



Facultad de Estudios Superiores  
**IZTACALA**

# **Probióticos como tratamiento psiconutricional para la anorexia nerviosa. Una revisión sistemática**

## ***Probiotics as a psychonutritional treatment for anorexia nervosa. A systematic review***

Alma Gabriela Martínez-Moreno

Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición  
Centro Universitario del Sur – Universidad de Guadalajara

**Recibido:** 2022-04-27

**Revisado:** 2022-06-02

**Aceptado:** 2022-06-02

**Autora de correspondencia:** alma.martinez@cusur.udg.mx (A G Martínez-Moreno)

**Financiamiento:** Ninguno

**Conflicto de intereses:** La autora declara no tener conflicto de intereses.

### **Resumen**

Se afirma que la anorexia nerviosa es sinónimo de una comunidad microbiana intestinal desregulada. Al parecer, existen diferencias notables en la composición de la microbiota de las personas con anorexia nerviosa en comparación con personas sanas. Por otro lado, se advierte que los probióticos modifican la microbiota y mejoran el bienestar mental y síntomas intestinales, pero actualmente no se han documentado los resultados de aquellos estudios que evidencien la eficacia de los probióticos en la terapia psiconutricional de la anorexia nerviosa. Por lo anterior, se realizó una revisión sistemática con el objetivo de identificar estudios que suministraron probióticos a personas con anorexia nerviosa y analizar sus efectos en el tratamiento. El método incluyó los procedimientos de la Medicina Basada en Evidencia y la declaración PRISMA (lista de verificación con dominios que incluye el documento de elaboración y diagrama de flujo) a través del formato PICO. Se encontraron siete estudios que demuestran efectos positivos en la recuperación del peso corporal, salud mental e intestinal y respuesta antiinflamatoria. La escasa información al respecto representa un área de oportunidad para establecer protocolos de investigación que indaguen más acerca de los efectos de los probióticos en la recuperación de personas con anorexia nerviosa.

**Palabras clave:** Anorexia Nerviosa, Probióticos, Terapia Nutricional, Comportamiento Alimentario.

**Abstract**

Anorexia nervosa is claimed to be synonymous with a dysregulated gut microbial community. There appear to be notable differences in the composition of the microbiota of people with anorexia nervosa compared to healthy people. On the other hand, it is noted that probiotics modify the microbiota and improve mental well-being and intestinal symptoms, but currently the results of those studies that show the efficacy of probiotics in the psycho-nutritional therapy of anorexia nervosa have not been documented. A systematic review was carried out with the aim of identifying studies that provided probiotics to people with anorexia nervosa and analyzing their effects on treatment. The method included the procedures of Evidence-Based Medicine and the PRISMA statement (checklist with domains that includes the elaboration document and flowchart) through the PICO format. Seven studies were found that demonstrate positive effects on body weight regain, mental and gut health, and anti-inflammatory response. The scarce information in this regard represents an area of opportunity to establish research protocols that investigate more about the effects of probiotics on the recovery of people with anorexia nervosa.

**Key words:** Anorexia Nervosa, Probiotics, Nutritional Therapy, Feeding Behavior.

## Introducción

La pandemia por COVID-19 afectó seriamente la salud mental de las personas en el mundo (Brooks et al., 2020), específicamente incrementó hasta en un 30% la ansiedad, 25% la depresión y 15% el estado de ánimo en diversos sectores de la población (Navarro-Tapia et al., 2021). Este aumento perjudicó más a las mujeres y a los jóvenes que a los hombres (Justo-Alonso et al., 2020; Porter et al., 2021). Adicionalmente, se advierte de una compleja transformación de los estilos de vida (Giuntella et al., 2021), concretamente sobre el comportamiento alimentario (González-Monroy et al., 2021). Sabemos que existe una estrecha relación entre la ansiedad, el comportamiento alimentario, aparición y mantenimiento de Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) (Hussenöeder et al., 2021). Además, hemos aprendido que los TCA se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes que en hombres (Micali et al., 2017).

Es así que, cuando inició la pandemia por COVID-19, los casos nuevos de anorexia nerviosa (AN) se dispararon en varios países, así como el registro de síntomas graves en los casos ya documentados. Algunas de las posibles razones por las que se afirma

que la AN es “la pandemia colateral del COVID-19” incluyen el cambio en la forma de llevar a cabo las relaciones interpersonales, especialmente con las figuras de cuidado-autoridad; la pérdida de interés por el rendimiento escolar, la incertidumbre sobre el futuro (salud, escuela, trabajo) y las repercusiones de convivir con personas con altos niveles de ansiedad. Al parecer, la angustia ocasionó miedos de toda índole (padecer la enfermedad, miedo perder algún familiar o ser querido, miedo a perder el trabajo, miedo a perder oportunidades, etc.). Todo ello configura la naturaleza del problema (Fernández, 2021).

Por lo anterior, podemos estar presenciando una escalada de conductas de riesgo, así como de una consolidación de hábitos de salud física y mental que propicien un incremento en la prevalencia de la AN. Este panorama permite plantear desde la academia aproximaciones diversas para anticiparnos a este nuevo desafío.

