



Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE FARMACIA

Campus universitario  
Carretera Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (+34) 918 854 680

FAX (+34) 918 854 680

E-mail: decanato.farmacia@uah.es



Universidad  
de Alcalá

**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA**

Título: Nutrición y Anorexia Nerviosa

Autor: Andrea Alonso López

Tutor: M<sup>a</sup> Victorina Aguilar Vivas

Curso: 2015-2016

## AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Victorina Aguilar Vilas

Profesora del Departamento de Ciencias Biomédicas. Unidad de Nutrición y Bromatología.

Como tutora del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de D<sup>a</sup>. Andrea Alonso López

Titulado: Nutrición y Anorexia Nerviosa

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por la mencionada alumna bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública.

Alcalá de Henares 6 de Julio de 2016



Fdo.: M<sup>a</sup> Victorina Aguilar Vivas

# Índice

Resumen .....	1
Palabras clave .....	2
Introducción.....	2
Objetivos.....	5
Materiales y métodos.....	5
Resultados y discusión.....	6
• Factores biológicos de la Anorexia nerviosa.....	6
○ Neurobiología .....	6
○ Genética molecular .....	11
○ Epigenética .....	13
• Estado nutricional del paciente anoréxico.....	13
○ Metabolismo óseo .....	13
○ Función reproductiva.....	16
• Intervenciones dietético-nutricionales.....	17
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	22

## Resumen

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria que afecta cada día a más tipos de población, aunque su principal nicho se encuentra en los adolescentes. A pesar de que su etiología es multifactorial, en este trabajo se ha pretendido hacer una revisión de los factores biológicos relacionados con dicha etiología por ser en ellos en los que se puede actuar mediante la alimentación permitiendo una pronta y adecuada rehabilitación del paciente anoréxico.

La revisión bibliográfica realizada pone en evidencia que los pacientes anoréxicos presentan alteraciones en regiones del hipotálamo relacionadas con el control del apetito y de emociones, en neurotransmisores, en factores genéticos, en concentraciones de hormonas sexuales,... que podrían ser responsables de algunas de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Aunque el tratamiento de la anorexia es multidisciplinar, en este trabajo se ha restringido a un contexto nutricional y a un ámbito ambulatorio, en el que la intervención dietético-nutricional es más eficaz, aplicable desde atención primaria, y permitiendo seguir una vida normal. En estas intervenciones es preferible la alimentación oral, progresiva y monitorizada, con la ayuda de suplementación, si da lugar.

## Abstract

Anorexia nervosa is an eating behavior disorder affecting every day to more types of people, but its main niche is in adolescents. Although its etiology is multifactorial, in this work we have tried to do a review of biological factors related to this etiology for being in them where you can act by feeding allowing prompt and good rehabilitation of the anorexic patient.

The literature review shows that anorexic patients have alterations in regions of the hypothalamus related to appetite control and emotions, neurotransmitters, in genetic factors, sex hormone levels ... that could be responsible for some of the clinics manifestations of this disease. Although the treatment of anorexia is multidisciplinary, this work has been restricted to a nutritional context and to an

outpatient setting, in which the dietary and nutritional intervention is more effective, applicable from primary care, and allowing pursue a normal life. In these interventions is preferable oral, progressive and monitored feeding with the help of supplementation, if it results.

## **Palabras clave**

Anorexia nerviosa; trastornos de la conducta alimentaria; factores de riesgo biológicos; manifestaciones clínicas; rehabilitación nutricional.

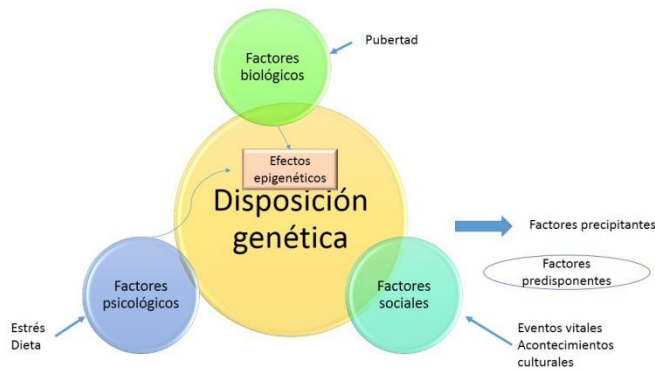
## **Keywords**

Anorexia nervosa; eating disorder; biological risk factors; clinical manifestations; nutritional rehabilitation.

## **Introducción**

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son trastornos psicológicos caracterizados por una conducta alterada ante la ingesta alimentaria o la aparición de comportamientos de control de peso. Uno de estos trastornos es la anorexia nerviosa (AN) a la que el DSM-V, la define como una restricción de la ingesta energética en relación a las necesidades que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, sexo, curso de desarrollo y salud física (1). Puede ser de dos tipos:

- Anorexia de tipo restrictivo en la que los pacientes limitan su alimentación y durante los últimos 3 meses, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas.
- Anorexia de tipo compulsivo/purgativo, cuando durante los últimos 3 meses, el individuo recurre regularmente a atracones o purgas.

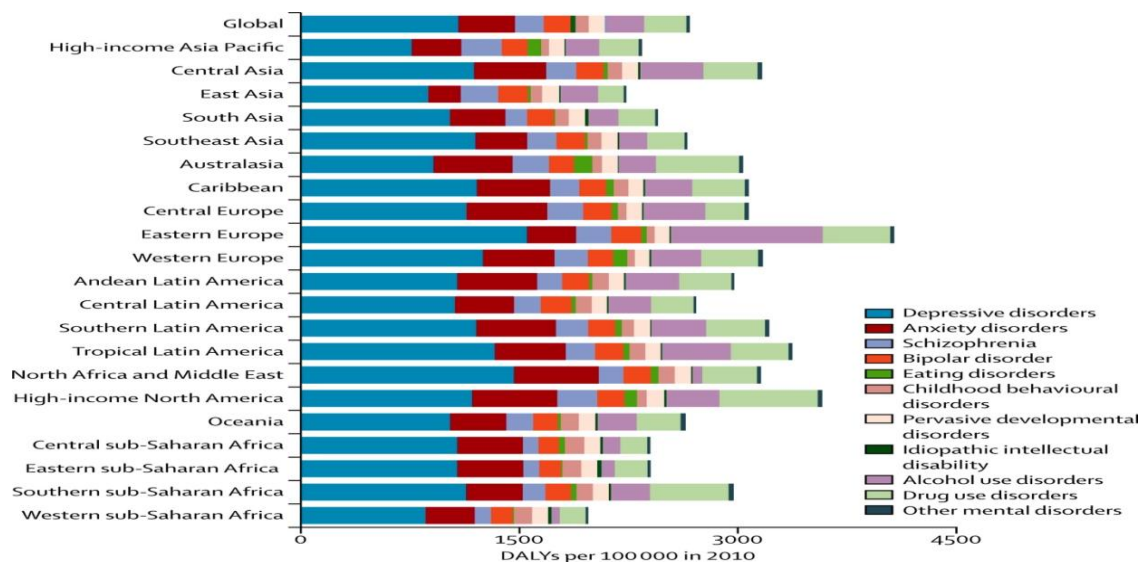


Su etiología es multifactorial e intervienen factores genéticos, biológicos, de personalidad, familiares y socioculturales (fig.1).

