

# El microbioma intestinal: ¿regula nuestro estado de ánimo?

María Fernanda Valencia Marín, Salvador Chávez Ávila y Gustavo Santoyo Pizano

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.  
Contacto: gsantoyo@umich.mx

**Resumen.** Diagnosticar con certeza los trastornos mentales, tales como el trastorno depresivo mayor (TDM), es de suma importancia para sugerir un tratamiento médico, psicológico o psiquiátrico. El TDM es una enfermedad mental que se caracteriza por una tristeza profunda y persistente. En ocasiones, algunos factores externos pueden influir en estados de ánimo depresivos, pero también, nuevas hipótesis están surgiendo en la etiología del TDM, como el rol del microbioma intestinal. En este artículo se plantea la importancia del estudio del microbioma intestinal como regulador del estado de ánimo. Lo anterior sería una opción adicional en el diagnóstico del TDM.

**Palabras clave:** Trastorno depresivo mayor, microbioma, metabólica, intestinal, metagenómica.

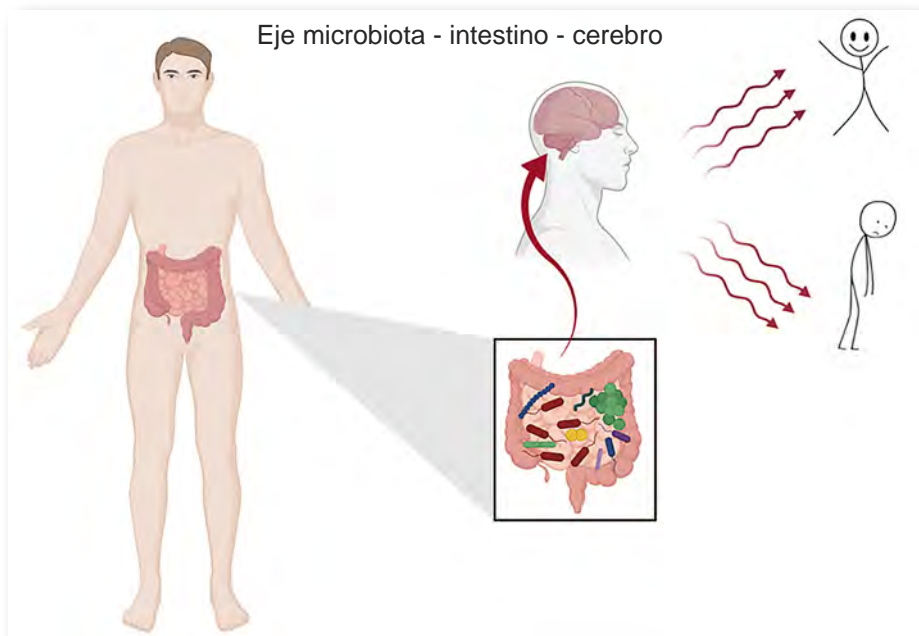


Figura 1. La microbiota intestinal puede influir tanto positiva como negativamente en el estado de ánimo y comportamiento del huésped.

## Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad mental grave que se caracteriza típicamente por un bajo estado de ánimo generalizado y persistente. Las personas con TDM a menudo experimentan sentimientos y pensamientos de tristeza y rara vez sienten placer. En múltiples ocasiones el origen neuronal del TDM es incierto. Comprender o descubrir los mecanismos cerebrales que subyacen el estado emocional depresivo permitirá perfeccionar su

tratamiento (Zhao *et al.*, 2020).

Un instrumento ampliamente utilizado para el diagnóstico del TDM es el cuestionario de salud del paciente (PHQ-9). El PHQ-9 se utiliza para detectar, diagnosticar, monitorear y medir la gravedad de la depresión. Tiene 9 preguntas, las cuales están incorporadas en los criterios de diagnóstico del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5), junto con otras que describen otros síntomas del trastorno depresivo mayor (disminución del interés o del

placer, pérdida del apetito y poca energía). Cada pregunta se califica de cero a 3, según la frecuencia de un síntoma. Se calcula una puntuación total sumando las respuestas a cada una de las 9 preguntas, lo que indica una categorización que va desde una depresión leve a una depresión severa (Hirschfeld, 2014).

Volker y colaboradores en 2016 realizaron un estudio que consistió en la validación del PQH-9 en el ámbito de la salud ocupacional, obtuvieron una sensibilidad del 86.1% y una especificidad del 78.4%. Esto significa que hay una probabilidad del 86.1% de detectar la enfermedad. Es decir, se trata de la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado positivo mediante este cuestionario. Por otro lado, existe una probabilidad del 78.4% de descartar la enfermedad en aquellos pacientes sanos, esto indica la probabilidad de que un individuo que no padezca MDD tenga un resultado negativo en el PQH-9. Estos porcentajes de sensibilidad y especificidad no descartan la posibilidad de obtener falsos positivos y falsos negativos mediante el uso de este cuestionario.

