



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina



Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

“Correlación de las características de la dieta y las características del microbioma en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez”

Presenta la Tesis para obtener el
Diploma de Especialista en Psiquiatría

Dr. Jaime Andrés Arch Quirarte

Médico Residente del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

Dra. Miriam Estrada Martínez

Asesor Teórico

Dr. Humberto Nicolini Sánchez

Asesor Metodológico

Ciudad de México, 27 Octubre 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEORICO	5
MICROBIOMA.	5
TIPIFICACIÓN DEL MICROBIOMA.	5
DESCRIPCIÓN DEL MICROBIOMA EN DIFERENTES SITIOS.	6
MICROBIOMA ORAL.	6
MICROBIOMA DE PIEL Y NASOFARINGE.	7
MICROBIOMA EN VÍAS ÁREAS Y PULMONES.	7
EL MICROBIOMA INTESTINAL.....	8
DESARROLLO DE LA MICROBIOTA.	8
MICROBIOTA DEL ADULTO	12
DIETA Y MICROBIOTA.....	14
MACRONUTRIENTES	15
DIETA EN MÉXICO.....	21
EL CEREBRO Y LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	22
EL EJE DIETA- INTESTINO- CEREBRO.	22
ESQUIZOFRENIA Y MICROBIOTA.....	26
MÉTODO	27
JUSTIFICACIÓN	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
OBJETIVO GENERAL.....	29
OBJETIVOS PARTICULARES:	29
HIPÓTESIS.....	30
VARIABLES.....	30
MUESTRA.....	31
SUJETOS:	31
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
ALCANCE DEL ESTUDIO.....	32

INSTRUMENTOS.....	32
PANSS (ESCALA PARA LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS)	32
CUESTIONARIO DE ABITOS ALIMENTICIOS.	33
PROCEDIMIENTO	34
ESTUDIO DEL METAGENOMA	36
ESTUDIO DEL GENOMA	37
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38
BIOSEGURIDAD.	38
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	40
ANÁLISIS DE DATOS DEL MICROBIOMA	40
ANÁLISIS DEL GENÓMA	41
RESULTADOS	41
DEMOGRÁFICO Y SINTOMATOLOGÍA	41
RESULTADO DIETA	44
DISCUSIÓN.....	68
DIETA	69
GRUPOS TAXONÓMICOS.	72
CONCLUSIONES.....	80
LIMITACIONES	83
ALCANCES	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años ha aumentado el estudio de la influencia microorganismos bacterianos intestinales (Microbiota) sobre la enfermedad humana en las diferentes especialidades. Motivo por el que en 2007 se creó el Proyecto Microbioma Humano, donde se analiza el material genético de la microbiota (Microbioma) para conocer el papel sobre la salud de estos organismos simbiotes y su relación con el desarrollo, salud y enfermedad de los seres humanos.

Actualmente el intestino es el lugar con mayor número de bacterias simbiotes en el organismo humano. Se han calculado hasta 10¹⁴ células viven en el intestino, de ahí la importancia que adquieren en la relación huésped-microbiota.

Se han estudiado diferentes factores de origen e influencia de la microbiota intestinal. Estudios recientes llevan a pensar que existe una importante influencia durante el desarrollo perinatal. Estudios recientes llevan a suponer que las bacterias vaginales fluyen de forma ascendente, donde llegan al líquido amniótico del feto, el cual ingiere dichas bacterias. A su vez, al nacimiento, adquiere bacterias de la microbiota intestinal durante el parto, que proviene de la materia fecal materna y bacterias de la vía vaginal materna. Una vez al nacimiento, la alimentación por lactancia materna o fórmula, también influye, así como el uso de antibióticos y otros medicamentos.

Una vez adquirido los 3 años, la microbiota infantil adquiere cierta estabilidad, pareciéndose a lo que será el ecosistema del adulto. Aun así, se ha encontrado gran diferencia entre los adultos, cambiando en gran instancia por la localización, lo que sugiere que aún existen factores externos que pueden modificar el microbioma humano, uno de

los que se propone en influye de forma importante es la dieta.

Aún se desconoce específicamente cómo es que la microbiota se relaciona con el huésped humano. Existen diferentes posibilidades al respecto. Entre las que se encuentra la posibilidad de que el microbioma afecte directamente la regulación y expresión de genes en el huésped, teniendo así una influencia directa sobre el fenotipo del humano, afectando diferentes sistemas importantes en el organismo. Una de estas funciones, por ejemplo es que el microbioma cuenta con una función inmunoreguladora. Además que influye en la degradación de complejos que no pueden ser metabolizados por el intestino, como los ácidos grasos de cadena corta.

En psiquiatría específicamente, existe gran interés en diferentes áreas que se enfocan en el eje microbioma-intestino- cerebro, pues a raíz de múltiples estudios en ratones estériles y algunos en pacientes, se han observado cambios importantes en la modulación del estrés, aprendizaje y memoria, conducta y socialización. Dichos cambios se observan a nivel estructural y molecular, como en la activación exagerada del eje hipotálamo- hipófisis adrenal, disminución en BDNF y receptores NMDA corticales e hipocampo. Además de hipertrofia detritica y axonal en neuronas en diferentes zonas cerebrales. Mientras tanto en los ratones mencionados, en la conducta se observan prácticas diferentes que en los ratones con microbiota trasplantada de pacientes como aumento de la exploración y disminución en la socialización y comunicación con otros ratones.

Por lo tanto, este estudio tiene como interés primario en definir las características de la dieta de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en México, pues siendo una

dieta única, es posible que encontremos características importantes que influyan en el padecimiento, cambiando así el paradigma de diagnóstico, tratamiento y prevención de dicha patología.

MARCO TEORICO

MICROBIOMA.

De forma tradicional se tiene entendido que las bacterias, virus y otros microorganismos son en sí patógenos para el ser humano; Sin embargo, en la última década, el planteamiento ha sido modificado. Existen organismos que se encuentran en convivencia con el ser humano y esto, puede no solo ser en beneficio de los mismos microorganismos, sino en una relación mutuamente benéfica¹. En conjunto estas bacterias son hasta 10 veces más que lo que hay células en el cuerpo humano y cuentan con hasta 100 veces más genes que en el humano. A estas bacterias, sus genes, el ambiente que propician y sus interacciones se le llama **Microbioma**^{1,2}.

TIPIFICACIÓN DEL MICROBIOMA.

En la actualidad existen principalmente 3 formas para secuenciar la composición y diversidad del Microbioma. 1. Con la secuencia de regiones específicas de la especie como el RNA- codificante ribosomal y de áreas llamas **metagenómicas**. 2. Secuenciación del total de DNA de una muestra y ensamblar en una secuencia los fragmentos en grandes segmentos llamas **Shotgun metagenomics**. 3. Transcripción de una secuencia del RNA para descifrar la composición y la actividad de transcripción del Microbioma llamado **Metatranscriptomics**².

Existen otras dos formas que surgen recientemente. Estas describen mejor la actividad del microbioma, más que su composición y fenotipificación, con nombre **protomics y metabolomics**. La primera describe los péptidos que provienen del funcionamiento del microbioma y la segunda mide los metabolitos utilizando cromatografía de gases y espectrometría de masas ².

DESCRIPCIÓN DEL MICROBIOMA EN DIFERENTES SITIOS.

El Proyecto Microbioma Humano y Metagenómica del Tracto Intestinal Humano, dos fundaciones con intención de definir el microbioma ha encontrado hasta 15 localizaciones en el hombre y 18 en las mujeres donde se desarrollan estas bacterias y que estos cuentan con el desarrollo de una comunidad de las mismas. Aunque estas comunidades no son específicas para todos, existe una relación importante en la similitud de entre diferentes personas, sin embargo, otros factores parecen influir en la composición entre diferentes individuos, por ejemplo la etnia, edad, distribución geográfica. En general se describen frecuentemente la composición del microbioma oral, piel y nasofaringe, vías respiratorias, vaginal e intestinal, este último se especificará más adelante.

MICROBIOMA ORAL.

El proyecto microbioma humano ha identificado hasta 700 diferentes especies de 70 grupos de bacterias en la cavidad oral. Estas se encuentran en diferentes sitios bien delimitados con una variación específica. Entre las que más

se observan son *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Lautropia*, *Leptotrichia*, *Corynebacterium*, *Veillonella*, *Rothia*, *Capnocytophaga*, *Selenomonas* y *Treponema*¹.

MICROBIOMA DE PIEL Y NASOFARINGE.

El microbioma de la piel y nasofaringe es el más diverso entre diferentes personas sanas, incluso existen diferencias entre diferentes sitios del cuerpo. Esto se debe a diferentes factores, como fisiología, clima, zona geográfica, el sistema inmune del huésped, estilo de vida y las diferencias entre las mismas regiones del cuerpo del individuo. Aun así, pueden distinguirse diferentes especies que generalmente se encuentran en las diferentes áreas. Por ejemplo áreas ricas en glándulas sebáceas como la cabeza, hombros, brazos y torso, tienen menor diversidad de bacterias y suelen enriquecerse de *Cutibacterium* spp. Mientras que áreas de la piel más secas suelen encontrarse *Corynebacterium* spp. En los brazos suele encontrarse *Betaproteobacteria* y en la espalda *Propionibacterium* spp. Otras bacterias encontradas en la piel suelen ser *Eubacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Por otro lado en las fosas nasales es común encontrar *Corynebacterium* y *S. aureus*¹.

MICROBIOMA EN VÍAS ÁREAS Y PULMONES.

Aunque inicialmente se consideraba que los pulmones eran un área estéril, recientemente se ha descubierto que existen comunidades de bacterias en vías respiratorias superiores e inferiores. A diferencia de otros sitios, se observa que las

comunidades de bacterias son similares a pesar de vías de nacimiento diferentes. En el tracto respiratorio se encuentran principalmente *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacterias*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae* y *Streptococcus*, *Granulicatella* y *Actinomyces* ¹.

EL MICROBIOMA INTESTINAL.

Se le llama **Microbiota** a las bacterias que se encuentran dentro del intestino humano. Como se comentaba, alrededor del cuerpo humano existe hasta 100 trillones de células bacterianas más que las que componen al ser humano. De estas la mayoría se encuentra en el Intestino por lo que se considera que dichas bacterias influyen de forma importante en el individuo^{1,2}.

DESARROLLO DE LA MICROBIOTA.

Actualmente se han descrito diversos factores que intervienen en el desarrollo de los diferentes microorganismos que colonizan a un Individuo. Estos factores se encuentran involucrados desde el embarazo. Durante este, existen cambios en el microbioma vaginal de la madre. En general, la composición del microbioma vaginal es dominado por *Lactobacilos*, *Clostridiales* y *Actinomicetos*, bacterias que mantienen el pH vaginal e impiden la colonización por otras bacterias^{1,3}. Estos cambian disminuyendo la diversidad, con aumento en la cantidad de *Lactobacilos*, sobretodo especies como *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. gasseri*. Disminuyen bacterias asociadas a procesos

inflamatorios como *Enterobacterias* y *Streptococos* y aumentan bacterias que se asocian al aumento de peso³.

El recién nacido adquiere la microbiota que se encuentra en el área vaginal e intestinal de la madre al momento del parto. En las primeras evacuaciones, el meconio del recién nacido muestra similitudes importantes con las colonias de la madre. En un estudio donde se describen los microorganismos en la primera evacuación describen la presencia especialmente de *Firmicutes*, sobretodo del grupo *Lactobacilos*, *Enterococos*, *Estafilococos* y *Streptococos*; anaerobios que propician un ambiente para el crecimiento de *Bacteroides* y *Bifidobacterium*, también importantes organismos del ambiente intestinal^{3,4}. Es importante en enfatizar que la forma de nacimiento modifica el desarrollo de las bacterias del bebé, esto se observa debido a que los bebés prematuros, que usualmente nacen por cesárea, suelen desarrollar diferentes microorganismos, siendo estos más relacionados a los que se encuentran en la piel de la madre, como *Estafilococos*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*^{2,3}.

Estudios recientes describen que el desarrollo del microbioma del recién nacido se modifica en las primeras 6 a 8 semanas del nacimiento conforme recibe la influencia del medio externo. Un factor importante para la evolución de la microbiota del infante es la primera alimentación, ya sea por lactancia materna o fórmula y más adelante el cambio por alimentos sólidos¹⁻⁴.

En la actualidad, la importancia de la lactancia materna es indiscutible. Esta se ha relacionado con la disminución en el índice de mortalidad neonatal, disminución de las infecciones, principalmente gastrointestinales y de vías aéreas, así como aumento en la inteligencia y disminución del riesgo de diabetes y obesidad⁵, por lo que su relación con

cambios epigenéticos, pudieran deberse a la interacción del huésped con la microbiota.

Aunque actualmente gran parte de las vías de interacción entre la microbiota de la madre y el microbioma de la leche materna se desconocen, esta última cuenta con grupos de *Estafilococos*, *Streptococos*, *Acinecobacter*, *Enterobacter*, *Lactobacilos* y *Bifidobacterium* spp. por lo que su relación es importante, existiendo entonces un eje de relación entre la vía oral del infante y un eje enteromamario^{5,6}.

Aunque aún no se encuentra muy bien establecido, se cree que el eje enteromamario se deriva a través las células dendríticas entéricas que presentan antígenos y bacterias del lumen intestinal a la circulación, provocando que las células T regulatorias y células B, se modifiquen hacia la producción de inmunoglobulina A. Estas interactúan con el endotelio mamario durante el embarazo, a través de integrinas ($\beta 7$) y moléculas de adhesión vascular (adesina mucosa vascular MAdCAM-1), lo que conlleva que exista material bacteriano del intestino materno en la leche materna, además de las citosinas de la madre, que permiten el crecimiento de un grupo específico de bacterias en el neonato⁵.

A su vez, la leche materna se encuentra cargada con Oligosacáridos (HMOs), algunos no digeribles, que actúan como probióticos, pues inducen el crecimiento de bacterias específicas como *Bifidobacterium*, *Lactobacilos*, *Proteobacteria* y *Parabacteroides*, principalmente miembros del grupo Actinobacteria, que enriquecen el intestino del recién nacido con fosfotrasnferasas y beta- glucósidos, encargadas de metabolizar y transportar lactosa y otros carbohidratos^{2,3,5} lo que permite que el microbioma neonatal sea parcialmente estable entre diferentes individuos.

Existen cambios importantes al modificar el tipo de alimentación del neonato, por ejemplo con el uso de Formula en lugar de leche materna o el uso temprano de antibióticos. En estos casos se observa un mayor número en bacterias como *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* y *Escherichia Coli* y disminución de *Lactobacilos* y *Bifidobacterium*, además de una pérdida en la diversidad entre grupos³.

Con el pasar del tiempo la microbiota continua con modificaciones, estas se van especificando según las necesidades, no solo de las bacterias, sino también del infante. Antes de la dieta sólida, las colonias y metagenoma, antes influenciado por la madre, aumenta su composición en bacterias con genes que se encargan del metabolismo de polisacáridos de las plantas antes del año. Posteriormente, al ser iniciada la dieta sólida y el pasar de los primeros años, los grupos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* inician a tener relevancia, pareciéndose cada vez más al microbiota del adulto, aunque aún con claras diferencias en otros niveles. En los niños, la abundancia de diferentes géneros como *Faecalibacterium*, *Dialister*, *Roseburia*, *Ruminococos* y *Bifidobacterium*, son más abundantes que en los adultos. Los cambios durante los primeros años son rápidos, pero llega a estabilizarse entre los 2-5 años, pareciéndose cada vez más a la del adulto. Esto se cree que se debe a la importancia funcional del microbioma para el desarrollo del niño, ya que aumenta la expresión de genes para la degradación de carbohidratos y xenobioticos y síntesis de vitaminas, folatos y el metabolismo de amino ácidos.

La función de la microbiota en el desarrollo del niño, no se limita a la adquisición de nutrientes, sino que se involucra también en el desarrollo del sistema inmune. Como se mencionó antes, la leche materna, presenta antígenos y

metabolitos de bacterias que promueven la generación de células T reguladoras y células B productoras de Ig-A. A su vez, el sistema linfático intestinal en los niños, se modifica a través de receptores tipo Toll, que genera el aumento en la producción de células Th 1 y 17, que apoyan en la defensa contra patógenos externos. La funcionalidad entonces adquiere gran importancia, pues aunque las comunidades bacterianas en niños se comparten en un alrededor de 35-46%, la funcionalidad se comparte en hasta un 90%⁷⁻⁹.

Aunque en los primeros años, el microbioma del Individuo se asemeja cada vez más al adulto, aún hay diferencias en el niño mayor y el adolescente. En estos casos *Actinobacterias* y *Proteobacterias*, como *Bifidobacterium*, disminuyen gradualmente en cantidad, aunque manteniéndose como un género importante, para establecerse más géneros de *Firmicutes*, principalmente *Ruminococos*, de la clase de *Clostridia*. A su vez, los adolescentes aún continúan con menor cantidad de Bacteroidetes, con presencia menor de *Prevotella*, en comparación con la microbiota del adulto. Esto podría deberse a que *Ruminococos* es asociado al metabolismo de carbohidratos¹⁰.

MICROBIOTA DEL ADULTO

La búsqueda de definir un ambiente bacteriano en los pacientes sanos se ha intentado con el interés de lograr definir la patogénesis de diferentes enfermedades y a su vez brindar mejores medidas terapéuticas. Aunque variable, en el adulto algunos estudios encuentran que aproximadamente 7 géneros se encuentran en hasta un 80% de las pruebas realizadas y aproximadamente 2.8 en un 50%¹¹. En general se

observa una relación de Firmicutes en un 50-70%, Bacteroidetes 10-30%, Proteobacteria 10% y Actinobacteria un 10%, compuestos principalmente por *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Eubacterium*, *Alistipes*, *Dialister*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Escherichia*, *Coprococcus*, *Veillonella*, *Oscilibacter*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Acidaminococcus*, *Erysipelotrichaceae*, *Burkholderiales*, *Turicibacter* y *Lactobacilos* ¹⁰⁻¹².

Recientemente se busca encontrar mayor especificidad entre las especies de cada grupo bacterias la cuales pueden ser muy diversas entre los individuos, pudiéndose encontrar hasta 160 especies diferentes en cada individuo en diferente abundancia ^{12,13}. Estas mismas son muy dinámicas, pues cambian en su composición a nivel de especies, principalmente entre el grupo de *Bacteroides*, mientras que *Firmicutes* es más estable¹⁴.

Estas bacterias contribuyen a la adquisición de energía y de los alimentos, así como otras funciones para mantener la homeostasis del ambiente. Entre estas se encuentra la biodegradación de azúcares y glicanos de la dieta como pectina y sorbitol de vegetales convirtiéndolos en ácidos grasos de cadena corta, siendo absorbida fácilmente por el cuerpo del huésped. Otra función es que estas contribuyen a la adquisición de vitaminas y otros amino ácidos como acetato, butirato, propionato ¹³. Además, en el intestino se encuentran al menos 10 vías de síntesis que realizan los microorganismos de forma casi específica en comparación con otros nichos, estas son la biosíntesis de tiazol, de 8-amino-7-oxononanoato, de L-glutamato y L-glutamina y degradación de L-ramnosa, de beta-D- glucuronida y D- glucuronato, de D-

galacturonato, de L-histidina, de manano, de hexuronida y hexuronato y de 4-deoxi-L-treo-hex-enopiraruronato¹⁴.

DIETA Y MICROBIOTA

El ecosistema microbiano en el intestino es el sistema que cuenta con el mayor número de organismos en comparación con otras áreas del cuerpo humano. El contenido genético únicamente de estos microorganismos, supera el contenido genético del humano hasta 100 veces. No es difícil pensar entonces en la influencia que tienen dichas bacterias en el organismo humano, ya que interactúan directa e indirectamente con las células del huésped por diferentes vías. La microbiota está involucrada en la homeostasis de adquisición de nutrientes, energía, inmunidad y metabolismos del huésped. La disrupción de dichos nichos "sanos", considerado como **Disbiosis**, cobra importancia, pues de esto depende la funcionalidad del intestino y algunas enfermedades inflamatorias, cáncer, cardiometabólicas, incluso neuropsiquiátricas en el individuo.

