



Universidad de Valladolid

**MICROBIOTA INTESTINAL EN
LA ANOREXIA NERVIOSA:
DIVERSIDAD MICROBIANA Y
PSICOPATOLOGÍA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

CURSO 2019/2020

ALUMNA: Alicia Municio Casares

TUTORES: Álvaro Diez Revuelta e Inés Fernández Linsenbarth

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	4
2	ABSTRACT	5
3	INTRODUCCIÓN	6
3.1	LA ANOREXIA NERVIOSA.....	6
3.1.1	Definición y epidemiología.....	6
3.1.2	Etiopatogenia	6
3.1.3	Comorbilidades	8
3.1.4	Aspectos terapéuticos	8
3.2	LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	9
3.2.1	Concepto y definición	9
3.2.2	Composición y distribución de la microbiota	9
3.2.3	Origen y evolución de la microbiota.....	11
3.2.4	Funciones de la microbiota intestinal.....	12
3.2.5	Disbiosis intestinal y trastornos relacionados	13
4	JUSTIFICACIÓN	16
5	OBJETIVOS	17
5.1	Objetivo general.....	17
5.2	Objetivos específicos	17
6	METODOLOGÍA	18
7	RESULTADOS.....	19
8	DISCUSIÓN.....	27
8.1	Diversidad y metabolitos microbianos en la anorexia nerviosa.....	27
8.2	Psicopatología en la anorexia nerviosa	28
8.3	Rehabilitación nutricional	29
8.4	Limitaciones, fortalezas y líneas futuras de investigación.....	30
9	CONCLUSIONES.....	32

10	REFERENCIAS	33
11	ANEXOS.....	38
11.1	GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS.....	38

1 RESUMEN

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria que se caracteriza por una restricción severa de la ingesta con el objetivo principal de la pérdida de peso y está asociada a anomalías metabólicas, bioquímicas, inmunológicas y sensorio-perceptivas. Diferentes estudios han demostrado disbiosis intestinal en pacientes con anorexia nerviosa. Además, investigaciones recientes han puesto de manifiesto comunicaciones bidireccionales entre la microbiota intestinal y el cerebro, conocidas como “eje intestino-cerebro”. Esta relación podría ser interesante para el estudio y análisis del mecanismo y desarrollo de la anorexia nerviosa.

El objetivo del presente trabajo es conocer las alteraciones microbianas asociadas al curso de la anorexia nerviosa y analizar la relación existente entre la disbiosis intestinal y las interacciones intestino-cerebro; y de esta manera, considerar la importancia de incluir un análisis de microbiota intestinal en el protocolo de evaluación de la anorexia nerviosa. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la bibliografía disponible de los últimos 10 años a través de la base de datos Pubmed, tanto en inglés como en español.

Los resultados de la revisión revelan una reducción de la riqueza microbiana en los pacientes con anorexia nerviosa que se correlaciona con la ingesta dietética al obtener concentraciones disminuidas de ciertos ácidos grasos de cadena corta. Asimismo, los datos mostraron una asociación con ciertos rasgos psicopatológicos característicos de los trastornos alimentarios.

La conclusión principal de este trabajo es la existencia de diferencias en la composición de la microbiota intestinal de las personas con un bajo peso con anorexia nerviosa en comparación con personas sanas; tras la cual se encuentra una interacción que tiene lugar entre las bacterias intestinales y los sistemas de control de saciedad, ansiedad o estado de ánimo de la anorexia nerviosa. No obstante, son necesarias más investigaciones para determinar si estas alteraciones se deben a la rehabilitación nutricional o al trastorno en sí.

Palabras clave: Anorexia nerviosa; microbiota intestinal; disbiosis intestinal; eje intestino-cerebro; ansiedad; depresión.

2 ABSTRACT

Anorexia nervosa is an eating disorder characterized by severe intake restriction with the primary goal of weight loss and associated with metabolic, biochemical, immune, and sensory abnormalities. Different studies have revealed intestinal dysbiosis in patients with anorexia nervosa. Furthermore, recent research has revealed two-way communications between the gut microbiota and the brain, known as the “gut-brain axis”. This relationship could be interesting for the study and analysis of the mechanisms and development of this eating disorder.

The objective of the present study is to know the microbial alterations associated with the course of anorexia nervosa and to analyze the relationship between intestinal dysbiosis and intestine-brain interactions; and thus, consider the importance of including an intestinal microbiota test in the evaluation protocol for anorexia nervosa. To do this, a systematic review of the available bibliography of the last 10 years has been carried out through the Pubmed database, both in English and in Spanish.

The results of the review reveal a reduction in the microbial richness of patients with AN that is correlated with dietary intake by obtaining decreased losses of certain short-chain fatty acid. In addition, the data is considered to be an association with psychopathological features characteristic of eating disorders.

The main conclusion of this work is the difference in the composition of the intestinal microbiota of people with a low weight with anorexia nervosa in comparison with healthy people; and the interaction that takes place between intestinal bacteria and anorexia nervosa’s satiety, anxiety, or mood control systems. However, more research is needed to determine if these disturbances are due to nutritional rehabilitation or to the disorder itself.

Keywords: Anorexia nervosa; gut microbiota; dysbiosis, gut-brain axis; anxiety; depression.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 LA ANOREXIA NERVIOSA

3.1.1 Definición y epidemiología

La anorexia nerviosa (AN), según la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V) (1) realizado por la Asociación Americana de Psiquiatría, es un trastorno psiquiátrico crónico que se caracteriza por una restricción de la ingesta energética recomendada, lo que conlleva un peso corporal significativamente bajo teniendo en cuenta la edad, el género, el curso del desarrollo y el estado de salud del paciente. Esto se asocia con un miedo intenso a ganar peso y una distorsión de la imagen corporal propia exagerando su importancia.

La AN puede clasificarse en dos tipos:

- “*Tipo restrictivo*”: la pérdida de peso se debe principalmente a una restricción en la dieta con ayuno y/o ejercicio físico sin episodios recurrentes de atracones o purgas (vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas).
- “*Tipo purgativo*”: durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (1).

Su prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, estimándose entre un 1 y un 4% su prevalencia en mujeres europeas, y afectando sólo a un 0,3-0,7% de los varones (2). La AN muestra el inicio más temprano de los trastornos de conducta alimentaria (TCA) produciéndose con mayor frecuencia entre los 15 y los 19 años, aunque en los últimos años se ha observado un aumento de casos emergentes en la infancia (3)(4).

3.1.2 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la AN es de carácter multifactorial, encontrándose factores genéticos, biológicos, psicológicos, sociales y culturales que pueden actuar como factores predisponentes, desencadenantes o de mantenimiento de la enfermedad (1).

Dentro de los factores predisponentes encontramos la genética, que está unida de manera directa a la prevalencia de la enfermedad en la familia, e incluso al predominio en las mujeres. En esta línea, se ha observado que existe un mayor riesgo entre hermanas con una correlación monocigótica del 55% (4)(5).

Entre los factores biológicos algunos estudios evidencian que las personas con AN presentan una alteración de los neurotransmisores hipotalámicos principalmente de tipo noradrenérgicos, aquellos que estimulan la ingesta, serotoninérgicos, los que intervienen en el control de la saciedad, y los dopaminérgicos, que producen el aumento de la ingesta de hidratos de carbono por la mañana y de grasas por la noche (6).