Uno de los factores que influyen en la fisiopatología de la ansiedad y los TCA como la AN es la composición de la microbiota intestinal debido a su asociación con la función cerebral (Guillot, 2020). El eje intestino-cerebro se refiere a la interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema

nervioso central (SNC). Por ejemplo, las bacterias intestinales interactúan con el SNC sintetizando neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, el ácido gamma aminobutírico (GABA), la acetilcolina y el glutamato (Sekirov et al., 2010). Las alteraciones en la dieta pueden generar un desequilibrio en la diversidad y riqueza microbiana; por ejemplo, disminuir la ingesta de calorías afecta la composición de la microbiota intestinal, afectando la respuesta inmunológica (Álvarez-Calatayud et al., 2018). Este complejo sistema de interacciones puede provocar cambios de comportamiento. Es así que se propone que el consumo de ciertos alimentos resultaría adecuado para tratar de forma alternativa a pacientes con ansiedad y/o TCA, con la finalidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos basados en la modulación de su microbioma.

Los alimentos que han sido sometidos a un proceso de fermentación han desarrollado microorganismos saludables para el organismo humano conocidos como probióticos. Técnicamente, el término “probióticos” refiere a un preparado que contiene cepas de microorganismos suficientes como para alterar la microflora en algún compartimento del huésped. La definición incluye productos que contienen microorganismos, por ejemplo, leches fermentadas o comprimidos (Oliveira & González-Molero, 2007). Una vez que los ingerimos, permanecen activos en el intestino a tal grado de alterar nuestra microbiota, mejorar la digestión y la biodisponibilidad de nutrientes para su mejor absorción, e incluso, potenciar la salud inmunológica (Maldonado et al., 2019). Sus efectos benéficos son varios; estudios afirman que pueden contribuir a reducir los niveles de colesterol (Sivamaruthi et al., 2019), reducir la severidad de síntomas de alergias (Lopez-Santamarina et al., 2021), aumentar la salud respiratoria (Mortaz et al., 2013) y mejorar síntomas de ansiedad y depresión (Liu et al., 2019).

Por otro lado, la AN es una enfermedad mental grave caracterizada por la restricción de ingesta dietética (típicamente conduce a un bajo peso corporal) y una percepción distorsionada del cuerpo (Bermúdez et al., 2021). Se afirma que hay diferencias significativas al comparar la composición de la microbiota intestinal entre personas sin TCA con personas con AN (Navarro-Tapia et al., 2021). La mayoría de las especies

bacterianas comensales en la microbiota intestinal son miembros de Bacteroidetes y filos Firmicutes. La relación Firmicutes/Bacteroidetes es alta en las personas obesas en comparación con las personas delgadas, y tiende a reducirse con la pérdida de peso; por lo tanto, la relación Firmicutes/Bacteroidetes podría verse afectada por la presencia de síntomas de AN (Liu et al., 2019). Se ha observado que las personas con AN tienen niveles reducidos de Roseburia y menor abundancia de Lactobacillus en comparación con personas sanas (Armougom et al., 2009; Borgo et al., 2017).

Estos hallazgos se resumen de esta forma, un desequilibrio bacteriano intestinal puede ser la causa de los síntomas de la AN, incluyendo síntomas asociados, tales como la ansiedad y la depresión. Entonces, buscar la forma de que la microbiota intestinal de una persona con AN se parezca más a la de una persona sana, podría resultar alentador. Una forma sencilla es a través del consumo de probióticos. Actualmente, hay pocos estudios que han probado esta hipótesis a través de metodologías rigurosas, de igual forma, el tratamiento habitual para la AN no incluye marcadores biológicos predictivos de su evolución. Por ello, saber más acerca del efecto de los probióticos en el tratamiento psiconutricional, que incorpore usar la microbiota para el diagnóstico y tratamiento podría ser de gran utilidad en el corto plazo. Además, es importante mencionar que éste es un tema novedoso, pues no hay datos disponibles al respecto. Es así, que se propuso realizar una revisión sistemática con el objetivo de analizar los estudios de intervención que utilizaron probióticos en el tratamiento de personas con AN, a través de la siguiente pregunta ¿Son útiles los probióticos para tratar síntomas asociados a la AN?

## Método

### *Diseño del Estudio*

Con base en la Medicina Basada en la Evidencia MBE (Vega-de Céniga, et al., 2009) y siguiendo los criterios de la Declaración PRISMA (Moher et al., 2009), se realizó una búsqueda sistemática de estudios que indagaran los efectos de un tratamiento integrado por probióticos sobre la mejora en la salud en pacientes

**Tabla 1. Elementos de la pregunta PICO**

|                  |   |
|------------------|---|
| Población (P)    | Anorexia Nerviosa / Sintomatología ansiosa en pacientes con Anorexia Nerviosa   |
| Intervención (I) | Los siguientes probióticos, solos o en combinación: Bacillus spp., Bifidobacterium spp., Clostridium butyricum spp., Lactobacilli spp., Lactococcus spp., Leuconostoc cremoris spp., Saccharomyces spp., Streptococcus spp. |
| Comparación (C)  | Placebo (alimentos / pastillas que no contenían probióticos) / control (sin probióticos).   |
| Desenlaces (O)   | Resultados del tratamiento en la salud, efectos adversos.   |

con AN o modelos animales de TCA en el periodo comprendido entre el 28 de enero al 22 de abril de 2022. Haciendo uso del formato PICO, se formuló la pregunta de investigación, especificando los cuatro aspectos en los que se centra la investigación: la población estudiada (P), la intervención realizada (I), con qué se compara la intervención (C) y el desenlace (outcome) estudiado (O). Los cuatro elementos PICO de esta pregunta se observan en la Tabla 1.