Se han mencionado antes grandes factores que pueden influenciar la formación de diferentes colonias. Factores que se encuentran incluso antes del nacimiento como el microbioma vaginal, la microbiota y disbiosis materna, aunque aún debatido, el microbioma intrauterino; la forma de nacimiento, lactancia materna o el uso de fórmula, el uso antibióticos, la localidad donde vive el individuo, incluso el tener hermanos o mascotas. En este punto, la dieta es relevante puesto que esta influencia el crecimiento de bacterias específicas en el intestino y como se ha comentado, el

alimento, la microbiota y el individuo están siempre relacionados^{2,4,7,9}.

Desde el nacimiento, la microbiota crece según se tiene un ambiente propicio para el crecimiento de un grupo de bacterias específicas. El medio es brindado tanto por las circunstancias del ambiente intestinal, así como la dieta, que promueve el crecimiento de bacterias según la funcionalidad. Al nacimiento, por ejemplo, requiriéndose bacterias anaerobias estrictas y que se encarguen del metabolismo de lactosa, puesto que la alimentación es principalmente a base de leche materna, siendo así que el filo de Actinobacteria, en este caso el grupo *Bifidobacterium*, adquiere relevancia. Sin embargo, con la dieta sólida, grupos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* aumentan en cantidad gradualmente, debido a la necesidad de síntesis y metabolismo de algunas vitaminas, como vitamina B12, vitamina K, síntesis de folatos y carbohidratos¹⁵.

La microbiota y el ambiente intestinal son entonces un sistema armónico e directamente relacionado el uno con el otro. Los organismos de cada nicho y los factores externos promueven un ambiente para el crecimiento de las diferentes especies. Uno de los más importantes son los alimentos que sirven como factores de crecimiento para las bacterias, pero ¿Cómo modifican los alimentos a las especies?

MACRONUTRIENTES

GRASAS

El consumo de grasas (ácidos grasos polisaturadas y monoinsaturadas) y proteína animal generalmente se asocia a

la presencia de *Bacteroides*, *Bilofila*, *Alistipes* y *Roseburia*, a su vez, influye en la relación de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, aumentando la cantidad de *Clostridium*, relacionadas a intolerancia a glucosa y aumento de peso, mientras que el último grupo disminuye, así como el grupo de *Blautia*, *Prevotella* y *Proteobacterias*, relacionadas con mayor presencia de Lípidos de baja densidad y producción de butirato. Estos cambios se reflejan en disbiosis, con la disminución de la diversidad de microorganismos, un aumento de moléculas inflamatorias, riesgo de resistencia a insulina, sobrepeso, obesidad e índice de masa corporal, mientras que disminuye la presencia de ácidos grasos de cadena corta^{16,17}.

CARBOHIDRATOS/ FIBRA

La fibra principalmente se encuentra en los productos que provienen de plantas como verduras, frutas, cereales y leguminosas. Se encuentran como carbohidratos solubles, polisacáridos no almidonados y oligosacáridos no digeribles, todos son metabolizados a ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato) para su utilización por el organismo humano.

El consumo de fibra tiene impacto principalmente en la diversidad de los organismos que colonizan el intestino. Principalmente se observa una mayor cantidad de *Bacteroidetes*, como *Prevotella* y *Xylanibacter*, *Actinobacteria* como *Bifidobacterium*, y una aunque en general se observa la disminución de la cantidad *Firmicutes*, aumentan los considerados benéficos como *Roseburia* y *Eubacterium rectale*. Mientras tanto, una disminución en el consumo de fibra promueve el crecimiento de bacterias con influencia pro-

inflamatoria, como *Bacteroides* , *Enterobacteriaceae* como *Shigella* y *Escherichia* o *Proteobacteria* como *Bifidobacteria*^{18,19}.

PROTEINAS

Las proteínas se encuentran tanto en dietas a base de carne animal como de vegetales, sin embargo, existe diferencia en el metabolismo en el intestino de ambas. El metabolismo intestinal de proteínas de base animal, son degradadas casi por completo durante el paso intestinal, no así con proteínas de base vegetal. La degradación de proteínas en péptidos y amino ácidos, llevan a metabolitos como ácidos grasos de cadena ramificada, amonio o derivados fenólicos, entre otros, mismos que afectan el funcionamiento de la barrera intestinal de diferentes maneras así como las características de la microbiota. Por ejemplo un consumo alto de caseína contribuye a inflamación entérica.

En cuanto a la proteína de base de animal, se observa una disminución en la diversidad y un mayor incremento de bacterias relacionadas a inflamación como *Enterococos*, *Streptococos*, *Turicibater* y *Escherichia*, que coincide con el mayor índice de colitis, mientras que se observa una disminución de bacterias como *Roseburia*, *Blautia* y *Criptococos*²⁰. A la vez, el consumo de proteína se asocia a abundancia de *Bacteroidetes* y disminución de *Firmicutes*²¹. De estos grupos, se asocian *Clostridiales*, *Christensenellaceae*, *Ruminococcaceae*, and *Oscillospira* *Odoribacter* y *Butyricimonas* por su relación con el metabolismo de aminoácidos²². Por el contrario, en la proteína de base vegetal incrementa la presencia de *Bifidobacteriaceae* y *Lactobacilos*, mientras que

en ambas dietas puede elevarse la presencia de *Escherichia coli*²⁰.

MICRONUTRIENTES

Los polifenoles (como flavonoides, ácido fenólico y estilbenos) son moléculas que se encuentran en las frutas, verduras, cereales, café, té, cocoa y vino. Estas moléculas generalmente han sido estudiadas debido al potencial antioxidante y anticarcinógeno, antiagregante, antiinflamatorio. En la microbiota favorecen el cambio en la relación *Firmicutes* y *Bacteroidetes*²³, incrementando las especies consideradas benéficas en ambos grupos como *Lactobacilos*, *Akkermansia*, *Eubacterium*, *Lactococos*, *Ruminococos*, *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacteria*^{24,25}.

Aunque se desconoce con precisión como se realizan estos cambios, se propone que los diferentes pueden interactuar con las diferentes especies. Una forma podría ser modificando el ambiente intestinal, promoviendo el aumento de mucina e Ig-A intestinal²³, así como afectan su crecimiento directamente, modificando la transcripción genética, modificando así el metabolismo o incluso la virulencia en las especies de forma independiente²⁶.

Las vitaminas también se correlacionan con el eje microbiota-intestino. Ya que algunas vitaminas no pueden ser metabolizadas por el individuo, pero son necesarias para este, generalmente como co-factores enzimáticos y tienen relación con el metabolismo del huésped y median mecanismos inmunológicos que actúan sobre la permeabilidad intestinal, de esta forma se involucran en el crecimiento de especies o grupos de bacterias^{24,27,28}.

La vitamina A se relaciona con la disminución la relación entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, aunque parece inhibir directamente el crecimiento de *Bacteroides vulgatus*, mientras que aumenta el crecimiento de *Bacteroides dorei* ²⁹. En pacientes con adecuada ingesta de vitamina A se observa el crecimiento de géneros como *Blautia*, *Pseudomonas*, *Parabacteroides* y algunos asociados al metabolismo de Butirato como *Clostridium* y *Roseburia* ²⁷. Por otro lado, en la deficiencia de vitamina D pueden observarse aumento del grupo *Protobacteria* y familia de *Helicobacter* y disminución del filo *Firmicutes* como *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* y *Streptococcaceae* ³⁰. Ambas vitaminas tienen un efecto modulador en las células T reguladores, así como en la regulación de ZO-1, Ocludina y Claudina, proteínas de unión de la mucosa intestinal, por lo que indirectamente modulan la defensa del huésped contra patógenos ²⁸.

La vitamina E, es un conocido antioxidante, que previene ante la inflamación y estrés oxidativo intestinal. Usualmente asociado a vitamina B y D. Aunque existe poca evidencia sobre su efecto modulador de la microbiota, se asocia al crecimiento de *Bacteroidetes*, con disminución de *Firmicutes* y *Proteobacteria* ³¹.

La vitamina C a diferencia de las anteriores, se asocia con la disminución del filo *Bacteroidetes*, mientras que aumenta los grupos de *Firmicutes*, principalmente *Clostridium*. Ya que los *Firmicutes*, son alterados fácilmente por el estrés oxidativo, por lo que la actividad antioxidante del ácido ascórbico podría explicar estos cambios en la microbiota. Otra forma en que influye sobre el microbioma es la capacidad de abrir los canales transmembrana reguladores de fibrosis quística, asociados a la producción de moco intestinal³². En un estudio donde se investiga un derivado de la vitamina C

(AA-2βg), se observa el aumento de diversidad de bacterias, aumenta la cantidad de *Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococos*, *Sutterella* y *Lachnospiracea* y disminuye la cantidad de *Protobacteria* y *Helicobacteria*, asociados a inflamación intestinal³³.

La cobalamina (B12), es una vitamina usada principalmente como co-factor. Es poco absorbida por el humano, por lo que la mayoría de esta vitamina se encuentra a disposición del ambiente intestinal, influyendo así sobre la composición de la microbiota. El consumo de dicha vitamina se asocia mayor diversidad y aumento de *Bacteroidetes* y grupos como *Prevotella*, *Costridium*, *Enterococos*, *Lactobacilos* y *Lachnospiracea*, mientras que el filo de *Proteobacteria* se ve reducido³⁴. Sin embargo, a su vez, la vitamina B puede asociarse al aumento de virulencia de bacterias patógenas^{24,34}.

Los diferentes minerales realizan múltiples funciones en el cuerpo. El hierro forma parte de diferentes proteínas como hemoglobina, apoyando al transporte de oxígeno y de otras enzimas como catalasas. El hierro se asocia al crecimiento de *Bacteroides* y *Rosbeuria*, así como disminución de *Lactobacilos* y *Enterococos*. Sin embargo, adquiere importancia, pues la abundancia de hierro también se relaciona con aumento en la virulencia de gram negativos patógenos como *Salmonela*, *Shigella* y *Escherichia coli* y disminución de *Bifidobacteria* y *Clostridium*³⁵.

El calcio encontrado en músculos y huesos ayuda a la conducción bioeléctrica, la coagulación y secreción hormonas. En ratones se ha observado que calcio se relaciona con el crecimiento de *Bacteroidetes*, con aumento de la relación de *Bacteroides* y *Prevotella*, crecimiento de *Bifidobacterium* y disminución de *Firmicutes*, especialmente *Clostridium*³⁶.

El magnesio es importante para la conducción neuronal y procesos ribosomales. En ratones, la suplementación con magnesio ha aumentado la abundancia de *Proteobacteria* y *TM7*, además del aumento de la diversidad en general de las especies de grupos taxonómicos productores de ácidos grasos de cadena corta³⁷.

Fosforo es un elemento de los ácidos nucleicos y huesos, es importante para la transferencia de energía mediante ATP. En animales, se observa un aumento de la diversidad y productores de propionato y butirato, principalmente entre géneros de *Faecalibacterium* y *Lactobacilos*³⁸ De forma similar, en animales, el Zinc aumenta la cantidad de bacterias relacionadas con la producción de ácidos grasos de cadena corta, *Lactobacilos*, *Dorea*, *Rumiococos*, *Bacteroides* y *Lachnospiraceae*³⁹

El cobre es requerido para la estructura de algunas enzimas y apoya en la conducción neuronal. Siendo estos algunos ejemplos de su importancia.

DIETA EN MÉXICO

En México, en la mayor parte de la población, se mantiene con gran adherencia a consumo alto de frutas, vegetales, leguminosas y cereales, similar a la dieta mediterránea. Tradicionalmente se consumen alimentos a base de maíz, ajo, cebolla, frijoles, arroz, chile, nopales, harina y frutas, que permite un alto consumo de fibra y proteína vegetal, así como abundantes grasas saturadas. Esto contrasta con la dieta occidental, alta en azúcares, alimentos procesados y proteína animal. Aunque en los últimos

años, esto ha ido cambiando con la "occidentalización" de la alimentación en México ⁴⁰.

A través de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en 2018 se obtienen una descripción general de los alimentos consumidos en México donde se muestra la alimentación en mayores de 20 años. El porcentaje de la población que consume lácteos es un 47%, frutas un 49%, leguminosas 54%, Carne 64%, Huevo 29.9%, Bebidas endulzadas 85%, Dulces y postres 35.4%, Cereales dulces 33.9%, Bebidas lácteas endulzadas 16.8%, Comida rápida y antojitos mexicanos 20.3% y Carnes procesadas 7.4% ⁴¹.

EL CEREBRO Y LA MICROBIOTA INTESTINAL.

Se ha establecido la relación del microbioma en diferentes enfermedades. Esta influye, a través de diferentes mediadores, en procesos inflamatorios y metabólicos de los pacientes, condicionando reacciones que pueden manifestarse en enfermedades metabólicas, gastrointestinales, cardiovasculares e inmunológicas, mismas que tienen gran relación con enfermedades psiquiátricas. Es así como la importancia de la influencia del microbioma sobre el cerebro ha aumentado en la última década.

EL EJE DIETA- INTESTINO- CEREBRO.

El microbioma influye a través de diferentes mecanismos en el sistema nerviosos central, afectando su función e incluso su desarrollo estructural. En ratones, se describe que el uso de diferentes cepas como probióticos, modificaron la función en la actividad cerebral del cíngulo, el precuneo,

el lóbulo parietal inferior, el tálamo y circunvolución parahipocampal, visto por resonancia magnética funcional, afectando entonces el procesamiento cognitivo emocional y la toma de decisiones. En el mismo estudio relaciona en gran parte al grupo de *Bacteroidetes* a dichos cambios^{42,43}.

Otros estudio relaciona diferentes dietas, como alta en proteína, grasa y fibra con especies de bacterias y cambios estructurales en cuerpo calloso, cerebro anterior y cápsulas internas observadas en imágenes por tensión de difusión, posiblemente en relación a desmielinización, pérdida, adelgazamiento o problemas de divergencia axonal⁴⁴. Estos cambios, se ven relacionados a bacterias específicas, como por ejemplo *Roseburia* que se relaciona con cambios directamente sobre hipotálamo y la neocorteza, *Barnesiellaceae* con cambios directos sobre el tálamo, *Lactobacilos* con cambios de cerebro anterior y *Ruminococcus bromii* y *Odoribacter* con cambios sobre la corteza orbito-frontal.

La influencia de la microbiota se realiza a través del sistema nervioso entérico, principalmente el nervio vago, siendo la principal vía de intercambio bidireccional entre la microbiota y el cerebro. Las bacterias activan las vías aferentes del nervio vago a través de mecanismos únicos, siendo así que modifican la química cerebral y, de esta forma, el comportamiento⁴⁵. Los mecanismos en que esto sucede son múltiples, sin embargo, diferentes estudios buscan dilucidar los mismos.

Entre estos mecanismos, se ha evaluado el eje hipotálamo- hipófisis - adrenal y la relación con citosinas pro-inflamatorias, debido a su relación con el estrés. En ratones, existen cambios relacionados con la microbiota y la liberación citosinas como IL-2, IL-4 e INF γ producidas por

Linfocitos T y TNF α e IL-6 producidas por macrófagos y en la expresión de factores de transcripción para receptor 1 de hormona liberadora de corticotropina (chr-r1 y chr-r2) en el hipocampo y liberación de cortisol, hormona que se encuentra implicado en síntomas de estrés, depresión y ansiedad⁴⁶.

También existe evidencia que reporta la participación del microbiota en la señalización bioquímica del intestino hacia el cerebro a través de la producción y expresión de neurotransmisores como serotonina, dopamina, GABA y acetilcolina entre otros⁴⁷. En ratones libres de gérmenes, se ha encontrado una reducción importante en los niveles de TPH1, enzima requerida para la biosíntesis de serotonina, con aumento de triptófano y del transportador SLC6A4 de enterocitos⁴⁸.

GABA tiene un rol importante como mediador de múltiples funciones fisiológicas, incluyendo secreción hormonal y activación neural, como principal neurotransmisor inhibitorio. Existe evidencia de la producción en diferente grado de este neurotransmisor por parte de algunas especies, de *Lactobacilos* y *Bifidobacterium*⁴⁹, utilizando glutamato y glutamato monosódico de la dieta y la producción de glutamato descarboxilasa y glutamina, mismas que pueden ser sintetizadas por la microbiota como se relacionado en diferentes estudios a cepas de *Lactobacilos*, *Croynebacterium*, *Brevicacterium* y *Arthrobacter*⁵⁰.

Por otro lado, el género de *Bifidobacterium* y *Lactobacilos*, se relacionan al aumento de CDT, enzima necesaria para la síntesis de fenilalanina, precursor de Dopamina⁵¹. También existe relación entre la expresión de Receptores dopaminérgicos D1 y D2, relacionados con *Lachnospiraceae*, *Syntrophococos*, *shuttleworthia*, *Allobaculum*, *Lactobacilos*, *Clostridiales* y *Rumiococcaceae*⁵².

Autor	Muestra	Método	Aumentado	Disminuido
Shen et al. China	64 sujetos con esquizofrenia y 53 controles	16 S RNA	Filo: Proteobacteria, Fusobacteria Generos: Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Lactobacillus, Desulfovibrio, Megasphaera, Succinivibrio, Collinsella, Clostridium, Klebsiella, Methanobrevibacter	Filo: Firmicutes Generos: Blautia, Coprococcus, Roseburia
Zheng et al. China	63 sujetos con esquizofrenia y 69 controles	16 S RNA	Familia: Streptococaceae, prevotellaceae, Bacteroidaceae, Coriobacteriaceae.	Familia: Lachnospiraceae, Ruminococaceae, Enterobacteriaceae, Veillonellaceae
Nguyen et al. San Diego	25 sujetos con esquizofrenia o esquizoafectivo y 25 controles	16 S RNA	Orden: Clostidiales. Generos: Bacteroides, Anaerococcus, Megasphaera, Coprococcus, Blautia,.	Filo: Proteobacteria, Cyanobacteria Familia: Ruminococaceae, Verrucomicrobia Géneros: Haemophilus, Sutterella, Clostridium, Ruminococcus
Schwarz et al. Finlandia	25 sujetos con primer episodio psicótico y 16 controles.	16 S RNA	Familias: Lactobacillaceae, Halothiobacillaceae, Brucellaceae, Micrococcineae Generos: Lactobacillus, Bifidobacteria, Tropheryma, Halothiobacillus, Saccharophagus, Ochrobactrum, Deferribacter, Halorubrum.	Familia: Veillonellaceae Generos: Anabaena, Nistrospira y Gallionella

Tabla 1. Se muestra en la tabla los diferentes estudios realizados en microbioma y esquizofrenia y sus resultados.

ESQUIZOFRENIA Y MICROBIOTA

Los procesos mencionados están implicados en diferentes enfermedades mentales. Hay evidencia de la influencia de la microbiota en depresión, ansiedad, déficit de atención, trastorno bipolar y autismo. De esta forma la esquizofrenia no está exenta, pues las teorías etiológicas de dicha enfermedad implican procesos proinflamatorios y diferencias entre vías de neurotransmisión, todas relacionadas con la influencia del microbioma como se ha establecido⁵³.

En esquizofrenia, en la microbiota, se ha observado un aumento de los grupos de Familias como *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* y *Coriobacteriaceae*, además de una relación importante con *Bifidobacteria* y *Lactobacilos* y una disminución en la diversidad de especies, mientras que hay una disminución en cantidad de *Veilonellaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococos*, *Lachnospiraceae* (*Roseburia*, *blautia*), *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* y *Coriobacteriaceae*. Los cambios en la población de bacterias están implicadas tanto etiológicamente, como en la severidad de los síntomas, lo cual es consistente con los estudios humanos⁵⁴⁻⁵⁶ y en ratones libres de gérmenes, en los que se realiza trasplante fecal de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, donde presentaron cambios conductuales similares a los de la enfermedad⁵⁴.

Estas bacterias, en particular, parecen estar relacionadas con el metabolismo de Glutamato-glutamina-GABA y algunos lípidos y amino ácidos. En ratones trasplantados con heces de pacientes con esquizofrenia se encuentra una disminución de Glutamato, mientras que hay un aumento de glutamina y GABA en hipocampo. Otros resultados se observan en disminución de glycerophospholíprios, componentes importantes en mielina y membranas neuronales⁵⁴.