Por último, dentro de los factores predisponentes es necesario destacar las influencias socioculturales y el “anhelo por la delgadez” presentes en la sociedad actual y que afectan de manera directa al desarrollo y mantenimiento de la enfermedad. En los últimos años, ha aparecido un nuevo canon de belleza que ensalza la delgadez excesiva, además, el valor social de la imagen ha ganado relevancia provocando una presión social que favorece a la aparición de la AN. El papel de la publicidad, las redes sociales y los medios de comunicación en la difusión de este modelo de belleza fomentan en los individuos una obsesión por mantener un peso mínimo.

Por otro lado, entre los factores desencadenantes de la enfermedad, entendidos como todas aquellas situaciones o acontecimientos que aceleran el desarrollo de la patología en el individuo, encontramos por ejemplo, una ruptura afectiva, separaciones familiares, insatisfacción corporal, críticas sobre el físico, cambios corporales en la adolescencia, entre otros (5).

Por último, los factores de mantenimiento son aquellos que actúan una vez que se ha desarrollado la enfermedad favoreciendo que los pacientes se mantengan en ella y dificulten su recuperación, es decir, serían las consecuencias de la inanición, la interacción familiar con respecto a la comida, aislamiento social, relaciones sociales alteradas, actividad física excesiva, etc. (5)

3.1.3 Comorbilidades

La AN es un trastorno grave que suele estar asociado con múltiples comorbilidades médicas y psiquiátricas, por lo que es conveniente realizar una evaluación completa para valorar la alteración somática y psicológica. Entre las manifestaciones médicas las personas con AN suelen presentar síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal que tendrán consecuencias como el retraso en el diagnóstico, agravamiento de la enfermedad y complicaciones a la hora de iniciar el tratamiento. Entre estos síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal destacan distensión abdominal, dolor abdominal, distensión gástrica, saciedad temprana, retraso en el vaciamiento gástrico, síndrome de intestino irritable y/o alteraciones en el hábito intestinal. Diversos estudios muestran que la mayoría de estos síntomas mejora con la realimentación (7)(8).

Entre las comorbilidades psiquiátricas que se desarrollan con mayor frecuencia durante la AN encontramos los trastornos de ansiedad, depresivos y trastorno bipolar, pero también se han descrito casos con trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de la personalidad, trastorno de control de impulso o esquizofrenia (4).

3.1.4 Aspectos terapéuticos

El tratamiento de la AN requiere de un equipo multidisciplinar formado por nutricionistas, médicos, psicólogos y psiquiatras. El objetivo principal es la estabilización del paciente mediante una restauración del estado nutricional. Por tanto, el tratamiento consta de una rehabilitación nutricional que se compone de la realimentación y de una educación nutricional. También es necesario un equipo médico para tratar las alteraciones del organismo debido al ayuno prolongado. Y por último, se requiere el trabajo de psicólogos y psiquiatras para modificar la conducta del paciente en relación a la alimentación, autoestima y autoconcepto sobre la alteración de la propia imagen corporal y sintomatología afectiva derivada. Se puede incluir un tratamiento farmacológico complementario para prevenir recaídas y tratar comorbilidades asociadas (5).

3.2 LA MICROBIOTA INTESTINAL

3.2.1 Concepto y definición

El tracto gastrointestinal es un ecosistema complejo que comprende un grupo muy diverso de especies bacterianas, conocido como microbiota intestinal. La microbiota intestinal humana consta de 100 billones de organismos microbianos cuya composición varía a lo largo de la vida, en función del estilo de vida y de la alimentación. Las características específicas de la composición difieren entre los individuos, y aunque la microbiota madura es bastante resistente, puede ser alterada dentro de los individuos por estímulos internos y externos como la alimentación, el estrés, el consumo de fármacos o el estilo de vida, entre otros (9).

3.2.2 Composición y distribución de la microbiota

A pesar de que la composición de la microbiota intestinal presenta una alta variabilidad interindividual ocasionada por factores como la dieta, el componente genético, el sexo o la edad, como se verá más adelante en el apartado de origen y evolución de la microbiota; la mayor parte de los estudios tienden a converger que sus principales componentes son cuatro grupos de bacterias: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* (10). El porcentaje de cada una de ellas, así como la clasificación en organismos aerobios o anaerobios junto con su gram correspondiente y la clase/género aparece especificado en la Tabla 1 (10).

Los géneros predominantes de la microbiota intestinal son: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y varios cocos gram positivos (11).

Tabla 1. Características de las principales familias de bacterias que componen la microbiota intestinal

FAMILIA BACTERIANA	% EN LA MICROBIOTA INTESTINAL	AEROBIO/ ANAEROBIO	GRAM	CLASE /GÉNERO
<i>FIRMICUTES</i>	64%	Aerobios y anaerobios	Positivo	Bacilli (staphylococcus, Bacillus), Clostridia (clostridium), Lactobacillus, etc.
<i>BACTEROIDETES</i>	23%	Anaerobios	Negativo	Bacteroides
<i>PROTEOBACTERIA</i>	9%	Aerobios	Negativo	Escherichia, Enterobacter, etc.
<i>ACTINOBACTERIA</i>	4%	Anaerobios	Positivo	Bifidobacterias

Las comunidades microbianas difieren en su composición desde el estómago hasta el colon. Las principales bacterias humanas coexisten en un equilibrio biológico dinámico junto con levaduras y otros microorganismos.

La comunidad bacteriana incluye alrededor de 10^{14} bacterias que residen en el tracto digestivo (9). Los tipos de microbiota que nos podemos encontrar son diferentes en cada tramo del intestino, aumentando progresivamente su número y su diversidad desde el duodeno hasta el colon (11). En el año 2011, Gómez et al.(10), llevaron a cabo un análisis de la composición y de las funciones de la flora bacteriana intestinal donde detallan la composición correspondiente a cada tramo del intestino. El resultado se encuentra resumido en la Tabla 2. Como puede comprobarse, el colon es el tramo con mayor abundancia y diversidad de bacterias intestinales

Tabla 2. Distribución de la microbiota a lo largo del intestino

TRAMO INTESTINAL	DUODENO	YEYUNO	ILEON	COLON
TIPO DE MICROBIOTA	Streptococcus	Lactobacillus	Bacterias	Bacteroides
	Lactococcus	Streptococcus	filamentosas	Clostridium
	Staphylococcus	Enterococcus	segmentadas	Lachnospiraceae
		Levaduras	Enterobacteriaceae	Proteobacteria
			Bacteroides	Actinobacteria
			Clostridium	Prevotellaceae
				TM/ Fusobacteria Verrucomicrobium

3.2.3 Origen y evolución de la microbiota

La microbiota intestinal es muy inestable durante los tres primeros años de vida, como consecuencia de una constante evolución con el objetivo de adquirir una mayor diversidad de microorganismos. La colonización bacteriana comienza dentro del útero materno donde se ha observado un traspaso de microorganismos de la placenta y el líquido amniótico al feto (12). Tras el nacimiento, se produce un crecimiento microbiano donde el intestino es colonizado por anaerobios facultativos, organismos que utilizan preferentemente la respiración aerobia en presencia de oxígeno pero que tienen la capacidad de realizar la fermentación o la respiración anaerobia en el caso de no disponer de oxígeno (13). Estos organismos crean un ambiente más adecuado que para los anaerobios estrictos (14).

Asimismo, el tipo de parto es relevante para la futura colonización intestinal del recién nacido. En el caso de un parto por vía vaginal, la microbiota del bebé será similar a la microbiota vaginal de la madre, siendo rica en *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, y *Propionibacterium*; mientras que en los partos por cesárea el neonato presentará una menor proporción de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, semejante a la microbiota de la piel materna (12)(14).