### Estrategia de Búsqueda

La búsqueda se realizó en las bases de datos electrónicas Pubmed, Scopus, LILACS, Web of Science, PsycINFO y ScienceDirect, a partir de las palabras clave resultantes de la pregunta PICO. Los descriptores del Medical Subject Headings (MeSH) usados fueron: anorexia nervosa, feeding and eating disorders, mental disorders, anxiety, microbiota, probiotics, dietary supplements, nutritional therapy, therapeutics and health. Para mejorar el alcance de la búsqueda se emplearon términos sinónimos para completar la misma en base a los descriptores MeSH, unidos mediante los operadores booleanos and y or. Los criterios de elegibilidad para la inclusión de los artículos en la presente revisión sistemática incluyeron la declaración de la condición de AN, el diagnóstico de AN en los participantes, el tipo de intervención vs intervención de comparación, explicitación de la intervención control, ya sea inactiva (placebo, sin tratamiento, cuidado estándar) o activa (fármaco, variante del mismo tipo de intervención, terapia), administración, la dosis, la duración, la intensidad y las características de intervenciones. Se excluyeron revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y artículos que incluyeron en la intervención otros elementos no probióticos y documentos sin los criterios de elegibilidad.

La calidad metodológica de los artículos incluidos se basó en la revista de publicación, revisión por pares o arbitraje doble ciego, ambiente o contexto de la investigación controlado, diseño del estudio verificado, resultados objetivos con base en el análisis estadístico adecuado, método de recogida de las muestras y presencia de grupo control.

### Resultados

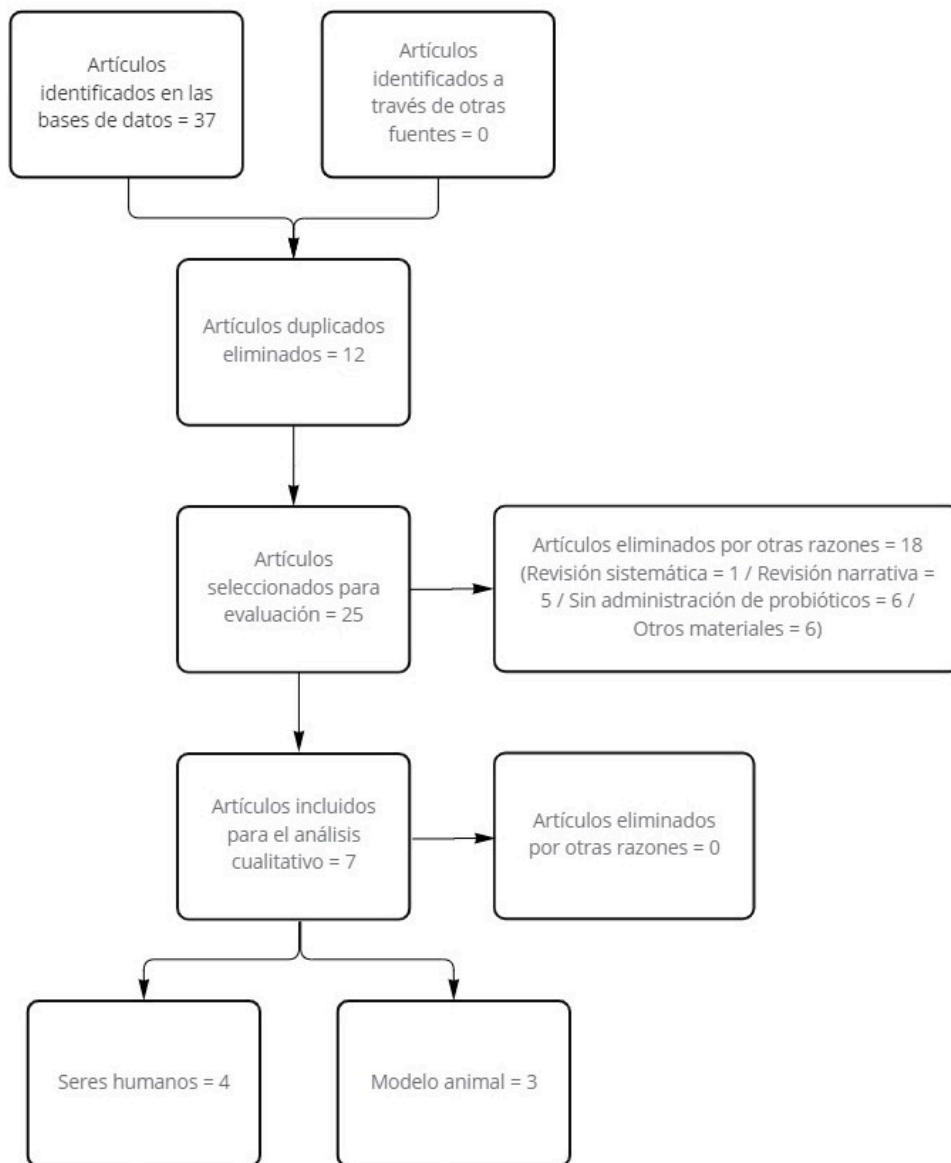
Se identificaron siete artículos a partir de los criterios de la pregunta PICO (véase Figura 1). Se analizó la información a partir de tres categorías: 1) población, 2) tipo de probiótico administrado y 3) variables consideradas. El análisis de los artículos seleccionados se muestra en la Tabla 2.

Cuatro artículos fueron realizados en seres humanos y tres en modelos animales. Los estudios realizados en seres humanos incluyeron población infantil y adolescente, en el caso de los modelos animales se llevaron a cabo en la cepa Wistar, Long-Evans y Sprague-Dawley, respectivamente.