Al mismo tiempo, se relaciona la microbiota intestinal con el metabolismo de moléculas proinflamatorias y derivados de neurotransmisores como ácido quinurénico, implicados en la reducción de la actividad del receptor NMDA⁵⁷.

MÉTODO

JUSTIFICACIÓN

Actualmente el hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez es el hospital psiquiátrico con mayor número de camas censables y uno de los hospitales de referencia psiquiátrica más importantes de México, ya que no solo recibe pacientes de la Ciudad de México, sino de una gran extensión del centro del país, por lo que permite evaluar fácilmente a pacientes con de Esquizofrenia en fase aguda y otorga una gran oportunidad de estudiar la alimentación en los mismos, con el fin de evaluar el microbioma en dichos pacientes.

En la última década a la gran influencia del microbioma sobre la conducta humana se ha vuelto de gran importancia e interés en la medicina, principalmente es psiquiatría, donde aún se carece de mucha información sobre la fisiopatología de los padecimientos. Por lo que encontrar datos que involucren un diagnóstico más certero o nos guíe al mismo, adquiere gran relevancia en la práctica médica actual, pues los mismos, cuentan con consecuencias importantes en la calidad de vida de los pacientes.

Así es entonces como este proyecto es relevante, ya que propone relacionar la dieta de los pacientes, para establecer un patrón de la misma, que pudiera darnos una idea general de como la dieta influye en la microbiota intestinal, puesto que los estudios recientes se encuentran en la búsqueda de

factores relevantes en el establecimiento dichas bacterias y más adelante poder encontrar un apoyo diagnóstico y posiblemente una forma de prevención de factores de riesgo para esta patología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El microbioma intestinal se ve influenciado debido, entre otros factores, a las modificaciones dietéticas específicas de cada persona. Actualmente el conocimiento de la relación entre el microbioma y el comportamiento, así como posible asociación como factor de riesgo modificable en los padecimientos psiquiátricos, nos hace pensar en la importancia de la descripción de la dieta de los pacientes con dichos padecimientos para establecer un posible patrón, que nos permita relacionar la influencia de la misma sobre la taxonomía bacteriana intestinal.

El estudio se realizó durante el periodo de abril 2019 a abril 2020, con pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia que se encuentren hospitalizados en el servicio de Hospitalización Continua o con atención ambulatoria del servicio de Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es son las características del microbioma y de la dieta en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?

OBJETIVO GENERAL

Obtener las características del tipo de dieta y el microbioma intestinal de pacientes con esquizofrenia y buscar definir si existe una correlación de dichas características.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Caracterizar el microbioma intestinal de los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia del hospital Fray Bernardino Álvarez.
- Obtener una descripción de las características de la dieta que consumen los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia del Hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
- Caracterizar la dieta en cuanto a tipo de alimentos consumidos por los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.
- Comparar los resultados taxonómicos de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con el tipo de dieta que consumen.
- Establecer una relación entre la dieta de los pacientes, las características del microbioma y las características demográficas de los mismos.
- Realizar una comparación entre subgrupos de pacientes.
- Realizar una comparación con bases de datos del INMEGEN de pacientes sanos acerca características de la dieta, características del genoma de los

pacientes y del microbioma de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

HIPÓTESIS

H1: Existe una relación entre las características de la dieta y las características del microbioma intestinal en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

H0: No existe una relación entre las características de la dieta y las características del microbioma intestinal en los pacientes con diagnósticos de esquizofrenia.

VARIABLES

- Dependientes: Característica del microbioma intestinal.
- Independientes: Características de la dieta en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.
- Dieta: Composición y frecuencia de comida que constituye la alimentación conformada por hábitos o comportamiento.
- Variedad de la alimentación: tipos de alimentos.
- Tipos de alimentos: Característica de la dieta dividida por los nutrientes que predominen. Lácteos, Carnes, Leguminosas. Hortalizas. Frutas. Cereales. Grasas.
- Microbioma: Genes de los microorganismos que habitan en el intestino humano. Se le conoce comúnmente a las bacterias intestinales.

MUESTRA

Tipo de muestra no probabilística, intencional.

Se tomó la información en base a pacientes que acepten participar en el protocolo "Análisis genómico y del microbioma intestinal como biomarcador auxiliar en el diagnóstico en pacientes con esquizofrenia." Que además se encuentren hospitalizados y con atención por el servicio de Consulta Externa en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, en el transcurso de abril 2019 a abril 2020.

SUJETOS:

24 Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentre ingresado en el servicio de hospitalización continúa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Nacionalidad Mexicana, con padres mexicanos.
- Entre 18 a 59 años de edad.
- Paciente con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al DSM-V.
- Paciente que se encuentre ingresado en el servicio de Hospitalización continúa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado para la participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que se rehúsen a participar en el estudio.
- Presencia de cualquier enfermedad Gastrointestinal como enfermedad inflamatoria del intestino o diarrea en los últimos 3 meses, previos a la toma de muestras.
- Presencia de uso específico de sustancias durante los últimos 6 meses previos a la toma de muestra como inhalantes, glucocorticoides, citosinas y agentes biológicos.
- Uso de antibióticos en las últimas dos semanas previas a la toma de la muestra.
- Presencia de gastroscopia y colonoscopia.
- Presencia de cualquier cirugía mayor con tracto gastrointestinal 5 años previos
- Pacientes que hayan viajado fuera del país en los últimos 3 meses previos a la toma de la muestra.
- Pacientes que cuenten con un régimen dietético como parte de un tratamiento médico.
- Pacientes cuyo diagnóstico sea refutado, durante la aplicación de pruebas o entrevista psiquiátrica.

ALCANCE DEL ESTUDIO

Estudio de tipo Trasversal. Cuantitativo. Correlacional. Descriptivo.

INSTRUMENTOS

PANSS (ESCALA PARA LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS) .

Escala que consiste en la evaluación de 5 áreas en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; Síntomas positivos, síntomas negativos, evaluación cognitiva, ansiedad, depresión y excitación. Se administra en aproximadamente 45 minutos. Cuenta con 30 reactivos, 7 para síntomas positivos, 7 para síntomas negativos y 16 para psicopatología general. Las puntuaciones son de 7-49 para los síntomas negativos y positivos y de 16- 112 en psicopatología general. Estas se transforman según una tabla de conversión.

En España cuenta con una alta consistencia interna (alfa de Cronbach = 0,86), validez convergente (escala negativa de la PANSS 0.84 y validez divergente 0.17. Además, la NSA-16 también muestra validez discriminante (curva ROC = 0,97; IC 95% = 0,94 a 1,00; 94,3% de sensibilidad y 83,3% de especificidad).

En México se validó en 2003, se caracteriza por una alta congruencia interna, con alphas de 0.86 a 0.90 para el afecto positivo, y de 0.84 a 0.87 para el afecto negativo. La correlación entre los afectos positivo y negativo es en rangos de -0.12 a -0.23. Los coeficientes confiabilidad test-retest de las puntuaciones de afecto negativo y positivo de 0.71 y 0.68 respectivamente.

CUESTIONARIO DE ABITOS ALIMENTICIOS.

Cuestionario utilizado en población mexicana mayor a 12 años de edad, autoaplicable, donde se establece la cantidad de diferentes alimentos y bebidas, obteniéndose subitems sobre la frecuencia y cantidad de dichos alimentos. A su vez, permite establecer (en algunos alimentos) otras

características como la marca de dichos alimentos. De esta forma, se busca encontrar los patrones de alimentación (Dieta) y otros hábitos.

PROCEDIMIENTO

El protocolo fue evaluado y aprobado por los comités de ética e investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y del el Instituto Nacional de medicina genómica (INMEGEN), según la declaración de Helsinki.

Todos los participantes aceptaron y firmaron el consentimiento informado. Una vez firmados los consentimientos por los pacientes. Se recopiló información del expediente clínico, incluida la información demográfica los pacientes, datos de historia clínica y datos sobre el padecimiento como evolución, uso de medicamentos, respuesta a los mismos, entre otras. A su vez se tomaron datos de la base de datos del protocolo de investigación "Análisis genómico y del microbioma intestinal como biomarcador auxiliar en el diagnóstico en pacientes con esquizofrenia."

Para la realización de las escalas y las entrevista inicial y seguimiento se utilizaron los consultorios médicos de hospitalización continua y se realizó previamente un curso de capacitación para las mismas.

Durante su estancia de hospitalización, se inició tratamiento adecuado por parte del equipo tratante. Durante el cuadro agudo (al inicio de la hospitalización) se realizó la escala PANSS, para obtener una evaluación psiquiátrica general, como presentación del cuadro y se evaluaron otros padecimientos co-morbidos. Otros datos generales se completaron por medio de las entrevistas con el paciente,

según su evolución durante la hospitalización. Una vez remitido el cuadro agudo se realizó el Cuestionario de Hábitos Alimenticios, para obtener características de la dieta en el último año. En los casos donde el paciente, debido al padecimiento, no fue capaz de responder el cuestionario durante su hospitalización, y cuando fue posible la información se recabó través del familiar responsable.

Las muestras biológicas se tomaron en el transcurso de la hospitalización. Se solicitó al personal de enfermería previamente capacitado, que toma una muestra de heces fecales, la cual se recopiló según se explica más adelante. También recabó una muestra de saliva o sangre, para realizar secuenciación de ADN del paciente por parte del personal médico o de laboratorio. El personal de laboratorio, tomó las muestras de sangre periférica, con las que se realizaron exámenes generales para establecer un estado basal del paciente. Posteriormente las muestras de heces y saliva o sangre se trasladaron al Instituto Nacional de Medicina Genómica para su procesamiento y análisis. Los análisis de exámenes generales se realizaron en el laboratorio del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, como es el protocolo de ingreso del paciente.

Por último se analizaron los resultados recabados, buscando relacionar los datos propuestos, especialmente taxonomía de la microbiota intestinal, con las características de la dieta de los pacientes, que se recabaron del cuestionario de hábitos alimenticios. Además se buscará los datos obtenidos con bases de datos que del INMEGEN de pacientes sanos.

Una vez finalizado el estudio, se otorgará un "entregable" con información y retroalimentación sobre microbioma y características generales de dieta que sería de

utilidad, puesto que se buscaría manipular este factor de riesgo modificable y posiblemente un apoyo en el tratamiento completo del paciente.

ESTUDIO DEL METAGENOMA

Para el estudio de los microorganismos encontrados en la microbiota intestinal, se diseñaron oligonucleótidos específicos para la subunidad ribosomal 16S de las bacterias de interés, ya que es un marcador específico para estudiar la filogenia bacteriana y su taxonomía, pues poseen regiones hipervariables (de V1 a V9) que son útiles para identificar diferentes especies.

El microbioma fue analizado a partir de las muestras fecales. Las muestras de heces recién tomadas, fueron almacenarán a -80°C hasta la extracción de ADN. Se utilizó como mínimo 200 mg de cada muestra fecal para la extracción de ADN, utilizando del QIAamp DNA stool mini kit. Las muestras se procesaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizaron primers específicos para amplificar las secuencias del gen 16S rRNA (V3-V4). Se amplificaron las secuencias por PCR. Se realizó por triplicado utilizando reacciones. Las ampliaciones se analizaron en electroforesis en gel de agarosa al 1,5% y las bandas del tamaño deseado se purificaron usando el kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN). Los productos fueron enviados a la Unidad de Alta Tecnología del INMGEN, utilizando la secuenciación IlluminaHiSeq 2500.

ESTUDIO DEL GENOMA

La cuantificación del DNA se realizó con un espectrofotómetro (nanodrop) a 260 nm y a 280 nm para determinar su pureza en dilución. En esta fase se realizó la genotipificación masiva mediante el microarreglo Infinium PsychArray de las muestras de genotipos. Se utilizó la plataforma de genotipado de Illumina®, BeadChips que evalúa variantes genéticas tipo SNP asociadas a una variedad de enfermedades psiquiátricas. Se utilizará el sistema iScan para procesar las muestras. Una vez escaneadas las laminillas o microarreglos, los datos se importaron al GenomeStudio® para su análisis (www.illumina.com/products/psycharray.ilmn).

Una vez que los datos estuvieron listos para el siguiente nivel de análisis, el primer paso fue reducir el volumen de datos a uno, no sólo se hace más manejable sino también más informativo. Es decir, se eliminaron loci que tienen un bajo rendimiento en términos de intensidad de señal y un número alto de variantes no estadísticamente relevantes a lo largo de todas las muestras.

Se realizaron diversos controles de calidad de los datos previos al análisis estadístico de asociación tales como el cálculo de la tasa de genotipificación por muestra (individuo) y por SNP, verificación de sexo basado en la tasa de heterocigocidad en el cromosoma X y análisis para la detección de relaciones familiares para eliminar relaciones de primer grado de parentesco usando métodos de Identidad por descendencia (IBD).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la declaración de Helsinki (Brasil, octubre 2013). Así mismo, se sometió a evaluación y autorización del comité de ética del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino y el Instituto Nacional de Medicina Genómica. La codificación de las muestras (material de voluntarios/pacientes) con el que se trabajó en esta propuesta, es "anonimizada", asignándoles un código a la muestra y un número en una base de datos y, guardando los datos personales y clínicos del paciente.

Esta investigación no representó un costo a los pacientes, dado que el gasto de los materiales requeridos para la evaluación, recopilación, almacenamiento, transporte y análisis de las muestras serán llevadas a cabo por el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Como beneficio para el paciente se presentará un entregable al paciente, como se especifica en el la sección 3.12 Procedimiento. Además la información recabada durante las entrevistas y evaluación, será anexada al expediente clínico, lo que apoyará al diagnóstico de los pacientes.

BIOSEGURIDAD.

En el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, presentó riesgo mínimo, dentro de las escalas existen preguntas que pudieran causar incomodidad, sin embargo el participante no está obligado a contestar si no lo desea.

En el INMEGEN el riesgo es mínimo. El riesgo es ocupacional con la sangre durante la extracción del extracto de metabolitos. El personal técnico encargado estaría en

riesgo en cuanto a la posibilidad de transmitir patógenos sanguíneos (virus de la hepatitis HBV, HCV, HDV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, etc. Por lo tanto, la identificación, separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos se realizará de acuerdo a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002:

El personal involucrado en el manejo de las muestras de sangre observará normas de bioseguridad de materiales potencialmente infecciosos incluyendo: Barreras físicas de protección (guantes de látex, bata, lentes de seguridad), procedimientos aprobados de eliminación de material potencialmente infeccioso, incluyendo el uso de contenedores rígidos para punzocortantes y bolsas rojas etiquetadas como "riesgo biológico."

La toma de muestras, transporte, identificación y manejo serán llevadas a cabo conforme lo establecido en las Normas Mexicanas de Salud siguientes:

- NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
- Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.

- Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-STPS-1999, Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se produzcan, usen, manejen, almacenen o transporten fuentes de radiaciones ionizantes.
- Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos sociodemográficos, los resultados obtenidos con la evaluación de las escalas, los resultados se mostrarán en forma de porcentajes para variables nominales y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

ANÁLISIS DE DATOS DEL MICROBIOMA

Las secuencias obtenidas se analizó con software especializado como Mothur y Galaxy; se compararán con bases de datos ya existentes, como Greengenes y SILVA para conocer el género y las especies encontradas en las muestras de los pares de hermanos (Bikel et al., 2015).

ANÁLISIS DEL GENÓMA

El estudio de asociación del genoma involucró variantes genéticas y co-variables no genéticas tales como: sexo, componente ancestral de las muestras y fenotipos en la clasificación de la enfermedad y para este modelo de estudio se efectuarán estadísticos de regresión logística corregidos usando la herramienta de análisis de asociación de genoma completo PLINK (Purcell, 2007) y para corregir el efecto de la estratificación poblacional en la asociación se efectuó el Análisis de Componentes Principales (PCA) implementado en la herramienta EIGENSOFT (Price, 2006; Patterson, 2006), el cual permite calcular de forma explícita las diferencias (en variantes genéticas) entre casos y controles a lo largo de ejes continuos de variación; la corrección resultante es específica a la variación de un marcador candidato en la frecuencia a través de poblaciones ancestrales, minimizando falsas asociaciones y maximizando el poder estadístico para detectar asociaciones verdaderas. Se incluirán métricas de ajuste por múltiples pruebas tales como Bonferroni, Sidak y FDR.

RESULTADOS

DEMOGRÁFICO Y SINTOMATOLOGÍA

Se recaban un total de 24 pacientes, de entre los cuales se encontraron 16 de sexo masculino y 8 de sexo femenino, siendo estos repartidos equitativamente entre los grupos de edad de 18 a 25, 26 a 35 y 45 a 60 años, con 8 pacientes

dentro de cada grupo. El grupo de 36 a 45 años cuenta con 3 pacientes (Figura 1 y 2). 11 (45.8%) de los pacientes se encuentran en peso normal, 9 (37.5%) en sobrepeso, 3 (12.5%) en obesidad grado 1 y 1 (4.2%) en obesidad grado 2. 8 pacientes (33.3%) completó bachillerato, 7 (29.2%) la secundaria y 2 (8.3%) la licenciatura. Todos los pacientes contaban con un tratamiento con antipsicótico, todos en combinación con algún otro tipo de medicamento psiquiátrico, 15 (62.5%) en conjunto con benzodiacepinas, 7 (29.1%) en conjunto a algún antidepresivo.

Frecuencia	Porcentaje
Masculino	16 66.7
Femenino	8 33.3
Total	24 100.0
Distribución por sexo.	

Figura 1. Distribución de la muestra por sexo

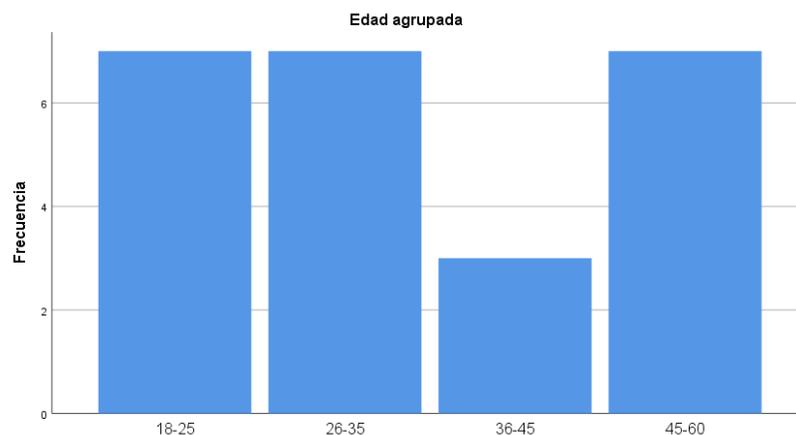


Figura 2. Distribución de la muestra por grupo de edad.

En los resultados de PANSS 14 pacientes (58.3%) presentamos percentil "muy bajo", 3 (12.5%) "bajo", y 5

(20.8%) un resultado dentro del grupo "alto" y 2 paciente (8.3%) "muy alto". Mientras que para sintomatología negativa 8 (33%.3) pacientes cuentan con percentil "bajo", 8 pacientes (33.3%) "muy bajo", 7 (29.2%) pacientes dentro del grupo de "alto" y un único paciente "muy alto". A la vez 41.7% de los pacientes se encuentran dentro de del rango "muy bajo", 12.5% "bajo", 20.8% "medio", 16.7% "alto" y 8.3% "muy alto" de sintomatología general (Figura 3).