La alimentación con lactancia materna o de fórmula es un punto clave para el desarrollo de la microbiota. Arrieta et al. (14), mostraron que la lactancia materna

favorece el aporte de microorganismos procedentes de las glándulas mamarias y de la piel materna, ofreciéndole al bebé protección autoinmune y beneficiando el desarrollo del sistema inmune debido a los factores inmunomoduladores y la inmunoglobulina A que encontramos en la leche materna. Asimismo, estos autores ponen de manifiesto la capacidad de la leche materna para fomentar el establecimiento de una microbiota más uniforme y con abundancia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (14). Una vez iniciada la alimentación complementaria se produce una expansión de la diversidad microbiana en el tracto gastrointestinal como consecuencia de la variedad de alimentos que se consume (14).

Hay que tener en cuenta, que la composición de la microbiota a lo largo de las distintas etapas del ciclo vital está influenciada por diversos factores como cambios fisiológicos, metabólicos u hormonales asociados a cada etapa, la microbiota materna, la interacción con individuos o animales, la exposición a fármacos o el uso de antibióticos (12). Por otra parte, la microbiota en el adulto muestra una gran variabilidad entre individuos debido a diversos factores, como se ha detallado en el apartado anterior “*Composición y distribución de la microbiota*”. Por último, en el anciano, la diversidad de las especies bacterianas va disminuyendo debido a cambios en el estilo de vida, movilidad más reducida, dieta menos variada, disminución de la funcionalidad intestinal o el uso de fármacos (12). Estos cambios inducen una disminución de las bacterias beneficiosas y de la disponibilidad total de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) total, así como un aumento de anaerobios facultativos (15).

3.2.4 Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal cumple diversas funciones, entre las que destacan la maduración del sistema inmune y la síntesis de ciertas vitaminas. A continuación, se detallan con profundidad las más relevantes.

La microbiota representa un importante sistema de protección del tracto gastrointestinal contra daños patógenos y factores externos (16) y es responsable de la maduración del sistema inmune, particularmente del sistema GALT (tejido linfoide asociado al intestino) a través de la estimulación local y respuestas inmunes sistémicas (10). La estimulación del sistema inmune por

bacterias intestinales genera una “inflamación fisiológica leve”, que es una defensa rápida y efectiva contra los patógenos. La microbiota se comunica con el sistema inmune y viceversa; por lo tanto, la disbiosis, entendida como un cambio en la composición microbiana y, por tanto, la correspondiente afectación de sus funciones beneficiosas puede provocar trastornos inflamatorios como la enfermedad celiaca (10). Asimismo, limita el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas mediante el “efecto barrera” y participa en la degradación de toxinas (16).

Además, cabe destacar que la microbiota intestinal mejora la biodisponibilidad de nutrientes y la degradación de compuestos de la dieta no digeribles, aporta factores esenciales para el crecimiento y protege contra la colonización e invasión de microorganismos patógenos (10). Por otra parte, la microbiota está involucrada en la síntesis de vitamina K, biotina, aminoácidos, y ayuda en la absorción de iones como calcio (Ca), magnesio (Mg) y hierro (Fe) (16).

Como ya se avanzó anteriormente en el apartado de origen y evolución de la microbiota, esta favorece la producción de SCFA: acetato, butirato y propionato (16). Estos compuestos son fuente de energía para las células: el acetato para los miocitos, el butirato para los enterocitos y el propionato para los hepatocitos.

Por último, entre sus diversas funciones, cabe destacar que la microbiota contribuye a la regeneración epitelial y, como consecuencia, aumenta la rigidez de la barrera intestinal y estimula la angiogénesis (16).

3.2.5 Disbiosis intestinal y trastornos relacionados

En los últimos años, se ha llevado a cabo numerosas investigaciones que tratan de estudiar la posible relación entre las alteraciones de la microbiota intestinal (también conocida como disbiosis intestinal) y el desarrollo de determinadas enfermedades (17).

Los resultados obtenidos de los estudios más recientes han revelado que la microbiota intestinal está involucrada en la aparición de diversas enfermedades mediante los ejes que relacionan el intestino con el cerebro, los pulmones, el hígado, el intestino, los huesos y otros órganos y sistemas corporales; debido a la posible alteración de la homeostasis fisiológica, que conllevaría alteraciones

en el metabolismo del huésped, desregulación inmune, y disyunción neurológica y cognitiva entre otras (17). Por tanto, estos estudios evidencian que la disbiosis intestinal podría estar asociada a la aparición de trastornos como diabetes, obesidad, cáncer, enfermedades autoinmunes, alergia o enfermedad inflamatoria intestinal (EII), así como con trastornos de la conducta alimentaria como la AN (17). Por ejemplo:

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas con etiología desconocida donde se ha demostrado que la microbiota intestinal es un factor esencial en el inicio y propagación del proceso inflamatorio característico. Se han descrito alteraciones tanto en la composición, localización y en la capacidad proinflamatoria de la microbiota intestinal durante el proceso de inflamación como, por ejemplo: la interacción con el GALT, hiperreactividad de los linfocitos T contra microorganismos en pacientes con enfermedad de Crohn y aumento de los niveles de IG en la colitis ulcerosa (18)(19).

En el caso del cáncer de colon, se ha puesto de manifiesto el papel que ejerce la microbiota intestinal sobre el desarrollo de esta enfermedad mediante la producción de carcinógenos y procarcinógenos. Se han descrito diferencias en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer de colon y personas sanas. Generalmente, los pacientes enfermos presentan una concentración mayor de *Bacteroides* y *Pevotella*, los cuales presentan una relación con las células productoras de IL17 que se encuentran en concentraciones elevadas en los individuos con cáncer (20). Diversos estudios indican la posible relación entre la dieta y el cáncer de colon. Así, la dieta rica en grasas y carnes, pero con bajo contenido de fibra vegetal, aumenta la excreción de compuestos nitrosos en las heces, conocidos como sustancias promotoras del cáncer de colon; mientras que el aumento del consumo de fibra y la reducción de grasas crean una microbiota con riesgo bajo de desarrollar cáncer colorrectal (20).

Por último, en los últimos años, se han llevado a cabo diversos estudios para describir la relación entre la disbiosis intestinal y la aparición de la obesidad. Como resultado, se ha observado una menor cantidad de *Bacterioidetes* y mayor concentración de *Firmicutes* en los pacientes con obesidad en comparación con

los pacientes con normopeso, lo que se ha relacionado con una presencia mayor de las enzimas encargadas de la degradación y fermentación de los hidratos de carbono completos, acción ligada a la obtención de energía exógena a través de la dieta (10).

Recalcar el importante papel que presenta la microbiota intestinal en el desarrollo y evolución de trastornos mentales como depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, autismo, parkinson o trastorno de la conducta alimentaria, sobre el que se va a desarrollar este trabajo, debido a las conexiones que se establecen mediante el eje intestino-cerebro (21)(22).

Cabe destacar que los hallazgos de investigaciones que relacionan diversos trastornos mencionados anteriormente con la disbiosis de la microbiota intestinal ha dado lugar al planteamiento y desarrollo de tratamientos basados en el uso de prebióticos y probióticos. En esta línea, según la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) el potencial terapéutico de una dieta rica en probióticos y prebióticos parece prometedor para el tratamiento de la AN ya que ayuda a mejorar el tracto gastrointestinal, la cavidad oral y el eje intestino cerebro mediante el control de emociones (5). A pesar de ser un tema interesante y que está tomando gran relevancia en la actualidad, excede el ámbito de este trabajo.

4 JUSTIFICACIÓN

Como se ha comprobado, en los últimos años ha habido grandes avances en el estudio de la microbiota. Concretamente, se ha observado la importancia que tiene para mantener un adecuado estado de salud, ya que interacciona y produce cambios en multitud de tejidos y sistemas corporales. Por tanto, una alteración en su composición y/o funcionamiento puede conllevar a la aparición de diversas enfermedades.

