

Impacto del consumo de sustancias sobre la permeabilidad intestinal en pacientes con esquizofrenia

Ainoa García-Fernández^{*,,*}, Leticia González-Blanco^{*,**,*}, Clara Martínez-Cao^{*,**,*}, Gonzalo Paniagua^{*,**,*}, Manuel Couce-Sánchez^{****}, María Paz García-Portilla^{*,**,*}, Pilar Sáiz^{*,**,*}.**

*** Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, España**

**** Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), España**

***** Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), España**

****** Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).**

******* Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España**

Enviar correspondencia a: Leticia González Blanco. Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería s/n, 33006, Oviedo, España. E-mail: leticiagonzalezblanco@gmail.com

La existencia de una relación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro es cada vez más evidente formando el eje microbioma-intestino-cerebro (Salavrakos, Leclercq, Timary y Dom, 2020). En pacientes con trastornos mentales graves como la esquizofrenia es frecuente la presencia de alteraciones en el microbioma gastrointestinal (Borkent, Ioannou, Laman, Haarman y Sommer, 2021). Muchos factores, incluyendo el consumo de sustancias, pueden alterar la permeabilidad intestinal y afectar el sistema inflamatorio, relacionado a su vez con el Sistema Nervioso Central (Wiedlocha, Marcinowicz, Janoska-Jaździk y Szulc, 2021). Concretamente, los efectos del consumo de tabaco pueden producir cambios en la microbiota, aumentos en la permeabilidad de la mucosa y respuestas inmunitarias deficientes a ese nivel (Gui, Yang, y Li, 2021). No obstante, en algunas enfermedades como la colitis ulcerosa, se ha descrito que la nicotina puede actuar como factor protector, reduciendo la inflamación y mejorando la permeabilidad (McGilligan, Wallace, Heavey, Ridley y Rowland, 2007). Por otra parte, el cannabis ha demostrado un papel regulador en la inflamación y la permeabilidad de la mucosa del tracto gastrointestinal (Kienzl, Storr y Schicho, 2020). Por el contrario, el consumo de alcohol puede contribuir al deterioro de la mucosa e incrementar la permeabilidad de la barrera (Simeonova, Ivanovska, Murdjeva, Carvalho y Maes, 2018). Sin embargo, el impacto del consumo de tóxicos en el eje intestino-cerebro apenas se ha investigado en pacientes con esquizofrenia.

Este estudio pretende analizar el impacto del consumo de tóxicos (tabaco, cánnabis y alcohol), en la permeabilidad intestinal en pacientes con esquizofrenia.

Estudio transversal de pacientes ambulatorios del Área Sanitaria IV (Oviedo) con diagnóstico de esquizofrenia (DSM-5). Evaluación: cuestionario *ad hoc* (información demográfica y clínica), Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS), Escala de depresión de Calgary (CDS), CGI-S, Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ), Cuestionario de adherencia a dieta mediterránea, Escala Bristol para evaluar estreñimiento. Se analizaron marcadores indirectos de traslocación bacteriana e inflamación plasmáticos: CD14 soluble (sCD14), proteína de unión a

lipopolisacáridos (LBP) y proteína C-reactiva (PCR). Se comprobó la distribución no normal de estos marcadores mediante test Kolmogorov-Smirnov y se realizaron los análisis estadísticos correlación de Spearman, U Mann-Whitney y regresiones lineal y logística. El estudio recibió la aprobación del comité de ética de investigación local.

Muestra total, 98 pacientes [edad media (SD)=41.97 (12.29) años; varones: 60.2%]. El 36.7% reportaron ser fumadores [consumo medio de cigarrillos diarios (SD)=16.31 (8.06)], 20.4% consume alcohol (≥ 1 UBE/semana) [consumo medio (SD)=0.81 (2.30)] y el 14.3% reportó haber consumido cánnabis en el último mes. Respecto a los parámetros analíticos se obtuvieron medias (SD) de sCD14 [(2.40 (0.68) $\mu\text{g}/\text{dl}$], LBP [(15.00 (5.40) $\mu\text{g}/\text{dl}$] y PCR [(0.60 (1.10) mg/dl].

Se hallaron correlaciones significativas entre sCD14 con LBP ($r=0.283$; $p=0.005$) y PCR ($r=0.310$; $p=0.002$) y entre LBP y PCR ($r=0.576$; $p<0.001$). Respecto a la relación entre los marcadores de permeabilidad y variables sociodemográficas, no se hallaron diferencias en función del sexo, ni correlación con la edad ($p>0.05$). Por otra parte, tampoco se identificó relación significativa con edad al diagnóstico, años de evolución de enfermedad, índice de masa corporal, síndrome metabólico, tratamiento con antipsicótico, ni con escalas psicométricas, incluyendo los cuestionarios de adherencia a dieta mediterránea y actividad física. La presencia de estreñimiento se asoció con menor concentración de sCD14 ($U=579$; $p=0.031$).