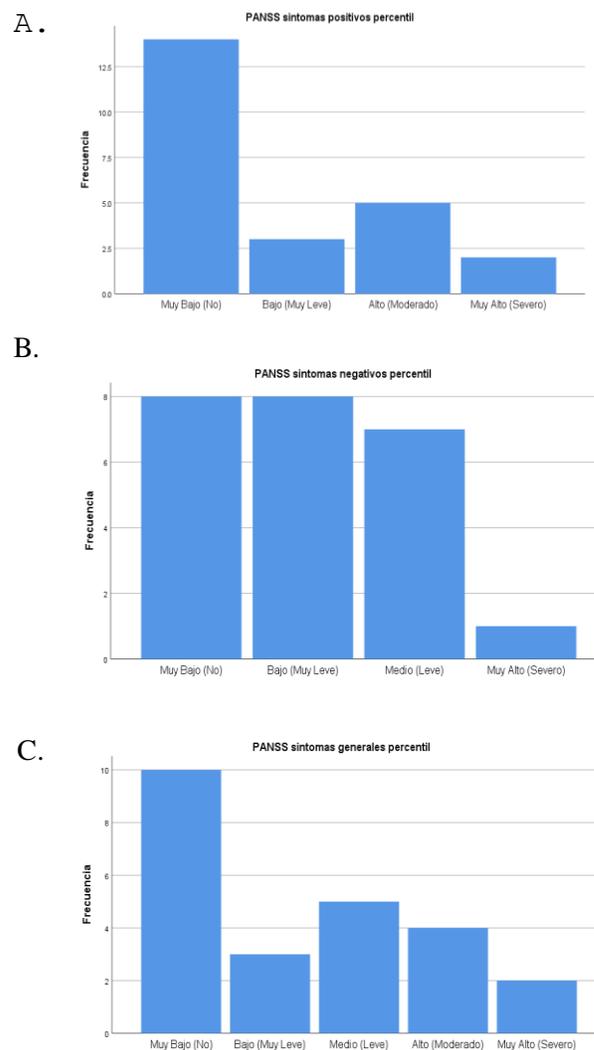


Figura 3. Distribución por grupos de percentiles dentro de sintomatología positiva (A), negativa (B) y sintomatología general (C) en PANSS.

En cuanto al percentil positivo tanto los pacientes masculinos y femeninos presentaron percentiles similares demostrando 3 y 4 pacientes respectivamente por encima del percentil "alto". Mientras que en el percentil de síntomas negativos, fueron en total 7 pacientes masculinos con resultado por encima de "medio", mientras que únicamente 1 paciente femenino se encuentra dentro del mismo rango.

Fueron los pacientes del rango de 18-25 años, quienes presentaron mayor percentil de síntomas positivos, siendo 4 pacientes en percentil "alto", mientras que en los grupos de 26-35 años se presentó un paciente en nivel "muy alto" y entre los 45-60 años un paciente en nivel "alto" y un paciente en nivel "muy alto".

En cuanto a percentil de síntomas negativos, el grupo de 18-25 años, cuenta con 3 pacientes en percentil "medio", el grupo entre 26-35 años en percentil "medio", El rango de 36-45 años cuenta con un paciente en nivel "muy alto" y el grupo de 45-60 años cuenta con 2 pacientes en percentil "medio".

RESULTADO DIETA

BEBIDAS

El consumo de jugos, se presentó en la minoría de los pacientes, consumiendo jugo de fruta 3 pacientes de forma semanal, mientras que jugos de verdura 4 pacientes lo consumen de forma regular. 14 pacientes y 16 pacientes no consumen jugos de fruta ni de verdura respectivamente (Figura 4).

¿Qué tan seguido bebió jugos 100% de fruta en el último año?

	Frecuencia	Porcentaje
No aplica	14	58.3
1 vez al mes o menos	2	8.3
2 - 3 veces al mes	5	20.8
1-2 veces por semana	1	4.2
3-4 veces por semana	1	4.2
2-3 veces al día	1	4.2
Total	24	100.0

¿Qué tan seguido bebió jugo de verduras o tomate en el año?

	Frecuencia	Porcentaje
No aplica	16	66.7
1 vez al mes o menos	3	12.5
2 - 3 veces al mes	1	4.2
1-2 veces por semana	1	4.2
3-4 veces por semana	1	4.2
2-3 veces al día	1	4.2
4-5 veces al día	1	4.2
Total	24	100.0

Figura 4. Tablas con distribución de pacientes según frecuencia de consumo de jugos de fruta (izquierda) y verdura (derecha) en los últimos 12 meses.

En el caso de otras bebidas como leche, esta es de abundante consumo en la población, siendo consumida por 19 pacientes de forma semanal y bebiendo, en su mayoría, leche entera (Figura 5).

Por su parte el café se bebé semanalmente por 41.66% (10 pacientes) al menos una vez por semana

¿Qué tan seguido bebió leche en el último año?

	Frecuencia	Porcentaje
No aplica	4	16.7
1 vez al mes o menos	4	16.7
2 - 3 veces al mes	1	4.2
1-2 veces por semana	2	8.3
3-4 veces por semana	6	25.0
5-6 veces por semana	2	8.3
1 vez al día	2	8.3
2-3 veces al día	3	12.5
Total	24	100.0

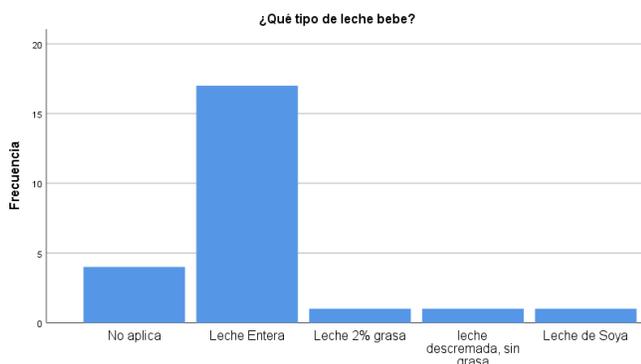


Figura 5. Distribución de pacientes que consumen leche como bebida (izquierda) y que tipo de leche consumen con mayor frecuencia (derecha).

Un gran porcentaje de pacientes beben bebidas azucaradas como refresco de forma constante. 14 (58.8%) de los pacientes, beben semanalmente, 9 (37.5%) de estos beben 1 o

más veces al día. En su mayoría los resultados demostraron que son bebidas con base de cafeína, siendo el 91.6% (Figura 6). Solo 3 (12.6%) pacientes reportaron consumo de cerveza 1 o más veces por semana.

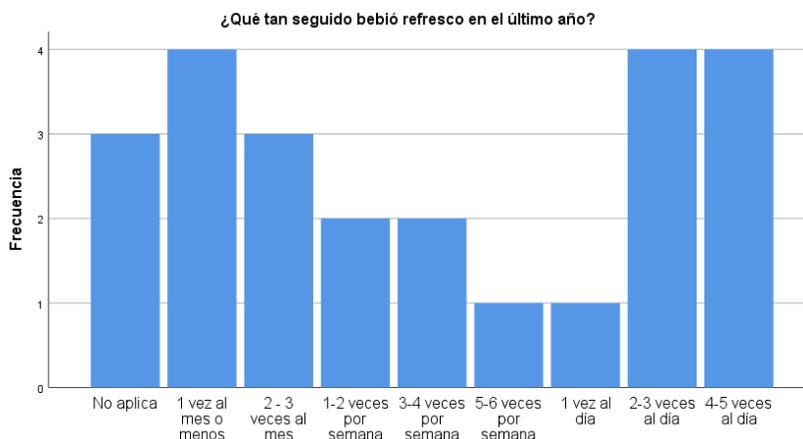


Figura 6. Frecuencia de consumo de refrescos en los últimos 12 meses.

CEREALES Y PAN

El consumo de cereales en la población, establece que un tercio de la población cuenta con consumo semanal de cereal cocido, siendo en su mayoría avena. De la misma forma un tercio de los pacientes consume semanalmente cereales fríos se (tipo zucartitas, cornfakes, etc.).

El consumo de tortillas de maíz es importante, pues un 87.5% de los pacientes consumen semanalmente tortilla, de los mismos 66.66% (16 pacientes) consumen de forma diaria, Siendo un 91.3% (20 pacientes) consumidores de tortilla de maíz, (Figura 7).

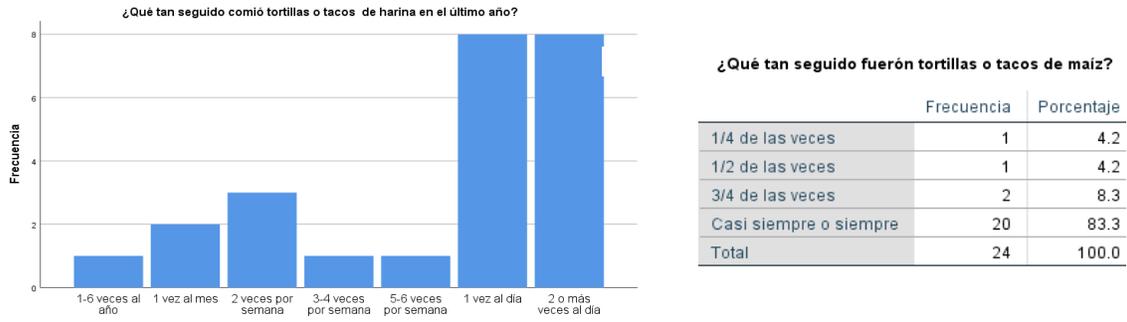


Figura 7. Frecuencia de consumo de tortilla (izquierda) y frecuencia de consumo de tortilla de maíz (derecha).

En caso de Panes (Figura 8), únicamente 33.33% (8 pacientes) consumen pan dulce de forma regular, mientras que se consumen donas por un 37.5% (9 pacientes) semanalmente, con un consumo diario por 20.9% (5 pacientes). Al mismo tiempo 54.16% de los pacientes (13 pacientes) consumen semanalmente algún tipo de galletas. El pan o bolillo se consume por los pacientes semanalmente en un 50% (12 pacientes) como parte de sándwiches o tortas, componiéndose principalmente de pan blanco, mientras que el pan o bolillo, se consume semanalmente en el 66.66% (16 pacientes) sin ser parte de sándwiches, siendo un 29.16% (7 pacientes) que consumen pan o bolillo diariamente.

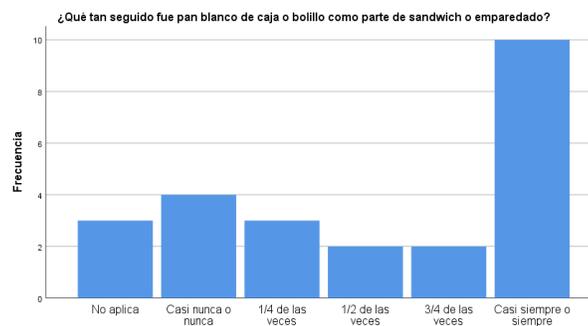


Figura 8. Frecuencia de consumo de pan de caja como emparedados

FRUTAS

En nuestra población se consumen semanalmente frutas que se encuentren principalmente durante todo el año o cuando las frutas están de temporada. El consumo predomina en naranjas, manzanas y plátanos de forma semanal con un 54.4%, 62.2% y 79.1% respectivamente (Figura 9). Frutas de que se consumen regularmente como durazno se consumen un 33.3% (8 pacientes), melón 29.1% (7 pacientes) y otras frutas semanalmente en 25% (6 pacientes).

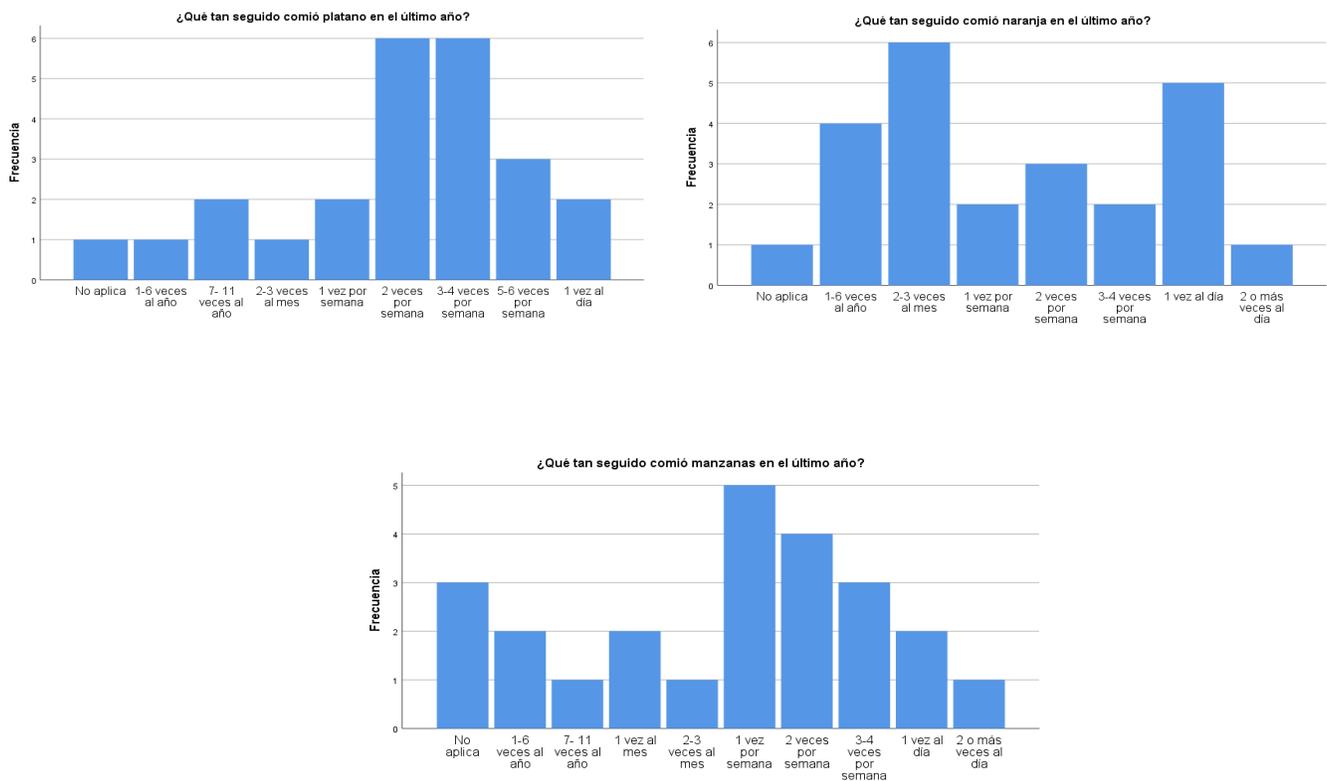


Figura 9. Distribución de frecuencia de consumo de frutas en los últimos 12 meses. Siendo común el consumo de Plátano (arriba izquierda), Naranja (arriba derecha) y manzana (abajo).

VERDURAS

El consumo de verduras semanal en la población de pacientes se encuentra principalmente se conforma por cebolla (79.2%), zanahoria (54.1%), elote/maíz (54.1%), pepino (50%), tomate (58.3%), calabacín/calabaza (54.2), pimiento morrón (54.16%) verduras de hoja cocida (45.83%), brócoli (45.83%) y lechuga (62.5%) semanalmente (Figura 10). Verduras como ejotes, chicharos y papa, se consumen de manera regular en un 25%, 37.5% y 25% respectivamente.

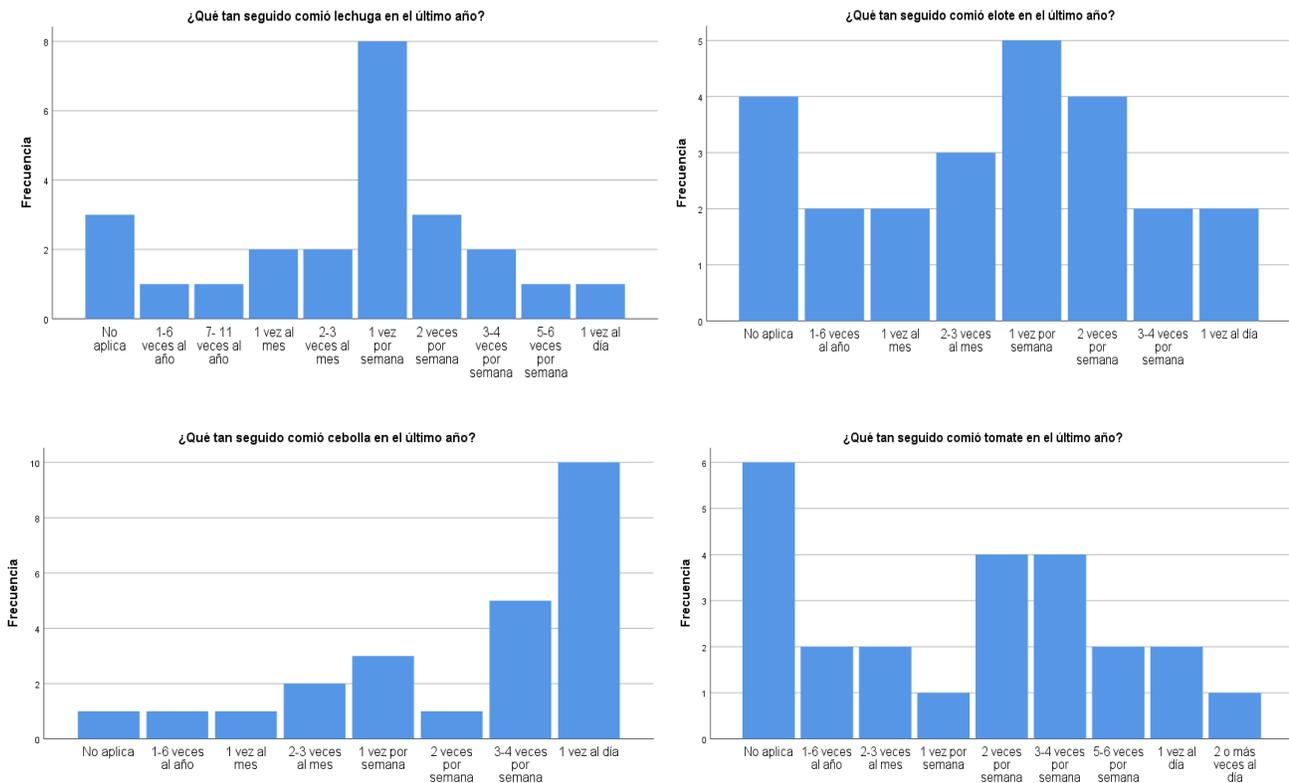


Figura 10. Frecuencia de consumo de verduras durante el último año. Lechuga (arriba izquierda), Elote/maíz (arriba derecha), Cebolla (abajo izquierda) y Tomate (abajo derecha).

CARNE Y PROTEINA ANIMAL

En los pacientes, el consumo semanal de carnes roja es menor, con un consumo de carne de Res del 33.3% (8 pacientes), pero con una frecuencia mensual del 29.1% y de cerdo con consumo semanal en el 50% de la población (12 pacientes). Por otro lado, carne blanca como pollo, presenta una frecuencia semanal en el 37.5% (9 pacientes), el pavo por su parte únicamente un paciente lo consume regularmente. Se consume atún enlatado semanal en un 20.8% (5 pacientes) de la población, mientras que otros pescados se consumen en un 8.3% (Figura 11).

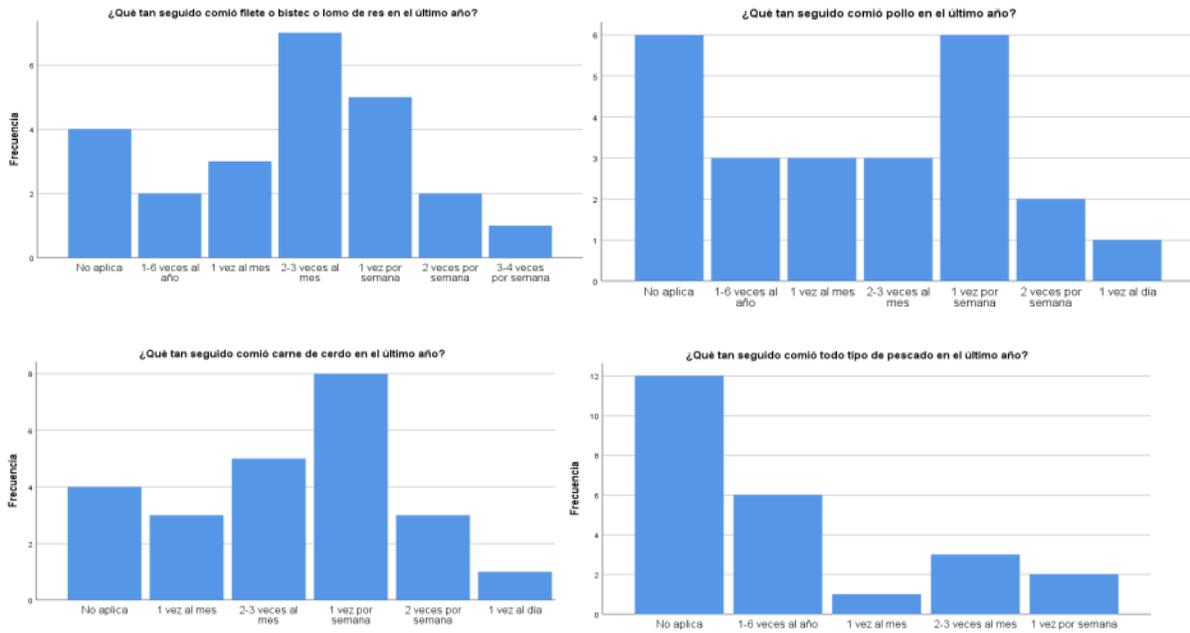


Figura 11. Frecuencia de consumo en el último año de carne de Res (arriba izquierda), Pollo (arriba derecha), Cerdo (abajo izquierda) y Pescado abajo (derecha).