Actualmente, la base molecular subyacente del TDM sigue siendo en su mayor parte oscura. Es por eso que, el diagnóstico de TDM se basa principalmente en entrevistas clínicas por profesionales de la psicología. Sin embargo, en estos casos no se toman en cuenta otros factores fisiológicos. La metagenómica con el uso de biomarcadores puede ser una alternativa para el diagnóstico del TDM a través de marcadores metagenómicos de especies bacterianas y bacteriófagos presentes en la materia fecal de pacientes con TDM, así como marcadores metabólicos de metabolitos fecales. El uso de un panel de biomarcadores combinatorios puede permitir aumentar la sensibilidad y especificidad en la validación del diagnóstico del TDM (Yang *et al.*, 2020).

Por lo tanto, es fundamental identificar la base molecular, así como biomarcadores apropiados que permitan realizar un diagnóstico

*Milenaria, Ciencia y Arte 21*

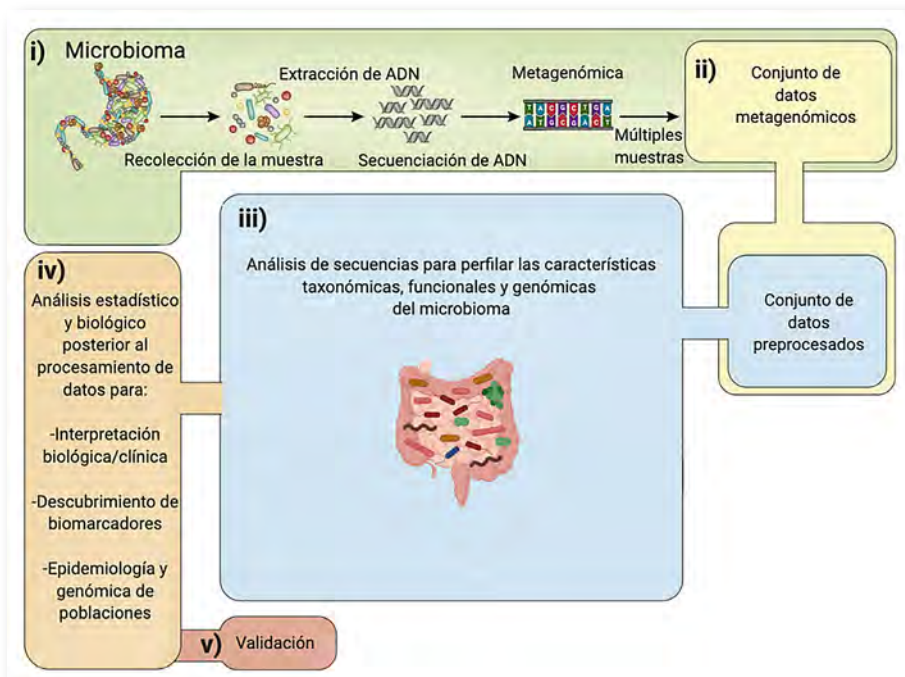


Figura 2. Ejemplo del flujo de trabajo de la metagenómica "shotgun" (Modificado de Quince et al., 2017).

todos los genomas (meta) microbianos presentes en una muestra. La secuenciación de escopeta se puede utilizar para perfilar la composición taxonómica y el potencial funcional de las comunidades microbianas y para recuperar secuencias del genoma completo. Un estudio típico de metagenómica de escopeta comprende cinco pasos, después del diseño del estudio inicial: (i) la recolección, procesamiento y secuenciación de las muestras; (ii) preprocesamiento de las lecturas de secuenciación; (iii) análisis de secuencia para perfilar las características taxonómicas, funcionales y genómicas del microbioma; (iv) análisis estadístico y biológico de posprocesamiento, y (v) validación (Fig. 2) (Quince et al., 2017).

El valor potencial de los marcadores metagenómicos y metabolómicos intestinales se ha basado en el diagnóstico de TDM utilizando dos tipos de biomarcadores basados en especies bacterianas y metabolitos fecales. En estudios metagenómicos realizados a muestras de materia fecal de pacientes con TDM se observaron alteraciones en el microbioma bacteriano intestinal comparado con muestras de pacientes sanos. Las principales variaciones del microbioma intestinal en pacientes con TDM fueron mayormente bacterias pertenecientes a los filos Bacteroidetes y Firmicutes (Yang et al., 2020). Además de los filos antes mencionados, también se han reportado alteraciones significativas en la abundancia dentro de los filos Proteobacteria y Actinobacteria en pacientes con TDM (Winter et al., 2018).