Los probióticos utilizados incluyeron: 1) productos que contienen microorganismos (leches fermentadas y yogur), o 2) un preparado de microorganismos o una mezcla de varios, como Lactobacillus reuteri DSM 17938, E. coli K12, mezcla de probióticos (Bifidobacterium brevis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei y Streptococcus thermophilus / Lactobacillus helveticus R0052 y Bifidobacterium longum R0175) y probióticos multicepa (Lactobacillus casei W56, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus paracasei W20, Bifido-bacterium lactis W51, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus plantarum W62 y

Figura 1

Diagrama de flujo de estudios incluidos y excluidos en la revisión sistemática



*Bifidobacterium bifidum* W23). Todos los estudios reportaron la administración diaria del probiótico. La duración de la administración va desde seis días (en el caso del modelo animal) hasta seis meses (en seres humanos).

Respecto al efecto de los probióticos sobre las variables medidas, se dividen en dos grandes áreas: 1) respuestas psiconutricionales y 2) respuestas antiinflamatorias e inmunológicas a la intervención. Los

siete estudios analizados muestran efectos benéficos en estas dos áreas y ninguno de ellos señala efectos adversos al tratamiento.

Sobre las respuestas psiconutricionales, el estudio de Solis et al. (2002) advierte su eficacia en la regulación de la absorción de nutrientes, lo que tuvo un efecto directo en la recuperación del estado nutricional de los participantes. En el caso del estudio de Nova et al. (2006), se encontró una mejora en la ganancia

Tabla 2. Evaluación de los estudios incluidos en la revisión

| Autor y Año          | Título   | Intervención   | Medición  | Resultado  | Conclusión   |
|----------------------|--|--|---|--|--|
| <b>Seres humanos</b> |  |  |   |  |  |
| Solis et al., 2002   | The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care  | Dos dietas que incluyan yogur o leche sobre la producción de IFN-gamma durante la recuperación nutricional en dos situaciones diferentes de desnutrición: niños con diarrea; y pacientes con AN                                      | IFN-gamma o interferon  | Aumento en la producción de IFN-gamma en pacientes con AN que consumían yogur  | Este aumento en la producción de IFN-gamma podría considerarse un marcador biológico para detectar el efecto de los probióticos sobre la respuesta inmune, especialmente en la recuperación del estado nutricional |
| Nova et al., 2006    | Effects of a nutritional intervention with yogur on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients   | Intervención nutricional paralela en pacientes con AN vs adolescentes sanos (HA)<br>Grupo 1. AN-y HA-y consumió 375 g/d de yogur con L. bulgaricus y S. thermophilus<br>Control. AN-cy HA-c consumió 400 ml/d de leche semidesnatada | Ganancia de peso corporal e IMC<br>Subconjuntos de linfocitos<br>Producción de IL-2, IFN-c, IL-1, IL-6 y TNF-a  | El peso y el IMC fue significativamente menor en AN respecto a HA.<br>Sin diferencias significativas entre grupos que consumieron yogur vs leche.<br>Efecto combinado significativo del tiempo y la intervención nutricional para producción de IFN-c, tanto en HA como en AN. Se encontró producción de IFN-c después de ingesta de yogur en AN-y, mientras que disminuyó significativamente en AN-c. | La inclusión del yogur en terapia de realimentación de pacientes con AN puede ejercer efectos positivos en marcadores inmunológicos relacionados con el estado nutricional de pacientes con AN                     |
| Žaja et al., 2021    | The role of L. reuteri DSM17938 in nutritional recovery and treatment of constipation in children and adolescents with anorexia nervosa - a randomized, double blind, placebo controlled study | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs placebo en 31 pacientes pediátricas con AN con estreñimiento  | Alivio del estreñimiento<br>Frecuencia y consistencia de las heces<br>Alivio de la dispepsia<br>Normalización del peso corporal<br>Recuperación de la desnutrición en cuanto a densidad ósea y niveles de vitamina D3 | Efecto en frecuencia de deposiciones (6,4 vs. 4,2 deposiciones/semana; $p < 0,05$ ) y normalización del peso corporal (93 vs. 63%; $p = 0,04$ ) después de 6 meses<br>Sin efecto sobre la tasa de alivio del estreñimiento (87 vs. 64%; $p = 0,22$ ) a los 3 meses   | Los probióticos pueden servir como terapia adyuvante simple y segura del estreñimiento en la AN infantil y contribuir a una recuperación nutricional más rápida  |