Algunos embutidos como salchicha y carnes frías de pavo se consume de forma regular por 45.8% (11 pacientes) y 41.6% (10 pacientes) respectivamente.

Existe un menor consumo de alimentos como hamburguesas, hotdogs o pizza donde, en el caso del primero, un 79.2% (19 pacientes) lo consumen una vez al mes o menos. Mientras que los hotdogs, un 45% (11 pacientes) pueden consumirlo mensualmente, el resto lo consume menos de 6 veces en el año, así como las pizzas donde un 75% (18 pacientes) lo consumen menos de una vez al mes.

El huevo por su parte, es consumido por el 83.3% de los pacientes, siendo un producto importante de la dieta de los mismos (Figura 12).

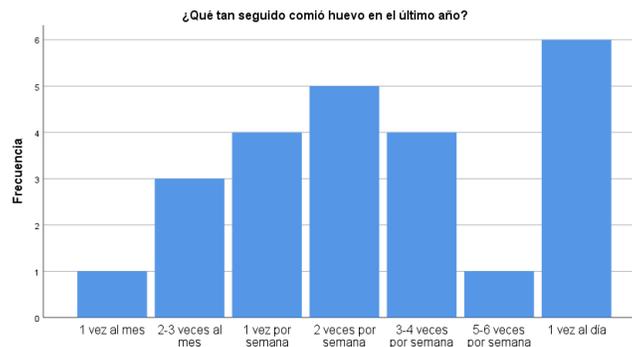


Figura 12. Frecuencia de consumo de Huevo en el último año.

PASTAS

El consumo de pastas (Figura 13) también es importante en el consumo de los pacientes, pues se consume semanalmente espagueti, usualmente cocinado con margarina, mantequilla o aceite, en un 54.2% (13 pacientes).

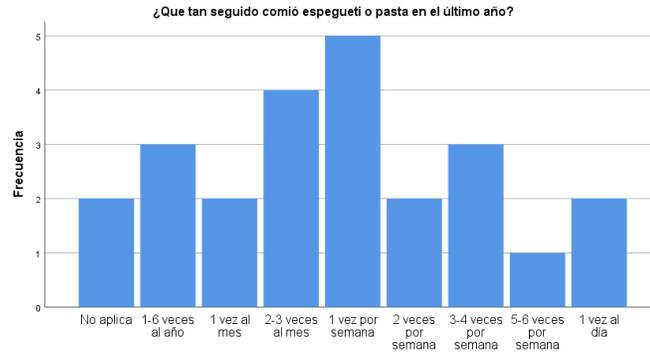


Figura 13. Consumo de espagueti o pasta en el último año.

OTROS ALIMENTOS

EL arroz y los frijoles (Figura 14), son alimentos que también son característicos en la dieta de los pacientes encuestados. Presentando un consumo semanal de arroz en el 83.3% (20 pacientes), 25% (6 pacientes) consumiendo diariamente. Los frijoles se consumen en un 79.1% de los pacientes, 29.16% (7 pacientes) consumiéndolos de forma cotidiana. El queso se consume semanalmente por el 75% de la muestra (18 pacientes) (Figura 15).

¿Qué tan seguido comió frijoles en el último año?

	Frecuencia	Porcentaje
1-6 veces al año	1	4.2
2-3 veces al mes	4	16.7
1 vez por semana	3	12.5
2 veces por semana	4	16.7
3-4 veces por semana	5	20.8
1 vez al día	4	16.7
2 o más veces al día	3	12.5
Total	24	100.0

¿Qué tan seguido comió arroz en el último año?

	Frecuencia	Porcentaje
No aplica	1	4.2
7- 11 veces al año	1	4.2
2-3 veces al mes	2	8.3
1 vez por semana	7	29.2
2 veces por semana	2	8.3
3-4 veces por semana	5	20.8
1 vez al día	5	20.8
2 o más veces al día	1	4.2
Total	24	100.0

Figura 14. Frecuencia de consumo de frijoles (izquierda) y arroz (derecha) en el último año.



Figura 15. Frecuencia de consumo de Queso en el último año.

Otros alimentos se consumen al menos 1 vez por semana como frituras (papas fritas) el 41.6% (10 pacientes), palomitas 33.3% (8 pacientes) y cacahuates 37.5% (9 pacientes).

Por último el consumo de aceite se consume de forma importante. Un 66.6% de la muestra (16 pacientes) preparan alimentos con aceite diariamente, con gran porcentaje 33.3% utilizando aceite de canola (Figura 16).

¿Qué tan seguido preparó los alimentos con aceite en el último año?

	Frecuencia	Porcentaje
No aplica	2	8.3
7- 11 veces al año	1	4.2
1 vez por semana	1	4.2
2 veces por semana	1	4.2
3-4 veces por semana	3	12.5
1 vez al día	14	58.3
2 o más veces al día	2	8.3
Total	24	100.0

¿Qué tipo de aceite utilizó en el último año?

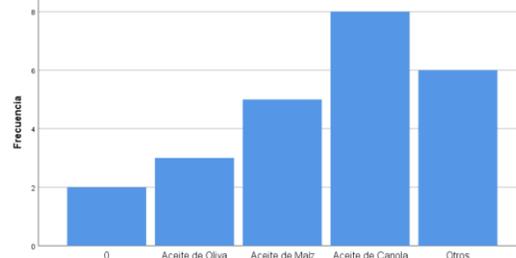


Figura 16. Uso de aceite para preparar alimentos (izquierda) y tipo de aceite utilizado (derecha en el último año).

GRUPOS TAXONÓMICOS.

Por motivos de pandemia por Sars COV2, se obtienen los resultados taxonómicos de 7 pacientes. Por esto, se decidió

presentar de forma descriptiva los resultados demográficos, dieta y grupos taxonómicos de cada muestra.

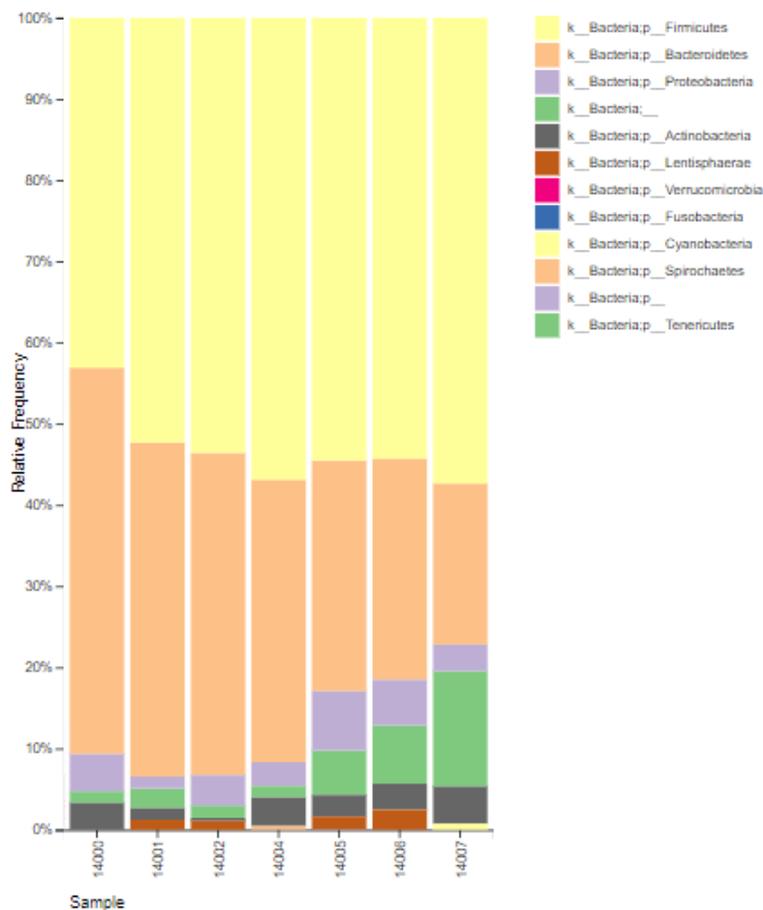


Figura 17. Clasificación de los grupos taxonómicos por nivel Filo.

Paciente 00

Es un paciente masculino de 20 años, con bachillerato incompleto, IMC 22.9 (Normal), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico y anti-comicial. El paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en percentil muy bajo (25), síntomas negativos de percentil bajo (26) y síntomas generales de percentil medio o leve (38).

La dieta del paciente 00 se compone de la siguiente manera: En cuanto a bebidas, tiene un consumo semanal principalmente de leche y cerveza, siendo leche entera de 3-4 veces por semana y la cerveza de 5-6 veces por semana. Por otro lado, el consumo de jugos, refrescos, café o té se reportan menos de una vez mes. El consumo de frutas y verduras (Proteína vegetal) se caracteriza por plátano y frutos secos 3-4 veces por semana. Otros frutos de temporada como melón o naranja respectivamente los consume 3-4 veces por semana y diariamente. El paciente cuenta con un consumo importante de jitomate y papa 5-6 por semana, cebolla 3-4 veces por semana, pimiento morrón y pepino 2 veces por semana, reporta un consumo mensual esporádico de chicharos, brócoli o lechuga, consumiéndose de 2-3 veces por mes. El paciente cuenta con un consumo de cereal cocido de 3-4 veces por semana, de tortillas de maíz al menos 2 veces por semana. Alimentos como frijoles, arroz y pastas los consume diariamente. En cuanto a cereales y pan, reporta alimentarse con pan más de una vez, ya sea de caja o bolillo, como parte o no, de emparedados/tortas, mismas a las que agrega carne de res o bistec de 3-4 veces a la semana. En cuanto a proteína de origen animal, el paciente consume embutidos de carnes frías de pavo diariamente, chorizo 3-4 veces por semana y tocino una vez por semana. Diariamente reporta consumo de huevo y, al menos una vez por semana cuenta con alimentos con pollo, mientras que carne de res molida y carne de cerdo los consume con menor frecuencia, alrededor de 2-3 veces al mes, similar al consumo de alimentos como hamburguesas o hot dog. El paciente además reporta consumir diariamente alimentos de soya y reporta agregar mayonesa a los alimentos alrededor de 3-4 veces por semana. Niega el uso de aceite, endulzantes o

azúcar. Otros alimentos como galletas, nueces y cacahuates los consume al menos una vez por semana.

En cuanto a grupos taxonómicos, se observó un porcentaje de Firmicutes del 43.09%, Bacteroidetes 47.58%, Proteobacteria 4.5 %, Actinobacteria 3.3% y otros 1.4%. Compuesto principalmente por las familias de Lachnospiraceae y Ruminococaceae en un porcentaje de 19.93% y 16.20% respectivamente, Prevotellaceae 42.23% y Bifidobacteriaceae 3.14%. En cuanto a géneros Prevotella 42.232%, Roseburia 3.02%, Ruminococcus 3.46%, Bacteroides 2.5%, Faecalibacterium 5.155%, Clostridium 6.2%, Alistipes 0.35%, Barnesiella 0.45%, Dorea 0.55%, Streptococos 0.35%, y Bifidobacterium 3.14%.

Paciente 01

Es un paciente masculino de 31 años, con bachillerato incompleto, IMC 24.10 (Normal), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico, anti-comicial y antidepresivo. El paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en percentil muy bajo (25), síntomas negativos en percentil muy bajo/no (16), y síntomas generales de percentil medio o leve (38).

En su dieta el paciente reporta lo siguiente: En cuanto bebidas, cuenta con un consumo de 5-6 veces por semana de leche, principalmente descremada, al igual que refrescos con cafeína, mientras que consume jugo de naranja de 3-4 veces por semana, por otro lado niega el consumo de bebidas alcohólicas, café o té. En el grupo de frutas el paciente se caracteriza por consumo de piña, fruta seca, 2 veces por semana, manzanas, plátanos, al menos 1 vez por semana y además 3-4 veces por semana naranjas cuando es temporada, así

como otras frutas diariamente. EL paciente reporta un consumo de 3-4 veces de ejotes, un consumo de 2 veces por semana de zanahorias, chicharos, elotes y brócoli y al menos 1 vez por semana cebolla. En el caso de papa, se alimenta de papas fritas al menos 2 veces por semana. En el caso de picante, el paciente reporta un consumo de 2 o más veces al día, aderezo 3-4 veces por semana y mermelada o crema de cacahuete 2 veces por semana. El paciente consume tortillas de maíz y pan o bolillo 3-4 veces por semana, cereal fría (zucaritas, cornflakes, etc.) al menos una vez por semana. Encontramos un consumo de 3-4 veces por semana de Frijol y Arroz. En proteínas de origen animal, reporta consumo de pollo 2 o más veces al día, de huevo una vez al día (principalmente claras) filete de res y carne de cerdo al menos una vez por semana, en embutidos reportó un consumo de jamón enlatado y salchicha o chorizo una vez por semana. Algunos lácteos de importancia son el consumo de queso, yogurt y queso crema, ambos consumidos de forma diaria por el paciente. Reporta el uso de mayonesa y aceite 1 vez al día y mantequilla 3-4 veces por semana. Otros alimentos como donas se consumen diariamente, galletas, cacahuates, chips 3-4 veces por semana, pan dulce y palomitas 1 vez por semana.

Los grupos taxonómicos, se encuentra el phylum Firmicutes en un 52.30%, Bacteroidetes en 41.13%, Proteobacteria 1.48%, Actinobacteria 1.42%, Lentiferae 1.24% y otros 2.41%. La microbiota se encuentra principalmente compuesta por las familias de Lachnospiraceae 21.98%, Ruminococcaceae 15.36%, Prevotellaceae 32.31%, Veillonellaceae 3.88%, Erysipelotrichaceae 2.66%, bifidobacteraceae 1.97%, Victivallaceae 1.24%, Odoribacteraceae 0.48%, streptococcaceae 0.10% Coriobacteriaceae 0.32%, Enterobacteriaceae 0.34%. Algunos

géneros relevantes como *Prevotella* 30.01%, *Clostridium* 4.54%, *Ruminococcus* 7.03%, *Roseburia* 5.06%, *Faecalibacterium* 1.97%, *Alistipes* 0.83%, *Bifidobacterium* 1.05%, *Dorea* 1.76%, *Selenomonas* 3.31% y *Odoribacter* 0.24%.

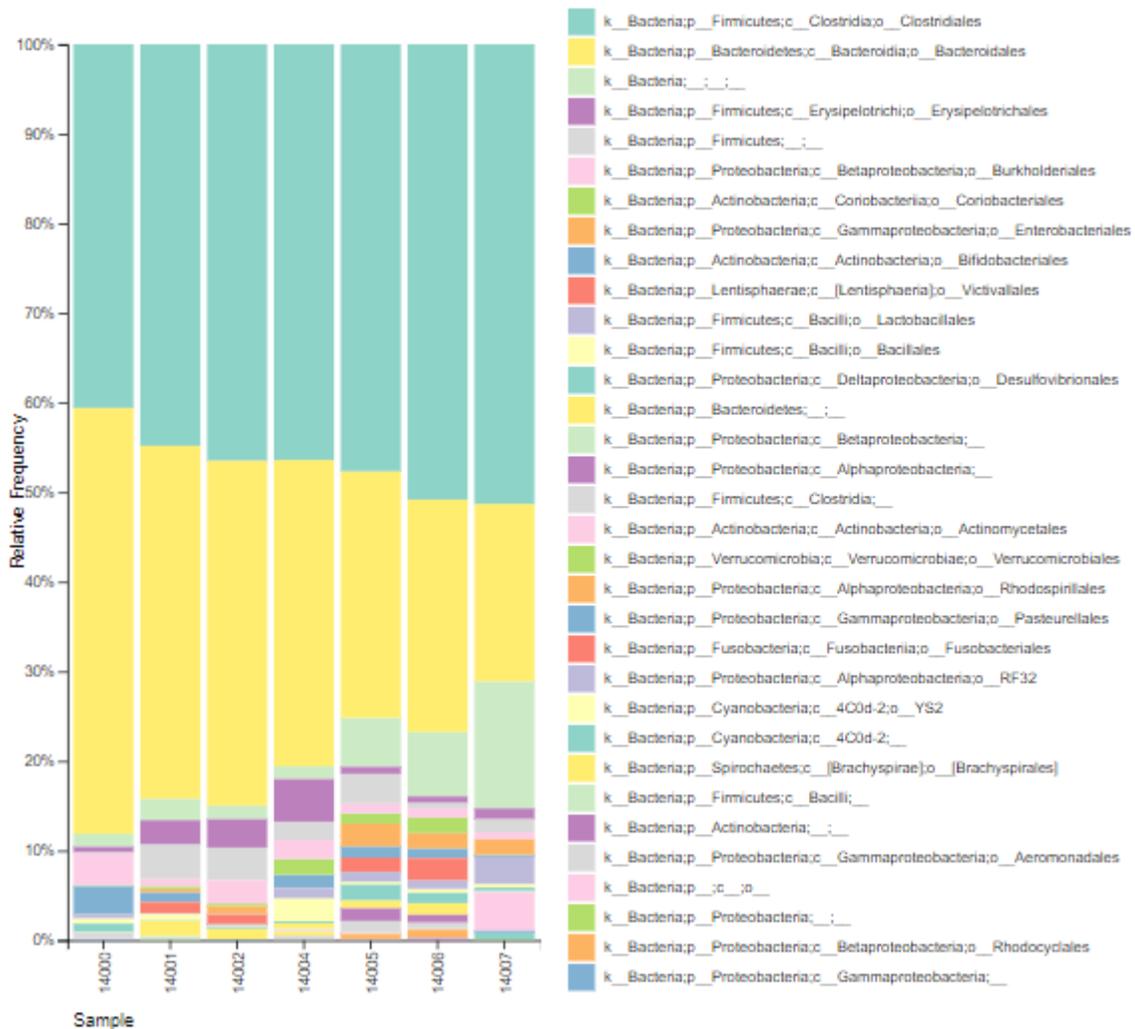


Figura 18. Clasificación de los grupos taxonómicos por nivel Orden.

Paciente 02

Es un paciente masculino de 25 años, con secundaria, IMC 19.70 (Normal), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico y antidepresivo. El paciente

cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en percentil muy bajo (25), síntomas negativos de percentil muy bajo (23) y síntomas generales de percentil medio alto o moderado (54).

La dieta del paciente se compone por consumo de Jugos de verdura, refrescos con cafeína y leche entera de 3-4 cuatros veces por semana, mientras que cerveza y té sin cafeína 1 vez por semana. En cuanto a frutas y verduras, el paciente reporta alimentarse de duraznos diariamente en temporada, mientras que se alimenta de jitomate y calabaza 3-4 veces por semana, zanahorias 2 veces por semana y elote una vez por semana. Las papas, las consume fritas 2 veces por semana. El paciente utiliza salsa picante entre 3- 4 veces por semana. Reporta que se alimenta de cereal cocido y Pan o bolillo blanco en sándwiches/tortas, 2 veces por semana, mientras que pan o bolillo blanco los consume 1 vez por semana, mientras que tortillas de maíz una vez por mes. Alimentos como frijoles, arroz y pasta los consume 3-4 veces por semana. En cuanto a proteína de origen animal, refiere consumo de huevo y pollo de 3-4 veces por semana y jamón enlatado sin grasa 2 veces por semana. Refiere uso de azúcar 3-4 veces por semana y mayonesa 2 veces por semana. Otros alimentos como chips reporta consumo al menos 2 veces por semana y dulces 1 vez por semana.