**Figura 1:** Factores predisponentes y precipitantes de la AN.

Estos TCA son responsables de gran parte de la morbilidad física y psicosocial en los adolescentes. En las últimas décadas, los TCA han adquirido una gran relevancia sociosanitaria ya que, según la Asociación Contra la Anorexia y la Bulimia (ACAB), afectan al 0.5 - 3% de adolescentes y mujeres jóvenes, porcentaje que aumenta al doble cuando solo se tiene en cuenta a adolescentes.

Estos trastornos del apetito prevalecen en las sociedades occidentales industrializadas (fig.2) y en familias de nivel económico medio-alto.



**Figura 2:** Tasas, por regiones, de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cada 100 000 individuos para diferentes tipos de trastornos en el año 2010 (2).

Aunque no hay datos en España que analicen la carga económica de los TCA, si se sabe que, por ejemplo, en la Comunidad de Madrid en el año 2011 un 12,1% de los ingresos por trastornos mentales de jóvenes entre 15 y 24 años fueron debidos a este tipo de alteraciones, especialmente entre las mujeres (23,1%) (3). Ingresos que según un estudio alemán del 2002, supone una medida de costes de hospitalización 3,5 veces superior a la media general y con una alta tasa de mortalidad precoz (5%), debida principalmente a complicaciones cardíacas y suicidio.

La AN es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por una alimentación restringida, emaciación y una incesante búsqueda de la delgadez (fig. 3). Son personas que tienen una imagen corporal propia distorsionada, se niegan a la necesidad de ganar peso y practican ejercicio de manera compulsiva. Normalmente se resisten al tratamiento ya que no perciben la gravedad de las consecuencias.

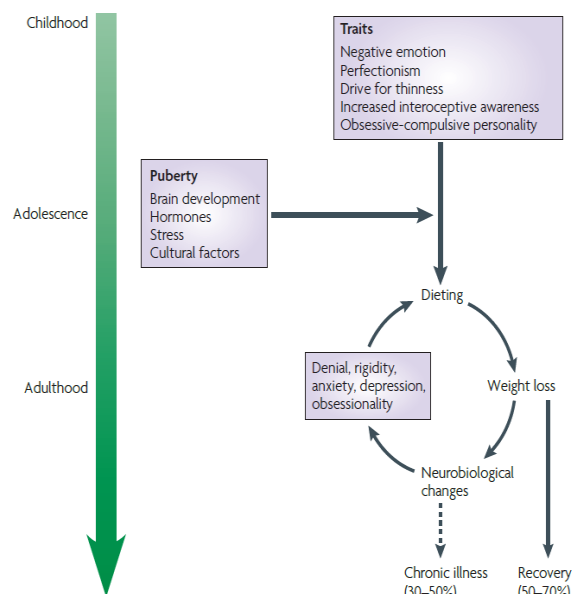


Figura 3: Evolución temporal y clínica de la AN (4).

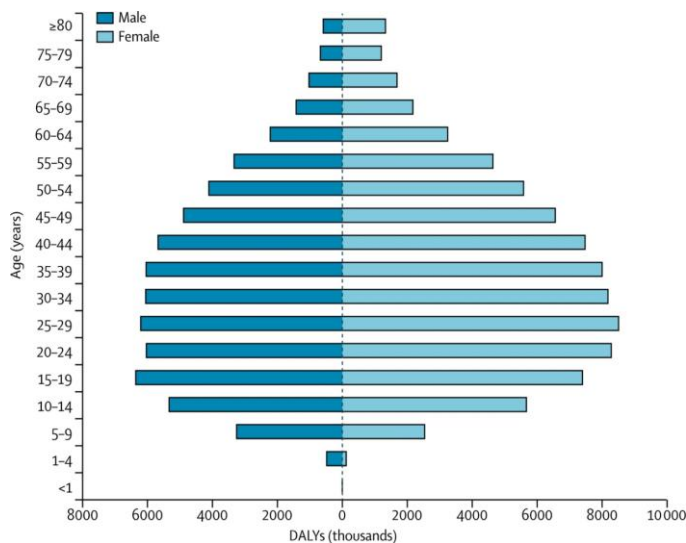


Figura 4: Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para todos los trastornos mentales durante el 2010, según edad y sexo (2).

La edad de inicio se encuentra entre 13 y 18 años, aunque, progresivamente, se va observando una mayor frecuencia de inicios en la edad adulta e infantil. Se da sobretodo en mujeres (fig. 4), con una distribución aproximada en 9 de cada 10

(5), especialmente durante la adolescencia.

Aunque numerosos trabajos han examinado cuidadosamente los posibles factores de riesgo asociados con los trastornos de la alimentación, hay autores que opinan que no existen evidencias científicas para establecer su etiología exacta, así como la interacción entre las diversas causas de trastornos de la alimentación. El temperamento durante la infancia, al igual que los rasgos de personalidad como perfeccionismo, obsesión, preocupación excesiva por la simetría y la exactitud, ansiedad o depresión, pueden ser una predisposición a la AN durante la adolescencia. Suelen ser estudiantes excepcionales, con una vida orientada al logro, que se preocupan por el futuro y todos estos rasgos son hereditarios y por tanto, son factores de riesgo.

## **Objetivos**

La falta de certezas y en ocasiones de consenso en las causas de la anorexia nerviosa y su tratamiento, debido a la complejidad de los trastornos alimentarios, a las limitaciones de los estudios, o a la combinación de los dos factores, ha inducido a establecer los siguientes objetivos:

1. Revisar y analizar críticamente la bibliografía publicada en los últimos años en busca de evidencias de factores biológicos de riesgo asociados a la etiología de la AN.
2. Relacionar esta patología con el estado nutricional y repercusiones clínicas
3. Revisar el tratamiento mediante intervenciones dietético-nutricionales.