En este caso nos centramos en la anorexia nerviosa (AN), uno de los trastornos de la conducta alimentaria con mayor prevalencia en la adolescencia y de gran importancia en el ámbito de la salud mental. Como se ha detallado en el apartado de la introducción, la AN está asociada a alteraciones metabólicas, sensorio-perceptivas y del sistema inmune. La evidencia de la efectividad de las intervenciones psicológicas cognitivo-conductuales y psicofarmacológicas como tratamiento único son limitadas (15). Por otro lado, se ha observado que existen comunicaciones bidireccionales entre la microbiota intestinal y el cerebro, conocido como “*eje intestino-cerebro*”. Algunos estudios ponen de manifiesto que la microbiota estaría relacionada con la regulación del peso e incluso la sintomatología psicopatológica, tal como la ansiedad y la depresión (23). Esta comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro podría traducirse en efectos positivos o negativos en el propio organismo en función del estado de la microbiota intestinal.

Todo ello justifica una revisión sistemática que permita arrojar luz a esta posible relación entre la AN y la alteración de la microbiota intestinal. De este modo, los tratamientos multidisciplinares de la enfermedad, que incluyan el componente nutricional de forma adicional al psicológico/psiquiátrico, podrían aumentar las tasas de respuesta positiva y recuperación. Este ámbito de investigación podría ser especialmente relevante como ayuda potencial para el restablecimiento clínico, funcional y metabólico de los pacientes con AN. Por ende, el objetivo de este trabajo es analizar los estudios llevados a cabo hasta el momento centrados en comparar la composición de la microbiota intestinal en población sana y pacientes con AN, con el objetivo de establecer las posibles interacciones del eje intestino-cerebro y la disbiosis intestinal entre ambos grupos.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura de los últimos 10 años centrada en conocer cómo las alteraciones de la microbiota pueden afectar al desarrollo y al curso de la anorexia nerviosa.

5.2 Objetivos específicos

- Analizar la evidencia científica respecto a la presencia de disbiosis intestinal en pacientes con anorexia nerviosa en el contexto de la interacción intestino-cerebro.
- Considerar la importancia de la posible necesidad de incluir el análisis de la microbiota como parte del protocolo de evaluación de pacientes con AN.

6 METODOLOGÍA

En el presente trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura que nos ofrecía información acerca de los cambios en la microbiota intestinal y el desarrollo de la anorexia nerviosa. La fuente utilizada para la búsqueda bibliográfica de los artículos ha sido Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), una base de datos de libre acceso. Las palabras claves que se emplearon para identificar los artículos sobre el tema de la revisión fueron “anorexia” y “microbiota”. Para centrar esta búsqueda se combinaron estos términos utilizando los operadores lógicos booleanos AND y OR de la siguiente manera:

(("anorexia") OR "anorexia nervosa") AND "microbiota".

Para obtener una muestra de artículos con los que poder llevar a cabo la revisión sistemática se ha tenido en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos y estudios observacionales realizados en humanos
- Con texto completo en inglés o español
- Con una antigüedad menor de 10 años

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron aquellos artículos llevados a cabo con animales y/o que estuvieran publicados hace más de 10 años, con el objetivo de que la revisión fuera lo más actualizada posible.

Las referencias bibliográficas de todos los artículos empleados en esta revisión fueron gestionadas mediante el programa Mendeley, especializado en la gestión, organización y citación bibliográfica, utilizando la norma Vancouver para citar los artículos del texto y redactar las referencias bibliográficas.

7 RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica inicial aplicando los criterios de búsqueda previamente mencionados se contabilizó un total de 27 artículos potencialmente relevantes para ser incluidos en la revisión sistemática. Se descartaron 9 artículos por no cumplir los mencionados criterios de inclusión: ser publicados con posterioridad a 2010, estar realizados en humanos y/o escritos en un idioma distinto del español o inglés. De los 18 artículos restantes, 3 fueron asimismo excluidos por no desarrollar aspectos relevantes para nuestra revisión y otros 4 por ser estudios en los que la muestra no incluía un grupo control. El resultado final incluye 10 artículos en la revisión sistemática (ver Figura 1).

Una vez realizada la búsqueda y la lectura crítica de los artículos seleccionados se elaboró una tabla de datos de cada uno de los estudios donde se incluían las siguientes variables de interés: autor y año, tipo de estudio, tamaño muestral, grupos, herramientas de evaluación y resultados principales.

El idioma de publicación de todos los artículos seleccionados ha sido el inglés.

Los resultados de los artículos incluidos en la revisión sistemática muestran una relación entre la disbiosis intestinal y los pacientes con anorexia nerviosa (AN), en comparación con los controles sanos. Esta relación se analiza a través de diversas variables, dependiendo del artículo. En la tabla 3 se recogen las variables de interés detalladas anteriormente de cada una de las publicaciones incluidas en este trabajo.

Las modificaciones en la composición del microbiota intestinal se han observado a nivel taxonómico con una mayor presencia de bacterias gram negativas y abundancia de *Firmicutes* o *Bacteroidetes* (22). Por otro lado, en los pacientes con AN las concentraciones de SCFA están aumentadas, principalmente de acetato, ya que los niveles plasmáticos de propionato y butirato están disminuidos (24)(25)(22). La reducción de butirato se debe a una ingesta menor de hidratos de carbono (HCO), concretamente almidón, que conlleva a una reducción de las bacterias productoras de este ácido graso (23). Esto confirmaría la asociación que existe entre la disbiosis intestinal y la ingesta dietética. Las modificaciones en la dieta que llevan a cabo los pacientes con AN se caracteriza

por un aporte calórico inferior, pobres en grasas e HCO y ricas en proteínas (22)(26).