Los grupos taxonómicos, se encuentra el phylum Firmicutes en un 53.58%, Bacteroidetes en un 36.69%, Proteobacteria 3.75%, Actinobacteria 0.372%, Lentisphaerae 1.085% y otros 1.51%. La microbiota se encuentra principalmente compuesta por las familias de Prevotellaceae 27.2,%, Ruminococcaceae 21.24%, Bacteroidaceae 1.30%, Vellionellaceae 3.22%, Erysipelotrichaceae 3.16%, Paraprevotellaceae 2.51%, Enterobacteriaceae 0.837%,

Victivallaceae 1.085%, Peptostreptococcaceae 1.519%, Desulfovibrionaceae 0.186%, Oxalobacteraceae 2.48%. Algunos géneros relevantes como Prevotella 27.25%, Bacteroides 1.302%, Clostridium 5.51%, Ruminococcus 7.87%, Roseburia 5.17%, Faecalibacterium 2.41%.

Paciente 04

Es un paciente femenino de 26 años, con escolaridad secundaria, IMC 25.9 (Sobrepeso), cuenta con tratamiento con combinación de benzodiacepina, antipsicótico y anticomercial. La paciente cuenta con un resultado PANSS, de síntomas positivos en percentil muy bajo/no (18), síntomas negativos en percentil bajo/muy leve (24), y síntomas generales de percentil bajo o muy leve (43).

La dieta del paciente 04 se caracteriza por consumo de Leche entera y té sin cafeína 3-4 veces por semana y Café descafeinado una vez por semana, usualmente agregando leche, negando el consumo de jugos o refrescos de forma regular. En paciente reportó alimentarse una vez por semana con manzanas y verduras de hoja cocida, otras verduras como cebolla las consume 3-4 veces por semana, brócoli, calabaza, lechuga y coliflor 2 veces por semana. Se encontró consumo de tortilla de maíz más de dos veces al día, al igual que pan de caja o bolillo sin ser parte de sándwiches/tortas, mientras que como parte de estos emparedados, los consume al menos 2 veces por semana, consume además avena cocina al menos 1 vez por semana, cereal frío (Zucaritas, Cornflakes, etc.) de 5-6 veces por semana. Las pastas las consume 3-4 veces por semana, Frijoles por su parte se consumen 2 veces por semana y arroz 2-3 veces en un mes. En el caso de proteínas de

origen animal, el paciente reporta alimentarse con huevo y carne de res en sándwiches/tortas 3-4 veces por semana, similar al consumo de costillas; mientras que atún enlatado, carne de cerdo, carne en su jugo y pollo los consume al menos 2 veces por semana, este último es frito por lo menos 1 vez por semana. En el caso de embutidos se encontró un consumo de salchicha y chorizo 3-4 veces por semana, al menos una vez por semana hot-dogs. En cuanto a Lácteos el paciente consume yogurt y queso 3-4 veces por semana, yogurt congelado 2 veces por semana, requesón y helado 1 vez por semana. El paciente reporta que utiliza azúcar más de una vez al día y aceite y mayonesa diariamente. Otros alimentos como chips y donas son consumidos más de una vez al día, dulces diariamente, palomitas, galletas, 3-4 veces por semana, cacahuates, pan dulce, bombones y pay 2 veces por semana y frituras de tortilla, una vez por semana

Cuenta con Firmicutes en 56.87%, Bacteroidetes 34.78%, Proteobacterias 2.9%, Actinobacteria 3.49%, Spirochaetes 0.43%, otros 1.44%. En cuanto a familias se observa una distribución con Prevotellaceae 21.88%, Lachnospiraceae 22.36%, Ruminococcaceae 11.97%, Veillonellaceae 1.2%, Erysipelotrichaceae 4.7%, Paraprevotellaceae 3.43%, Coriobacteriaceae 1.75%, Bifidobacteriaceae 1.48%, Odoribacteraceae 0.17%, Streptococcaceae 0.72%, Comamonadaceae 2.03%, Clostridiaceae 0.95%, Lactobacillaceae 0.40%, Campylobacteraceae 0.03%. Algunos géneros importantes son Prevotella 26.34%, Clostridium 3.6%, Ruminococos 2.46%, Roseburia 4.48, Faecalibacterium 2.38%, Barnesiella 0.59%, Succinispira 0.89%, Bifidobacterium 1.48, Catenibacterium 1.73%, Dorea 1.05%, Streptococos 0.72%, Eubacterium 0.97%.

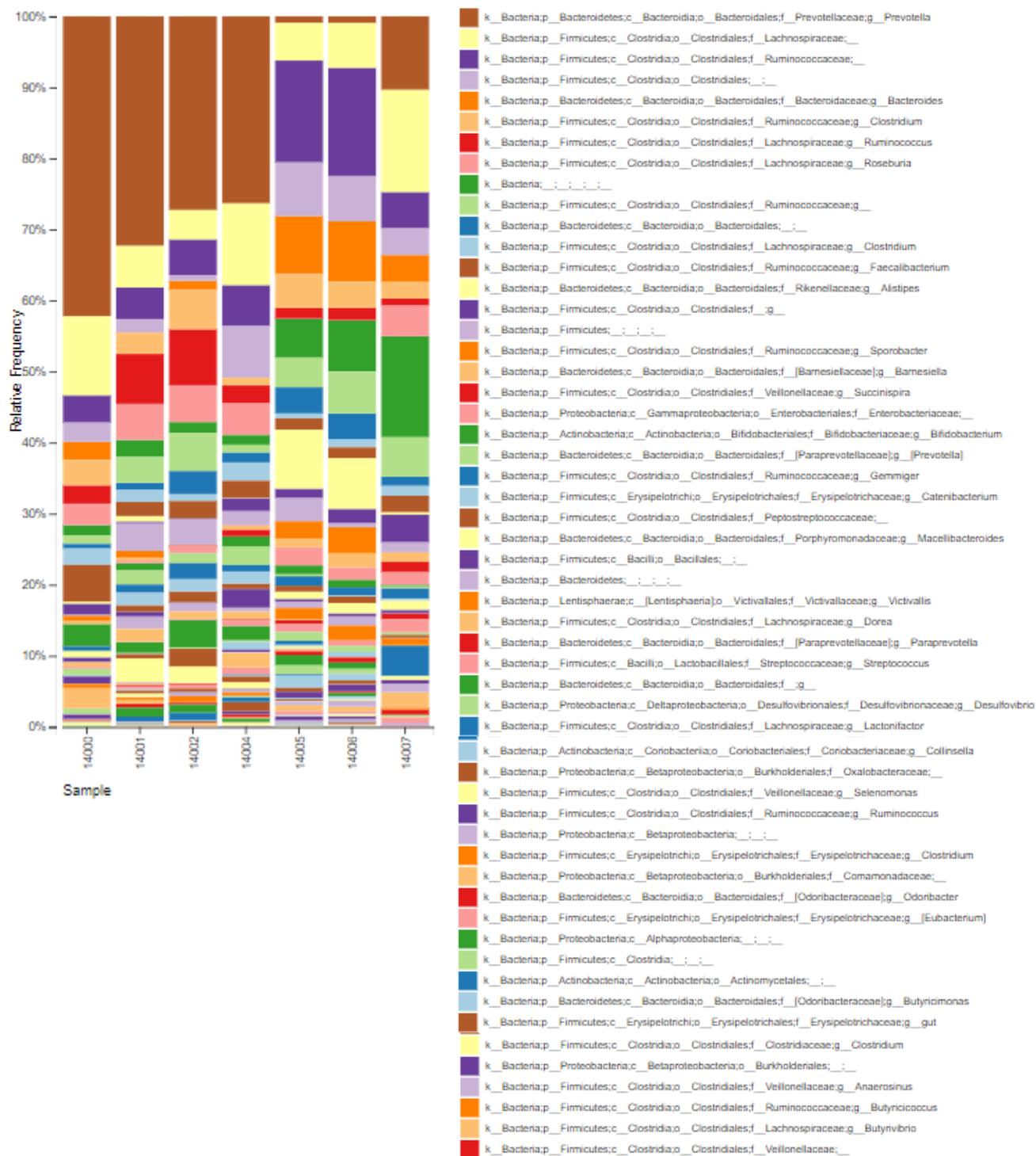


Figura 19. Clasificación de los grupos taxonómicos por nivel Género.

Paciente 05

El femenino de 53 años, con Bachillerato terminado, con IMC 32.46 (obesidad grado I). Cuenta con tratamiento a base de Antipsicótico, benzodiacepina y anti-comicial. Cuenta con estala PANSS con resultado en síntomas positivos de percentil muy bajo (19), negativos de percentil bajo (19) y generales de percentil muy bajo (36).

El paciente presenta una dieta compuesta por leche con 2% de grasa una vez al día, jugo de verdura 1-2 veces a la semana, jugo de otras frutas, Refresco con cafeína y café 3-4 veces a la semana, té helado sin cafeína una vez a la semana. En cuenta a consumo de frutas y verduras, refiere alimentarse Plátanos 5-6 veces a la semana, Toronjas 1 vez por semana, Verduras de hoja cocida 2 veces por semana y crudas 1 vez al día, así como zanahoria, chicharos 2 veces por semana, brócoli 3-4 veces por semana, Coliflor y pepino 2 veces por semana, calabaza más de una vez al día y lechuga 5-6 veces por semana. En el caso de las papas, estas las consume fritas diariamente. Se encontró un consumo de tortilla de maíz al menos una vez al día, pan blanco de caja o bolillo en sándwiches o tortas diariamente y sin ser parte de tortas o sándwiches 2 veces por semana y pan dulce una vez a la semana. Los frijoles los consume 2-3 veces en el mes, mientras que el arroz es diario y pasta con carne una vez por semana. EL paciente contestó que come hotcakes al menos una vez por semana. Usa salsa picante al menos una vez al día. En las proteínas de origen animal, refiere comer huevo, pollo y carne de cerdo una vez al día, Atún enlatado 3-4 veces a la semana, filete de res 2 veces por semana. Algunos embutidos que se encontraron fueron carnes frías de pavo 5-6 veces por

semana, jamón enlatado sin grasa una vez por semana, otras carnes frías enlatadas 3-4 veces por semana, salchicha o chorizo 2 veces por semana y tofu y alimentos a base de soya 1 vez por semana. Entre los lácteos se alimenta 3-4 veces por semana de queso bajo en grasa, requesón 2 veces por semana, helado una vez al día. Refiere el uso de margarina y aceite al menos una vez al día, mantequilla 5-6 veces por semana y edulcorantes al menos dos veces por semana. Otros alimentos como pizza se alimenta 3-4 veces por semana, chips, bombones y palomitas 5-6 veces por semana, frituras de tortilla 3-4 veces por semana pan de maíz, dulces y galletas 2 veces por semana, crema de cacahuate una vez por semana.

Se clasificó su microbiota con los siguientes resultados: Firmicutes en un 54.52%, Bacteroidetes 28.42%, Proteobacterias 7.28%, Actinobacteria en un 2.64%, Lentiphaerae 1.58% y otras en 5.48%. Por familias se observaron Lachnospiraceae 8.18%, Ruminococcaceae 29.62%, Prevotellaceae 0.93%, Bacteroidaceae 8.18%, Rikenellaceae 8.36%, Erysipelotrichaceae 0.77%, Paraprevotellaceae 0.80%, Coriobacteriaceae 1.15%, Enterobacteriaceae 2.51%, Bifidobacteriaceae 1.25%, Victivallaceae 1.58%, Odoribacteraceae 2.33%, Streptococcaceae 1.11%. En cuanto a género se encontraron Prevotella 0.93%, Bacteroides 8.18%, Clostridium 4.78%, Ruminococcus 1.47%, Fecalibacterium 1.58%, Alistipes 8.36%, Sporobacter 2.41%, Barnesiella 1.25%, Bifidobacterium 1.25%, Victivallis 1.58%, Streptococcus 1.11%, Desulfovibrio 1.24%, Odoribacter 0.59%, Butyricimonas 1.74%.

Paciente 06

Masculino de 19 años, con bachillerato trunco, con IMC 24.8 (peso normal). Cuenta con tratamiento a base de antipsicótico y anticolinérgico. Se realizó PANNS con resultado en sintomatología positiva en percentil alto (35) sintomatología negativa medio (28) y general muy alto (77).

El paciente 06 se describe una dieta compuesta por jugo de verdura, naranja y otras frutas 2-3 veces al día, refrescos con cafeína 4-5 veces por semana, consumo de leches con respuesta de 1 vez al mes o menos. En cuanto a frutas y verduras, el paciente consume manzanas, naranjas y peras 2 veces por semana, tomate y calabaza más de una vez al día, cebolla y pimiento morrón una vez al día, verdura de hoja cocidas 3-4 veces por semana, zanahorias y chicharos 2 veces por semana, lechuga una vez por semana y papas fritas 2 veces por semana. Se encontró un consumo de tortilla de maíz 2 veces por semana y pan blanco de caja o bolillo sin ser parte de sándwiches o tortas 2 veces por semana y donas y pan dulce una vez al día. En caso de arroz y frijoles, el paciente los consume al menos una vez al día. Refiere utilizar salsa picante más de una vez al día. En cuanto a proteína animal el paciente consume embutidos como carnes frías de pavo, salchicha o chorizo 1 vez por semana, mientras que huevo, carne de res molida y carne de cerdo una vez a la semana y pollo 2-3 veces al mes. En cuanto a lácteos que se consumen con frecuencia es queso describiendo un consumo de al menos 2 veces por semana. Refiere utilizar aceite una vez al día y mantequilla sin grasa una vez por semana. Otros alimentos como crema de cacahuete, refiere su consumo 2 veces por semana, chips una vez al día, palomitas 1 vez por semana.

Los grupos taxonómicos encontrados en esta muestra fueron Firmicutes en un 54.28%, Bacteroidetes 27.24%, Proteobacteria 5.60%, Actinobacteria 3.20%, Lentiphaerae

2.46%, otros 7.19%. A nivel de familia se encontraron Lachnospiraceae 9.17%, Ruminococcaceae 32.06%, Prevotellaceae 0.96%, Bacteroidaceae 8.51%, Rikenellaceae 7.19%, Veillonellaceae 0.19%, Barnesiellaceae 2.03%, Coriobacteriaceae 1.75%, Enterobacteriaceae 1.68%, Bifidobacteriaceae 1.08%, Victivallaceae 2.46%, Porphyromonadaceae 1.5%, Odorinobacteraceae 1.59%, Peptostreptococcaceae 0.998%, Streptococcaceae 0.87%. Entre los cuales se encuentran los géneros Prevotella 0.96%, Bacteroides 8.51%, Clostridium 4.73%, Ruminococcus 1.71%, Faecalibacterium 1.5%, Alistipes 7.19%, Sporobacter 3.67%, Barnesiella 2.03%, Bifidobacterium 1.08%, Victivallis 2.04%, Streptococos 0.80%, Desulfovibrio 0.82%, Collinsella 0.73%, Clostridium 0.05%, Odoribacter 0.73%, Coriobacterium 0.21%.

Paciente 07

Paciente femenino de 59 años, con bachillerato terminado. Cuenta con IMC 24.5 (peso normal). En tratamiento con antipsicótico y anti-comicial. Se reportó resultado en PANSS con sintomatología positiva con percentil alto (39), sintomatología negativa con percentil bajo (29) y general de percentil alto (59).

En la dieta se encontró un consumo de jugo de naranja y otras frutas 1-2 veces por semana. En frutas y verduras se reporta consumo de plátanos 5-6 veces por semana, manzanas 3-4 veces por semana, peras 2 veces por semana, en temporada refiere consumir naranjas 2 veces por semana, durazno una vez por semana, verduras de hoja cocidas 3-4 veces por semana y crudas 2 veces por semana, al igual que zanahorias, coliflor, lechuga y tomate 3-4 veces por

semana, pimiento morrón 2 veces por semana, pepino, ejotes, calabaza y brócoli 1 vez por semana, cebolla una vez al día. Refiere consumo frecuente de cereales cocidos al menos 3-4 veces por semana, tortillas de maíz diariamente, así como pan de caja o bolillo y pan dulce una vez por semana. Los frijoles los consume de 2-3 veces al mes y arroz una vez por semana. En el caso de proteína animal, el paciente consume filete de res 1 vez por semana, pollo y huevo hasta 2 veces por semana, al igual que productos de tofu o soya. En cuanto a lácteos consume queso y yogurt congelado 2 veces por semana, requesón 1 vez por semana. Utiliza aderezo 2 veces por semana y salsa picante diariamente, azúcar 2-3 veces a la semana y aceite al menos una vez al día. Otros alimentos como palomitas y cacahuates o nueces se consumen 1 vez por semana, pastel hasta dos veces por semana, pay una vez por semana,

En el paciente 07, se encontró un 57.33% de Firmicutes, 19.87% Bacteroidetes, 3.27% Proteobacteria, Actinobacteria 4.5%, Cyanobacteria 0.74% y otras no clasificadas en un 14.19%. En el caso se encontraron las familias Lachnospiraceae 15.81%, Ruminococcaceae 16.24%, Prevotellaceae 10.35%, Bacteroidaceae 3.8%, Rikenellaceae 0.37%, Veillonellaceae 2.77%, Erysipelotrichaceae 1.16%, Paraprevotellaceae 1.06%, Barnesiellaceae 1.28%, Enterobacteraceae 1.74%, Bifidobacteriaceae 0.273%, Porphyromonadaceae 1.51%, Peptostreptococcaceae 0.22%, Desulfovibrionaceae 0.32%, Streptococcaceae 1.88%, Oxalobacteraceae 0.37%, Clostridiaceae 0.52%, Pasteurellaceae 0.22%, Lactobacillaceae 0.66%, 0.07%. Entre los géneros que se observan se encuentran Prevotella 10.31%, Roseburia 4.36%, Ruminococcus 0.94%, Bacteroides 3.64%, Faecalibacterium 2.30%, Clostridium 3.23%, Succinispira 1.48%, Bifidobacterium

0.27%, Alistipes 0.36%, Paraprevotella 0.79%, Streptococos 1.88%, Barnesiella 1.28%, Lactobacillus 0.66%

DISCUSIÓN

En el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez se cuenta con una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, siendo esta una de sus mayores poblaciones. Dichos pacientes cuenta con dificultades diversas para su manejo, debido a las dificultades sociales y económicas en que se encuentran. De esta forma es frecuente que se intente buscar diferentes formas de tratamiento.

En nuestra población de estudio, encontramos predominio de sexo masculino, con escolaridad hasta bachillerato. Esto podría deberse al inicio del padecimiento, pues en su mayoría inicia a entre los 15-25 años de edad, con mayor incidencia dentro de padecimientos psicóticos en el sexo masculino.

Todos los pacientes cuentan con tratamiento antipsicótico, siendo la principal línea de manejo en los pacientes con esquizofrenia. Por otro lado, la mayor parte de los pacientes cuenta con benzodiacepinas como manejo adyuvante, pues al ser pacientes hospitalizados cuentan con agudización de los síntomas.

En cuanto a la sintomatología negativa y positiva, según escala PANSS, un tercio de los pacientes se encuentran en percentil de por encima de "medio" en los grupos de síntomas negativos y positivos, el resto encontrándose en grupos "bajo" y "muy bajo". Mientras tanto, el predominio de los síntomas se encuentran dentro del grupo de síntomas generales, encontrándose 11 pacientes por encima de "medio".