Tabla 2. Continúa

| Autor y Año           | Título   | Intervención  | Medición  | Resultado   | Conclusión   |
|-----------------------|--|---|---|---|--|
| Gröbner et al., 2022  | The effects of probiotics administration on the gut microbiome in adolescents with anorexia nervosa—A study protocol for a longitudinal, double-blind, randomized, placebo-controlled trial  | Ensayo controlado aleatorizado doble ciego con Probiótico multicepa + tratamiento habitual vs placebo en 60 pacientes con AN (13-19 años).  | Índice de masa corporal<br>Depresión<br>Ansiedad<br>Medidas neuropsicológicas<br>Análisis de suero y heces  | En curso  | En curso   |
| <b>Modelo animal</b>  |  |   |   |   |  |
| Tennoune et al., 2015 | Sex-related effects of nutritional supplementation of <i>Escherichia coli</i> : relevance to eating disorders  | Se administró <i>E. coli</i> K12 diariamente a ratas Wistar adultas mediante sonda intragástrica durante 3 semanas vs ratas de control  | Ganancia de peso corporal<br>Ingesta de alimento<br>Respuesta inflamatoria  | E. coli generó aumento en la ganancia de peso corporal en hembras y disminución en la ganancia de peso corporal y la ingesta de alimentos en machos. Independientemente del tratamiento con <i>E. coli</i> , los niveles plasmáticos de inmunoglobulina (Ig) G anti- $\alpha$ -MSH y ACTH fueron más altos en hembras que en machos | La respuesta relacionada con el sexo sobre cómo <i>E. coli</i> afecta la alimentación y la producción de anticuerpos de la hormona anti-melanocortina puede depender de la presencia de estas bacterias en el intestino antes de la suplementación con <i>E. coli</i> . La presencia de ciertas bacterias intestinales puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de TCA |
| Myles et al., 2020    | Supplementation with Combined <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 Across Development Reveals Sex Differences in Physiological and Behavioural Effects of Western Diet in Long-Evans Rats | <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 / <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 vs placebo<br>Hembras vs Machos durante 27 días después del destete<br>Consumo de forma voluntaria a través de vehículo<br>Sub-grupos fueron alimentados con dieta occidental | Peso corporal<br>Ingesta de alimento<br>Comportamientos similares a la ansiedad a través de prueba de campo abierto<br>Respuestas metabólicas y antiinflamatorias | Comportamientos ansiosos en grupos tratados con placebo vs probióticos.<br>Hembras presentaron menor ansiedad que machos.<br>Efectos diferenciales por sexo en las respuestas metabólicas. En hembras, el tratamiento con probióticos aumentó la ingesta de calorías y niveles de leptina sin afectar el peso corporal.             | La suplementación con probióticos en la vida temprana y la exposición a la dieta pueden tener implicaciones particulares en la salud de los adultos de una manera dependiente del sexo   |

Tabla 2. Continúa

| Autor y Año     | Título  | Intervención   | Medición  | Resultado  | Conclusión  |
|-----------------|---|--|---|--|---|
| Wu et al., 2021 | Administration of a Probiotic Mixture Ameliorates Cisplatin Induced Mucositis and Pica by Regulating 5-HT in Rats | Probióticos (Bifidobacterium brevis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, and Streptococcus thermophilus) fueron administrados a través de inyección intragástrica por seis días en un modelo animal de mucositis inducida y pica (ingesta de caolín) | Histopatología, Citocinas pro/inflamatorias, Estado oxidativo y los niveles de 5-HT | En machos, el probiótico mitigó efectos de la dieta occidental sobre el aumento de peso y la ingesta de calorías en adultos, sin alterar los niveles de leptina. La mayor respuesta inflamatoria se observó en machos expuestos a la dieta occidental y tratadas con probióticos<br><br>La mezcla de probióticos atenuó significativamente el consumo de caolín, la inflamación, el estrés oxidativo y el aumento de 5-HT en ratas con mucositis intestinal inducida por cisplatino y pica | La mezcla de probióticos protege contra el daño intestinal a través de sus propiedades antiinflamatorias y antieméticas<br><br>Restablecimiento de la microbiota intestinal ecológica y normalización de la sobreproducción de 5-HT impulsada por disbiosis |

Nota. AN = Anorexia Nerviosa; IMC = Índice de Masa Corporal



de peso en pacientes con AN, pero sin alcanzar el peso de los controles sanos. Afirman que hay efectos benéficos en el estado nutricional de los pacientes con AN, pero no se advierte cuantitativamente en el IMC. El ensayo controlado de Žaja, et al. (2021) muestra resultados alentadores sobre el efecto de los probióticos, al incluir variables que se asocian con la salud intestinal de forma inmediata, lo que conduce a una mejora en el estado de ánimo de los pacientes. Con sus resultados, demuestran incremento en la frecuencia y consistencia de las heces, alivio de la dispepsia y normalización del peso corporal, así como recuperación de la desnutrición en cuanto a densidad ósea y niveles de vitamina D3. En conjunto, mejorando el estado nutricional de los participantes en seis meses de tratamiento. Si bien, se reportan cambios en estos efectos a un plazo más corto (tres meses) en el caso del alivio a los síntomas del estreñimiento, se señala una recuperación nutricional rápida y eficaz con este tratamiento.

En los estudios con animales, se reporta aumento en la ganancia de peso corporal en hembras, pero no en machos, acompañada de un decremento en la ingesta de alimento, explicado por la falta de identificación del probiótico en las heces de los machos (Tennoune et al., 2015). En el estudio de Myles et al. (2020), se observa un aumento en la ingesta calórica sin efectos en el peso corporal y aumento en niveles de leptina en hembras, mientras que, el tratamiento con probióticos controló el peso corporal de los machos a pesar de estar alimentados con una dieta occidental. Respecto al análisis de comportamiento ansioso medido a través de la prueba de campo abierto, las hembras presentaron menor ansiedad que machos. Por su parte, Wu et al. (2021) no incluyó mediciones antropométricas y nutricionales, aunque reportan una mejora de la regulación intestinal de sus sujetos experimentales

Sobre la respuesta antiinflamatoria, se encuentran varios resultados positivos. Uno de ellos es el aumento en la producción de IFN-gamma en pacientes con AN que consumían yogur (Nova et al., 2006). En cuanto a los modelos animales, una mezcla de probióticos administrados restablecieron la microbiota intestinal en machos con efectos directos positivos en el estrés oxidativo e inflamación (Žaja, et al., 2021), así como en machos expuestos a la dieta occidental y tratadas

con probióticos, lo que parece estar relacionado con los niveles de esteroides (Myles et al., 2020). En el estudio de Žaja et al. (2021) el *E. coli* k12 tuvo efectos diferenciales por sexo, los niveles plasmáticos de inmunoglobulina (Ig) G anti- $\alpha$ -MSH y ACTH fueron más altos en hembras que en machos. Las hembras respondieron a *E. coli* aumentando los niveles y la afinidad de  $\alpha$ -MSH IgG, pero los machos aumentaron los niveles de  $\alpha$ -MSH IgM. La IgG de las hembras estimuló más eficientemente la producción de monofosfato de adenosina cíclico inducida por  $\alpha$ -MSH por parte de las células que expresan el receptor de melanocortina 4 en comparación con la IgG de los machos. Estos resultados indican que la presencia de ciertas bacterias en el microbioma afecta de forma diferencial a hembras y machos, lo que podría representar un factor de riesgo para padecer un TCA.