## **Materiales y métodos**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Web of Science, seleccionándose aquellos artículos publicados en el periodo comprendido entre 2000 y 2016 y relacionados con la etiología y consecuencias fisiológicas de la anorexia nerviosa así como los requerimientos calóricos y nutricionales para la restauración del peso.



Se han elegido los siguientes términos MESH de anorexia nerviosa: anatomía e histología, clasificación, complicaciones, terapia dietética, epidemiología, etiología, genética, metabolismo, mortalidad, fisiopatología y rehabilitación nutricional. Los criterios de inclusión han sido: estudios en humanos, adolescentes (entre 13 y 18 años) y adultos (entre 19 y 44 años), artículos y reviews. Esto produjo 251 títulos, de los cuales tras una lectura más detallada del resumen y del texto completo ha permitido excluir aquellos artículos no relacionados estrictamente y analizar 30 artículos y textos relevantes.

## **Resultados y Discusión**

### **Factores de riesgo biológicos de la Anorexia Nerviosa**

Los factores de riesgo de la AN de carácter biológico son variados y no siempre bien entendidos ya que, además de las razones mencionadas anteriormente, estos estudios se llevan a cabo durante la fase aguda o durante el periodo de recuperación, momentos en los que se producen cambios fisiológicos que pueden afectar a los resultados de los estudios. Estudios realizados en el inicio de un trastorno alimentario podrían mostrar resultados diferentes.

A continuación se van a tratar cada una de las causas biológicas asociadas a la anorexia, causas que, de manera independiente, hasta la fecha, no se ha comprobado que sean capaces de desarrollar la enfermedad y que podrían ser útiles para establecer adecuadas medidas de prevención nutricional así como para investigar nuevas líneas de tratamiento.

### **Neurobiología**

En la anorexia se ha observado disfunciones en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, primarias o secundarias a la malnutrición. Estas disfunciones son más frecuentes cuando las hormonas reproductivas aumentan al comienzo de la adolescencia.

A nivel cerebral, hay mucho desconocimiento todavía sobre las regiones afectadas por la anorexia. Se han detectado alteraciones a nivel de la sustancia

gris, más concretamente en la corteza cingulada anterior. De hecho, según *Mark Mühlau et al (6)*, durante una desnutrición extrema se produce una disminución del volumen de la materia gris en aproximadamente un 1%. Esta cifra varía según la región considerada (fig. 5), así, en la corteza cingulada anterior esta disminución alcanza hasta un 5%, disminución que persiste en el tiempo y cuya recuperación no ha sido demostrada. Este descenso está relacionado con bajos IMC (fig. 6) y con la gravedad de la anorexia.

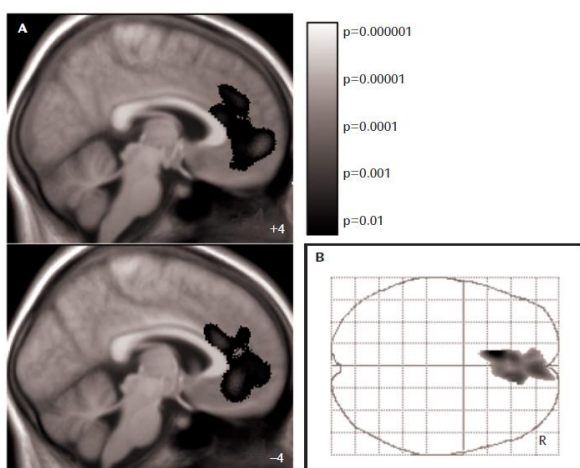


Figura 5: Disminución de la región específica de la sustancia gris en personas con AN (6).



Figura 6: Relación entre el menor IMC a lo largo de la vida y la materia gris de la corteza cingulada anterior en pacientes con AN (6).

Asimismo, en estudios de imagen (7), se ha comprobado cómo en cualquier trastorno de la alimentación se produce un daño en el lóbulo derecho frontal y temporal. Concretamente, cuando se realiza una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) en la AN, se muestra una hipoperfusión en las cortezas prefrontal y cingulada anterior (8). Al comparar imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) de pacientes sanos con pacientes enfermos o recuperados, se ha observado un aumento de la activación de la corteza cingulada ante estímulos de alimentos y una menor actividad en el lóbulo parietal inferior (9).

Todos estos cambios, normalmente perduran en los pacientes crónicos ya recuperados aunque se han observado excepciones en aquellas personas que han sufrido una anorexia más leve.

Todas estas disfunciones afectan a la regulación del hambre y del apetito, tanto a corto como a medio o largo plazo. Es éste un proceso complejo, en el que intervienen tanto el sistema neurológico como el endocrino.

A nivel neurológico está implicado el circuito límbico, el cual además de los procesos neuronales del apetito, modula también la emotividad y cognición. Para entender estos comportamientos, se van a considerar dos neurocircuitos; el neurocircuito ventral o límbico que incluye la amígdala, ínsula, estriado ventral, región ventral de la corteza cingulada anterior y la corteza orbito frontal, que ayuda a identificar el significado emocional y responder de manera adecuada; y el neurocircuito dorsal o cognitivo que incluye el hipocampo, región dorsal de la ACC, región dorsolateral de la corteza prefrontal y corteza parietal, implicado en la atención selectiva, planificación y el autocontrol emocional. La alteración de estos circuitos produce trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo, además de modificaciones en la ingesta de alimentos. Así, en estudios de imagen en los que se ha analizado la activación de las áreas del cerebro implicadas en la regulación del apetito cuando se percibe un determinado sabor, se ha observado que el área de la corteza responsable de la percepción e interpretación de estas sensaciones es la ínsula, quien determina qué tipo de sabor es y si es agradable o no. Las personas recuperadas de anorexia muestran menos actividad en la ínsula y en otras zonas de la red neuronal. Esto significa que en la AN se altera la capacidad de percibir un sabor agradable, por lo que tienen una motivación reducida hacia la ingesta de los alimentos.

La ínsula anterior también tiene otro papel, se encarga del procesamiento de la información interoceptiva que son sensaciones como el gusto, dolor, hambre, pH del estomago, etc, y de la integración de esta información con procesos motivacionales, emocionales y con la percepción del estado homeostático. Todo esto hace que estas personas tengan unas condiciones fisiológicas peculiares pudiendo malinterpretar las sensaciones de hambre y saciedad.