Un mayor número de pacientes femeninos se encuentren en percentiles más altos de sintomatología positiva,

encontrándose 3 y 1 paciente en los percentiles "alto" y "muy alto" respectivamente siendo el 50% del total de las mujeres, mientras que los hombres se observaron 2 y 1, en las mismas categorías, siendo un 18%. Llama la atención, pues se asocia al sexo masculino con mayor actividad psicótica⁵⁸. Mientras que, en el caso de los síntomas negativos observamos una mayor cantidad de pacientes masculinos, con 6 y 1 pacientes en un percentil "medio" y "muy alto", contra un paciente femenino en percentil "medio".

Dentro de la población mexicana, se encuentra gran cantidad de pacientes con sobrepeso y obesidad, sin embargo el 45% de los pacientes se encuentra dentro del peso normal según su IMC, lo que podría deberse a la dieta y a las circunstancias de la enfermedad.

En cuanto a la dieta, esta se encuentra en mayor parte caracterizada por consumo de verduras y frutas, con un alto índice en el consumo de huevo, arroz, frijoles y tortillas de maíz. Llama la atención el consumo de carnes rojas y pescados, debido que es un consumo más esporádico. A la vez resalta el consumo de bebidas de tipo refresco, presentándose consumo semanal en el 58% de los pacientes, sin embargo únicamente 3 pacientes consumen con una frecuencia menor a un mes, lo que da importancia al consumo de los mismos. Dichos resultados son similares a los que se esperan de la población mexicana según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2018⁴¹.

DIETA

Los 7 pacientes cuentan con una dieta similar, donde cuentan con un alto consumo semanal de frutas y verduras, en

comparación con otros alimentos. Se consumen en general discreta cantidad de proteína animal, lácteos y azúcares. Aun así se cuenta con ciertas diferencias que valen la pena tomar en cuenta.

El paciente 00, es quien tiene un consumo con frecuente de vegetales y proteína animal, componiéndose principalmente de embutidos. En menor cantidad leguminosas, lácteos, granos y cereales, con poca cantidad de azúcares, no consume frecuentemente refrescos, azúcar, edulcorantes constantemente. En este paciente encontramos un aumento importante en *Bacteroidetes*, principalmente *Prevotella*, pudiera deberse a su consumo de vegetales y pocos azúcares.

El paciente 01 es, junto con el paciente 05 quienes más lácteos consumen en la semana, consumiendo leche, yogurt y queso diariamente. A la vez este paciente es de los altos consumidores de refrescos y azúcares como en dulces, donas y galletas. Presenta un consumo frecuente de frutas como manzana, piña y plátano, con menor cantidad de verduras. Cuenta con consumo de varios cereales como tortilla de maíz, pan y cereal, similar al consumo de frijol y arroz. En cuanto a proteína animal, su consumo más abundante en huevo y pollo, con menor cantidad de carne roja en la semana. Su consumo de lácteos, podrían explicar el discreto aumento respecto a los otros pacientes en *Selemonas*. Así como el paciente 00, resalta la abundancia de *Prevotella*. A la vez resalta la presencia de los *Clostridiales*, pues presenta la mayor cantidad de *Ruminococcus*.

El paciente 02 se alimenta en general con pocas cantidades de todos los grupos de alimentos, presentando consumo de vegetales, proteína animal, frijol, cereales y otros, con una frecuencia similar 3-4 veces por semana. Similar al paciente 01, cuenta con la frecuencia de

Roseburia y *Ruminococcus*, más altos de la muestra, se observa una disminución en comparación con los otros de *Prevotella*, pero sigue siendo el más abundante de los *Bacteroidetes*, en este llama la atención un aumento discreto de *Bacteroides*.

El paciente 04, tiene un consumo frecuente de azúcares aunque no consume refrescos, reporta diariamente consumir donas, dulces, frecuentes galletas, pan dulce, bombones y frituras y lácteos (yogurt, queso y leche). Consume proteína animal, principalmente carnes rojas y con menor cantidad de vegetales, en caso de frutas solo reporta manzanas una vez a la semana, similar al consumo regular consumo de legumbres (frijol) y arroz. Este paciente tiene una razón *Firmicutes/Bacteroidetes* de 60/30, donde *Prevotella* continua siendo importante pero en menor cantidad. Observamos *Succinispira*, *Bifidobacterium*, posiblemente por su relación al consumo de lácteos.

El paciente 05, resalta ser quien cuenta con mayor consumo de proteína animal, con alto consumo de cerdo, pollo y huevo, así como embutidos diariamente, similar lácteos, consume diario leche y constante queso y requesón. Aunque también consume verduras y cereales (pan) regularmente, pero no legumbres. Resalta de forma importante alimentos con aceite y algunos azúcares. Este paciente es de los de mayor edad del grupo y el único con obesidad. Tiene una relación *Firmicutes/Bacteroidetes* de 50/30, este paciente cuenta con muy poca representación de *Prevotella*, con un aumento de *Bacteroides* y *Barnesiella*, estos últimos implicados al consumo de proteína animal.

El paciente 06, tiene un consumo frecuente de verduras, legumbres y granos y tortilla, con menor cantidad de proteína animal, siendo una vez por semana aproximadamente, tiene un consumo de azúcares frecuente, debido al consumo de

refrescos. Este paciente tiene de los perfiles más altos de PANSS y es de los más jóvenes, igual que en el paciente previo, aumenta *Bacteroides*, con disminución drástica de *Prevotella*, también observamos relativamente pocos *Clostridiales*.

El paciente 07, tiene un consumo frecuente de verduras siendo uno de los alimentos con más consumo. Tiene un consumo discreto de proteína animal y arroz. Tiene regular consumo de lácteos a través de queso y yogurt, con regular consumo de azúcares. Este paciente niega consumo de legumbre (frijol). Tiene una relación *Firmicutes/Bacteroidetes* de 60/20. **Cuenta** con presencia de *Prevotella*, aunque menor grado, es mayor que en el paciente 05 y 06, y tiene un aumento muy discreto de *Bacteroides* y *Barnesiella*. Al igual que otros pacientes, se observa disminuidos los *Clostridiales* y resalta *Succinispira*.

GRUPOS TAXONÓMICOS.

En la actualidad existen pocos estudios que logren definir por completo la disbiosis, así como las bacterias que se presentan alterando la composición de la microbiota y así, las funciones cerebrales y los trastornos psiquiátricos. Algunos de estos estudios son contradictorios⁵⁹. En general los filos que componen el microbioma son, tanto es esquizofrénicos como personas sin esquizofrenia, el filo de *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacterias*⁶⁰.

En relación al nivel 7, consistente con lo reportado en otros estudios⁶⁰⁻⁶², en nuestra muestra, los 7 pacientes se encuentran con una disminución del filo de *Firmicutes*, presentándose en alrededor del 50% de bacterias. En pacientes sanos este filo, puede llegar a representar hasta 70%.

Otro filo muy importante, que en conjunto con los *Firmicutes*, forman hasta el 90% de la cantidad de bacterias, son los *Bacteroidetes*⁶³, cuyo rol no ha sido definido en síntomas psiquiátricos, pues se ha encontrado tanto en aumento como disminuido en relación a síntomas depresivos⁶⁴, aunque su disminución parece tener un rol en obesidad e inflamación⁶³. En los pacientes, vemos una disminución en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, en los pacientes 00, 01 y 02, donde habríamos esperado un 30%, encontramos un 47%, 41% y 39% respectivamente. A la vez que se observa disminuido en el paciente 07, donde encontramos un 19%, siendo este el único de los 7 pacientes con resultado en un percentil "muy alto" de la escala PANSS para síntomas positivos.

El filo de *Proteobacteria* se observa disminuido en pacientes con esquizofrenia^{65,66}, en nuestros pacientes con mayor cantidad observamos al paciente 05, único con obesidad de la muestra, y el paciente 06, quien tiene el mayor percentil dentro de la escala PANSS para síntomas generales "muy alto" y el percentil "alto" en síntomas positivos, componiendo un 7.2% y un 5.6%, mientras que los dos con menor porcentaje son el paciente 01 (1.48%) y 04 (2.9%) no tienen percentiles altos en ninguna categoría. De este filo, resalta *Enterobacteriaceae*, encontrándose en los pacientes 05 (2.5%), 06 (1.6%) y 07 (1.7%).

El filo *Actinobacteria* se encontró en menor cantidad en los pacientes 02 (0.37%) y 01 (1.42%), por el contrario los pacientes con mayor cantidad fueron 04 y 07 con 3.4% y 4.5%. En un estudio, las *Actinobacterias* se ha encontrado directamente relacionado a la cantidad de BDNF encontrado en ratones, siendo lo opuesto para *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*⁶⁵. Si fuere ese el caso, entonces el paciente 04 resalta en tener un bajo porcentaje de *Proteobacterias* y

altos *Actinobacterias*, factores que se relacionan a aumento de los niveles de BDNF en hipocampo. Sin embargo *Li et al.* 2020 encuentra una relación con el aumento de *Actinobacterias* con pacientes con esquizofrenia, relevante en caso del paciente 07, quien tiene percentil "muy alto" en síntomas positivos, curiosamente, es el único paciente en quien se encontró *Cyanobacteria*, cuya relación en el mismo estudio se asocia al inicio de psicosis si están disminuidas.

En cuanto a géneros se encuentra reportado un aumento de *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Succinivibrio*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio*, *Ruminococcus* (No especificados), *Bifidobacteria*, *Fusobacteria*⁵⁹ otros reportados son *Corynebacterium*, *Eubacterium*⁶⁰.

Los resultados muestran gran cantidad de *Prevotella*, y llama la atención la diferencias entre los pacientes. El paciente 00 tiene una cantidad de 42.23%, el 01 35.31%, el 02 27.25% y 04 26.34%, mientras que el 05, 06 y 07, cuentan con 0.93%, 0.96% y 10.35% respectivamente. En algunos estudios *Prevotella* se ha implicado como protectora, encontrándose en dietas con alto consumo de frutas y vegetales, como en dieta Mediterránea y vegetarianos⁶⁷. Aunque también ha sido implicada en inflamación intestinal en pacientes de VIH, que pudiese deberse a una sobre-representación que puede explicar su presencia en nuestros pacientes⁶⁷. En nuestro caso, todos los pacientes tienen un alto consumo de frutas y verduras, lo que podría explicar su alta presencia. Los dos pacientes con alta representación de *Prevotella* tienen un consumo balanceado de carnes y vegetales. Curiosamente el paciente 04 es quien cuenta con un consumo mayor de proteína animal de lo que consume vegetales, pero no se encuentra entre los más altos o bajos. En el paciente 05, quien es quien cuenta con el mayor consumo de proteína animal, coincide con la baja

representación de *Prevotella*, sin embargo el paciente 06 y 07, ambos cuentan con un consumo de variado por semana de verduras, pero se mantienen con una representación baja. Estos últimos tres son los pacientes con obesidad (05) y los percentiles más altos en PANNS (06 y 07). En nuestro caso, podríamos observar ambos fenómenos donde tanto la alta como la baja representación de este género, condicione estados de disbiosis.

Otros *Bacteroidetes* que observamos son *Bacteroides* y *Alistipes* y *Barnesiella*. El primero resalta en el paciente 05 y 06, en quienes se encuentra en una cantidad de 8.1% y 8.5%, seguido del paciente 07 en 3.8%, el 00 (2.5%) y 02 (1.3%) sin observarse en el 01 y 04. La reducción *Bacteroides* se han asociado síntomas de ansiedad, mientras que su aumento se relaciona a anhedonia⁶⁸. *Alistipes* nuevamente resalta en el paciente 05 (8.3%) y 06 (7.1%), en el resto se encuentra en menos del 1%. *Barnesiella*, se encuentra en el paciente 06 en un 2.0%, le siguen el paciente 05 y 07 con 1.2%, el resto se encuentra en menos del 1%. Los tres géneros de *Bacteroidetes* se asocian al consumo primariamente de dieta animal y colesterol sanguíneo⁶⁹. Estos son resistentes a la bilis, que se libera ante el consumo alto de grasas. A la vez, tienen un potencial inflamatorio y usualmente se relacionan a una disminución de *Firmicutes-Costridiales* y *Prevotella*⁷⁰. Esto último, podría explicar porque la cantidad de *Bacteroides* son inversamente proporcionales a *Prevotella*.

De *Lactobacillus*, se encuentran en 2 de los pacientes. Resalta nuevamente que el mayor es el paciente 07 con 0.66% y el 04 con 0.37. Dentro de la familia de Lactobacillaceae, es importante resaltar la presencia del género *Streptococcus* de la especie *agalactiae* en todos los pacientes, pero con mayor presencia en los pacientes 07 (1.88%) y 05 (1.11%), mientras

el resto se presenta en menos del 1%. Es el paciente 07, quien presenta el percentil más alto de la escala PANSS, mientras el 05 es el único con obesidad. Aunque existen pocos estudios de microbioma, la elevación de *Lactobacillus*, en algunos casos usados como probióticos, se ven elevados en pacientes con esquizofrenia⁵⁹ y se relacionan con peor funcionalidad y mayor sintomatología^{56,60}. Los *Lactobacillus* crecen en hábitats asociados a fermentación de la comida donde se liberen carbohidratos complejos, lácteos, harinas y cereales, carne y productos fermentados. Viven en el intestino debido a su resistencia a ácidos biliares⁷¹. Hubiéramos esperado mayor proporción en los pacientes con mayor consumo de lácteos siendo estos el paciente 05, 06 y 04, por lo que, al menos en el caso de nuestra población, la presencia de *Lactobacillus* parece tener relación con los síntomas o la edad, pues son el paciente 05 y 07 los pacientes con mayor edad.

Desulfovibrio, se observa en todos los pacientes, pero con mayor abundancia en el paciente 05 (1.2%), con el resto debajo de este porcentaje. *Desulfovibrio* son reductores de sulfato, y se asocia al consumo de dieta mediterránea y bajo IMC⁷², que es abundante en alimentos ricos en carbohidratos, fibra y almidón como frutas, legumbres y granos integrales. Sin embargo, este género, se ha relacionado con múltiples trastornos mentales, particularmente en autismo⁷³. Contrario a esto, el paciente 05 es el único con obesidad y en general la dieta mexicana se relaciona con un alto consumo de frutas, verduras y legumbres (frijoles) y granos (arroz y maíz).

Encontramos *Bifidobacterium* con mayor abundancia en el paciente 00 (3.14%), seguido del 04 (1.48%) y del 05 (1.25%). En cambio el paciente 02 no cuenta con estas bacterias y en el 07 es casi despreciable. Así como *Desulfovibrio*,

Bifidobacterium, se ha relacionado a síntomas de estrés psicológico, por ejemplo en enfermedad inflamatoria intestinal⁷⁴. Aunque durante la infancia temprana, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se correlacionan positivamente en su crecimiento durante a lactancia, contrario a lo sucede en caso de *Prevotella* y *Desulfovibrio* entre otras⁷⁵, el acumulo de lactato en el adulto se asocia a disbiosis relacionado a enfermedad intestinal⁷⁶. Esto podría explicarse a través del consumo de lácteos del paciente 04 y 05, pero no del paciente 00.

En el caso de nuestros pacientes observamos *Succinivibrionaceae* únicamente en el paciente 04 (0.34%), *Eubacterium* en los pacientes 01 (0.38%), 02 (0.38%) y 04 (0.97%) y no encontramos *Fusobacteria* ni *Corynebacterium* en ningún paciente. Es interesante puesto que en un estudio en china se correlacionó con mayores síntomas positivos a *Succinivibrio*, mientras que *Corynebacterium* disminuye lo síntomas negativos⁶⁰.

Por el contrario, algunos reportan una disminución de familias de *Veillonellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcoceae* y géneros como *Dorea*, *Haemophilus*, *Sutterella*, *Clostridium*, *Megamonas*, *Ruminococcus*, *Nitrosospira*, *Gallionella*, *Roseburia*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Geminger*, *Lachnospira*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*^{62,77}, productores de butirato, que protegen la permeabilidad intestinal, en pacientes con esquizofrenia.

Observamos que dentro de la familia *Veillonellaceae* encontramos tres géneros principalmente *Succinispira*, *Selenomonas* y *Anaerosinus*. La primera se encuentra en el paciente 07 y 04, en 1.48% y 0.89%. *Selenomonas* se encuentra en el paciente 01 y 02 con 3.31% y 2.35%, mientras que *Anaerosinus*, se encuentra en un 1.39% en el paciente 07. *Veillonella*, son bacterias que utilizan el ácido láctico como

sustrato encontrado en leche y otros lácteos⁷⁸, durante la alimentación a base de leche materna es muy abundante, en conjunto con otros anaerobios que usan lactosa y oligosacáridos como *Pasteurellaceae* (*Haemophilus*) y *Bifidobacterium*⁷⁹. La disminución *Veillonellaceae* se ha relacionado a estrés psicológico, autismo y síntomas depresivos y mayores percentiles en PANSS⁵⁴. Incluso en niños recién nacidos se observa una disminución de *Veillonellaceae* (*Selenomonales*) cuando hay estrés psicológico en las madre y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal^{74,80}. En nuestros pacientes, se observa una baja representación de esta familia, la mayor cantidad de *Anaerosinus* y *Succinispira*, se observan en el paciente 07, quien cuenta con el percentil "muy alto" para síntomas positivos, lo cual podría ser contradictorio, aunque no parece ser una representación muy importante. El paciente 04, quien tiene un consumo de lácteos frecuente, es de los representantes para el caso de *Succinispira*, similar al paciente 01, quien se presenta con consumo semanal frecuente de lácteos, pero es representante *Selenomonas*.

De la familia *Lachnospiraceae*, se encontraron *Lachnospiraceae* sin definir en los 7 pacientes. El paciente 07, 04 y 00, cuentan con la mayor cantidad con 14.42%, 11.53% y 11.14%, resaltando consumo mayor de verduras que de frutas. Se observa en menor cantidad en los paciente 06 (6.32%), 01 (5.8%), 05 (5.2%) y 02 (4.18%). Los *Ruminococcus* se encontraron en el paciente 01 y 02 con más abundancia con 7.03% y 7.87%, el resto se encuentra en menos del 3%, siendo aún menor en los pacientes 05 (1.47%), 06(1.71%) y 07 (0.9%), siendo el paciente 05 el único con obesidad, alto consumo de azúcares, aceite y proteína animal, mientras que el 06 y 07, son quienes cuentan con los percentiles más altos de síntomas

positivos. *Roseburia* es similar en los pacientes 00, 01, 02, 04 y 07, presentándose entre 3-5%, y es importante recalcar que no se encuentra en los pacientes 05 y 06. Consideramos que en todos los pacientes pudiera estar disminuido, pues se esperaría la presencia en hasta un 15%⁸¹. La disminución en *Roseburia*, se asocia a dieta rica en grasas y proteína animal, similar a lo que sucede con otros productores de butirato como *Dorea* y *Coprococcus*⁷². Sin embargo los pacientes presentan un consumo constante de proteína vegetal, incluidos los pacientes de mayor riesgo inflamatorio.

Dorea se encuentra en los pacientes 01(1.7%), 02 (0.9%) y 04 (1.05%) únicamente. Por último *Butyvirbio*, se observa únicamente en el paciente 07, en un 2.2%. *Clostridium* se presenta en el paciente 00 y 04 en un 2.5%, mientras que el resto cuenta, en promedio, con un 1%.

En la familia Ruminococcaceae, se observa *Clostridium* en cantidad similar en los pacientes 00 (3.5%), 02 (5.5%), 05 (4.7%) y 06 (3.6%), con menor presencia en los pacientes 04 (1.08%), 07 (2.3%) y 01 (2.8%). Los pacientes 01 y 04 tienen un consumo importante de lácteos en comparación con los otros pacientes. *Faecalibacterium* se encuentra aproximadamente en un 2% en los pacientes, a excepción del paciente 00, donde se observa en un 5.15%. *Sporobacter* se observa en los pacientes 05 y 06 en 2.4% y 3.6%, sin observarse en los otros pacientes. Por último *Geminger* en alrededor del 1%, a excepción del paciente 02 presentando en un 2.2%. *Faecalibacterium* se reporta disminuido en otras enfermedades inflamatorias, similar a los géneros disminuidos. Usa como sustrato los carbohidratos, derivados de insulina y pectina así como ácido ureico, riboflavina y cisteína limitado en el uso de amilasa⁷⁶.