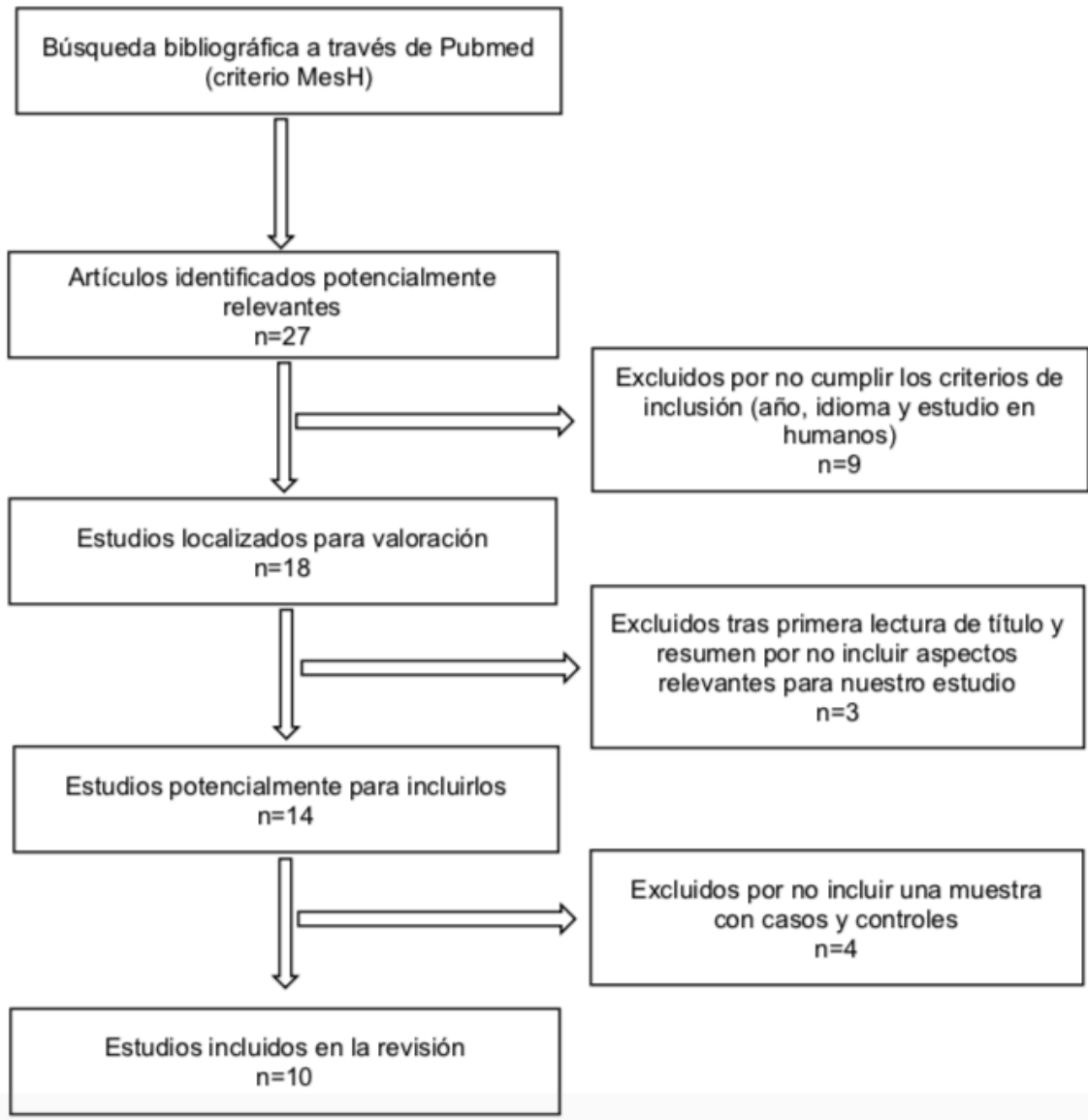


Figura 1. Diagrama de flujo del procedimiento de búsqueda y selección de artículos

Morkl et al. (27), confirmaron la diversidad microbiana entre grupos con distinto IMC (índice de masa corporal) donde destaca una riqueza disminuida en personas obesas y con AN. También aseguró un aumento en la concentración de Coriobacteriaceae en la microbiota de pacientes con AN destacando la posible relación de esta bacteria en el mecanismo de la enfermedad. Esta

disminución en la riqueza del microbioma fue secundada por Hannachi et al. (25), que además afirmó que los pacientes con AN presentaban concentraciones superiores de *Turicibacter*, *Anaerotruncus*, *Salmonella* y *Klebsiella*.

Morita et al. (28) constataron una correlación positiva entre el IMC y la diversidad microbiana, destacando la presencia de *Bacteroidetes*, *B. animalis* y *M. smithii* en los grupos con IMC bajo (29). Por otro lado, Morkl et al. (29), revelaron mediante la zonulina sérica que las bacterias productoras de butirato pueden disminuir la permeabilidad intestinal y reducir la inflamación; por ello, los pacientes con AN que presentan niveles reducidos de zonulina tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades intestinales inflamatorias (30).

Los datos que obtuvieron Breton et al. (30), revelaron que la proteína caseinolítica B bacteriano (ClpB) está presente en el plasma y que sus concentraciones son más elevadas en pacientes con TCA sin diferencias significativas entre subgrupos (AN, BN y BED) y se asocia a la presencia enfermedades psicopatológicas como depresión o ansiedad, concretamente, los pacientes con AN presentaban mayor insatisfacción personal e inseguridad social (31). Esta información se relaciona con la obtenida en el estudio realizado por Kleiman et al.(23), que confirmó la asociación entre la diversidad microbiana y la presencia de psicopatologías, concretamente depresión y ansiedad, en pacientes con AN antes de recibir el tratamiento.

El resultado principal de todos los estudios revisados ha sido la confirmación de la presencia de disbiosis intestinal en los pacientes con TCA, en concreto los que presentan AN, que presentan una riqueza reducida de la microbiota en comparación con el grupo control constituido por personas sanas.

Tabla 3. Artículos y variables de interés incluidos en la revisión sistemática

Autores y año	Tipo de estudio	Tamaño muestral y grupos	Herramientas de evaluación	Resultados principales
1. Speranza, Cioffi, Santarpia et al. (2018)	Casos y controles	AN-r: n=10 Controles: n=8	<ul style="list-style-type: none"> - Registro dietético de 7 días - Calorimetría indirecta: REE - Análisis fecal: SCFA 	<p>Ingesta total de energía menor en pacientes con AN-r que en grupo control.</p> <p>Dietas con composición de macronutrientes diferente: en AN-r menor cantidad de HCO que en controles pero similar ingesta de proteína, fibra y oligoelementos.</p> <p>[butirato] y [propionato] menores en AN-r que en controles, pero sin diferencia en [acetato] y [SCFA total].</p> <p>Una menor cantidad de HCO (almidón) produce una reducción de las especies productoras de butirato.</p>
2. Breton, Legrand, Akkermann et al. (2016)	Casos y controles	Casos TCA: n=66 <ul style="list-style-type: none"> • AN-r: n=24 • BN: n=29 • BED: n=13 Controles: n=25	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de sangre: [ClpB] y [alfa-MSH] - Registro de comportamiento alimentario mediante EDI- 210 - Escala de calificación de depresión 	<p>La ClpB producida por bacterias intestinales está presente en la circulación sistema y su concentración plasmática es mayor en pacientes con TCA que se relaciona con rasgos psiquiátricos.</p>
3. Borgo, Riva, Benetti et al. (2017)	Casos y controles	AN: n=15 Controles: n=15	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra de heces y sangre: PCR, SCFA y ADN. - Registro de 3 días Parámetros antropométricos: peso, talla e IMC, BIA (MG, MLG, masa ósea y agua corporal total)	<p>Restricción calórica en AN: menor ingesta de energía, grasas totales e HCO. Sin diferencias en la fibra y proteína.</p> <p>Niveles altos de depresión, ansiedad y psicopatología en AN.</p>

Autores y año	Tipo de estudio	Tamaño muestral y grupos	Herramientas de evaluación	Resultados principales
			<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación psicológica: SymptomChecklist-90, inventario de TCA 2, inventario de ansiedad de rasgos estables e inventario de depresión de BECK. 	<p>La composición de la microbiota se vio afectada a nivel taxonómico en AN. Los taxones predominantes fueron <i>Fimicutes</i>, y <i>Bacteroidetes</i>.</p> <p>Aumento de bacterias Gram-negativas en AN (<i>Archeabacteria</i> como <i>Methanobrevibacter</i> y <i>Methanobrevibacter smithii</i>)</p> <p>Disminución de las [butirato] y [propionato] en AN.</p> <p>Correlaciones entre microbiota intestinal, insulina e IMC. La <i>Roseburia inutinovarans</i> se correlaciona positivamente con los niveles de insulina; mientras que <i>Bacteroides uniformis</i> se correlaciona negativamente con el IMC.</p> <p>El IMC se correlaciona positivamente con [SCFA] y negativamente con parámetros psicopatológicos: obsesión-compulsión, depresión y ansiedad.</p>
4. Morkl, Lackner, Muller et at. (2017)	Transversal	<p>N= 106</p> <ul style="list-style-type: none"> - AN: n=18 - Atletas: n=20 - PN: n=26 - Sobrepeso: n=22 - Obesidad: n=20 	<ul style="list-style-type: none"> - Parámetros antropométricos: peso, altura, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, circunferencia del brazo y pliegues cutáneos - Mediciones de ultrasonido del grosor del tejido adiposo subcutáneo - BIA - Inventario de depresión administrados 	<p>Los pacientes con obesidad y AN muestran una riqueza reducida de la microbiota mientras que las atletas muestran la mayor riqueza de todos los grupos estudiados.</p> <p>Diferencias de las comunidades bacterianas: concentraciones altas de <i>Coriobacteriaceae</i> en AN.</p> <p>Asociaciones entre la microbiota y BIA</p>