En cuanto al control endocrino, estos pacientes pueden tener alteradas las concentraciones de diferentes hormonas y péptidos como NPY, leptina, CRH, corticotropina, colecistoquinina,  $\beta$ -endorfina, polipéptido pancreático, etc..., corresponsables, como orexígenos o anorexígenos, del control de la ingesta de alimentos (tabla1).

**Tabla 1:** Factores orexígenos y anorexígenos integrantes de la regulación del hambre y apetito.

	<b>Señales centrales</b>	<b>Señales periféricas</b>
<b>Acción orexígena</b>	Neuropéptido Y (NPY)	Grelina
	Proteína relacionada con Agouti (AgRP)	Hormonas tiroideas
	Hormona concentradora de melanina (MCH)	Glucocorticoides
	Orexinas	
	Galanina	
	Peptidos opioides	
<b>Acción anorexígena</b>	Sistema de melanocortinas (POMC)	Colecistoquinina (CCK)
	Hormonas estimulantes de melanocito alfa (MSH)	Péptido similar al glucagon (GLP-1)
	Transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART)	Péptido YY
	Hormonas liberadoras de corticotropina y tiotropina	Leptina
	Péptido relacionado con galanina	

La anorexia está, asimismo, relacionada con el sistema serotoninérgico ya que interviene en el control de la saciedad, del impulso y del estado anímico. Así, en estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), se ha comprobado la existencia de una alteración de los receptores de serotonina en la corteza frontal, cingulada, parietal y temporal (10). En concreto, se produce una reducción de las concentraciones de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo. Niveles que tienden a aumentar a medida que el paciente se recupera (4). De hecho, en pacientes que se están recuperando, una alimentación normal conlleva un aumento exagerado de secreción extracelular de serotonina a nivel

cerebral, lo que provoca ansiedad y depresión. Por otro lado, tanto en la anorexia como en los pacientes recuperados, se ha detectado una alteración de la unión a los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos y los 5HT<sub>2A</sub>, que es responsable de un estado de ánimo disfórico en personas a las que se alimenta, caracterizado por un temperamento multifacético, ansiedad, inhibición e inflexibilidad. Estas alteraciones ocurren a nivel de la corteza prefrontal medial que es donde se modula la ansiedad, la atención, la impulsividad y la perseverancia compulsiva.

Los anoréxicos también han mostrado alteraciones a nivel dopaminérgico y de recompensa alterando la toma de decisiones y al control ejecutivo y dando lugar a movimientos motores estereotipados y a la disminución de la ingestión de alimentos. Estas personas no muestran interés por nada que no sea la pérdida de peso. Está demostrado que tienen reducidos los niveles de metabolitos de DA en el líquido cerebrospinal como el ácido 5-OH-indolacético. Esta alteración del sistema de la DA hace que estos individuos tengan dificultades para discriminar entre retroalimentación positiva y negativa, además de un deterioro en la capacidad de identificar los estímulos emocionales. Esto se ha comprobado en un estudio (11) en el que se observa la actividad neuronal cuando se gana dinero y cuando se pierde. En personas sanas es muy diferente esta actividad, sin embargo, en personas recuperadas la actividad es similar. Esto explica por qué es tan difícil motivarles para que se traten o para que entiendan las consecuencias de su enfermedad.

La liberación de dopamina asociada a eventos placenteros como puede ser comer, son eventos ansiogénicos en pacientes con AN, por esto, estas personas evitan los riesgos para reducir la sensación de saciedad. El simple hecho de pensar en participar en una comida ya les supone experimentar elevados niveles de ansiedad. Tras el consumo de alimentos perciben una degradación de su estado de ánimo y de su estado físico. Están tan preocupados por las consecuencias que son incapaces de apreciar los estímulos de recompensa. Ello se debe a una actividad exagerada en la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal que son activadas cuando existe una conexión entre acción y resultado.

## Genética molecular

El descubrimiento del genoma ha posibilitado plantear la AN como una enfermedad de predisposición genética o hereditaria. Se han efectuado numerosos estudios genéticos entre familias e incluso entre gemelos y se ha llegado a la conclusión de que hay una influencia innegable entre factores genéticos y este tipo de trastornos nutricionales. En estudios efectuados con familias con un paciente de AN, se ha evidenciado la existencia de un riesgo de por vida del 3% en familiares de primer grado, lo que sugiere que genes específicos predisponen a este trastorno (12). Al estudiar familias en las que más de una persona padece algún trastorno de la alimentación, se han descubierto regiones relacionadas en los cromosomas 1,3 y 4. Estos estudios de asociación del genoma ayudan a identificar genes y vías implicadas en esta enfermedad, lo que resulta esencial para conocer la etiología de la enfermedad y para poder desarrollar nuevas vías de prevención y terapéuticas.

En estudios desarrollados con gemelos se ha advertido que ninguno de los gemelos DZ cumplían con los criterios para el diagnóstico de AN, mientras que el 29 - 50% de los gemelos MZ tenían síntomas concordantes para esta enfermedad. En estos estudios aunque se consideraban las condiciones ambientales compartidas (ambiente familiar) y no compartidas, cuentan con la limitación del corto periodo de tiempo estudiado y el pequeño tamaño muestral.

Los genes que más se han estudiado inicialmente son los implicados en la regulación del peso corporal y aquellos relacionados con el sistema serotoninérgico u otros sistemas de neurotransmisores centrales. En la mayoría de los genes estudiados no se han obtenido resultados totalmente fiables, aunque hay excepciones.

Los análisis realizados sugieren que la genética subyacente a los trastornos de la alimentación es poligénica y que los alelos predisponentes suelen ser pequeños.

Respecto a los genes relacionados con el sistema serotoninérgico hay que tener en cuenta dos alelos, el alelo A promotor del gen receptor 5-HT<sub>2A</sub> y el alelo S de la región promotora del transportador de serotonina 5-HTTLPR. Tener estos dos alelos podría conllevar un riesgo mayor para desarrollar AN.

Asimismo se ha detectado otro polimorfismo de repetición en la región promotora del transportador de la *norepinefrina*, que hace que se altere la transcripción y por tanto la recaptación de norepinefrina. El alelo L4 duplica el riesgo de AN (12).