Tanto la familia *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* utilizan carbohidratos derivados de plantas, correlacionado principalmente con proteína, a diferencia de *Prevotella*, cuyo crecimiento se asocia a fibra⁷⁹. Estas dos familias, miembros de *Firmicutes-Costridiales* y los géneros mencionados anteriormente, frecuentemente se reportan disminuidos en diferentes padecimientos psiquiátricos, donde aparentemente *Roseburia* adquiere relevancia⁶². *Roseburia* utiliza oligosacáridos, amilasa, lactosa, galactosa y glucosa y degrada oligofructosa y fucosa. Es productora de ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato al digerir carbohidratos, principalmente asociados a consumo de vegetales (dieta mediterránea)⁸¹

En ninguno de los pacientes se encontraron los géneros *Haemophilus*, *Sutterella*, *Megamona*, *Nitrosospira*, *Gallionella*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Lachnospira* o *Anaerostipes*. Algunos de estos se relacionan con mejor percepción de calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica como *Blautia*, *Sutterella* y *Haemophilus*⁷⁴.

CONCLUSIONES

El estudio nos presenta un primer paso en la integración de la caracterización del microbioma en pacientes con un Esquizofrenia en México. Nuestros resultados presentan similitudes con otros estudios en cuanto al diagnóstico establecido de esquizofrenia y los grupos taxonómicos reportados, aunque llama la atención de la falta de algunos de estos grupos en nuestra población, como por ejemplo es el caso de *Haemophilus*, *Sutterella*, *Megamona*, *Nitrosospira*,

Gallionella, Blautia, Coprococcus, Lachnospira, Anaerostipes, Fusobacteria o *Corynebacterium*.

En nuestro caso, mostramos caracterización del microbioma gastrointestinal de 7 pacientes, así como su dieta. Se decidió utilizar el consumo semanal para establecer el consumo regular de los pacientes puesto que los factores de alimentación, entre otros, rápidamente modifican la microbiota.

Se encontró que nuestros pacientes tienen un consumo similar a lo reportado para el consumo de alimentos en México según lo reportado en ENSANUT 2018, en comparación con la población mexicana. Consideramos que se debe a que los alimentos de la mayoría de los pacientes son preparados por su cuidador primario, lo que condiciona una alimentación, rica en fibras vegetales, cereales, frijoles y arroz, aunque un gran uso de azúcares.

En relación con la dieta, en nuestros pacientes, observamos pequeñas diferencias, pero debemos tomar en cuenta la falta de una muestra representativa. Aun así se realizó una comparación con lo presentado en otros estudios en relación al crecimiento de algunos grupos taxonómicos y el diagnóstico de esquizofrenia.

Observamos alguna Taxa que pudiese relacionarse con la dieta como lo es *Prevotella*, común en dietas con consumo de vegetales, sin embargo su presencia es difícil de definir como probiótico o pro-inflamatorio, pues requeríamos mayor número de pacientes, pues en nuestro estudio se encuentra tanto con gran representación como con muy baja abundancia en los pacientes. Otras que pudiesen tener relación con la alimentación parecen ser *Bifidobacterium* y *Veillonella*, donde el consumo de lácteos interviene en su abundancia, similar a lo que observamos con algunos pacientes.

Otros géneros, por su lado, parecen tener relación independiente con la alimentación, lo que pudiera significar que la enfermedad defina con mayor fuerza el ambiente intestinal para el crecimiento de ciertas bacterias. Un ejemplo son los resultados sobre la razón Firmicutes/Bacteroides y sobre las familias de Clostridiales (Lachnospiraceae y Ruminococcaceae). Como en los otros estudios, la abundancia de Clostridiales del Filo Firmicutes, disminuyen en abundancia en los padecimientos psiquiátricos, entre los que se encuentra la esquizofrenia.

Particularmente se describe una relación importante con Roseburia. En nuestros pacientes, también obtenemos resultados similares, pues a pesar de la dieta alta en proteínas y carbohidratos de origen vegetal, Roseburia, junto con otros Clostridiales, se encuentra disminuida, donde esperábamos una cantidad de como 15%. Esto podría significar que los factores dietéticos intervengan únicamente en algunos grupos.

Es difícil encontrar un estado saludable del microbioma, aún con los estudios presentados, estos presentan resultados que parecen contradictorios, observándose aumentos o disminución el mismo grupo taxonómico. Sin embargo, esto demuestra la gran individualización que podría existir en cuanto a un microbioma "sano", así como la interacción que tienen los microorganismos entre el huésped y los diferentes clúster. Los diferentes resultados, donde incluso bacterias considerado prebióticos, parecen tener relación con sintomatología psiquiátrica, pudiera deberse a la cantidad de los mismos, interacciones con otras bacterias o incluso con crecimiento a nivel de especie.

Aún falta mucha información acerca de los factores que podrían influir en un estado de disbiosis y el microbioma

“sano” pues desconocemos como influyen algunos de estos en el individuo. Entre estos aún podríamos identificar consumo de sustancias, higiene, origen, forma de nacimiento, edad, estado hormonal, metabólico, lugar geográfico, entre otros. Lo que podría ser relevante, pues en México, tenemos grandes cantidades de ambientes y estilos de vida y en particular una dieta muy rica en variedad en los diferentes estados de la república.

LIMITACIONES

Al realizar el estudio nos encontramos con diversas limitaciones, entre los que se encuentra la adquisición de una muestra representativa. Inicialmente se buscaba una muestra de al menos 50 pacientes, sin embargo, debido a las características del padecimiento y estado agudo del mismo, muchos pacientes rechazaron participar en nuestro estudio, logrando completar 24 pacientes. Otras de las dificultades que presentamos fue, que por motivos de pandemia, el Instituto Nacional de Medicina Genómica implementó un proceso para realización de pruebas para infección SARS Cov-2, por lo que hasta el momento de que se realizó este estudio, no se pudieron recabar los resultados del total de participantes, por lo que se obtuvieron 7 resultados completos. Esto mismo debe tomarse en cuenta para la interpretación de esta investigación, pues deberá continuarse para encontrar mayor información acerca del microbioma en pacientes con esquizofrenia. A la vez, aún queda mucho por comprender sobre la influencia del microbioma desde otros nichos, así como otros factores que puedan influir en el crecimiento bacteriano, como lo es el medio ambiente, lugar geográfico,

tiempo de evolución, tratamientos previos y actuales o incluso otros microorganismos como hongos y virus.

ALCANCES

Nuestro estudio, hasta donde conocemos, es el primer estudio en México, que caracteriza la taxa de microorganismos de la microbiota intestinal en pacientes con esquizofrenia. En la bibliografía podemos encontrar algunas muestras sobre la posible influencia del microbioma en la adquisición de nutrientes, protección de infecciones, inflamación sistémica y como factor de riesgo para algunas enfermedades. En el caso de los padecimientos psiquiátricos, siendo de nuestro interés la esquizofrenia, implicaría un gran avance para la regulación y mejoría de algunos síntomas o comorbilidades, como lo es el alto índice de afectaciones gastrointestinales en los pacientes, pudiendo si no curar, mejorar la sintomatología tanto negativa como positiva, haciendo modificaciones dietéticas que permitan establecer un microbioma más sano.

Sería importante continuar además realizar con mayor profundidad, la asociación de otras variables, como el uso de tratamiento actual o incluso previo, resultado de laboratorios e información genética para complementar la información acerca de la microbiota en México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aagaard K, Luna RA, Versalovic J. *Body Sites and Their Unique Biology*. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/B978-0-323-40161-6.00002-4
2. Seed PC. *The Microbiome and Pediatric Health*. Twenty-Fir. Elsevier Inc.; 2020. doi:10.1016/B978-0-323-52950-1.00196-6
3. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):109-117. doi:10.1016/j.molmed.2014.12.002
4. Korpela K, Renko M, Paalanne N, et al. Microbiome of the first stool after birth and infantile colic. *Pediatr Res*. 2020;(September 2019):1-8. doi:10.1038/s41390-020-0804-y
5. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-490. doi:10.1016/S0140-6736(15)01024-7
6. Kordy K, Gaufin T, Mwangi M, et al. Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PLoS One*. 2020;15(1):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0219633
7. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*. 2018;356(5):413-423. doi:10.1016/j.amjms.2018.08.005
8. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108-1114. doi:10.1136/gutjnl-2018-317503
9. Deering KE, Devine A, O'sullivan TA, Lo J, Boyce MC,

- Christophersen CT. Characterizing the composition of the pediatric gut microbiome: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(1):1-24. doi:10.3390/nu12010016
10. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011;77(2):404-412. doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x
 11. Kraal L, Abubucker S, Kota K, Fischbach MA, Mitreva M. The prevalence of species and strains in the human microbiome: A resource for experimental efforts. *PLoS One*. 2014;9(5):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0097279
 12. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol*. 2019;37(2):186-192. doi:10.1038/s41587-018-0009-7
 13. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
 14. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*. 2017;550(7674):61-66. doi:10.1038/nature23889
 15. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science. *Nutrients*. 2019;11(4):1-45. doi:10.3390/nu11040923
 16. Wolters M, Ahrens J, Romani-Pérez M, et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health - A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2504-2520. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.024
 17. Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their

- relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019;68(8):1417-1429. doi:10.1136/gutjnl-2018-317609
18. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: Dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(2):158-179. doi:10.1111/apt.13248
 19. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-184. doi:10.1080/19490976.2017.1290756
 20. Kostovcikova K, Coufal S, Galanova N, et al. Diet rich in animal protein promotes pro-inflammatory macrophage response and exacerbates colitis in mice. *Front Immunol*. 2019;10(APR):1-14. doi:10.3389/fimmu.2019.00919
 21. Moreno-Pérez D, Bressa C, Bailén M, et al. Effect of a protein supplement on the gut microbiota of endurance athletes: A randomized, controlled, double-blind pilot study. *Nutrients*. 2018;10(3):1-16. doi:10.3390/nu10030337
 22. Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: A randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(4):1005-1019. doi:10.3945/ajcn.117.158816
 23. Toshio T, Sayori Y, Azuza T, et al. Dietary polyphenols increase fecal mucin and immunoglobulin A and ameliorate the disturbance in gut microbiota caused by a high fat diet. *Journal Clin Biochem Nutr*. 2015;57(3):212-216. doi:10.3164/jcbtn.15-15
 24. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*.

- 2020;12(2):1-57. doi:10.3390/nu12020381
25. Li J, Wu T, Li N, Wang X, Chen G, Lyu X. Bilberry anthocyanin extract promotes intestinal barrier function and inhibits digestive enzyme activity by regulating the gut microbiota in aging rats. *Food Funct.* 2019;10(1):333-343. doi:10.1039/c8fo01962b
 26. Firrman J, Liu L, Argoty GA, et al. Analysis of Temporal Changes in Growth and Gene Expression for Commensal Gut Microbes in Response to the Polyphenol Naringenin. *Microbiol Insights.* 2018;11:117863611877510. doi:10.1177/1178636118775100
 27. TIAN Y, NICHOLS RG, CAI J, PATTERSON AD, CANTORNA MT. Vitamin A deficiency in mice alters host and gut microbial metabolism leading to altered energy homeostasis. *Physiol Behav.* 2017;176(10):139-148. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.10.011
 28. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019;54(2):184-192. doi:10.1080/10409238.2019.1611734
 29. Hibberd MC, Wu M, Rodionov DA, et al. The effects of micronutrient deficiencies on bacterial species from the human gut microbiota. *Sci Transl Med.* 2017;9(390). doi:10.1126/scitranslmed.aal4069
 30. Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D Regulates the Gut Microbiome and Protects Mice from Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis. *J Nutr.* 2013;143(10):1679-1686. doi:10.3945/jn.113.180794
 31. Choi Y, Lee S, Kim S, et al. Vitamin E (α -tocopherol) consumption influences gut microbiota composition. *Int J Food Sci Nutr.* 2020;71(2):221-225.

doi:10.1080/09637486.2019.1639637

32. Li L, Krause L, Somerset S. Associations between micronutrient intakes and gut microbiota in a group of adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1097-1104. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.029
33. Huang K, Dong W, Liu W, et al. 2-O- β -D-Glucopyranosyl-L-ascorbic Acid, an Ascorbic Acid Derivative Isolated from the Fruits of *Lycium Barbarum* L., Modulates Gut Microbiota and Palliates Colitis in Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in Mice. *J Agric Food Chem.* 2019;67(41):11408-11419. doi:10.1021/acs.jafc.9b04411
34. Wang H, Shou Y, Zhu X, et al. Stability of vitamin B12 with the protection of whey proteins and their effects on the gut microbiome. *Food Chem.* 2019;276(October 2017):298-306. doi:10.1016/j.foodchem.2018.10.033
35. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: A review. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1688S-1693S. doi:10.3945/ajcn.117.156067
36. Chaplin A, Parra P, Laraichi S, Serra F, Palou A. Calcium supplementation modulates gut microbiota in a prebiotic manner in dietary obese mice. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(2):468-480. doi:10.1002/mnfr.201500480
37. Crowley EK, Long-Smith CM, Murphy A, et al. Dietary supplementation with a magnesium-rich marine mineral blend enhances the diversity of gastrointestinal microbiota. *Mar Drugs.* 2018;16(6). doi:10.3390/md16060216
38. Borda-Molina D, Vital M, Sommerfeld V, Rodehutschord M, Camarinha-Silva A. Insights into broilers' gut

- microbiota fed with phosphorus, calcium, and phytase supplemented diets. *Front Microbiol.* 2016;7(DEC):1-13. doi:10.3389/fmicb.2016.02033
39. Reed S, Knez M, Uzan A, et al. Alterations in the Gut (Gallus gallus) Microbiota Following the Consumption of Zinc Biofortified Wheat (Triticum aestivum)-Based Diet. *J Agric Food Chem.* 2018;66(25):6291-6299. doi:10.1021/acs.jafc.8b01481
40. Santiago-Torres M, Kratz M, Lampe JW, et al. Metabolic responses to a traditional Mexican diet compared with a commonly consumed US diet in women of Mexican descent: A randomized crossover feeding trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):366-374. doi:10.3945/ajcn.115.119016
41. INEC. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Ensanut.* 2018;1:47. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
42. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, et al. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes.* 2018;9(6):486-496. doi:10.1080/19490976.2018.1460015
43. Papalini S, Michels F, Kohn N, et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiol Stress.* 2019;10(October 2018). doi:10.1016/j.ynstr.2018.100141
44. Ong IM, Gonzalez JG, McIlwain SJ, et al. Gut microbiome populations are associated with structure-specific changes in white matter architecture. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41398-017-0022-5
45. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(2):211-220. doi:10.1152/ajpgi.00128.2012

46. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:40-48. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.02.014
47. Arneth BM. Gut-brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: Gut dysbiosis and altered brain function. *Postgrad Med J*. 2018:446-452. doi:10.1136/postgradmedj-2017-135424
48. Jessica M. Yanol¹, Kristie Yul¹, Gregory P. Donaldson¹, Gauri G. Shastril¹ PA, Liang Ma², Cathryn R. Nagler³, Rustem F. Ismagilov², Sarkis K. Mazmanian¹ and EY, Hsiao¹. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264-276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047
49. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113(2):411-417. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
50. Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061482
51. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 2017;12(9):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0183509
52. Jadhav KS, Peterson VL, Halfon O, et al. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking. *Neuropharmacology*. 2018;141(August):249-259.

doi:10.1016/j.neuropharm.2018.08.026

53. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;22(1):37-52. doi:10.1093/ijnp/pyy067
54. Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv*. 2019;5(2):1-11. doi:10.1126/sciadv.aau8317
55. Nguyen TT, Kosciolk T, Eyler LT, Knight R, Jeste D V. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2018;99(September 2017):50-61. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.01.013
56. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res*. 2018;192:398-403. doi:10.1016/j.schres.2017.04.017
57. Zhu F, Guo R, Wang W, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol Psychiatry*. 2019. doi:10.1038/s41380-019-0475-4
58. Linda S. Grossman, Martin Harrow, Cherise Rosen, Robert Faull GPS. Sex Differences in Schizophrenia and Other Psychotic Disorders: A 20-Year Longitudinal Study of Pshychosis and Recovery. *Compr Psychiatry*. 2008;49(6):523-529. doi:10.1016/j.comppsy.2008.03.004.Sex
59. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, Burnet PWJ. The Gut

- Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Front Psychiatry*. 2020;11(March). doi:10.3389/fpsy.2020.00156
60. Li S, Zhuo M, Huang X, et al. Altered gut microbiota associated with symptom severity in schizophrenia. *PeerJ*. 2020;8:1-22. doi:10.7717/peerj.9574
 61. Vindegaard N, Speyer H, Nordentoft M, Rasmussen S, Benros ME. Gut microbial changes of patients with psychotic and affective disorders: A systematic review. *Schizophr Res*. 2020;(xxxx). doi:10.1016/j.schres.2019.12.014
 62. Li J, Ma Y, Bao Z, et al. Clostridiales are predominant microbes that mediate psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 2020;130:48-56. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.07.018
 63. Sfera A, Osorio C, Diaz EL, Maguire G, Cummings M. The Other Obesity Epidemic—Of Drugs and Bugs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(July):1-16. doi:10.3389/fendo.2020.00488
 64. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry*. 2019;10(FEB). doi:10.3389/fpsy.2019.00034
 65. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.052
 66. Tanya T. Nguyen, Tomasz Kosciolk, Yadira Mldonado, Rebecca E. Daly, B. A., Averria Sirkin Martin, Daniel McDonald, Rob Knight DVJ. Differences in Gut Microbiome Composition Between Persons with Chronic Schizophrenia

- and Healthy Comparison Subjects. *Schizophr Res.* 2019;February 0(204):23-29. doi:10.1016/j.schres.2018.09.014.Differences
67. Ley RE. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: Choose carefully. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(2):69. doi:10.1038/nrgastro.2016.4
68. Mason BL, Li Q, Minhajuddin A, et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia. *J Affect Disord.* 2020;266(October 2019):394-401. doi:10.1016/j.jad.2020.01.137
69. Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol.* 2019;17(1):1-18. doi:10.1186/s12915-019-0715-8
70. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet Rapidly Alters the Human Gut Microbiota. *Nature.* 2014;505(7484):559-563. doi:10.1038/nature12820.Diet
71. Duar RM, Lin XB, Zheng J, et al. Lifestyles in transition: evolution and natural history of the genus *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(1):S27-S48. doi:10.1093/femsre/fux030
72. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front Microbiol.* 2018;9(MAY):1-11. doi:10.3389/fmicb.2018.00890
73. Cheng S, Han B, Ding M, et al. Identifying psychiatric disorder-associated gut microbiota using microbiota-related gene set enrichment analysis. *Brief Bioinform.* 2020;21(3):1016-1022. doi:10.1093/bib/bbz034
74. Humbel F, Rieder JH, Franc Y, et al. Association of Alterations in Intestinal Microbiota With Impaired

- Psychological Function in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2019-2029.e11. doi:10.1016/j.cgh.2019.09.022
75. Luo J, Li Y, Xie J, et al. The primary biological network of Bifidobacterium in the gut. *FEMS Microbiol Lett.* 2018;365(8):1-7. doi:10.1093/femsle/fny057
76. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. doi:10.1111/1462-2920.13589
77. Foster JA. Targeting the Microbiome for Mental Health: Hype or Hope? *Biol Psychiatry.* 2017;82(7):456-457. doi:10.1016/j.biopsych.2017.08.002
78. Rogosa M, Bishop FS. the Genus Veillonella Iii. *J Bacteriol.* 1964;88(1):37-41. doi:10.1128/jb.88.1.37-41.1964
79. Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, et al. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity. *mSphere.* 2016;1(1):1-16. doi:10.1128/msphere.00069-15
80. Naudé PJW, Claassen-Weitz S, Gardner-Lubbe S, et al. Association of maternal prenatal psychological stressors and distress with maternal and early infant faecal bacterial profile. *Acta Neuropsychiatr.* 2020;32(1):32-42. doi:10.1017/neu.2019.43
81. Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: A marker of health? *Future Microbiol.* 2017;12(2):157-170. doi:10.2217/fmb-2016-0130