Finalmente, el ensayo aleatorizado longitudinal, doble ciego, controlado con placebo de Gröbner et al. (2022) hipotetiza mejora en la ganancia de peso, problemas gastrointestinales y psicopatología (síntomatología ansiosa y depresiva), así como una reducción de procesos inflamatorios de pacientes con AN en comparación con el placebo.

## Discusión

La evidencia demuestra que las personas que padecen un TCA, específicamente AN y altos niveles de ansiedad y/o depresión, tienen un desequilibrio en la microbiota intestinal (Foster & McVey Neufeld, 2013). Por el contrario, las personas sanas, mantienen una composición de su microbiota intestinal sumamente diversa, con cepas bacterianas protectoras que superan en número a las cepas potencialmente perjudiciales (Mörkl et al., 2017). En el caso de las personas que padecen una pérdida de dicha diversidad, junto a un desequilibrio en las proporciones de cepas bacterianas, tienen graves consecuencias para la salud (Seitz et al., 2019). A esta pérdida del equilibrio se le conoce como disbiosis y se manifiesta a través de trastornos tan simples como la diarrea, o sumamente complejos como ciertas enfermedades hepáticas y alergias, cáncer, afecciones relacionadas con la nutrición y al SNC, como lo son los TCA (Morita et al., 2015).

¿Cómo superar la disbiosis? Se proponen dos estrategias. La primera consiste en el trasplante de microbiota fecal (Prochazkova et al., 2019) y la segunda basada en la dieta (Baxter et al., 2019). Esta última resulta más práctica, segura y puede aplicarse rápida y fácilmente.

Los alimentos destinados a incrementar la cantidad de especies bacterianas pueden evitar o aliviar las enfermedades relacionadas con la disbiosis. Las bacterias en forma de probióticos inducen mecanismos antiinflamatorios y fortalecen la barrera mucosa (Fetissov, 2017). El potencial para preservar la salud de los probióticos, sin embargo, está lejos de haber sido plenamente aprovechado, tal y como lo hemos probado a través de esta revisión sistemática. Son escasos los estudios controlados que se han animado a intervenir personas con AN a través de probióticos. Las aportaciones de los estudios analizados en esta revisión, incluyen en la parte empírica, la mejoría en la ganancia de peso corporal y estado nutricional de forma segura y práctica para la condición del paciente, así como de sus respuestas psiconutricionales, mejora en los síntomas intestinales de la enfermedad y activación de la respuesta antiinflamatoria. En cuanto al aspecto metodológico, nos señalan el tipo, duración y forma de la administración del probiótico utilizado.

Sin embargo, los resultados aquí mostrados, permiten atreverse a considerar directrices para incrementar las aportaciones en este campo de conocimiento. La primera que se propone es el tipo de probiótico a utilizar. Realmente se han probado pocas opciones, ya sea en individual o una combinación, a través de alimentos fermentados o de comprimidos. Por otro lado, ciertos miembros de la microbiota humana pueden constituir nuevos candidatos para probar nuevos probióticos (*Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii* junto con otras bacterias tales como las especies de *Roseburia* y *Eubacterium hallii*) debido a su potencial en el control de las respuestas metabólicas y sus efectos en las patologías alimentarias (Castañeda, 2021). La posibilidad de que estos microbios puedan utilizarse en alimentos, suplementos dietéticos o nutracéuticos no puede ser desafortunada si se empiezan a probar en modelos animales, sería conveniente proceder sobre la base de un criterio de cepa-por-cepa hasta reunir información

suficiente para comprender sus mecanismos y extrapolarlos a seres humanos.

Ahora bien, es de suma importancia establecer la base de las variables a cuantificar a través de la intervención. Al menos, puede observarse que hay dos grandes áreas en las que se agruparon las variables medidas en los estudios identificados a través de la presente revisión; las relacionadas al estado psiconutricional y las relacionadas a la respuesta antiinflamatoria. No obstante, en lo referente a los TCA, deberán especificarse las variables psiconutricionales, es decir, las que conforman la salud física-intestinal y la salud mental. En la primera se incluirían variables antropométricas (peso corporal, ganancia de peso corporal, IMC, etc.), nutricionales (consumo de alimentos, ingesta calórica), de salud intestinal (frecuencia y consistencia de heces fecales, estreñimiento); en la segunda se incluiría lo referente a la sintomatología relacionada al estrés, ansiedad, depresión y aquellas neuropsicológicas que se consideren necesarias; así como también, lo referente a la medición de conductas purgativas (atracones, frecuencia de vómito, laxantes, diuréticos, anorexígenos y ejercicio), conductas impulsivas (cleptomanía, tricotilomanía, ludopatía, promiscuidad y agresividad) y consumo de tóxicos (alcohol, cocaína, tabaco, heroína, anfetaminas, etc.). Aunque difícilmente puede medirse todo, es deseable que se integren variables de estas dos grandes áreas. También, es importante aclarar que este modelo de medición deberá actualizarse constantemente, es esperable que algunas variables cambien por otras, se eliminen o se adhierran nuevas mediciones. Todo ello con la finalidad de aproximarnos a un tratamiento psiconutricional más sencillo y seguro.