También se han estudiado los polimorfismos en el gen del receptor de *dopamina* DRD4. El alelo 7 está relacionado con los atracones compulsivos. El gen COMT cataboliza neurotransmisores de catecolaminas cerebrales como dopamina y norepinefrina, el polimorfismo sobre Val158Met genera un aumento de riesgo a la AN (13).

Otra vía que parece que influye en la AN es la modificación de la expresión del gen de la *leptina*. Según otro estudio, los pacientes con AN, padecen hipoleptinemia. Además, en el gen del péptido orexígeno AGRP se encuentran tres polimorfismos, dos de ellos más abundantes en los pacientes con AN, el alelo Ala67 y el 67Thr.

Asimismo se han realizado numerosos estudios sobre polimorfismos del *BDNF* en los TCA. Este factor neurotrófico derivado del cerebro, se expresa en el núcleo del hipotálamo y está relacionado con el control de la alimentación y la regulación del peso. Cualquier persona que tenga bajos niveles de BDNF llevará a cabo una alimentación fuera de lo normal, tal y como se ha comprobado en pacientes agudos con AN (10). En un estudio llevado a cabo en una muestra de población española (15) se ha encontrado una variante, Val66Met, la cual se asocia con la AN del tipo restrictiva.

Modificaciones en genes relacionados con el *sistema endocannabinoide* también se han detectado en la AN. En un estudio (16) realizado a 52 familias se ha evidenciado que la repetición del alelo 14 del CNR1 se transmite principalmente en aquellos trastornos anoréxicos en los que haya atracón seguido de purga, mientras que la repetición del alelo 13 se da más a menudo en trastornos de restricción.

## Epigenética

Estudios recientes han evidenciado la repercusión que tiene sobre la AN la interacción entre genes y ambiente (alimentación, drogas, nivel socioeconómico...) a través de procesos epigenéticos (17).

En pacientes con anorexia se ha observado una hipometilación del ADN en los linfocitos debido a una disminución de la expresión del gen SNCA asociado con la hipermetilación, así como niveles bajos de ARNm de la ANP (péptido natriurético atrial). También se ha observado una elevación de la expresión ARNm del transportador de dopamina SLC6A3 debido a la hipermetilación de la región promotora de genes así como la hipermetilación del promotor DRD2. Asimismo se ha advertido un aumento de los niveles ARNm del receptor CNR1 (17).

Aunque los estudios epigenéticos en pacientes anoréxicos no han hecho más que comenzar, si se considera que este área es de lo más prometedora en el desarrollo de intervenciones preventivas y terapéuticas.

## **Estado nutricional del paciente anoréxico**

Aunque la AN, lógicamente afecta al estado nutricional del paciente con múltiples repercusiones a nivel sistémico, a continuación se va a tratar su implicación con el Metabolismo óseo y el sistema reproductivo por ser, quizá los más afectados por esta enfermedad y los menos susceptibles de reparación a corto plazo.

## Metabolismo óseo

Lo primero que hay que tener en cuenta es que durante la adolescencia es cuando se produce un aumento del recambio óseo, tanto en la formación como en la resorción. Este aumento va ligado al de la GH y IGF-1. Por tanto, recién acabada la adolescencia es cuando se alcanza un pico máximo de masa ósea, alrededor de los 20 años, y esto será determinante de la salud ósea y del riesgo de fracturas posteriores. Si estos adolescentes padecen AN, la



microarquitectura ósea se ve afectada, disminuyendo el volumen y el grosor trabecular a la vez que se da un aumento en la separación trabecular.

Esto se ve reflejado en un estudio longitudinal con 2689 mujeres con AN, en el que ha resultado que a los 40 años se daba un riesgo acumulativo de fractura de un 57%. Se ha observado, asimismo, que en las mujeres anoréxicas el aumento de la tasa anual de fracturas es 7 veces superior que en mujeres sanas (18).

Según un estudio de 2008 publicado por la Revista Internacional de Obstetricia y Ginecología, una persona que ha padecido anorexia durante 20 meses, tiene el 50% de probabilidades de tener osteopenia, y si lo ha padecido durante 24 meses, tiene un riesgo de entre un 14 y 38% de desarrollar osteoporosis (19).

Cuando se ha evaluado la densidad ósea por DXA en personas con AN (20), se ha observado niveles bajos en numerosos puntos esqueléticos, principalmente en el hueso trabecular de la columna vertebral y en el hueso cortical de la cadera. También se ha demostrado una fuerza ósea disminuida debida a una menor carga de rotura y rigidez. Hay muchos factores que contribuyen a la disminución de la densidad ósea; un bajo IMC, baja masa magra y elevada masa grasa, hipogonadismo, resistencia a la GH, niveles bajos de IGF-1, hipercortisolemia, niveles bajos de leptina, adiponectina y péptido YY.

La diferencia entre las cifras de varones y mujeres se debe a la acción de las hormonas sexuales a nivel del metabolismo óseo y al hipogonadismo hipogonadotrópico con el que se asocia la AN. Así, los *estrógenos* como estradiol, aumentan la acumulación de hueso en el interior de los huesos largos y reducen el diámetro de la cavidad medular en las niñas. La testosterona en los varones, produce un ensanchamiento del diámetro medular y aumenta la estabilidad del hueso. Estas hormonas inhiben la acción de los osteoclastos, y en consecuencia inhiben la resorción ósea.

En la AN, se han detectado menores niveles de testosterona libre y de estradiol, por esto, el estradiol al igual que el *DHEAS* se asocia inversamente con marcadores de resorción ósea mientras que la testosterona predice la

densidad ósea. En el caso de la mujer, la amenorrea es un determinante inverso de la densidad ósea.

En las mujeres que toman anticonceptivos orales, hay que tener en cuenta que estos estrógenos producen un aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y una disminución de IGF-1, con lo que se inhibe la acción positiva de los estrógenos sobre el hueso. Esto puede ser evitado si los anticonceptivos se administran por vía transdérmica.

El eje GH, a través del *IGF-1*, actúa como anabólico óseo. En la AN, a pesar de que los niveles de *GH* aumentan, los niveles de IGF-1 disminuyen, lo que explica el que se produzca una resistencia hepática a la GH adquirida por una desnutrición severa. Los niveles de IGF-1 se asocian a los parámetros de microarquitectura del hueso y se ha comprobado que la administración de IGF-1 a corto plazo, aumenta los marcadores de formación ósea.