Por otro lado, el análisis metabolómico fecal mostró que los pacientes con TDM se caracterizaban principalmente por alteraciones del metabolismo de aminoácidos, carbohidratos, nucleótidos y lípidos (Yang et al., 2020).

Una de las evidencias más relevantes del rol de la microbiota intestinal en el estado de ánimo fue informada por Zheng et al. (2016) y Kelly et al. (2016), quienes realizaron un trasplante de microbiota fecal de pacientes

efectivo y preciso del TDM, y con esto, dar un correcto diagnóstico a los pacientes. Esto permitirá desarrollar oportunamente un tratamiento basado en medicamentos antidepresivos, terapias conversacionales o una combinación de ambos, que ayuden al paciente en cura a superar el trastorno (Yang et al., 2020).

Aunque la depresión es principalmente una enfermedad de la mente, y el tratamiento eficaz requiere que se comprendan los factores neurológicos, el cerebro no existe de forma aislada, sino que está integrado en la fisiología general del individuo y también responde a los estímulos externos. Una gran cantidad de estudios han establecido que la depresión está asociada con una composición alterada de la microbiota intestinal (Winter et al., 2018).

### Microbioma intestinal: nuestros huéspedes internos

Recientemente, hemos comenzado a apreciar que el cuerpo humano contiene mucho más que células humanas, ya que albergamos billones de células microbianas, algunas de las cuales viven en nuestro sistema digestivo, específicamente, el intestino. Colectivamente, nuestra microbiota intestinal, sus funciones y los genes que

contienen se conoce como nuestro microbioma. Esta compleja comunidad microbiana contiene taxones de todo el árbol de la vida: bacterias, hongos, virus y arqueas, que interactúan entre sí y con el huésped, lo que tiene un gran impacto en la fisiología y en la salud mental humana. Por lo tanto, albergar una microbiota saludable puede influir de forma importante no sólo en nuestra fisiología, sino en nuestro estado de ánimo (Clemente et al., 2012). Últimamente se ha planteado que la microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en el origen de diversos trastornos mentales, a través de la teoría: "eje microbiota-intestino-cerebro" (Fig. 1).

### Metagenómica: una herramienta para descifrar el microbioma intestinal

Existen diversas herramientas para determinar los residentes microbianos que habitan nuestro intestino, tales como el cultivo microbiano y pruebas serológicas. Sin embargo, éstas no permiten conocer toda la diversidad microbiana. La combinación de análisis metagenómicos y metabolómicos es una estrategia bien establecida para descubrir las características taxonómicas y funcionales del microbioma intestinal. La metagenómica de escopeta, es la secuenciación no dirigida (shotgun) de

deprimidos a animales modelo: ratón libre de gérmenes y rata con microbiota agotada respectivamente. En ambos estudios se observaron cambios de comportamiento que se correlacionaron con la depresión y la ansiedad humana, así como características fisiológicas propias de esta enfermedad. Se ha reportado que las observaciones de modelos roedores muestran similitudes con las observaciones realizadas en humanos diagnosticados con TDM. Debido a lo anterior, el uso de roedores como modelo experimental permitirá generar una mejor comprensión del rol de la microbiota intestinal en la patogenia del TDM, así como de potenciales tratamientos (Winter *et al.*, 2018).

### Conclusión

La metagenómica de escopeta ha demostrado que los pacientes con TDM presentan alteraciones en la microbiota y metabolitos intestinales. La identificación de estas alteraciones

puede ser empleadas para el diagnóstico del TDM y así, mejorar y/o complementar el diagnóstico convencional del TDM, el cual se basa en el PQH-9.

### Bibliografía

Clemente, J., Ursell, L., Parfrey, L. & Knight, R. (2012). The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: *An Integrative View. Cell*, 148: 1258-1270. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035

Hirschfeld, R. M. (2014). Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169(1): 12-16. doi:10.1016/S0165-0327(14)70004-7.

Kelly, J., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. & Dinan, T. (2016). Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.* 82: 109–118. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

Quince, C., Walker, A., Simpson, J., Loman, N. & Segata, N. (2017). Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nature biotechnology*, 35(9): 833-845. doi:10.1038/nbt.3935

Volker, D., Zijlstra-Vlasveld, M., Brouwers, E., Homans, W., Emons, W., van der Feltz-Cornelis,

C. (2016). Validation of the Patient Health Questionnaire-9 for Major Depressive Disorder in the Occupational Health Setting. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 26(2), 237–244. doi: 10.1007/s10926-015-9607-0.