Finalmente, otro elemento que no se ha considerado lo suficiente es la digestibilidad de los alimentos. Se advierte que esta función se incrementa cuando las dietas se suplementan con probióticos (Jowik et al., 2021). Entonces, la evaluación de la dieta en personas con AN y su relación con la digestibilidad también puede resultar clave para una recuperación eficaz, ya que, a mayor disponibilidad de nutrientes, mucho mejor será la recuperación, no solamente reflejada en la ganancia de peso, sino en cómo se lleva a cabo esta ganancia de peso.

La meta en el tratamiento de la AN es la recuperación del estado psiconutricional. Estamos lejos de encontrar un solo tratamiento adecuado; como se han descrito en los resultados de la revisión realizada, existe evidencia limitada del efecto de los probióticos en la terapia psiconutricional de pacientes con AN. No obstante, las evidencias recientes prometen resultados alentadores para futuras investigaciones que tengan como prioridad la investigación de los trastornos alimentarios, la AN y su estado psiconutricional.

## Conclusiones

1. Los estudios identificados muestran que los probióticos pueden ser considerados como una opción viable para el tratamiento psiconutricional de la AN, lo que puede resultar útil para las profesiones de la salud que tratan esta enfermedad.
2. La adición de un probiótico en la dieta de personas con AN parece favorecer la ganancia de peso de forma rápida y segura, así como también, mitigar los efectos disminuidos por la deficiente salud intestinal.
3. La respuesta antiinflamatoria se fortalece y podría estar relacionada con la regulación del equilibrio de la microbiota intestinal.
4. Las futuras investigaciones deberán incluir entre sus objetivos: probar nuevos probióticos o combinaciones de probióticos, especificar las variables psiconutricionales a considerar en sus mediciones y la evaluación de la calidad de la dieta.

## Referencias

- Álvarez-Calatayud, G., Guarner, F., Requena, T., & Marcos, A. (2018). Diet and microbiota. Impact on health. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6), 11–15.
- Armougom, F., Henry, M., Vialettes, B., Raccach, D., & Raoult, D. (2009). Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*, 4(9), e7125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007125>
- Baxter, N. T., Schmidt, A. W., Venkataraman, A., Kim, K. S., Waldron, C., & Schmidt, T. M. (2019). Dynamics of human gut Microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *MBio*, 10(1), e02566-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02566-18>
- Bermúdez Durán, L. V., Chacón Segura, M. A., & Rojas Sancho, D. M. (2021). Actualización en trastornos de conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa. *Revista Médica Sinergia*, 6(8), e694. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101102>
- Borgo, F., Riva, A., Benetti, A., Casiraghi, M. C., Bertelli, S., Garbossa, S., Anselmetti, S., Scarone, S., Pontiroli, A. E., Morace, G., & Borghi, E. (2017). Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One*, 12(6), e0179739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179739>
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Castañeda Gullot, C. (2021). Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(1), e1384. <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1384>
- Fernández Rivas, A. (2021). Anorexia nerviosa del adolescente y COVID-19: la pandemia colateral. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 12(2), 1-5. [10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Nov.705](https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2021.Nov.705)
- Fetissov, S. O. (2017). Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(1), 11–25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.150>
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Giuntella, O., Hyde, K., Saccardo, S., & Sadoff, S. (2021). Lifestyle and mental health disruptions during COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(9), e2016632118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016632118>
- González-Monroy, C., Gómez-Gómez, I., Olarte-Sánchez, C. M., & Motrico, E. (2021). Eating behaviour changes during the COVID-19 pandemic: A systematic review of longitudinal studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11130. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111130>