Por otro lado, las personas con AN tienen niveles elevados de *cortisol* que producen una menor absorción de Ca y menor manejo renal del mismo, una inhibición de la secreción de GH y IGF-1 y como consecuencia, una estimulación de la acción de los osteoclastos mientras que se produce una inhibición de los osteoblastos. Todo esto da lugar a menos marcadores de recambio óseo y menor densidad ósea.

La AN, de manera indirecta, a través de una menor disponibilidad de energía afecta a los niveles de algunas hormonas que influyen, a su vez, en el metabolismo óseo.

La *grelina* aumentada en la AN como respuesta a la desnutrición favorece la actividad de los osteoblastos y la secreción de GH y ACTH. Sin embargo, en la AN se produce una resistencia a los efectos de la *grelina*. El *péptido YY* secretado en el intestino inhibe la secreción de NPY y la ingesta estimulando la secreción de melanocortina. En la AN los niveles de *péptido YY* están elevados y esto se asocia a una disminución de marcadores de recambio óseo y baja densidad ósea. La baja ingesta de grasa combinada con ejercicio físico, aumentan el PYY que suprime aun más el apetito. La *adiponectina* secretada por las células grasas, presenta valores superiores en pacientes anoréxicos asociándose inversamente a la densidad ósea.

Los niveles de *insulina* y *amilina* disminuidos en la anorexia, disminuyen los marcadores de recambio óseo y la densidad ósea.

La baja densidad ósea en la AN viene determinada en un 60% por factores genéticos que predisponen a ello. Para optimizar la salud ósea en esta osteopenia, lo primero que se recomienda es la recuperación del peso y la recuperación menstrual, pero a pesar de esto, los daños en el hueso persisten, sobre todo si la depleción se da antes de la obtención del pico de masa ósea.

### Función reproductiva

Una de las principales consecuencias de la AN, es la amenorrea. Ésta se presenta en el 90% de las personas menores de 25 años con anorexia. Para entender por qué se produce la amenorrea, es necesario conocer la regulación neuroendocrina (21).

En ella está implicada la disminución de la leptina, con la consiguiente disminución de la función reproductiva y tiroidea. Los niveles en suero de leptina predicen amenorrea, si están por debajo de 1,85mg/l, no habrá suficiente LH como para desencadenar la menstruación (22). Valores de LH indetectables (<2 mIU/l) indican 10 veces más riesgo de amenorrea. Debido a la disminución de la leptina, del ejercicio excesivo y de las alteraciones en los neurotransmisores y otros factores luteinizantes (disminución de LH y FSH), se altera la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina.

Por otro lado, la masa grasa también es un marcador sensible de la menstruación. Se ha definido un nuevo concepto, el de masa grasa crítica tras comparar mujeres anoréxicas con amenorrea y mujeres anoréxicas eumenorréicas (menstruación normal). En las mujeres sin amenorrea se ha observado un mantenimiento de la grasa corporal y mayores niveles de gonadotropinas, estradiol y leptina. Por ello han concluido que a pesar de tener un peso parecido, el estado nutricional era mejor en las anoréxicas eumenorréicas, lo que lleva a tener mayor masa grasa, lo que es muy importante para la preservación de la función neuroendocrina (23).

A través de una ecografía pélvica, se puede estudiar la morfología del útero y el volumen de los ovarios, marcadores útiles con los que se puede predecir la

recuperación gonadal. En pacientes con AN, los ovarios disminuyen su volumen y toman una forma amorfa (24). Hay que tener cuidado en la recuperación de la enfermedad ya que solo el 41% de los adolescentes tienen una apariencia madura del útero y los ovarios. El aumento de peso sin una función normal de las gónadas, puede llevar a ovarios poliquísticos o a una anovulación permanente. El regreso de la menstruación se puede estimar teniendo en cuenta el estradiol sérico (>30pg/ml). Muchas anoréxicas a pesar de haber recuperado el peso, siguen teniendo trastornos de la alimentación debido al estrés, esto hace que persistan los trastornos neuroendocrinos y continúen con la amenorrea. El problema por tanto, es la susceptibilidad del hipotálamo a las alteraciones nutricionales.

Las mujeres anoréxicas recuperadas si se quedan embarazadas tienen un elevado riesgo de recaer según un estudio de casos y controles (25) ya que no se ha normalizado la función hipotálamo-pituitaria-ovárica. Cuando esta normalización no es completa, se pueden producir abortos espontáneos, niños con bajo peso al nacer o prematuros, malformaciones congénitas, parálisis cerebral, alteraciones cardiacas, etc. En ocasiones, los neonatos, presentan menor circunferencia cerebral e incluso microcefalia. Esto puede ser debido a una alimentación escasa o a otros efectos secundarios como la hipercortisolemia que puede afectar al desarrollo cerebral del feto o al hipoestrogenismo que afecta al volumen del útero de la madre.

## **Intervenciones dietético-nutricionales**

Aunque el tratamiento actual comporta intervenciones dietético-nutricionales, psicoterápicas, psicoeducativas y farmacológicas, este trabajo se va a ceñir a la rehabilitación nutricional en un contexto ambulatorio, aun a sabiendas de la importancia de los otros tipos de tratamientos. Este tratamiento ambulatorio es posible si:

- La emaciación no es severa
- No hay complicaciones médicas ni psicológicas importantes
- Tiene motivos para el cambio y dispone de apoyo familiar
- No hay alteraciones electrolíticas importantes

- No existe riesgo de suicidio o de conductas autolesivas ni practica hábitos perniciosos persistentes

Las intervenciones dietético-nutricionales incluyen diferentes componentes: plan dietético nutricional para la normalización del peso, corrección de las conductas alimentarias anómalas y educación nutricional (26).

El plan dietético va dirigido a una rehabilitación nutricional para normalizar el peso y la composición corporal.