Autores y año	Tipo de estudio	Tamaño muestral y grupos	Herramientas de evaluación	Resultados principales
			<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de sangre y de heces: lípidos séricos, PCR y ADN - Registro dietético de 24 horas y entrevistas dietéticas semanales 	
5. Mark, Cuntz, Grmer et al. (2016)	Casos y controles	<p>Casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antes del aumento de peso: n=55 <ul style="list-style-type: none"> - AN-r: n=39 - ANBP: n=16 • Después del aumento de peso: n=44 <p>Controles: n=55</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de sangres y heces: SCFA y ADN - Registro alimentario de 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo - Cuestionario para evaluar síntomas gastrointestinales 	Los pacientes con AN presentan una disbiosis intestinal caracterizada por mayor [SCFA] y síntomas gastrointestinales que no vuelven a la normalidad cuando se produce el aumento de peso.
6. Morkl, Lackner, Meinitzer et al. (2018)	Transversal	<p>N= 102</p> <ul style="list-style-type: none"> • AN: n=17 • PN: n=25 • Sobrepeso: n=21 • Atletas: n=20 	<ul style="list-style-type: none"> - Parámetros antropométricos: peso y talla - BIA y medición de ultrasonidos de la grasa subcutánea - Análisis de sangre: zonulina, lípidos séricos y marcadores de inflamación - Registro dietético de 24 horas 	<p>El grupo con alto nivel de zonulina (AN, obesidad y sobrepeso) presenta marcadores de inflamación aumentados (PCR y IL-6), pero no hay diversidad de especies en la microbiota entre los grupos de zonulina alta y baja.</p> <p>En el grupo con niveles de zonulina baja destacan concentraciones altas de: <i>Ruminococaceae</i>, <i>Fecalibacterium</i>, <i>Firmicutes</i>, <i>Odoribacter</i> y <i>Rikenellaceae</i></p>

Autores y año	Tipo de estudio	Tamaño muestral y grupos	Herramientas de evaluación	Resultados principales
				En el grupo de alto contenido de zonulina consumió más calorías, proteínas y grasas.
7. Hannachi, Manichanh, Schoenerberger et al. (2019)	Casos y controles	AN con DN severa: n=33 Controles: n=22	<ul style="list-style-type: none"> - Parámetros antropométricos: peso, altura e IMC - Cuestionario del puntaje de Francis: evaluación de los trastornos intestinales funcionales - Registro dietético de 48 horas - Análisis de sangre y heces: ADN, AST y ALT 	<p>Disbiosis en pacientes con AN y con nutrición enteral: menor riqueza microbiana y disminución en la diversidad. Concentraciones de bacterias gram positivas anaerobias más abundantes en controles.</p> <p>Concentraciones mayores de <i>Turicibacter</i>, <i>anaerotruncus</i>, <i>salmonella</i> y <i>klebsiella</i> en AN.</p>
8. Kleiman, Watson, Bulik-Sullivan et al. (2015)	Casos y controles	AN: n=16 Controles: n= 12	<ul style="list-style-type: none"> - Parámetros antropométricos: peso, altura e IMC - Análisis de heces: ADN 	<p>Cambios durante la restauración hospitalaria en pacientes AN, diferencias en la microbiota intestinal: concentraciones de <i>Ruminococcaceae</i>, abundancia de taxones y diversidad.</p> <p>El grupo AN T1 presenta niveles depresión, ansiedad y psicopatología que se asocia a la diversidad microbiana.</p> <p>Diferencias en la microbiota entre casos y controles: menor diversidad en AN.</p>
9. Morita, Tsuji, Hata et al. (2015)	Casos y controles	AN: n=25 • AN-r: n=14 • ANBP: n=11 Controles: n= 21	<ul style="list-style-type: none"> - Parámetros antropométricos: peso, altura e IMC - Análisis de sangre y heces: albúmina, AST, ALT, PCR, colesterol, TG y ADN. 	<p>Peso, IMC y PCR más bajo en AN que grupo control</p> <p>AST y ALT más alto en AN que grupo control</p> <p><i>Clostridium</i>, <i>bacteroidetes</i> y <i>estreptococco</i> más bajo en AN que grupo control. Menos <i>Lactobacillus</i> en AN</p>

Autores y año	Tipo de estudio	Tamaño muestral y grupos	Herramientas de evaluación	Resultados principales
				[acetato] y [ácido propionico] bajo en AN.
10. Million Maraninchi, Angelakis, Henry et al. (2013)	Transversal	N= 263 • Obesidad: n=134 • Sobrepeso: n=38 • PN: n=76 • AN: n=15	– Parámetros antropométricos: peso, Altura e IMC. – Análisis de sangre y heces: PCR.	<i>Bacteroidetes</i> , <i>B.animalis</i> y <i>M-smithii</i> asociados con IMC bajos.

AN: anorexia nervosa; AN-r: anorexia nervosa restrictiva; REE: gasto energético en reposo; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; []: concentraciones; HCO: hidratos de carbono; TCA: trastorno del comportamiento alimentario; IMC: índice de masa corporal; BN: bulimia nervosa; BED: trastorno por atracón; ClpB: proteína caseinolítica B; MSH: hormona estimulante de melanocitos; PCR: proteína C reactiva; BIA: bioimpedancia; MG: masa grasa; MLG: masa libre de grasa; PN: peso normal; TG: triglicéridos; DN: desnutrición; ANBP: anorexia nervosa purgativa; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

8 DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha elaborado una revisión bibliográfica en la que se ha analizado la diversidad en la composición de la microbiota intestinal en la anorexia nerviosa (AN). Una vez revisados los resultados obtenidos y los objetivos pautados en el trabajo, podemos establecer los siguientes puntos:

8.1 Diversidad y metabolitos microbianos en la anorexia nerviosa

Los resultados principales de los estudios revisados demuestran una clara diversidad y composición de la microbiota intestinal en pacientes con AN en comparación con controles sanos. Dado que la composición de la microbiota puede analizarse a través de varios parámetros, en muchas ocasiones, los estudios difieren en cuanto a las variables que han evaluado para comprobar la composición de la microbiota.

Borgo et al. (24) mostraron que las familias de bacterias dominantes en los pacientes con AN son *Bacteroides*, *Firmicutes* y en menor medida *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, una composición similar a la que presentan los grupos sanos. Sin embargo, Mark et al. (23) afirmaron que las concentraciones de *Firmicutes* y *Bacteroides* disminuían en pacientes con AN. Ambos estudios garantizaron que los pacientes con AN presentaban concentraciones elevadas de *Actinobacterias*, *Proteobacteras* y *Enterobacterias* al compararlos con los controles sanos (24)(26). Otro estudio realizado por Morkl et al. (28) respaldaron que los pacientes con AN también presentaban niveles elevados de *Coriobacteriaceae*, que podría interferir en el mecanismo de la enfermedad, y *M.smithii* un productor de metano, que favorece la fermentación microbiana (27)(23). Por otro lado, los pacientes con AN han demostrado asimismo tener niveles disminuidos de *Ruminococcus* y *Roseburia*, ambos productores de butirato que se encuentran disminuidos en este trastorno (30). En estos pacientes con desórdenes alimenticios, se ha mostrado una correlación positiva de la presencia de AN con el IMC, *Lactobacillus* y concentraciones plasmáticas de SCFA; mientras que *Bacteroides uniformis* y *E. Coli* manifiesta una asociación negativa con el IMC (24)(28)(23).

