

MICROBIOMA EN LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

MICROBIOME IN EATING DISORDERS

Norma Cipatli Ayuzo del Valle¹, Laura Leticia Zavala², Brenda Ayuzo³, Victoria Villafuerte⁴, Sergio Javier Fernández Ortiz⁵

¹ Academia Mexicana de Pediatría, Tecnológico de Monterrey, Nuevo León, México

² Psiquiatría con alta especialidad en Trastornos de la Conducta Alimentaria, Monterrey, Nuevo León, México

³ Medicina Interna, Hospital San Javier, Universidad Autónoma de Guadalajara, Jal, México

⁴ Gastroenterología Pediátrica, Jefe del Instituto de Pediatría Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

Correspondencia: Norma Cipatli Ayuzo del Valle

E-mail: cipatlimd@yahoo.com

Presentado: 17/05/21. Aceptado: 10/08/21

RESUMEN

Introducción: los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son enfermedades graves, con bases genéticas y neurobiológicas donde los principales sistemas afectados son el gastrointestinal y neurológico por lo cual el microbioma juega un papel importante.

Objetivos: resumir los resultados de las últimas investigaciones en microbioma que pudieran ser futuras herramientas en el manejo de los TCA.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda en PubMed sobre microbioma y TCA de publicaciones científicas de los últimos 10 años de estudios en humanos. Se incluyeron 10 estudios para una revisión tipo paraguas.

Resultados: desde el descubrimiento del microbioma y su papel en el eje cerebro-intestinal se han realizado investigaciones que sugieren a los pre y probióticos como una herramienta útil en el manejo de diferentes enfermedades psiquiátricas a través de vías como nervio vago, liberación de metabolitos y neurotransmisores, y el sistema inmune asociados con síntomas presentados en anorexia.

Conclusiones: los llamados psicobióticos, en referencia a probióticos que en cantidades adecuadas mejoran las funciones cognitivas, son una herramienta para el manejo de enfermedades psiquiátricas en las que los TCA pudieran ser beneficiados.

Palabras clave: trastornos de alimentación; microbiota; probióticos, anorexia.

ABSTRACT

Introduction: eating disorders are serious illnesses with genetic and neurobiological bases where the main organs affected are the gastrointestinal tract and the neurologic system making important the role of the microbiome.

Objectives: summarize the results of the latest microbiome research that could be future tools in the management of eating disorders.

Materials and methods: umbrella review of pubmed publications in humans of the last 10 years regarding microbiome and eating disorders.

Results: since the discovery of the microbiome and the function on the cerebral-intestinal axis, through pathways such as vagal nerve, neurotransmitters and immune system, related to symptoms presented on anorexic patients.

Conclusions: psychobiotics, live organisms that when ingested in adequate amounts produce health benefits in patients suffering from psychiatric illnesses are the new topic of future research in eating disorders.

Key words: eating disorders; microbiota; probiotics, anorexia nervosa.

Actualización en Nutrición 2021; Vol. 22 (97-100)

Actualización en Nutrición 2021; Vol. 22 (97-100)

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son enfermedades graves, genéticas, psicosociales y neurobiológicas con alta prevalencia entre los adolescentes¹. Entre los más comunes se encuentran atracones, anorexia, bulimia y *avoidant/restrictive food intake* (desorden de ingesta alimentaria evitativa o restrictiva, ARFID por sus siglas en inglés).

Los principales órganos afectados en los TCA son

el cerebro, intestino y sistema endocrinológico por lo cual el microbioma cobra especial importancia.

A nivel del sistema nervioso central se sabe que las alteraciones en la regulación de neuropéptidos afectan en el hipotálamo, en el eje sensorial-interoceptico de recompensa. Algunas de las complicaciones de los TCA son consecuencias directas de los comportamientos restrictivos, como la baja ingesta de calorías, el uso y abuso de laxantes y diuréticos, o vómitos

que llevan a alteraciones electrolíticas, alteración de la motilidad gástrica, constipación y disminución de la densidad mineral ósea; estas complicaciones se acompañan de ansiedad y depresión que a su vez alteran los comportamientos restrictivos-purgativos.