El paciente con AN, desde el punto de vista nutricional, presenta bajo peso, e IMC, con una ingesta deficitaria de energía, lípidos, hidratos de carbono, minerales (calcio, hierro, zinc, magnesio) y algunas vitaminas (E y B<sub>6</sub>). En cuanto a las proteínas, pueden tener contenidos normales de proteínas así como de vitaminas como la C. Respecto a la vitamina A y carotenos, los pacientes anoréxicos suelen tener valores elevados. Por ello, los objetivos que se pretenden conseguir con la rehabilitación nutricional están dirigidos a corregir estas alteraciones:

- Alcanzar el peso mínimo saludable (IMC>18 o peso>85-90% del peso ideal)
- Reiniciar el crecimiento y desarrollo físicos en adolescentes
- Normalizar el estado mineral y vitamínico

Las revisiones de los diferentes estudios sobre la realimentación no son concluyentes ni coincidentes en cuanto a la cantidad de energía más eficaz para la recuperación. Sobre lo que sí existe consenso es sobre la necesidad de evitar la aparición de un síndrome de realimentación que es un conjunto de alteraciones electrolíticas, metabólicas y cardiacas que se manifiestan con hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, insuficiencia cardiaca, edema y dolor abdominal. Esto se consigue aportando suplementación con tiamina, fosforo, potasio y magnesio, y empezando el tratamiento con una ingesta calórica baja (1000-1600 kcal/d) para ir aumentándola (500kcal/4-5días) hasta llegar a 2100-4000 kcal/d.

Algunos estudios defienden que una ingesta elevada de calorías desde el inicio del tratamiento se relaciona con un rápido aumento de peso, una menor estancia hospitalaria y no con un mayor riesgo de síndrome de realimentación

(27). Esto se ha demostrado en un estudio en el que se ha realizado una realimentación agresiva empezando con 1900-2200 kcal/d, calorías que eran aumentadas durante el tratamiento (28) acompañado de la administración de suplementos de fosfato oral (>600 mg/d) ya que según el Consejo Nórdico de Ministros el 37% de los pacientes que habían sido sometidos a una alimentación agresiva, mostraban hipofosfatemia (27).

Lo que se pretende con esta nueva terapia, es que los pacientes desde el inicio, sigan un menú que tenga pocas alteraciones, de manera que se adapten mejor durante menos tiempo, tengan más confianza y aprendan qué tipo de alimentos deben consumir, con una más rápida ganancia de peso.

No obstante, el paradigma actual a nivel mundial no persigue tanto la rápida recuperación ponderal, que puede provocar complicaciones derivadas del síndrome de realimentación, sino una alimentación gradual, variada, que asegure un mantenimiento del peso recuperado en la que figuren todo tipo de alimentos, alimentos que nunca podrán ser diferenciados como *buenos* y *malos*. No deben faltar los pescados, huevos, carnes de res, cordero y cerdo, leche, leguminosas, verduras, hortalizas, aceite de oliva y las nueces, ricos todos ellos en ácidos grasos insaturados, proteínas de alto valor biológico, hidratos de carbono de lenta absorción, vitaminas y minerales, o probióticos como el yogur, por su capacidad inmunoestimuladora, ya que provoca un aumento en la producción de IFN $\gamma$ . Estos alimentos deben ser ingeridos en preparaciones culinarias sencillas, no grasientas, fáciles de digerir.

Respecto a la utilización de suplementos es una opción temporal en caso de que no se alcancen las recomendaciones a través de la alimentación. Los suplementos hipercalóricos son útiles en la primera fase de realimentación. Así mismo es recomendable el uso de complementos alimenticios a base de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 por su relación con el desarrollo de la depresión y otras psicopatologías. En situaciones normales, una buena rehabilitación nutricional que consiga aumentar el peso y modificar las conductas de alimentación son suficientes para recuperar los niveles óptimos de ácidos grasos poliinsaturados (AGP), sin embargo, en personas anoréxicas que lo han sido durante años, pueden tener agotados estos niveles y sería beneficioso aportar suplementación (29). En cuanto a una suplementación

vitamínica-mineral se puede recomendar ante una alimentación previsiblemente carencial por ejemplo ante un rechazo de lácteos (Ca y Vitamina D) o de carne (Zn). Siempre que sea posible no hay que recurrir a suplementos ya que pueden forzar conductas de evitación de determinados alimentos.

Otro factor muy importante en el tratamiento es la motivación de los pacientes por cambiar sus hábitos alimenticios ya que el paciente se debe responsabilizar de su peso y alimentación (30). Es necesario reorganizar las pautas alimentarias fijando horarios de comidas, la calidad y cantidad de alimentos y disponiendo de cierta libertad para elegir los alimentos, aunque siempre bajo vigilancia del nutricionista.

De manera simultánea, el plan dietético nutricional para la normalización ponderal y la corrección de conductas alimentarias anómalas es preciso recurrir al tercer componente de la intervención dietético-nutricional, es decir, a la educación nutricional para que el paciente comprenda el problema, conozca los beneficios del cambio y modifique su comportamiento con convicción.

## **Conclusiones**

La AN es una enfermedad de etiología compleja, en la que factores genéticos, biológicos, psicológicos y socioculturales contribuyen a su aparición. Centrando la cuestión en los factores biológicos se puede concluir que:

1. Los factores biológicos analizados están íntimamente relacionados entre sí contribuyendo todos ellos a alteraciones en el control de la ingesta de alimentos así como a la percepción corporal, emociones, comportamientos, etc característicos de los pacientes anoréxicos.
2. Los estudios efectuados hasta ahora evidencian el carácter poligénico de esta enfermedad si bien se requiere de estudios más profundos que permitan concretar los genes asociados a estas disfunciones bilógicas como pueden ser los polimorfismos en el gen del receptor 5HT2A y en la variante Val66Met del BDNF.

3. Cambios en patrones epigenéticos están asociados a la AN tanto en la etapa prenatal como durante el resto de las etapas de la vida, constituyendo un punto de intervención tanto desde el punto de vista preventivo como terapéutico.
4. La etapa más susceptible es la adolescencia, especialmente entre las mujeres, ya que además de ser más sensibles a las presiones sociales, culturales, es en esta etapa en la que se produce un aumento de los niveles de hormonas sexuales (estrógenos) que afectan al sistema de serotonina y a los niveles de neuropéptidos y hormonas involucradas en el control del hambre.
5. También es durante la pubertad cuando se desarrolla la corteza prefrontal dorsolateral y un aumento de la actividad en estas áreas corticales puede dar lugar a los rasgos típicos de una persona con AN (preocupación excesiva y perfeccionismo).

Respecto a las repercusiones clínicas de la AN más susceptibles de intervención nutricional:

6. La osteopenia es uno de los problemas de mayor relevancia y gravedad, problema que aumenta al tener en cuenta los cambios fisiológicos que ocurren en la etapa de la adolescencia. La alteración de diferentes hormonas contribuye a desarrollar esta osteopenia que con los años puede desencadenar en osteoporosis.
7. Otra repercusión clínica importante es la amenorrea que viene regulada por la alteración en el eje neuroendocrino. Además, durante la AN se producirán cambios morfológicos en el sistema reproductivo que serán relevantes para la correcta función del mismo y con serias repercusiones tanto en el paciente anoréxico como en su adolescencia.