Winter, G., Hart, R., Charlesworth, R. & Sharpley, C. (2018). Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev. Neurosci.* 29(6): 629–643. doi:10.1515/revneuro-2017-0072

Yang, J., Zheng, P., Li, Y., Wu, J., Tan, X., Zhou, J., Sun, Z., Chen, X., Zhang, G., Zhang, H., Huang, Y., Chai, T., Duan, J., Liang, W., Yin, B., Lai, J., Huang, T., Du, Y., Perry, S., Wong, M., Licinio, J., Hu, S., Wang, G. & Xie, P. (2020). Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Science Advances*, 6(49): 1-11. doi:10.1126/sciadv.aba8555

Zhao, L., Wanga, D., Xuea, S., Tand, Z., Wanga, Y. & Liana, Z. (2020). Aberrant state-related dynamic amplitude of low-frequency fluctuations of the emotion network in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 133(2021): 23–31. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.12.003

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N., Licinio, J., Wei, H. & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol. Psychiatry* 21(6): 786–796. doi:10.1038/mp.2016.44.



## LINEAMIENTOS PARA LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS

1. La Revista Milenaria recibe propuestas originales de divulgación, relacionadas con la ciencia y el arte, de temática libre. Los trabajos deberán tratar sobre hallazgos científicos, expresiones artísticas o presentar reflexiones sobre temas sociales, en un lenguaje claro y sencillo.
2. Los textos que deseen publicar, deben enviarse directamente a nuestro sitio web, previo registro del autor correspondiente en : <https://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/about/submissions>.  
La extensión de los manuscritos tendrá un máximo de 1500 palabras (5 cuartillas), deberán estar escritos por tres autores como máximo en formato Word de 12 puntos compatible con el sistema Windows. Se recomienda incluir figuras con un pie descriptivo adecuado. Revise los trabajos previos en: <http://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/issue/archive>

3. Es requisito señalar las referencias en el sistema de la American Psychological Association (APA), de la forma siguiente:  
Las citas en el texto deben seguir el formato de apellido del autor y fecha de la obra incluidas en paréntesis dentro de la oración. Por ejemplo: Por otro lado, la depresión prenatal presenta una prevalencia del 20%, siendo mayor en la segunda mitad del embarazo (Lara et al., 2015).

- La lista de referencias deberán incluir únicamente las obras que fueron citadas en el texto y que hayan sido publicadas. Las referencias se presentarán en orden alfabético, sin enumeración ni viñetas, y en caso de más de una referencia del mismo autor/es deberán registrarse en orden cronológico.
- Artículos: Apellidos, A. A., Apellidos, B. B. & Apellidos, C. C. (año). Título del artículo. Nombre de la revista, volumen (número): pp. xx-xx. doi: xx.xxxxxxx
- Hernández-Calderón E. (2014). Genes Reporteros Bioluminiscentes, premio nobel para las medusas. *Milenaria, Ciencia y Arte*, UMSNH, 6: 6-8.
- Libros: Apellidos, A. A. (año). Título. Edición. Ciudad: Editorial.
- Bonavit J. (1958). Historia del Colegio Primitivo y Nacional de San Nicolás de Hidalgo. 4ª Ed. Morelia Mich. Méx.: Universidad Michoacana De San Nicolás de Hidalgo.
- Capítulos de libro: Apellidos, A. A. & Apellidos, B. B. (año). Título del capítulo. En A. A. Apellidos (Ed.), Título del libro (pp. xx-xx). Ciudad: Editorial.
- Ferrer, J. C. (2008). Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Y. Tsien, premios Nobel de Química 2008: »por el descubrimiento y desarrollo de la proteína verde fluorescente, GFP». En: Anales de la Real Sociedad Española de Química (No. 4, pp. 276-279). Real Sociedad Española de Química.
4. No se publicarán los textos donde se transcriban citas de otros autores o propias publicadas en otras fuentes, sin hacer el señalamiento preciso.
  5. Con las propuestas, se deberán incluir datos personales del autor(es), incluyendo adscripción y medios para establecer comunicación.
  6. Los trabajos serán revisados por pares evaluadores, mediante un sistema doble ciego en nuestra plataforma Open Journal System (OJS).  
Una vez emitido el dictamen, se notificará al autor por correo electrónico el resultado del proceso correspondiente.

Comité Editorial  
Facultad de Salud Pública y Enfermería, UMSNH