OBJETIVOS

Resumir los resultados de las últimas investigaciones en microbioma que pudieran ser futuras herramientas en el manejo de los TCA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica con bases de datos de Google Scholar y PubMed en busca de artículos recientes con las palabras "anorexia", "bulimia", "probióticos", "prebióticos", "microbioma", "trastornos de conducta alimentaria", entre 2017 y 2020. Se incluyeron 32 trabajos mencionados en el Congreso Internacional de la *Academy for Eating Disorders (International Conference on Eating Disorders, ICED 2020 y 2021)*. Se excluyeron trabajos en idiomas diferentes a español, inglés o francés, o aquellos sin acceso a texto completo para una revisión de tipo paraguas. Se incluyeron 10 trabajos. Todos los trabajos encontrados fueron revisados por los autores y se mencionan como referencias aquellos que reportan evidencias científicas y revisiones por pares.

Microbioma y TCA

Los microbios entéricos (bacterias, hongos, virus y parásitos) y sus metabolitos pueden modular el estado de ánimo y el comportamiento. El conocimiento que el sistema nervioso central interactúa con el sistema digestivo condujo a la descripción del eje cerebro-intestinal².

Una de las vías por las cuales actúa el eje cerebro-intestinal es por la producción de precursores de neurotransmisores como el triptófano y la tirosina. Algunas bacterias entéricas incluso presentan crecimientos en presencia de catecolaminas lo que sustenta el potencial entérico en la modulación del comportamiento vía nervio vago³.

Uno de los primeros estudios realizados por Dinan⁴ en roedores libres de gérmenes (sometidos a dosis altas de antibióticos o criados en ambientes estériles) demostró alteraciones cognitivas y síntomas depresivos en comparación con el grupo de roedores con bacterias.

Fue así como se determina el término "psicobióticos" en referencia a bacterias que al ser administradas en cantidades adecuadas confieren beneficios mentales. En este grupo de psicobióticos se incluyen pre y probióticos capaces de producir y liberar sus-

tancias neuroactivas tales como ácido gamma-aminobutírico (GABA) y serotonina (algunas bacterias que contienen glutamato descarboxilasa y por lo tanto degradan el glutamato de la dieta facilitando su transformación en GABA, otras más a través de la tirosina a manera de sustratos) que trabajan en el sistema neuroendocrino modulando el nivel de ansiedad y el estado de ánimo⁴.

Estudios previos en roedores vagotomizados con lactobacilos demostraron que el nervio vago es la principal vía para transmitir información del intestino al cerebro encontrando alteraciones en la transcripción del GABA⁵.

El primer psicobiótico reportado como agente terapéutico es el lactobacilo, el cual se utiliza para la depresión desde 1910 cuando se empleaban productos fermentados de la leche como parte del tratamiento de pacientes con este diagnóstico.

Medicamentos como inhibidores de monoaminooxidasa tienen efectos antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared intestinal, los antidepresivos tricíclicos tienen efectos anti plásmidos por lo que además de los efectos neurológicos a nivel sináptico, muchos psicotrópicos alteran también la composición del microbioma³.

En el caso de los TCA, la serotonina juega un papel importante en el estado de ánimo de los pacientes con anorexia; en estados de desnutrición se encontraron niveles de precursores de serotonina bajos en comparación con los mismos pacientes en estado de recuperación^{4,8}. A nivel intestinal, el microbioma tiene influencia en la secreción periférica de serotonina alterando el número y funcionalidad de células enterocromafines en la pared intestinal y en la liberación de precursores de serotonina al sistema circulatorio.

Bajo condiciones nutricionales adecuadas, las células enteroendocrinas contienen receptores que al activarse con productos bacterianos (lipopolisacáridos LPS y flagelina) modifican la secreción de hormonas como la colecistoquinina que ayuda a la regulación de la saciedad y el hambre. Otro de los mecanismos es la regulación de la ingesta de alimentos bajo la producción de péptidos que son secuencias de análogos de hormonas reguladoras que imitan la respuesta del huésped en saciedad. En el caso de la leptina, en estudios de obesidad, se ha demostrado una relación inversa con presencia de *Bacteroides* y *Prevotella*, y mayor de bifidobacterias y lactobacilos⁹.

La disbiosis intestinal causa una disminución significativa de la absorción de nutrientes esenciales¹⁰. En pacientes con restricción de alimentos, la falta de sustratos energéticos conlleva a la disbiosis. Bacterias

como *Roseburia* y *Bacteroides* disminuyen porque son dependientes de la cantidad de carbohidratos y proteínas de la dieta. La cantidad de *Bacteroidetes* intestinales depende del tipo de fibra dietética que llega al intestino. En casos de ayuno prolongado, algunas bacterias sobreviven utilizando la mucina intestinal por varias horas como *Verrucomicrobia*, la cual se ha encontrado en altas concentraciones en etapas de inanición en pacientes con anorexia; estos niveles disminuyen cuando hay recuperación de peso. En el caso de *Methanobrevibacter smithii*, que genera metano al reducir hidrógeno y dióxido de carbono, es un ejemplo de que el ecosistema intestinal en pacientes con anorexia busca fuentes de energía en respuesta a la baja disponibilidad de nutrientes; este metano producido, a su vez, se asocia con disminución en la motilidad intestinal que lleva a constipación frecuente en pacientes con anorexia¹¹. Esta diversidad de bacterias intestinales contribuye a la desnutrición como se demostró en estudios experimentales de trasplantes fecales de pacientes con kwashiorkor a roedores receptores que resultó en una pérdida de peso y desnutrición subsecuente. De forma similar, cuando se realizó el trasplante fecal a roedores de pacientes con obesidad, manifestaron una mayor adiposidad a pesar de no haber presentado aumento en la ingesta de alimentos⁸⁻¹⁰.

Asimismo se ha asociado el síndrome de intestino irritable con trastornos del estado de ánimo o el uso de antibióticos asociado a un incremento en síntomas de ansiedad y depresión. La fermentación bacteriana es también un mecanismo clave en el cual las bacterias intestinales impactan en el metabolismo del huésped. La fibra dietética y los carbohidratos no digeridos son los sustratos primarios de la fermentación para la generación de ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato y propionato). El butirato es consumido de forma local por los colonocitos como sustrato energético que ayuda a la función colónica. La mayoría de los ácidos grasos de cadena corta ayuda en procesos como la inflamación y la homeostasis¹¹. En pacientes con anorexia se ha demostrado una alta proporción de ácidos grasos de cadena corta debido a la fermentación de fuentes endógenas de proteínas (a manera de sustrato de energía alterna en ausencia de carbohidratos y fibra dietética). Estos ácidos grasos de cadena corta derivados de proteínas son de particular relevancia en disfunciones metabólicas en TCA y han sido descritos también en la fisiopatología de la resistencia a la insulina.

Otro mecanismo es la porosidad del epitelio intestinal. La entrada de endotoxinas bacterianas

como lipopolisacáridos de bacterias gram negativas (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas) que afecta directamente la actividad neural en el sistema límbico y por medio de la activación de la microglía y citocinas proinflamatorias (interleucinas y factor de necrosis tumoral) que atraviesan la barrera hemato encefálica. En el cerebro, estas citocinas actúan sobre los receptores neuronales y la microglía, alterando su activación y función como ocurre en la respuesta inflamatoria generalizada del sistema nervioso de muchas de las enfermedades psiquiátricas⁵.

La amenorrea secundaria a un déficit crónico de estrógenos es un síntoma común en pacientes con anorexia. Se ha identificado que los estrógenos disminuyen la virulencia bacteriana, a la vez que aumentan el crecimiento poblacional de las mismas⁶.

DISCUSIÓN

Existen cada vez más evidencias que indican que las bacterias intestinales pueden estar involucradas en la etiología, progresión y tratamiento de los TCA. A través de diferentes acciones antes mencionadas (como la alteración en la disponibilidad de precursores hormonales, alteración en las cadenas de ácidos grasos y fermentación bacteriana), participan en síntomas clínicos en pacientes con anorexia como los pensamientos restrictivos asociados a neurotransmisores, síndrome de eutiroideo enfermo por falta de tirosina, síntomas intestinales como náuseas y constipación, y alteración en la mineralización ósea y disminución de tejido graso (Figura 1). Sin embargo, faltan estudios que especifiquen las cepas, biodisponibilidad y conocer en qué fase del tratamiento están indicados, así como el tipo de TCA al cual deben ser prescritos ya que la mayoría de los estudios hasta el momento se realizó en pacientes con diagnóstico de anorexia.

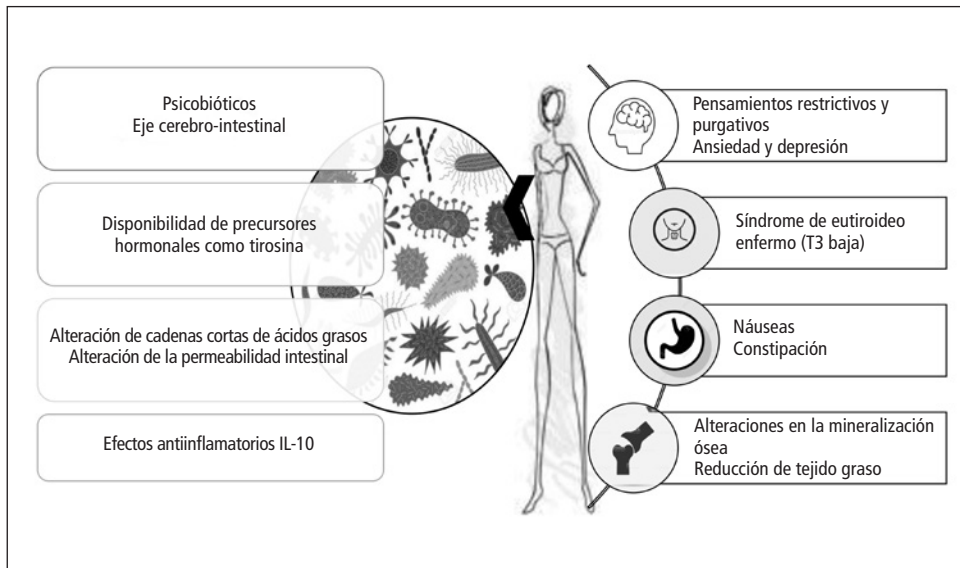
Prebióticos como fructanos y glucanos se emplearon en modelos experimentales en ratas para la disminución de la ansiedad y respuesta al estrés con buenos resultados⁶. Sin embargo, no todos los estudios muestran datos positivos en el uso de probióticos; si bien sabemos que el cambio de una dieta vegetariana a una basada proteínas animales conlleva un cambio significativo en el microbioma, estudios con poblaciones pequeñas describieron que la introducción de una dieta agresiva con probióticos en pacientes con dietas previas restrictivas (por ejemplo, veganas) puede incrementar el proceso de inflamación intestinal y empeorar los síntomas neurológicos⁷.

Por lo tanto, se requieren estudios de cohorte longitudinales con un número significativo de pacientes y

muestreos adecuados para capturar las variaciones en el perfil microbiano y su función en todas las etapas de diagnóstico, tratamiento y recuperación de los pacientes con TCA. Se ha descrito mejoría en los síntomas intestinales de realimentación al agregar prebióticos a

los suplementos enterales en pacientes que requieren alimentación por sonda nasogástrica⁸. Otros estudios demostraron efectos psicológicos benéficos posterior al uso de psicobióticos, sobre todo en la reducción de síntomas de ansiedad y depresión^{6,9-11}.

Figura 1: Relación de anorexia y microbioma.



Fuente: *Elaboración propia.*

CONCLUSIONES

Si bien los psicobióticos no son la base principal en el manejo de los pacientes con TCA, sí pueden ser aliados importantes en el manejo nutricional y psiquiátrico en aquellos con este tipo de trastornos.

La presente investigación no recibió ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Ayuzo-del Valle NC, Covarrubias-Esquer JD. Trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Mex Pediatr* 2019; 86(2):80-86.
2. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *British Medical Journal* 2017; 356. DOI: 10.1136/bmj.j831.
3. Evrensel A, Onen-Unsalver B, Ceylan ME. Therapeutic potential of the microbiome in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Med Sci* 2019 Jan 31;7(2). DOI: 10.3390/medsci7020021.
4. Dinan, Timothy G. et al. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry* 2013; 74 (10):720-6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
5. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:16050-5.
6. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. 2017 Sep; 26(9):1031-104. DOI: 10.1007/s00787-017-0945-7.
7. Lam YY, Maguire S, Palacios T, Caterson ID. Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology, disease progression and treatment of eating disorders. *Nutrients* 2017; 9:602. DOI: 10.3390/nu9060602.
8. Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, Akoubi H, et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. *Front Microbiol* 2017; 8:1265. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01265
9. Karakuła-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D, Valverde-Piedra JL, Małecka-Massalska T. Intestinal microbiota. A key to understanding the pathophysiology of anorexia nervosa? *Psychiatr Pol* 2017 Oct 29; 51(5):859-870. DOI: 10.12740/PP/65308.
10. Seitz J, Belheouane M, Schulz N, Dempfle A, Baines JF, Herpertz-Dahlmann B. The impact of starvation on the microbiome and gut-brain interaction in anorexia nervosa. *Front Endocrinol* 2019; 10:41. DOI: 10.3389/fendo.2019.00041.
11. Glennly EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, et al. Eating disorders and the intestinal microbiota: mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19:51. DOI: 10.1007/s11920-017-0797-3.