Todos estos cambios somáticos, fisiológicos que se producen como consecuencia de la restricción de alimentos, se deben corregir con:

8. Una adecuada intervención dietético-nutricional, lo más precoz posible de manera que además de restablecer el estado nutricional, con una



adecuada composición corporal y una disminución de la sintomatología, permita adquirir unos hábitos alimentarios adecuados, en el contexto de un estilo de vida saludable, mediante la correspondiente corrección de conductas alimentarias anómalas y planes de educación nutricional con los que se trate de suprimir las creencias irracionales sobre los alimentos.

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).
2. Ferrari A, Norman R, Freedman G, Baxter, A, Pirkis J, Harris M, Page A, Carnahan E, Degenhardt L, Vos T and Whiteford H. (2014). The Burden Attributable to Mental and Substance Use Disorders as Risk Factors for Suicide: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. PLoS ONE 9(4): 91936.
3. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, 2012, nº 8, vol. 8.
4. Kaye W, Fudge J and Paulus M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. Nature Reviews Neuroscience 10(8): 573-584.
5. Urrejola P. (2016). Trastornos nutricionales: obesidad – anorexia nerviosa - bulimia. [online] Escuela.med.puc.cl. Available at: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/ops/curso/lecciones/Leccion09/M3L9Leccion.html> [Accessed 16 May. 2016].
6. Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla M, Backmund H, Gerlinghoff M, Lommer P, Schnebel A, Wohlschläger A, Zimmer C and Nunnemann S. (2007). Gray Matter Decrease of the Anterior Cingulate Cortex in Anorexia Nervosa. American Journal of Psychiatry, 164(12): 1850-1857.
7. Uher R. (2005). Brain lesions and eating disorders. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 76(6): 852-857.
8. Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsukamoto E and Tamaki N. (2001). Abnormal neuronal network in anorexia nervosa

- studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 107(1): 45-50.
9. Uher R, Brammer M, Murphy T, Campbell I, Ng V, Williams S and Treasure J. (2003). Recovery and chronicity in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* 54(9): 934-942.
  10. Kaye W, Frank G, Bailer U, Henry S, Meltzer C, Price J, Mathis C and Wagner A. (2005). Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: New insights from imaging studies. *Physiology & Behavior* 85(1): 73-81.
  11. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman V, Fudge J, May J, Mazurkewicz L, Frank G, Bailer U, Fischer L, Nguyen V, Carter C, Putnam K and Kaye W. (2007). Altered Reward Processing in Women Recovered From Anorexia Nervosa. *American Journal of Psychiatry* 164(12): 1842-1849.
  12. Scherag S, Hebebrand J and Hinney A. (2009). Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *European Child & Adolescent Psychiatry* 19(3): 211-226.
  13. Frisch A, Laufer N, Danziger Y, Michaelovsky E, Leor S, Carel C, Stein D, Fenig S, Mimouni M, Apter A and Weizman A. (2001). Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Molecular Psychiatry* 6(2): 243-245.
  14. Brandys Marek K. (2013). The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: new data and a meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry (1562-2975)* 14 (6): 441
  15. Ribasés M, Gratacòs M, Armengol L, de Cid R, Badía A, Jiménez L, Solano R, Vallejo J, Fernández F and Estivill X. (2003). Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Molecular Psychiatry* 8(8): 745-751.
  16. Siegfried Z, Kanyas K, Latzer Y, Karni O, Bloch M, Lerer B and Berry E. (2004). Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and anorexia nervosa: Differences between restricting and bingeing/purging subtypes. *American Journal of Medical Genetics* 125B(1): 126-130.
  17. *J Pharmacol Sci* 113, 3 – 8 (2010)
  18. Miller K. (2005). Medical Findings in Outpatients With Anorexia Nervosa. *Arch Intern Med* 165(5): 561.

19. Grinspoon S. (2000). Prevalence and Predictive Factors for Regional Osteopenia in Women with Anorexia Nervosa. *Annals of Internal Medicine* 133(10): 790.
20. Misra M, Aggarwal A, Miller K, Almazan C, Worley M, Soyka L, Herzog D and Klibanski A. (2004). Effects of Anorexia Nervosa on Clinical, Hematologic, Biochemical, and Bone Density Parameters in Community-Dwelling Adolescent Girls. *Pediatrics* 114(6): 1574-1583.
21. Jayasinghe Y, Grover S and Zacharin M. (2008). Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *BJOG: Int J O & G* 115(3): 304-315.
22. Munoz M and Argente J. (2002). Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *European Journal of Endocrinology* 147(3):275-286.
23. Miller K, Grinspoon S, Gleysteen S, Grieco K, Ciampa J, Breu J, Herzog D and Klibanski A. (2004). Preservation of Neuroendocrine Control of Reproductive Function Despite Severe Undernutrition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(9): 4434-4438.
24. Key A, Mason H, Allan R and Lask B. (2002). Restoration of ovarian and uterine maturity in adolescents with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord* 32(3): 319-325.
25. Kouba S, Hällström T, Lindholm C, and Hirschberg A. (2005). Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Eating Disorders. *Obstetrics & Gynecology* 105(2): 255-260.
26. Gil A. *Tratado de Nutrición. Tomo IV: Nutrición Clínica*. Ed. Médica Panamerica. Madrid (2010).
27. Pettersson C, Tubic B, Svedlund A, Magnusson P, Ellegård L, Swolin-Eide D and Forslund H. (2016). Description of an intensive nutrition therapy in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *Eating Behaviors* 21: 172-178.
28. Whitelaw M, Gilbertson H, Lam P and Sawyer S. (2010). Does Aggressive Refeeding in Hospitalized Adolescents With Anorexia Nervosa Result in Increased Hypophosphatemia? *Journal of Adolescent Health* 46(6): 577-582.

29. Swenne I and Rosling A. (2012). Omega-3 essential fatty acid status is improved during nutritional rehabilitation of adolescent girls with eating disorders and weight loss. *Acta Paediatrica* 101(8): 858-861.
30. Karlsson G, Clinton D and Nevenon L. (2013). Prediction of weight increase in anorexia nervosa. *Nordic Journal of Psychiatry* 67(6): 424-432.