Respecto al consumo de sustancias, solo se hallaron diferencias cercanas a la significación estadística entre los consumidores y los no consumidores de cánnabis en sCD14 (media (SD)=2.77 (0.84) vs 2.34 (0.63); $U=388$; $p=0.054$), pero no en LBP, ni PCR. Tampoco se identificaron diferencias en ninguno de estos marcadores en función del tabaquismo ni con el consumo enólico.

La regresión lineal considerando sCD14 como variable dependiente y como independientes: edad, consumo de tabaco, y aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas (LBP, PCR, estreñimiento, consumo de cánnabis) identificó un modelo predictivo que explica el 12.1% de la

varianza ($F=6.248$; $p=0.003$). El consumo de cannabis y el marcador LBP, pero no la PCR, fueron las únicas variables asociadas con los niveles de sCD14 en el modelo (Tabla 1).

Posteriormente, se realizó una regresión logística considerando uso cannabis como variable dependiente y como independientes sexo, edad, y aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas (adherencia a dieta mediterránea, estreñimiento, tabaco, sCD14). El consumo de tabaco, la concentración de sCD14 y una menor adherencia a la dieta asocian con el consumo de cannabis en pacientes con esquizofrenia (Tabla 2).

Como conclusiones del estudio, nuestros hallazgos no permiten asociar un impacto del consumo de tabaco y alcohol en el grado de permeabilidad intestinal en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, aquellos pacientes consumidores habituales de cannabis podrían presentar una mayor alteración de su mucosa intestinal al identificar concentraciones incrementadas del marcador de traslocación bacteriana sCD14, independientemente al grado de inflamación sistémica.

Reconocimientos

Esta investigación ha sido financiada parcialmente por Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias (FINBA)-ISPA a través de la Convocatoria Intramural para el Fomento de Proyectos de Investigación entre Invesvestigadores noveles, con fondos Janssen, el Gobierno del Principado de Asturias PCTI-2021-2023 IDI/2021/111, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Conflicto de intereses

En nombre de todos los autores, el primer firmante del manuscrito declara que no existe ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias

Salavrakos, M., Leclercq, S., De Timary, P. y Dom, G. (2021). Microbiome and substances of abuse.

Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 105, 110113. doi:

10.1016/j.pnpbp.2020.110113.

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, 1222-1242.

doi:10.1017/S0033291722000897.

Więdołcha, M., Marcinowicz, P., Janoska-Jaździk, M. y Szulc A (2021). Gut microbiota, kynurenine pathway and mental disorders - Review. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110145. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110145.

doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110145.

Gui, X., Yang, Z. y Li, M. D. (2021). Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge.

Frontiers in Physiology, 12, 673341. doi: 10.3389/fphys.2021.673341.

McGilligan, V. E., Wallace, J. M., Heavey, P. M., Ridley, D. L. y Rowland, I. R. (2007). Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13, 108-115. doi:

10.1002/ibd.20020.

Kienzl, M., Storr, M. y Schicho, R. (2020). Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11, e00120. doi:

10.14309/ctg.000000000000120.

Simeonova, D., Ivanovska, M., Murdjeva, M., Carvalho, A. F. y Maes, M. (2018). Recognizing the Leaky Gut as a Trans-diagnostic Target for Neuroimmune Disorders Using Clinical Chemistry and Molecular Immunology Assays. *Current Topics in Medical Chemistry*, 18, 1641-1655. doi:

10.2174/1568026618666181115100610.

Tabla 1. Variables incluidas en los modelos de regresión.

Factores asociados con sCD14								
	B	Error típico	Beta	t	p	Límite inferior	Límite superior	
Consumo de cánnabis	0.538	0.186	0.289	2.899	0.005	0.169	0.907	
LBP final	0.031	0.012	0.247	2.479	0.015	0.006	0.055	
Factores asociados con el consumo de cánnabis								
	B	Error típico	Wald	gl	p	Exp (B)	Límite inferior	Límite superior
Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea	-0.349	0.157	4.935	1	0.026	0.705	0.518	0.960
Tabaco	2.978	0.905	10.832	1	0.001	19.654	3.336	115.808
sCD14	1.330	0.507	6.889	1	0.009	3.780	1.400	10.203