “The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases”, *BMB reports*, 49(10), pp. 536–541.

Zhang, L., Wu, X., Yang, R., Chen, F. *et al.* (2020) “Effects of berberine on the gastrointestinal microbiota”, *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10(1), pp. 1–9.