Varios artículos incluidos en la revisión han evaluado los niveles totales de SCFA, medida indirecta de la disbiosis de la microbiota intestinal. Morita et al. (23), confirmaron una disminución en la concentración de acetato y propionato mientras que Borgo et al. (22), mostraron que la reducción se daba en SCFA totales, propionato y butirato. Por otro lado, Speranza et al. (24), afirmó que las concentraciones que se encontraban reducidas eran las de butirato y propionato mientras que los SCFA totales y el acetato se mantenía sin diferencias entre los grupos. No obstante, en el estudio llevado a cabo por Mark et al. (24), solo aparecían reducidas las concentraciones de butirato en comparación con los grupos con peso normal. Este contraste de resultados indica que el estudio de la composición de la microbiota a través de la evaluación de los SCFA necesitan más investigación para comprender el desarrollo y curso de la enfermedad.

Las diferencias en las composiciones microbianas de los subtipos clínicos de AN: anorexia nerviosa restrictiva (AN-r) y purgativa (ANBP), también ha sido analizada en dos de los estudios incluidos en la revisión donde han comparado ambas microbiotas llegando a las siguientes conclusiones (25)(24). Los AN-r y ANBP difieren en su comportamiento alimenticio ya que la primera se caracteriza por la restricción severa de ingesta calórica mientras que la segunda ocasionalmente come grandes cantidades y suele ir acompañada de vómitos. Ambos estudios concluyeron que no había diferencias significativas entre los subtipos en lo que se refiere a cantidad. En cuanto a la riqueza, Mark et al. (24), demostraron que tanto el número total de especies como la riqueza se encontraban reducidos en aquellos pacientes que incluían laxantes en su pauta dietética. Aunque existe evidencia de que la microbiota intestinal se restaura con el tiempo, el uso continuo de laxantes puede provocar alteraciones en las bacterias intestinales.

8.2 Psicopatología en la anorexia nerviosa

Breton et al. (30) demostraron que la *E.Coli* produce ClpB, y esta a su vez una proteína anorexigénica lo que podría establecer una relación entre las Enterobacteriaceae y la AN, es decir, una comunicación intestino-cerebro. Además, la proteína caseinolítica B (ClpB) está asociada a la hormona estimulante de melanocitos (MSH), hormona que interviene en la señalización

de la saciedad y ansiedad característicos de los desórdenes alimentarios (25). Estos hallazgos respaldaron los resultados obtenidos en los estudios realizados por Borgo et al. (31) y Kleiman et al. (23), donde analizan la asociación entre la composición microbiana y la psicopatología de la AN. La depresión y la ansiedad fueron los dos síntomas más habituales en estos pacientes, destacando la insatisfacción personal y la inseguridad social en los pacientes con AN. Se observó una correlación negativa entre las especies bacterianas, principalmente concentraciones de *Clostridium*, y niveles de butirato con los síntomas de depresión (31)(24). Estos resultados apuntan a la influencia de la microbiota intestinal en la regulación de estado de ánimo en pacientes con AN.

8.3 Rehabilitación nutricional

Dos de los estudios seleccionados para la revisión estudiaban los cambios de la microbiota intestinal en pacientes con AN durante la rehabilitación nutricional. Los hallazgos confirmaron que el desarrollo de la diversidad microbiana se encuentra ligado con el aumento de peso tras el tratamiento; aunque no se evidencia una mejoría de la composición de la microbiota que se tenía como referencia tras la comparación con el grupo sano (24). Se demostró que la microbiota de los pacientes con AN después del tratamiento tenían una mayor cantidad de *Firmicutes*, *Bacteroides* y *Ruminococcus*, esto que podría explicarse por la dieta pautada durante la rehabilitación que caracterizaba por ser rica en fibra. Respecto a los niveles plasmáticos de SCFA, no se produjeron cambios tras la rehabilitación nutricional (31). En el estudio realizado por Kleiman et al. (32), confirmaron el aumento de la riqueza microbiana en pacientes con AN tras el tratamiento, sin embargo, no se había producido una restauración completa de la microbiota al compararlos con el grupo control. En otro estudio donde se analizaba la microbiota de pacientes con AN recurrente tras un trasplante fecal respaldaron los resultados del aumento de la diversidad microbiana. Estos hallazgos podrían sugerir que la disbiosis intestinal es uno de los factores causales en la etiología de los pacientes con anorexia nerviosa (33). Los síntomas gastrointestinales característicos de los pacientes con AN pueden verse afectados por las modificaciones producidas en la dieta o por la composición de la microbiota intestinal. Por ello, la rehabilitación nutricional es

clave para mitigar los síntomas gastrointestinales como el estreñimiento mediante la pauta dietética de dietas ricas en fibra insoluble (24)(26). Por otro lado, la actividad física, que se ve reducida en los pacientes con AN para evitar el gasto energético y de esta manera promover el aumento de peso; podría ser beneficiosa de manera controlada para la rehabilitación nutricional ya que dos estudios llevados a cabo por Morkl et al. (29)(23) demostraron los beneficios del ejercicio físico en la composición de la microbiota intestinal mediante el estudio de atletas.

En resumen, a partir de estos estudios se demuestra que los pacientes con AN presentan una composición de la microbiota alterada que permite establecer una asociación entre el intestino y el cerebro; y postula la posibilidad de que la microbiota sea la causa del desarrollo de esta enfermedad, por lo incluir que un análisis de la microbiota intestinal para la evaluación inicial de la AN podría ser una herramienta útil para la rehabilitación nutricional posterior.

8.4 Limitaciones, fortalezas y líneas futuras de investigación

En este trabajo se ha encontrado una serie de limitaciones. En primer lugar, la cantidad de información disponible sobre el tema de la revisión. Hay mucha información acerca la microbiota intestinal y la anorexia nerviosa por separado, pero el número de estudios que abordan la relación entre ambos es reducido.

En los estudios seleccionados para esta revisión existe una variabilidad metodológica. El pequeño tamaño muestral y la composición de la muestra evidencia una alta variabilidad entre los estudios principalmente en cuestión de sexo, en la que apenas se incluyen los varones. A pesar de que la prevalencia de la AN es mayor en mujeres, como se ha descrito anteriormente, esto puede ser una limitación. Por último, los grupos y variables estudiadas son distintas entre los estudios, lo que dificulta la comparación y la obtención de conclusiones fácilmente generalizables, aunque los resultados de todos estos estudios se encuentran en la misma línea. Las opciones de análisis estadístico para el estudio de la microbiota intestinal son elevadas, lo que conlleva a resultados dispares, pudiendo constituir otra limitación del trabajo.

Las fortalezas de esta revisión son en primer lugar, el uso de fuentes bibliográficas redactadas en inglés y en segundo lugar, la utilidad de la información obtenida como base de conocimiento para futuros estudios relacionados con la rehabilitación nutricional y protocolos de actuación. También cabe destacar que este trabajo aborda un tema novedoso y emergente con mucho por conocer y explorar en un futuro, y por eso el bajo número de artículos incluidos en la revisión.