- Gröbner, E.-M., Zeiler, M., Fischmeister, F. P. S., Kollndorfer, K., Schmelz, S., Schneider, A., Haid-Stecher, N., Sevecke, K., Wagner, G., Keller, L., Adan, R., Danner, U., van Elburg, A., van der Vijgh, B., Kooij, K. L., Fetisov, S., Andreani, N. A., Baines, J. F., Dempfle, A., Seitz, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Karwautz, A. (2022). The effects of probiotics administration on the gut microbiome in adolescents with anorexia nervosa-A study protocol for a longitudinal, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of the Eating Disorders Association*, 30(1), 61–74. <https://doi.org/10.1002/erv.2876>
- Guillot, C. C. (2020). Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(2). <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1063/595>
- Hussenoder, F. S., Conrad, I., Engel, C., Zachariae, S., Zeynalova, S., Glaesmer, H., Hinz, A., Witte, V., Tönjes, A., Löffler, M., Stumvoll, M., Villringer, A., & Riedel-Heller, S. G. (2021). Analyzing the link between anxiety and eating behavior as a potential pathway to eating-related health outcomes. *Scientific Reports*, 11(1), 14717. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94279-1>
- Jowik, K., Tyszkiewicz-Nwafor, M., & Słopień, A. (2021). Anorexia nervosa-what has changed in the state of knowledge about nutritional rehabilitation for patients over the past 10 years? A review of literature. *Nutrients*, 13(11), 3819. <https://doi.org/10.3390/nu13113819>
- Justo-Alonso, A., García-Dantas, A., González-Vázquez, A. I., Sánchez-Martín, M., & Del Río-Casanova, L. (2020). How did different generations cope with the COVID-19 pandemic? Early stages of the pandemic in Spain. *Psicothema*, 32(4), 490–500. <https://doi.org/10.7334/psicothema2020.168>
- Liu, R. T., Walsh, R. F. L., & Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
- Lopez-Santamarina, A., Gonzalez, E. G., Lamas, A., Mondragon, A. D. C., Regal, P., & Miranda, J. M. (2021). Probiotics as a possible strategy for the prevention and treatment of allergies. A narrative review. *Foods*, 10(4), 701. <https://doi.org/10.3390/foods10040701>
- Maldonado Galdeano, C., Cazorla, S. I., Lemme Dumit, J. M., Vélez, E., & Perdigón, G. (2019). Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 74(2), 115–124. <https://doi.org/10.1159/000496426>
- Micali, N., Martini, M. G., Thomas, J. J., Eddy, K. T., Kothari, R., Russell, E., Bulik, C. M., & Treasure, J. (2017). Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Medicine*, 15(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0766-4>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Morita, C., Tsuji, H., Hata, T., Gondo, M., Takakura, S., Kawai, K., Yoshihara, K., Ogata, K., Nomoto, K., Miyazaki, K., & Sudo, N. (2015). Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PLoS One*, 10(12), e0145274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145274>
- Mörkl, S., Lackner, S., Müller, W., Gorkiewicz, G., Kashofer, K., Oberascher, A., Painold, A., Holl, A., Holzer, P., Meinitzer, A., Mangge, H., & Holasek, S. (2017). Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *The International Journal of Eating Disorders*, 50(12), 1421–1431. <https://doi.org/10.1002/eat.22801>
- Mortaz, E., Adcock, I. M., Folkerts, G., Barnes, P. J., Paul Vos, A., & Garssen, J. (2013). Probiotics in the management of lung diseases. *Mediators of Inflammation*, 2013, 751068. <https://doi.org/10.1155/2013/751068>
- Myles, E. M., O'Leary, M. E., Smith, R., MacPherson, C. W., Oprea, A., Melanson, E. H., Tompkins, T. A., & Perrot, T. S. (2020). Supplementation with combined *Lactobacillus helveticus* Ro052 and *Bifidobacterium longum* Ro175 across development reveals sex differences in physiological and behavioural effects of Western diet in Long-Evans rats. *Microorganisms*, 8(10), 1527. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101527>
- Navarro-Tapia, E., Almeida-Toledano, L., Sebastiani, G., Serrra-Delgado, M., García-Algar, Ó., & Andreu-Fernández, V. (2021). Effects of Microbiota imbalance in anxiety and eating disorders: Probiotics as novel therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2351. <https://doi.org/10.3390/ijms22052351>
- Nova, E., Toro, O., Varela, P., López-Vidriero, I., Morandé, G., & Marcos, A. (2006). Effects of a nutritional intervention with yogurt on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients. *European Journal of Nutrition*, 45(4), 225–233. <https://doi.org/10.1007/s00394-006-0589-8>
- Oliveira, G., & González-Molero I. (2007). Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutrición Hospitalaria*, 2, 26–34.
- Porter, C., Favara, M., Hittmeyer, A., Scott, D., Sánchez Jiménez, A., Ellanki, R., Woldehanna, T., Duc, L. T., Craske, M. G., & Stein, A. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on anxiety and depression symptoms

- of young people in the global south: evidence from a four-country cohort study. *BMJ Open*, 11(4), e049653. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049653>
- Prochazkova, P., Roubalova, R., Dvorak, J., Tlaskalova-Hogenova, H., Cermakova, M., Tomasova, P., Sediva, B., Kuzma, M., Bulant, J., Bilej, M., Hrabak, P., Meisnerova, E., Lambertova, A., & Papezova, H. (2019). Microbiota, microbial metabolites, and barrier function in A patient with anorexia nervosa after fecal Microbiota transplantation. *Microorganisms*, 7(9), 338. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090338>
- Seitz, J., Trinh, S., & Herpertz-Dahlmann, B. (2019). The microbiome and eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 42(1), 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.004>
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2019). A mini-review of human studies on cholesterol-lowering properties of probiotics. *Scientia Pharmaceutica*, 87(4), 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm87040026>
- Solis, B., Nova, E., Gómez, S., Samartín, S., Mouane, N., Lemtouni, A., Belaoui, H., & Marcos, A. (2002). The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(S4), S27–33. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601659>
- Tennoune, N., Legrand, R., Ouelaa, W., Breton, J., Lucas, N., Bole-Feysot, C., do Rego, J. C., Déchelotte, P., & Fetissov, S. O. (2015). Sex-related effects of nutritional supplementation of *Escherichia coli*: Relevance to eating disorders. *Nutrition*, 31(3), 498–507. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.003>
- Vega-de Céniga, M., Allegue-Allegue, N., Bellmunt-Montoya, S., López-Espada, C., Riera-Vázquez, R., Solanich-Valldaura, T., & Pardo-Pardo, J. (2009). Medicina basada en la evidencia: concepto y aplicación. *Angiología*, 61(1), 29–34. [https://doi.org/10.1016/s0003-3170\(09\)11004-0](https://doi.org/10.1016/s0003-3170(09)11004-0)
- Wu, Y., Wu, J., Lin, Z., Wang, Q., Li, Y., Wang, A., Shan, X., & Liu, J. (2021). Administration of a probiotic mixture ameliorates cisplatin-induced mucositis and pica by regulating 5-HT in rats. *Journal of Immunology Research*, 2021, 9321196. <https://doi.org/10.1155/2021/9321196>
- Žaja, O., Fiolčić, M., Čuk, M. C., & Tiljak, M. K. (2021). The role of *L. reuteri* DSM17938 in nutritional recovery and treatment of constipation in children and adolescents with anorexia nervosa - a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 46, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.016>