Como líneas futuras de investigación se propone en primer lugar realizar revisiones bibliográficas en la que se incluya un número superior de estudios y analizar si las alteraciones producidas en la microbiota intestinal se encuentran entre las posibles causas o consecuencias del desarrollo y/o curso de la anorexia nerviosa. Asimismo se sugiere llevar a cabo estudios con una muestra superior compuesta tanto por mujeres como por hombres. Por último, estudiar si las alteraciones en la microbiota intestinal se encuentran entre los posibles factores desencadenantes, predisponentes y/o de mantenimiento en el desarrollo y curso de la AN y estudiar que beneficios nos ofrecería incluir en la intervención terapéutica de estos pacientes la prescripción de un tratamiento individualizado rico en prebióticos y probióticos que se encuentren en consonancia con la rehabilitación nutricional.

9 CONCLUSIONES

Las conclusiones que se extraen de esta revisión sistemática son las siguientes:

- Existen diferencias entre la composición de la microbiota intestinal de pacientes con AN y personas sanas.
- Las concentraciones plasmáticas de SCFA, medida indirecta de la riqueza y estado de la microbiota, se encuentran alteradas en pacientes con AN.
- Las interacciones intestino-cerebro relacionan la disbiosis intestinal con la señalización de la saciedad y ansiedad en pacientes con AN mediante las enterobacteriaceas y ClpB.
- Existe una asociación entre el estado la diversidad microbiana de pacientes con AN y los niveles de depresión, ansiedad y psicopatología.
- La AN-r muestra una riqueza bacteriana ligeramente superior a la ANBP, aunque no difieren respecto a cantidad microbiana.
- Las alteraciones en la microbiota intestinal en la AN se correlacionan con un sistema inmune deteriorado y un aumento de las infecciones.
- Son necesarios nuevos estudios que se centren en conocer la relación entre la disbiosis intestinal y el desarrollo y curso de la AN, ya que existen evidencias que apuntan en esta dirección y que podrían tener una gran importancia en la rehabilitación nutricional y en el potenciamiento del tratamiento de este trastorno de la conducta alimentaria.

10 REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5. [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2018 [cited 2020 Mar 3]. XLVIII, 947. Available from: http://cataleg.uji.es/record=b1385114~S1*sp
2. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors [Internet]. Vol. 29, Current Opinion in Psychiatry. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2020 Mar 3]. p. 340–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662598>
3. Herpertz-Dahlmann B, van Elburg A, Castro-Fornieles J, Schmidt U. ESCAP Expert Paper: New developments in the diagnosis and treatment of adolescent anorexia nervosa—a European perspective. Vol. 24, European Child and Adolescent Psychiatry. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2015. p. 1153–67.
4. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. Psychiatr Pol [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 13];51(2):205–18. Available from: www.psychiatriapolska.pl/DOI:https://doi.org/10.12740/PP/64580
5. Acerete DM, Leis Trabazo R, Ferri NL. Trastornos del comportamiento alimentario: Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.
6. Rikani AA, Choudhry Z, Choudhry AM, Ikram H, Asghar MW, Kajal D, et al. A critique of the literature on etiology of eating disorders. Annals of Neurosciences. 2013;20(4):157–61.
7. Sato Y, Fukudo S. Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders [Internet]. Vol. 8, Clinical Journal of Gastroenterology. Springer-Verlag Tokyo; 2015 [cited 2020 Mar 4]. p. 255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26499370>

8. Hetterich L, Mack I, Giel KE, Zipfel S, Stengel A. An update on gastrointestinal disturbances in eating disorders [Internet]. Vol. 497, *Molecular and Cellular Endocrinology*. Elsevier Ireland Ltd; 2019 [cited 2020 Mar 4]. p. 110318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359760>
9. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. Vol. 148, *Cell*. 2012. p. 1258–70.
10. Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2011;20(2):74–82.
11. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine [Internet]. Vol. 14, *Nature Immunology*. 2013 [cited 2020 Mar 31]. p. 660–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778793>
12. Microbioma humano: un universo en nuestro interior | *Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM* [Internet]. [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>
13. Corrales L, Antolinez D, Bohórquez J, Corredero A. Anaerobic bacteria: processes they perform and their contribution to life sustainability on the planet. *Nova* [Internet]. 2015;13(23):55–81. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v13n24/v13n24a06.pdf>
14. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown E, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: Health and disease [Internet]. Vol. 5, *Frontiers in Immunology*. 2014 [cited 2020 Apr 13]. p. 427. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250028>
15. Grochowska M, Wojnar M, Radkowski M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. Vol. 78, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. Nencki Institute of Experimental Biology; 2018. p. 69–81.

16. Guarner F. Role of intestinal flora in health and disease. *Nutricion Hospitalaria*. 2007;22(SUPPL. 2):14–9.
17. Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut microbiota: An integral moderator in health and disease. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
18. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(3):238–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1290757>
19. Chassaing B. Microbiota Alterations in Inflammatory Bowel Diseases: From Correlation to Causality. *Cmgh* [Internet]. 2016;2(4):403–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.04.008>
20. Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, inflammation and colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6).
21. -Martínez A, -Martínez G, Sánchez-Samper N&. 4(2)52-58. [cited 2020 Jun 30]; Available from: www.profesionalesdependenciadiscapacidad.com
22. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Feb 20];12(6):e0179739. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636668>
23. Speranza E, Cioffi I, Santarpia L, del Piano C, de Caprio C, Naccarato M, et al. Fecal Short Chain Fatty Acids and Dietary Intake in Italian Women With Restrictive Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2020 Feb 20];5:119. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30555830>
24. Mack I, Cuntz U, Grmer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwartz A, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints.

- Scientific Reports [Internet]. 2016 May 27 [cited 2020 Feb 20];6:26752. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27229737>
25. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PLoS ONE*. 2015;10(12):1–13.
 26. Mörkl S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Feb 20];50(12):1421–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29131365>
 27. Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, Pascal V, Levenez F, Cournède N, et al. Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: An explicative factor of functional intestinal disorders? *Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Feb 20];38(5):2304–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30527539>
 28. M. MM, E. A, M. MM, M. H, R. G, R. V, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *International Journal of Obesity* [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 20];37(11):1460–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52472860>
 29. Mörkl S, Lackner S, Meinitzer A, Mangge H, Lehofer M, Halwachs B, et al. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *European Journal of Nutrition* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Feb 20];57(8):2985–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30043185>
 30. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with

- eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Feb 20];49(8):805–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038326>
31. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and during Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosomatic Medicine* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Feb 20];77(9):969–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428446>
 32. Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Tlaskalova-Hogenova H, Cermakova M, Tomasova P, et al. Microbiota, microbial metabolites, and barrier function in a patient with anorexia nervosa after fecal microbiota transplantation. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Feb 20];7(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31510101>
 33. Gouba N, Raoult D, Drancourt M. Gut microeukaryotes during anorexia nervosa: A case report. *BMC Research Notes* [Internet]. 2014 Jan 13 [cited 2020 Feb 20];7(1):33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418238>

11 ANEXOS

11.1 GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AN: Anorexia nerviosa

DSM-5: 5º edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos mentales

TCA: Trastorno de la conducta alimentaria

GALT: Tejido linfoide asociado al intestino

SCFA: Ácidos grasos de cadena corta

EEl: Enfermedad inflamatoria intestinal

ISAPP: Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos

AN-r: Anorexia restrictiva

ANBP: Anorexia nerviosa purgativa

REE: Gasto energético en reposo

HCO: Hidratos de carbono

IMC: Índice de masa corporal

BN: Bulimia nervosa

BED: Trastorno por atracón

ClpB: Proteína caseinolítica B

MSH: Hormona estimulante de melanocitos

PCR: Proteína C reactiva

BIA: Bioimpedancia

MG: Masa grasa

MLG: Masa libre de grasa

PN: Peso normal

TG: Triglicéridos

DN: Desnutrición

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa.