



**Universidad**  
Zaragoza

Grado de Nutrición Humana y Dietética

## Trabajo Fin de Grado

“Alteraciones y adaptaciones metabólicas en trastornos de la conducta alimentaria. Revisión bibliográfica “

“Alterations and metabolic adaptations in eating behavior disorders. Bibliographic review”

Autora: Mimouna Cherifi Lamchichi

Directora: Raquel Moreno Loshuertos

Área: Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de ciencias de Salud y del Deporte

2021-2022



## Resumen

Los trastornos de la conducta alimentaria se consideran trastornos de origen multifactorial debidos a la interacción de causas biológicas, psicológicas, familiares y socioculturales y provocan daños en la salud tanto física como mental. Pueden afectar a personas de cualquier edad, sexo, raza o nivel socioeconómico, aunque lo más frecuente es que se inicien en la adolescencia o en las primeras etapas de la edad adulta y preferentemente en mujeres que en hombres. Estos trastornos vienen representados por la bulimia y la anorexia que se caracterizan por una grave desnutrición debida a la fuerte preocupación en relación con el peso, la imagen corporal y la alimentación y constituyen la segunda causa de muerte en los adolescentes.

En este TFG hemos revisado las alteraciones y adaptaciones metabólicas que ocurren en estas pacientes recogidas en la literatura científica y que afectan a distintos órganos y tejidos como hígado, corazón, riñón, y provocan una desregulación hormonal y del apetito, además, de una alteración de las constantes vitales entre otros. La mayoría de estas alteraciones son reversibles tras la realimentación mientras otras, como la densidad mineral ósea, resultan irreversibles para los pacientes.

Como dietistas-nutricionistas, es sumamente importante conocer en profundidad estas alteraciones y adaptaciones para el abordaje de estos trastornos en el entorno de un equipo multidisciplinar formado principalmente por psiquiatras y psicólogos.

Eating disorders are considered disorders of multifactorial origin due to the interaction of biological, psychological, familiar and sociocultural causes and cause damage to both physical and mental health. They can affect people of any age, sex, race, or socioeconomic level, although they most often start in adolescence or early adulthood, and more often in women than in men. These disorders are represented by bulimia and anorexia which are characterized by severe malnutrition due to strong concerns about weight, body image and diet and represent the second cause of death in adolescents.

In this TFG we have reviewed the metabolic alterations and adaptations that occur in these patients collected in the scientific literature and that affect different organs and tissues such as liver, heart, kidney, and cause hormonal and appetite dysregulation, in addition to an alteration of the vital signs, among others. Most of these alterations are reversible after refeeding while others, such as bone mineral density, are irreversible for patients. It is extremely important to know these alterations and adaptations in depth, since the dietitian-nutritionist plays a fundamental role in dealing with these disorders as part of a multidisciplinary team made up mainly of psychiatrists and psychologists.

# Índice

## Contenido

1. INTRODUCCION:.....	2
1.1. Definición .....	2
1.2. Tipos de trastornos de la conducta alimentaria.....	2
1.3. Causas de los TCA.....	3
1.4. Consecuencias de los TCA .....	5
1.5. Diagnóstico.....	5
1.6. Prevalencia .....	6
2. Objetivos.....	6
3. Metodología.....	7
4. Resultados y discusion.....	8
4.1. Alteraciones metabólicas y mecanismos adaptativos: .....	8
4.1.1. Baja densidad ósea.....	8
4.1.2. Complicaciones del sistema endocrino:.....	18
4.1.3. Alteraciones en las constantes vitales: .....	22
4.1.4. Alteraciones de órganos vitales .....	23
4.1.4. Alteraciones en electrolitos: .....	30
4.1.5. Desregulación de las hormonas del apetito:.....	30
4.1.6. Metabolismo alterado.....	34
6. Conclusiones.....	38
7. Referencias bibliográficas.....	39

## Abreviaturas:

TCA: Trastornos de la conducta alimentaria

AN: Anorexia Nerviosa

AGRP: proteína activadora y liberadora de gastrina.

BALP: Fosfatasa alcalina específica ósea

PaNP: propéptido N- terminal del procolágeno tipo 1

Pyr : Piridinolina

Dpyr : desoxipiridinolina

IMC: índice de masa corporal

PREF1: Preadipocyte factor 1

GH: Hormona del crecimiento

FT4: Tiroxina libre

IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I)

DMO: densidad mineral ósea

UFC: cortisol libre en orina

EKG: Electrocardiograma

TFG: Tasa de filtración glomerular

PYY: Péptido YY

REE: Gasto energético diario total.

GE: Gasto de energía en reposo

TID: termogénesis inducida por la dieta

RQ: cociente respiratorio

# 1.INTRODUCCION:

## 1.1. Definición

La conducta alimentaria, según postula Santacoloma-Suárez, es la acción que emite un organismo en donde consume alimentos voluntariamente en beneficio de su vida, bienestar y satisfacción, derivada de su naturaleza, su historia de aprendizaje, el contexto social, la cultura, las propiedades del alimento y su disponibilidad (1). Además de la nutrición y la conducta alimentaria como factores esenciales en el crecimiento y desarrollo y en los hábitos y perfiles saludables en las personas, existen otros factores determinantes como las creencias, la familia, la educación y el contexto sociocultural(2). Por lo tanto, podemos definir los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) como alteraciones de la conducta alimentaria normal, caracterizados por un comportamiento patológico frente a la ingesta alimentaria y una obsesión por el control del peso. Se considera una enfermedad mental grave y muy compleja que afecta a millones de personas en el mundo(3).

## 1.2. Tipos de trastornos de la conducta alimentaria

Existen distintos tipos de TCA entre los que la bulimia y la anorexia son los más frecuentes. La bulimia se define como un trastorno caracterizado por una ingesta compulsiva de una gran cantidad de comida tras la que aparece el sentimiento de culpabilidad. Su característica principal es la impulsividad de los pacientes, que experimentan una sensación de falta de control de su alimentación durante estos episodios. Los pacientes utilizan mecanismos compensatorios para controlar su peso tales como el vómito o el uso de diuréticos y laxantes, además de realizar excesivo ejercicio para perder peso.

La anorexia, por otra parte, es un trastorno más complejo que el anterior, ya que no es un problema con la comida, sino una forma de usar la comida y el ayuno. Este trastorno se caracteriza porque el propio paciente percibe una imagen errónea de sí mismo, viéndose con sobrepeso, por lo que se castiga a no comer para lograr la pérdida de peso (4,5). La anorexia se puede clasificar en dos tipos : por un lado el de "atracones/purgas" durante el cual el individuo padece comportamiento de sobrealimentación y luego purgas, y por otro lado, la anorexia nerviosa restrictiva que no involucra este comportamiento (6).

Se podría afirmar que los trastornos de la conducta alimentaria vienen representados por la anorexia y bulimia, pero no debemos olvidar trastornos atípicos o manifestaciones intermedias como los trastornos por atracón, la ortorexia (obesidad por la comida sana) y la vigorexia (obsesión por el ejercicio físico).

### 1.3. Causas de los TCA

En la aparición de los TCA intervienen diferentes causas que pueden tener origen biológico, psicológico, familiar y/o sociocultural. El trastorno alimentario es solo la punta del iceberg, siendo visible un 10% (el comportamiento, los síntomas) mientras un 90% se mantiene sumergido. En este 90% se encuentran las emociones y las inseguridades que originan la enfermedad como son el miedo, la culpa, la impotencia, la autocrítica, la soledad, la frustración, el pánico al rechazo, la tristeza o la ansiedad (3).

Desde el punto de vista biológico, el hipotálamo, más concretamente sus núcleos ventromedial y lateral, están implicados en el control de la ingesta, por lo que son llamados centros del hambre y de la saciedad. Varios experimentos han demostrado que lesiones de estos núcleos afectan a la regulación de la conducta alimentaria ya sea restringiendo la ingesta de alimento o comiendo en exceso (7). Existen además factores hormonales como, por ejemplo, la grelina, también conocida como “hormona del apetito”. Se trata de un neuropéptido de efecto anabólico que se sintetiza fuera del sistema nervioso central pero que ejerce su efecto sobre estructuras que están involucradas en la ingesta. Funciona compitiendo con la leptina, de manera que estimula la expresión del ARNm y la síntesis de neuropéptidos como NPY y AGRP (proteína activadora y liberadora de gastrina). Su acción principal parece realizarse en las mismas neuronas del núcleo sobre las que actúa la leptina. Adicionalmente, la grelina estimula la motilidad y la secreción del estómago mediante un mecanismo reflejo tras ver comida. Por otro lado, su administración exógena activa el apetito y la necesidad de comer y parece ser, además, un estimulante de la hormona de crecimiento (1). Un hecho relevante es que se ha demostrado que la concentración en sangre de la grelina aumenta en casos de anorexia o de cualquier proceso patológico que afecte al organismo, con la finalidad de crear la sensación de hambre (8).

Las causas genéticas también son de sumo interés como indican algunos estudios basados en la genética molecular en los que se observa un predominio del genotipo 1438 A/A en la región promotora del gen 5-HT 2, aproximadamente en un 41% de las anoréxicas restrictivas frente al

9% de los sujetos controles (9). Se considera de forma aproximada que, durante la adolescencia, las variaciones genéticas son responsables del 50% al 85% de los síntomas de los TCA, lo que demostraría que los genes tienen una importancia en la determinación de la aparición de los TCA mucho mayor que los factores ambientales (10).

Otras de las causas principales para la aparición de TCA es la imagen corporal, es decir, representación mental de la apariencia física. Si existe una mala percepción de esta, se produce una insatisfacción corporal que hace que los pacientes se sientan obesos, por lo que, como medida principal, siguen dietas dañinas con el objetivo de bajar de peso. Es por eso que los adolescentes tienen mayor probabilidad de presentar TCA debido a que utilizan sus recursos cognoscitivos en la estructuración y formación de la identidad personal y sus respectivas amenazas en esta etapa de la vida (11).

Sin duda alguna los medios sociales e influencias culturales afectan en gran medida al pensamiento, especialmente en el caso de adolescentes y jóvenes, lo que les induce a seguir un determinado tipo de dietas, siendo el sexo femenino el que más preocupación por el físico suele presentar. Las construcciones culturales y las expectativas que genera la sociedad parecen tener una relación directa con el desarrollo de los TCA en las mujeres, que modifican sus hábitos alimentarios llegando incluso a poner en riesgo su salud tanto física como mental (1) debido fundamentalmente a la influencia de los medios de comunicación en la transmisión de los modelos y estereotipos de belleza, de moda y éxito social, los roles de la mujer, el predominio de los estilos de vida sedentario o la influencia de la industria alimentaria. Cabe destacar, en este sentido, que la anorexia y la bulimia nerviosas se presentan fundamentalmente en los países industrializados, donde acontecen dos hechos contradictorios; por un lado, existe una amplia disponibilidad tanto en cantidad como en variedad de alimentos, y por otro, el estereotipo social, imagen del éxito y del prestigio es la delgadez femenina. Esta diferencia entre el peso deseado y la disponibilidad alimentaria, puede explicar la alta prevalencia de los trastornos del comportamiento alimentario en las niñas adolescentes en países desarrollados (9).

Otra variable que puede favorecer desencadenamiento de este tipo de trastornos es el estrés, que produce efectos diferenciales en la alimentación dependiendo del tipo de consumidor como, por ejemplo, los comedores restringidos intencionalmente, que controlan o restringen la ingesta de alimentos para mantener o perder peso, y los comedores emocionales, que son aquellos que comen en exceso en respuesta a la excitación emocional negativa (11).



## 1.4. Consecuencias de los TCA

Los TCA tienen multitud de consecuencias diversas a nivel cognitivo, conductual y fisiológico. Aunque en este TFG nos centramos en las alteraciones y adaptaciones metabólicas que ocurren en los pacientes que padecen TCA, a grandes rasgos, podemos mencionar complicaciones médicas entre las que se incluyen la pérdida de grasa corporal, de masa muscular, alteración del funcionamiento del tiroides, arritmias, hipotensión, dolor abdominal, estreñimiento, amenorrea, lanugo, edema, acné, piel seca, disminución de leucocitos, osteoporosis, erosión esofágica y gástrica, disfunción intestinal, erosión del esmalte dental, caries, caída de piezas dentales, crisis epilépticas, neuropatías, fatiga y debilidad, etc.(3)

En cuanto a alteraciones cognitivas podemos mencionar problemas de concentración, de atención y de memoria. A nivel conductual, la persona que lo padece puede desencadenar un aislamiento social debido a una rutina que gira en torno a la báscula y el espejo. El aspecto emocional, en muchas ocasiones, es muy grave porque estos individuos padecen una ansiedad muy intensa que muchas veces no es estable y es irritante al mismo tiempo, se encuentran en tristeza constante con poco ánimo, y durante gran parte del tiempo pierden interés por desarrollar según qué tipo de actividades (4).

Desde el punto de vista de la personalidad, los pacientes que padecen TCA suelen ser trabajadores y sobresalir en sus estudios, son ambiciosos, presentan dificultad para expresarse, suelen tener antecedentes de obesidad y rechazan el alimento como un síntoma de rebeldía (5).

## 1.5. Diagnóstico

Los criterios que se siguen en el diagnóstico de TCA son los de la Academia Americana de Psiquiatría de 1994 (DSM-IV) y los elaborados por la OMS en 1992 (CIE-10), y se citan a continuación (9):

- Realización de dieta hipocalórica en ausencia de obesidad o sobrepeso.
- Periodos de semiayuno alternados con ingesta normal.
- Miedo exagerado al sobrepeso o a la ganancia ponderal.
- Rechazo de la propia imagen corporal.
- Valoración del peso o figura como prioridad.

## 1.6. Prevalencia

En cuanto a la prevalencia de TCA, los últimos 15 años el número de pacientes se ha multiplicado por 10, estimándose que un 3% de las niñas adolescentes y jóvenes presentan anorexia o bulimia y que, probablemente, un 6% padecen variantes clínicas importantes. En España, en estos años ha pasado de ser una patología poco frecuente a presentar cifras equiparables a las del resto de los países europeos, convirtiéndose en la tercera enfermedad más frecuente en la adolescencia, después del asma y la obesidad. Hoy, entre el 1% y el 2% de niñas adolescentes padecen anorexia, aumentando el porcentaje hasta el 2-4% en la conducta bulímica. Además, se puede afirmar que una de cada dos adolescentes de entre 15 y 16 años "piensa" que su peso es elevado (9). Mientras que la mayor prevalencia e incidencia ocurren durante la adolescencia, una cuarta parte de los pacientes recaen durante la edad adulta (12). La prevalencia mundial de la anorexia en mujeres se estima entre 0,3-1% con una incidencia anual de 8 casos / 100.000 mientras que en hombres es 10 veces menor (13).

La anorexia nerviosa se asocia con una tasa de mortalidad del 5,6 %, la más alta entre todas las enfermedades psiquiátricas. El suicidio y los eventos cardiovasculares son causas importantes de muerte en este trastorno (14). La tasa de mortalidad por complicaciones médicas y suicidio es de aproximadamente 6, superior a la diabetes mellitus tipo 1 y al asma (15).

## 2. Objetivos

La nutrición es un pilar fundamental para el abordaje de los trastornos de la conducta alimentaria. Actualmente, existen evidencias de que estos trastornos se deben también a alteraciones de procesos metabólicos y conllevan el desarrollo de mecanismos compensatorios frente a la desnutrición de padecen estos pacientes. En este TFG nos planteamos los siguientes objetivos:

- Estudiar las alteraciones metabólicas y mecanismos compensatorios provocadas por TCA.
- Evaluar las alteraciones que aparecen en los principales sistemas y órganos del organismo.
- Analizar la desregulación de las hormonas del apetito en pacientes con TCA.
- Entender el porqué de la dificultad de la recuperación de peso.

Entendiendo estas alteraciones y mecanismos nos permitirá ajustar más en profundidad el tratamiento nutricional para estos pacientes.

### 3. Metodología

Para elaboración del presente trabajo se han consultado diferentes fuentes de información tales como artículos científicos, libros y guías sobre alteraciones en trastornos de la conducta tanto en español como en inglés. Para ello, se han utilizado diferentes bases bibliográficas como Web of Science, ScienceDirect, PUBMED, Dialnet, MedLine, EMBASE y PsychInfo y la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

En la estrategia de búsqueda se han utilizado palabras claves como: “anorexia” “bulimia” “alteraciones metabólicas” “consecuencias” “mecanismos adaptativos”. Para la realización del trabajo se estableció por anterioridad la organización de los diferentes apartados, utilizándose diferentes combinaciones de términos.

Los criterios de inclusión utilizados para la selección de artículos han sido los siguientes:

- Tipos de artículos: revisión bibliográfica y sistemática, metaanálisis, estudios transversales, y ensayos controlados aleatorios
- Con texto completo gratis
- Artículos en inglés y en español
- Publicaciones comprendidas en un periodo de 10 años
- Especie Humanos

Se realizaron búsquedas manuales, así como en las listas de referencias en las listas de los artículos. Además, se verificaban dónde estaba citado el artículo para poder recopilar diferentes artículos más recientes y actualizados sobre el tema a tratar.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Alteraciones metabólicas y mecanismos adaptativos

La adolescencia es una etapa donde se producen los mayores cambios en el crecimiento físico, tanto relacionados con la estatura como con la maduración de los órganos y el carácter psicosocial. En este periodo se producen cambios hormonales por lo que la privación del organismo de sustratos esenciales para el crecimiento y el desarrollo puede tener consecuencias graves en los procesos fisiológicos normales del organismo. Aunque no amenazan la vida, pueden provocar incapacidades y contribuir a la morbilidad de este trastorno. Estas complicaciones son resultado de la adaptación fisiológica del organismo pero algunas de ellas son reversibles tras la realimentación (16). También hay que tener en consideración que, a pesar de que hay muchos estudios sobre las complicaciones de los pacientes con TCA, centrados especialmente en anorexia nerviosa, los resultados obtenidos en los adultos no se pueden extrapolar a los adolescentes ya que es una etapa crítica en el desarrollo del organismo en la que se puede afectar el crecimiento, el desarrollo puberal y la obtención de una masa ósea máxima.

#### 4.1.1. Baja densidad ósea.

Se considera que la pérdida ósea debida a la anorexia nerviosa es secundaria a un estado catabólico causado por una alimentación restrictiva, una baja ingesta de calcio y una deficiencia de estrógenos que conduce a la amenorrea debida a la supresión del eje hipotálamico-pituitario-gonadal, que supone una ventaja ya que nos encontramos en un estado de muy baja disponibilidad de energía (17).

Como bien se sabe, en la adolescencia se producen la acumulación de masa ósea hacia el logro de la masa ósea máxima. Este periodo se caracteriza por un mayor recambio óseo donde se refleja un aumento en los niveles de los marcadores de formación y resorción ósea, sobre todo durante los primeros años de pubertad. Los marcadores del recambio óseo son los niveles séricos de fosfatasa alcalina específica ósea (BALP), osteocalcina (BGP) y propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (PaNP) que alcanzan su máximo nivel en la pubertad temprana disminuyendo en las últimas etapas de la pubertad (18). Los marcadores de resorción ósea incluyen las concentraciones urinarias de piridinolina (Pyr), desoxipiridinolina (Dpyr), C-telopéptido y N-telopéptido (19).

La baja densidad ósea se debe a una alteración de la microarquitectura ósea por una disminución del volumen y grosor trabecular óseo y se aprecia un aumento de la separación trabecular (20). Este problema de la falta de acumulación ósea en una etapa de crecimiento como la adolescencia puede tener consecuencias permanentes como el déficit en la masa ósea máxima. De hecho, en mujeres adultas que desarrollaron anorexia nerviosa en la adolescencia se observa menor densidad ósea que en las mujeres que desarrollan este trastorno en la edad adulta. Esto lo podemos confirmar con un estudio en el que se evalúa una muestra comunitaria de mujeres adultas que padecen anorexia nerviosa, cuyos resultados indicaron que el 93% de dichas mujeres presentaba una densidad mineral ósea (DMO) de 1 de desviación estándar por debajo de la media de la población y casi el 40 % de la muestra presentaba DMO de 2,5 de desviación estándar por debajo de la media de la población. Por todo ello se cumplían los criterios para diagnosticarles una osteoporosis secundaria(19).

En otra fuente que confirma la relación entre hueso y tejido blando, se ha observado que los marcadores bioquímicos se encuentran muy relacionados con la masa del tejido blando. Es decir, cuando se pierde peso aumentan los índices de resorción ósea como mecanismo compensatorio, lo que se traduce en la excreción de hasta un 50 % de desoxipiridinolina e hidroxiprolina (21).

Otro biomarcador importante de la densidad ósea de la columna es el índice de masa corporal (IMC), mientras que la masa grasa es un predictor de la densidad ósea en múltiples sitios como la cadera, columna vertebral, cuello femoral etc. Probablemente sea debido a que el tirón del músculo sobre el hueso tiene efectos anabólicos de la masa ósea, de manera que, cuando se aumenta la masa magra a lo largo del tiempo se predice un aumento de la densidad ósea en el mismo tiempo (22). Datos de estudios transversales aportan que el IMC está inversamente relacionado con la fosfatasa ácida, que es un biomarcador de la actividad de los osteoclastos (21).

Aunque los trastornos ocurren mayoritariamente en mujeres, el sexo masculino también las desarrolla y, al igual que las mujeres, presentan una disminución en la masa ósea (22). Sin embargo, a diferencia de las niñas con AN, la DMO parece estar más gravemente afectada en los sitios corticales que en los trabeculares en los niños con AN siendo en ambos la DMO de la cadera, la más afectada. Según la evidencia científica de un estudio que se centra en evaluar la prevalencia y factores predictivos de osteopenia regional en mujeres con anorexia nerviosa, aproximadamente el 30% de los adolescentes informan haber sufrido una fractura(22). Los

pacientes con AN presentan 7 veces más probabilidades de sufrir fracturas óseas que las mujeres sanas de la misma edad (23).

En otro estudio cuyo objetivo era determinar la prevalencia y los factores predictivos de la pérdida ósea regional se evaluó a 130 mujeres con anorexia nerviosa. La prevalencia de osteopenia y osteoporosis fue del 50 % y 13 % en la columna anteroposterior, 57 % y 24% para la columna lateral, y 47 % y 16 % para la cadera total, respectivamente. El estudio demuestra la alta prevalencia y el grado de pérdida ósea en los diferentes sitios de las personas anoréxicas. De esta manera se pueden predecir las tasas de fracturas en diferentes regiones del esqueleto(24). En otro estudio cuyo objetivo era evaluar la densidad ósea y marcadores de recambio óseo, se encontró que la DMO del cuello femoral y la cadera eran significativamente más bajas en la AN que en los controles. Los niveles de marcadores de formación y resorción óseas fueron más bajos en pacientes con AN en comparación con los grupos de control, pero no alcanzaron significación estadística. Los niveles de calcio y fósforo ionizados no eran diferentes entre ambos grupos, pero la excreción de creatinina y calcio urinario de 24 horas fue significativamente mayor en las niñas con AN que en los controles.

#### *4.1.1.1. Alteraciones Hormonales en DMO*

Los marcadores bioquímicos sobre el recambio óseo revelan gran información sobre el metabolismo óseo. A pesar de que no son específicos sobre la formación o reabsorción óseas, muestran una tendencia que indica el estado en el que se encuentra el metabolismo óseo; brindan una orientación sobre la calidad ósea al igual que una posible patogenia de trastornos metabólicos. Todos estos marcadores se miden en sangre y / u orina(25).

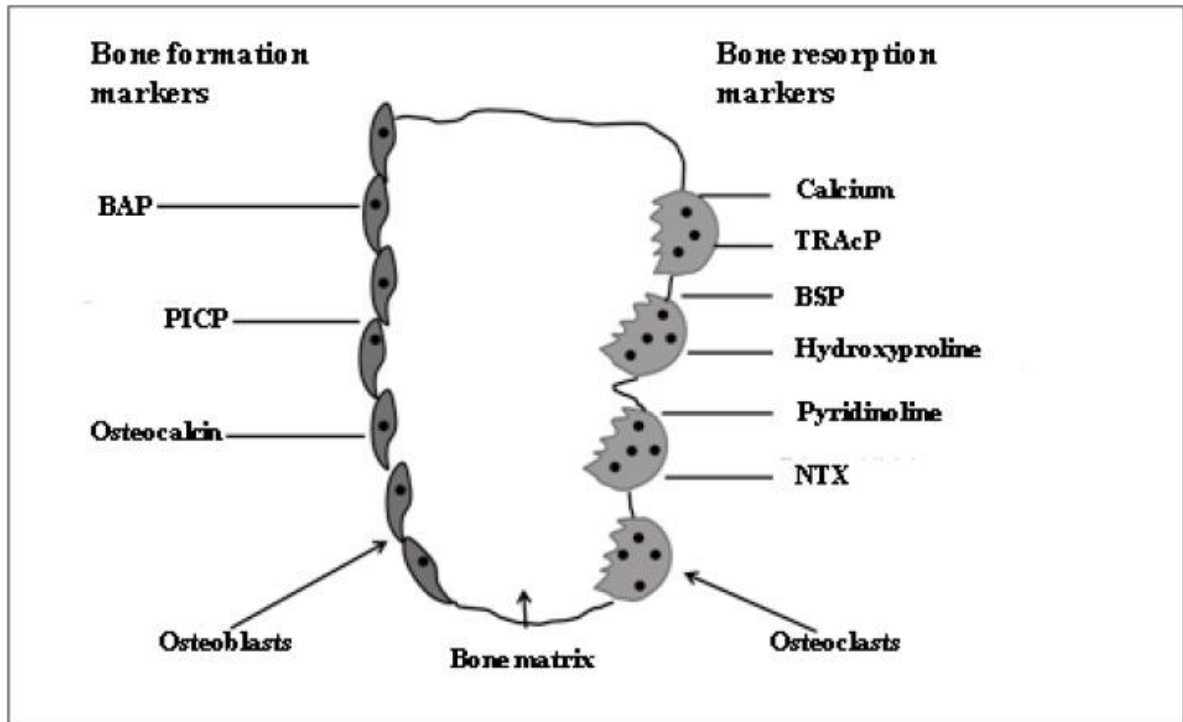


Figura 1: Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. En la imagen se pueden ver tanto los principales marcadores de formación como de reabsorción ósea. BAP: Fosfatasa alcalina ósea. PICP: Péptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I. NTX: N-telopéptidos(25).

La anorexia nerviosa está asociada a cambios de los marcadores en todo el eje endocrino y estos cambios adaptativos tienen el objetivo de ayudar en la conservación de energía para mantener las funciones vitales. Sin embargo, estos cambios hormonales tienen efectos nocivos sobre el metabolismo óseo (26). En la tabla 1 se recogen, en gran medida, las alteraciones hormonales y su relación con la disminución de la DMO.

Tabla 1: Disfunción endocrina en mujeres y niñas adolescentes con anorexia nerviosa (27)

	Mujeres y niñas adolescentes con anorexia nerviosa	Implicados en la pérdida ósea
Amenorrea hipotalámica	✓	✓
Resistencia a la GH	✓	✓
GH	✓	-
IGF-1	✓	✓
Hipercortisolemia	✓	✓
Desregulación de la hormona del apetito		
PAA	✓	✓
Leptina	✓	-
Grelina	✓	-

En varios estudios se demuestra que los esteroides gonadales tienen importantes efectos sobre el metabolismo óseo. Así, el **estrógeno y la testosterona** participan en la inhibición de la resorción ósea, lo que puede conllevar efectos anabólicos sobre el hueso (28). El estrógeno inhibe la resorción en osteoclastos y la producción de esclerostinas, que son un producto de los osteocitos que inhiben la actividad osteoblástica, y la de la proteína PREF1 (Preadipocyte factor 1), que actúa como inhibidor de la acumulación lipídica y de la maduración de los adipocitos (29).

Según varios estudios, las niñas con anorexia presentan unos niveles más bajos de **estradiol** en comparación con grupos de control, incluso cuando se evalúan en fase folicular del ciclo menstrual; lo que podría relacionarse con las alteraciones en la DO debido a su relación inversa con marcadores de resorción ósea. Además, la duración de la amenorrea es predictor inverso de las medidas de densidad ósea (16). De manera similar, los niños con AN presentan unos niveles más bajos de **testosterona y estradiol y el índice de andrógenos** libre más bajo que el grupo de control de la misma edad (22).



#### 4.1.1.1.1. *Bulimia:*

Estudios recientes muestran que la baja densidad ósea no es exclusiva de la anorexia nerviosa, sino que también aparece en casos de bulimia.

Aunque las personas con bulimia nerviosa presentan una DMO más alta que los de la anorexia nerviosa, los bulímicos con peso normal tienen una DMO de la columna más baja que el grupo de control, lo que nos puede hacer pensar que la pérdida de peso por sí sola no puede explicar la disminución de la DMO (19,23). Sin embargo, varios estudios han indicado que la bulimia nerviosa cuando se combina con bajo peso y amenorrea secundaria, es un fuerte indicador de riesgo de osteoporosis y por lo tanto, de fracturas (23). Esto se puede justificar con un estudio cuyo objetivo era estudiar este fenómeno. Los sujetos fueron 20 pacientes con peso normal remitidos por el médico de cabecera y que cumplían los criterios de diagnóstico, y otras 16 personas que formaban el grupo control a los que realizó densitometría de rayos X de energía dual de las vértebras lumbares L1-L4. Se observó que los pacientes con el trastorno presentaban una DMO lumbar media significativamente más baja que la del grupo control ( $p < 0,01$ ). Cabe destacar que solo aquellos con antecedentes de anorexia nerviosa tenían una DMO más baja que los controles. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, se podría afirmar que existe correlación significativa entre parámetros como la duración de la amenorrea, el IMC bajo y la DMO lumbar con la gravedad de la osteoporosis que pueden padecer. Por tanto, se podría concluir que los factores de riesgo son presentar un índice de masa corporal persistentemente bajo, antecedentes de anorexia nerviosa y una amenorrea secundaria prolongada (30).

Por otro lado, se ha publicado un estudio cuyo objetivo era evaluar la relación entre el **ejercicio**, la función menstrual y la DMO en diferentes grupos de trastornos de la conducta alimentaria de la misma edad. El grupo de muestra estaba formado por 43 mujeres bulímicas y 13 anoréxicas mientras el grupo control estaba compuesto por 17 sujetos. Mediante una entrevista clínica se evaluaron los historiales de la dieta y de actividad física junto con el historial menstrual. El 30 % de las bulímicas hacían ejercicio de manera regular desde el inicio de la enfermedad, en concreto danza aeróbica y carrera. En cuanto a la amenorrea, todas las anoréxicas la presentaban desde el inicio de la patología mientras que en el caso de bulímicas solo el 68 % tenían antecedentes de la disfunción menstrual. La DMO se evaluó mediante el absorciómetro dual de rayos X, indicando que las pacientes anoréxicas tenían una DMO más baja que las bulímicas y de los controles en todas las regiones esqueléticas estudiadas. Los pacientes bulímicos que habían hecho ejercicio regular desde el inicio, por su parte, tenían una

DMO total significativamente más alta ( $P < 0,05$ ) que la de los bulímicos clasificados como sedentarios en las vértebras lumbares, el cuello femoral y las piernas (31). Los resultados permiten concluir que el ejercicio de fuerza puede prevenir o disminuir la pérdida de masa ósea en zonas esqueléticas específicas en pacientes con bulimia nerviosa, pero no se ve efecto en pacientes anoréxicos. Además, aunque se sabe que el ejercicio es beneficioso para la salud ósea, su realización conduce a un aumento del gasto de energía por lo que el manejo de la anorexia incluye limitar la actividad física para poder conservar la energía.

#### 4.1.1.1.1. Factores hormonales:

La bulimia nerviosa está estrechamente asociada con varias alteraciones hormonales que pueden inducir cambios en DMO. Además, en estas pacientes son muy frecuentes los trastornos menstruales, así como la reducción de los niveles de estradiol. Varios estudios han reportado una falta de relación significativa entre los niveles de estradiol sérico y la bulimia o la anorexia, sin embargo, sí que se ha observado un aumento significativo en los niveles de cortisol libre en orina de 24 h en pacientes de AN (32). Los bulímicos, por su parte, presentan niveles elevados de cortisol y hormona adrenocorticotrópica lo que podría explicar el aumento de la actividad del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal. El hipercortisolismo es uno de los factores endocrinos que afecta de manera negativa al esqueleto y, como consecuencia de ello, favorece la osteoporosis. También hay evidencia científica sobre la existencia de un aumento de los niveles de andrógenos que se asocia con influencia positiva sobre la DMO. Por otro lado, se ha observado una reducción de los niveles de hormonas tiroideas, que son fundamentales en el crecimiento y la remodelación del esqueleto, en pacientes bulímicos (17).

En el año 2006 se llevó a cabo un estudio transversal, con un tamaño de muestra de 77 mujeres bulímicas y 56 sujetos de control sanos con un rango de edad de entre 18 y 40 años y un IMC de 19-22 kg/m, cuyo objetivo era evaluar los posibles factores endocrinos y relacionados con la nutrición que predicen la disminución de DMO en mujeres bulímicas. Las mujeres proporcionaron información sobre el historial de anorexia y su patrón de periodos menstruales, clasificándose como regulares los intervalos de 24 a 32 días; como oligomenorrea, periodos menstruales superiores a 6 semanas; y como amenorrea, la ausencia de sangrado en los últimos 3 meses. Ninguno de los participantes en el estudio presentaba alguna patología que afectase a la DMO. La duración del trastorno menstrual mostró una correlación positiva en la duración de la bulimia. Los datos se resumen en la tabla 2. Las mujeres bulímicas tenían niveles significativamente más bajos de Estradiol-17 $\beta$ , tiroxina libre

(ft4) que los controles. Además, los bulímicos tenían niveles séricos de cortisol significativamente más altos en comparación con los controles. No hubo diferencias significativas entre los grupos en los niveles de testosterona, SHBG, FT, IGF-I o TSH (33).

Tabla 2: Niveles de hormonas y SHBG en mujeres bulímicas y controles. Los valores se dan como media  $\pm$  sd o mediana y rango (33).

	bulímicas (n=77)	Controles (n=56)
Estradiol -17B (E <sub>2</sub> ) (pmol/l)	79 (7-510) ***	109 (31-519)
Cortisol (nmol/l)	473 $\pm$ 142**	394 $\pm$ 141
Testosterona (nmol/l)	1,2 $\pm$ 0,6	1,01 $\pm$ 0,4
SHBG (nmol/l)	45,9 (14,4-120)	50,9 (25,2-96,8)
Testosterona libre (ft) (pmol/l)	20,0 $\pm$ 11,7	16,8 $\pm$ 7,4
Factor de crecimiento similar a la insulina -I (IGF-I) (ug/l)	231 $\pm$ 70	229 $\pm$ 68
TSG (mUI/I)	1,6 (0,2-12,09)	1,5 (0,5-3,9)
Tiroxina libre (ft <sub>4</sub> ) (pmol/l)	12,8(9,4-19,3) ***	13,4(11,9-19,3)
	**P<00,1, *** P<0,001	

En el mismo estudio se comparan distintos datos de DMO en mujeres bulímicas y controles, datos que se resumen en la tabla 3, en la que solo se observa una disminución estadísticamente significativa de la DMO en columna asociada a las pacientes bulímicas.

Tabla 3: Datos clínicos y densidad mineral ósea (DMO) en mujeres bulímicas y controles. Los valores se dan como media  $\pm$  sd . o mediana y rango (33).

	bulímicas (n=77)	Controles (n=56)
Grasa corporal total %	29 $\pm$ 7,7	29,7 $\pm$ 6,0
Masa corporal magra (kg)	41,3 $\pm$ 4,3	40,6 $\pm$ 4,4
DMO corporal total (g/cm <sup>2</sup> )	1,12 $\pm$ 0,09	1,14 $\pm$ 0,07
DMO columna (g/cm <sup>2</sup> )	1,06 $\pm$ 0,14**	1,11 $\pm$ 0,12
DMO piernas (g/cm <sup>2</sup> )	2,36 $\pm$ 0,22	2,42 $\pm$ 0,18
Osteopenia cuerpo total	10/77	1/56
	** P<0,01	

Las conclusiones de este estudio fueron que: (i) no existe correlación entre disfunción menstrual y DMO, (ii) el historial de amenorrea correlaciona de manera negativa con la DMO total y espinal; (iii) los niveles de estrógeno presentan una correlación positiva con la DMO espinal mientras que los niveles de cortisol se correlacionaron de manera negativa con la DMO total y testosterona y la fT se correlacionaron positivamente con la DMO espinal ( $P < 0,05$  respectivamente); (iv) no hubo correlaciones entre la DMO y el IGF-I o las hormonas tiroideas (33).

Está demostrado que presentar antecedentes de anorexia nerviosa es un factor más decisivo para la baja masa ósea en pacientes bulímicos. Las variables endocrinas examinadas en el estudio que presentan relación con la DMO parecen determinantes secundarios que surgen como consecuencia de la anorexia nerviosa previa. Por ello, los bulímicos sin anorexia nerviosa previa tienen una masa ósea normal, por lo que los bulímicos con antecedentes de anorexia nerviosa deben considerarse un grupo de riesgo de osteoporosis y fracturas no traumáticas más adelante en la vida. Los resultados del estudio se representan en la siguiente gráfica (Figura 2). (33).

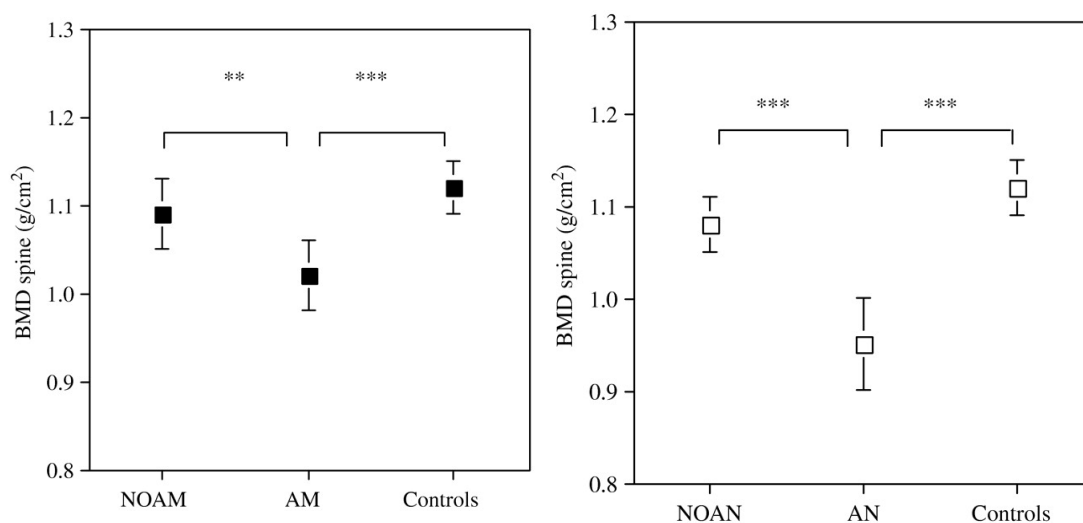


Figura 2: (a) DMO en mujeres bulímicas sin (NOAM) y con antecedentes de amenorrea (AM) en comparación con controles sanos. Los valores son medias e intervalos de confianza del 95%. Las diferencias significativas se denotan por \*\*  $P < 0,01$  y \*\*\*  $P < 0,001$ .

(b) DMO en mujeres bulímicas sin (NOAN) y con anorexia nerviosa (AN) previa en comparación con controles sanos. Los valores son medias e intervalos de confianza del 95%. Las diferencias significativas se denotan por \*\*\*  $P < 0,001$ . (33).

Varios son los estudios en los que no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa en niveles de estradiol sérico en pacientes bulímicos y anoréxicos aunque sí que se ha visto que los anoréxicos presentaban valores significativamente más altos de cortisol libre en orina de 24 horas(32).

Por último, en una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo era determinar la asociación entre los trastornos alimentarios y la densidad ósea se analizaron 25 estudios en los que se medía la DMO en la anorexia nerviosa y 6 en la bulimia, obteniéndose las siguientes conclusiones (23):

- La DMO espinal fue significativamente menor en los pacientes de TCA que en los controles obteniéndose los menores valores en los grupos de anorexia nerviosa.
- No se determinó de manera eficaz la relación entre bulimia y DMO en ausencia de antecedentes de AN a pesar de tener un IMC similar al de los del grupo control, por lo tanto, el bajo peso no explica la DMO espinal baja.
- El 92 % de los pacientes con anorexia nerviosa presentan una DMO de 1 desviación estándar (DE) por debajo de los grupos de control y un 38 % de los pacientes tenía 2,5 DE por debajo de los grupos de control.

#### *4.1.1.2. Tratamiento de la DMO:*

Múltiples estudios han demostrado que la administración oral de estrógeno no resulta efectiva para aumentar la DMO en pacientes anoréxicas. Esto puede deberse al metabolismo hepático de primer paso, ya que los pacientes con anorexia tienen disminuida de manera significativa la hormona ósea IGF-1. Por lo contrario, cuando se administra estrógeno transdérmico, que no suprime la hormona IGF-1, se aprecia un aumento de la DMO, aunque no llega a ser una recuperación completa si los comparamos con los grupos de control debido, probablemente, a la persistencia de déficit de varias hormonas (20). Estos estudios también sugieren que es posible que la salud ósea no se recupere por completo hasta que se recupere el peso y se establezca un estado nutricional normal aunque la tasa de recuperación dependerá según la naturaleza y la duración del trastorno (34).

#### 4.1.2. Complicaciones del sistema endocrino:

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por tener alteraciones en varios ejes neuroendocrinos que están implicados en la regulación de la ingesta de energía.

##### 4.1.2.1. Amenorrea hipotalámica:

La amenorrea hipotalámica se define como ausencia de los ciclos menstruales. Se caracteriza por presentar unos niveles bajos de estrógeno y gonadotropinas y como consecuencia de ello, se estima que en el 30 % de las mujeres puede provocarles infertilidad y pérdida ósea (35). La amenorrea es una de las complicaciones más reconocida en pacientes con AN sin embargo, no todas las mujeres la desarrollan. El mecanismo justificativo es complejo. Se considera que la amenorrea está regulada por la secreción de adipocinas por el tejido adiposo, concretamente la leptina que regula directamente la función reproductiva además de la homeostasis energética. Se ha demostrado que desempeña un papel causal importante en la amenorrea hipotalámica asociada con la inanición lo que podemos justificar con un estudio realizado por Ahima y sus colegas cuyo objetivo era estudiar el papel de la leptina en la respuesta neuroendocrina al ayuno en modelos de ratón. En este trabajo se demostró que el reemplazo de leptina evitaba el retraso de la producción de estrógenos en ratones que habían sido sometidos a ayuno durante 48 horas sugiriendo, por tanto, que la disminución aguda de leptina observada con el ayuno es responsable del deterioro de la función reproductiva observado con la inanición (27). Estos datos se confirman con otro estudio cuyo objetivo era analizar el efecto del reemplazo de leptina en la función reproductiva en mujeres con amenorrea hipotalámica. Para ello, se administró leptina a 8 mujeres con normo peso observándose la mejora de la función del eje reproductivo, los niveles de hormona de crecimiento, así como marcadores de formación ósea y el eje tiroideo aunque provocó una pérdida de peso por lo que, descartándose como opción terapéutica para pacientes con AN (35). Sin embargo, en varios estudios se observó que los niveles de leptina son igual de bajos tanto en pacientes con AN que presentan amenorrea como en las que no. Por ello, los niveles de leptina no pueden usarse clínicamente para establecer objetivos de recuperación siendo la hipoleptinemia un factor más de los muchos que están implicados en la fisiopatología de esta complicación(27).

#### 4.1.2.2. *Hormona de crecimiento (GH):*

En varios estudios se reporta un aumento de los niveles de hormona del crecimiento (GH) durante el ayuno en individuos sanos. La hipoglucemia, por tanto, produce un aumento repentino y sostenido de los niveles de hormona de crecimiento humana en plasma(36). Esta hormona tiene como efecto conocido la estimulación de la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) del hígado. Algunos estudios han demostrado que la liberación de GH tanto basal como pulsátil está aumentada en sujetos con anorexia, concretamente la primera hasta 4 veces mientras que la secundaria hasta 200 veces en comparación con individuos sanos. Este aumento en la secreción de GH también se observa en los adolescentes anoréxicos en comparación con adolescentes sanos incluso cuando estos últimos se encuentran en un periodo fisiológico donde tienen más concentración de esta hormona(27). Aun cuando los niveles de GH están aumentados, los niveles IGF-I son bajos en pacientes con AN y esto se cree que puede ser debido a que los niveles bajos de IGF-I en suero causan el aumento de GH a través de un mecanismo de retroalimentación(27,37). Según la evidencia científica, la resistencia a GH se revierte con la recuperación de peso al igual que la liberación de IGF-1 aumenta de manera progresiva, lo que se traduce en una reducción de niveles de GH a niveles normales debido al mecanismo de retroalimentación mencionado anteriormente (27). En un estudio donde el objetivo era examinar la fisiopatología de la secreción y resistencia de la hormona de crecimiento (GH) en niñas adolescentes con anorexia nerviosa, participaron 25 adolescentes con AN y 20 controles sanos, todos ellos con una edad entre 12,2 y 18,8 años. El tiempo de diagnóstico fue de entre 1 y 36 meses; cuatro sujetos con AN no habían alcanzado la menarquia y 18 tenían amenorrea secundaria. Los adolescentes con anorexia tenían mayor número de estadillos secretores y mayor secreción de la hormona en comparación con los controles. La vida media de la GH fue mayor en AN que en los controles, pero no alcanzó significación estadística. El estudio demuestra la presencia de mayores concentraciones de GH en los anoréxicos y niveles reducidos de IGF-I a pesar de mostrar unos niveles elevados de cortisol. Estos resultados explican que la desnutrición inhibe la producción de IGF-1 en el hígado, los niveles de GH pueden aumentar debido a la retroalimentación negativa. Por ello, la acción de la GH que es medida por IGF-I, se ve afectada a pesar de los niveles elevados de GH (38). Como se muestra en la tabla 4, a pesar de que se observó que la secreción media nocturna y máxima de cortisol es mayor en los niños con AN que los grupos de control, el cortisol libre en orina (UFC) no fue diferente para ambos grupos. No obstante, el UFC para la creatinina y área de superficie fueron marcadamente más altos en sujetos anoréxicos; la masa magra en ambos grupos era similar por ello, las diferencias en la excreción

de creatinina no pudieron explicarse por las diferencias en la masa muscular. Por otro lado, los niveles de estradiol fueron significativamente más bajos en AN a pesar de que los grupos de control se evaluaron en la fase folicular temprana, cuando los niveles de estradiol son más bajos, también cabe destacar que los niveles de leptina eran menores en niñas con AN.

Tabla 4: Datos hormonales en pacientes con AN (38).

	Controles (n=20)	AN (n=22)	PAG
<b>Cortisol sérico medio (ug/dl)</b>	6,0 ±1,1	6,8±2,2	<0,0001
<b>Cortisol sérico pico (ug/dl)</b>	17,8±2,3	21,3±2,5	<0,0001
<b>UCF (ug/dl)</b>	30,9±12,0	32,0±16,8	NS
<b>Creatinina 24 h (mg)</b>	986±0,013	707±284	0,004
<b>UCF/Creatinina (X10<sup>-3</sup>)</b>	0,033±0,013	0,051±0,029	0,01
<b>UCF/Creatinina-SA (X10<sup>-3</sup>)</b>	0,021±0,008	0,035±0,03	0,008
<b>Estradiol (pmol/litro)</b>	75,4±28,0	58,0±22,8	0,03
<b>Leptina (ug/litro)</b>	13,1±4,8	3,4±2,7	<0,0001
<b>SA, superficie; NS, no significante</b>			



Los valores medios de IGF-I fueron estadísticamente más bajos, concretamente un 30%, en los sujetos anoréxicos que en los controles. Los niveles de GH durante 12 h de muestreo nocturno fueron significativamente más altos en AN que en sujetos sanos, como podemos observar en la siguiente figura (figura 3).

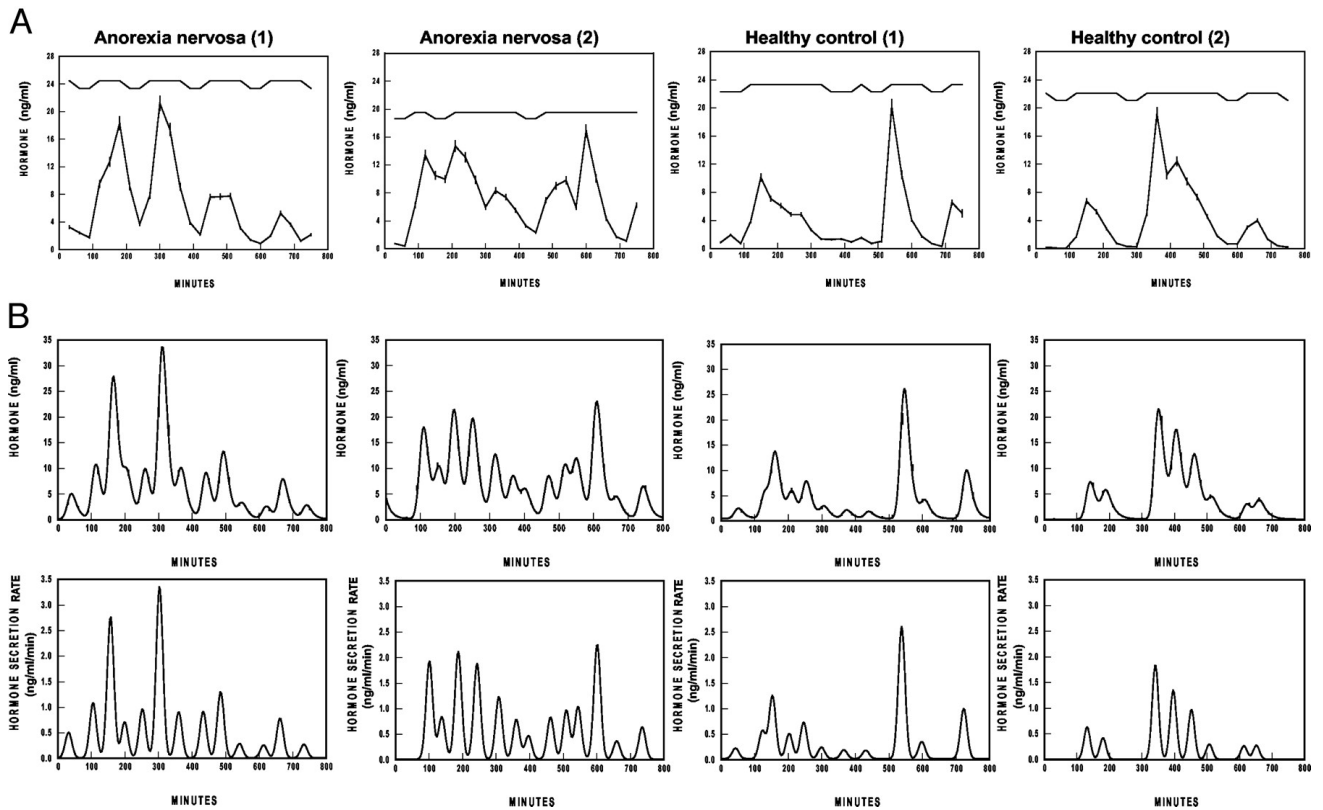


Figura 3: Concentración de GH en pacientes con AN y controles sanos.

A: Análisis de conglomerados en dos niñas con AN (dos paneles de la izquierda y dos niñas adolescentes sanas (dos paneles de la derecha). Las concentraciones de GH y el AUC total fueron mayores en las niñas con AN que en los controles. B, Análisis de convolución en las dos niñas con AN y los dos controles sanos analizados por Cluster en A. Los paneles superiores muestran las concentraciones de GH durante el período de muestreo; los paneles inferiores muestran los estallidos secretores individuales. Las niñas con AN tenían una mayor secreción basal de GH y un mayor número de episodios secretores que las adolescentes sanas de edades cronológicas y óseas comparables. (38).

La GH y el IGF-I juegan un papel importante en el metabolismo óseo y el crecimiento lineal. En el metabolismo óseo, la GH estimula la proliferación de precursores de osteoblastos y IGF-I tiene un papel importante en la activación estos precursores así como las funciones diferenciadas de los osteoblastos maduros (39). En este estudio, se observó que la concentración de GH (pero no IGF-I) en sujetos sanos predijo los niveles de todos los marcadores de formación y resorción ósea. Estas correlaciones no se encontraron en las niñas

con AN, lo que indica que el aumento de la secreción y la concentración de GH no pueden estimular directamente el recambio óseo en la desnutrición, lo que es una prueba más de la acción deficiente de la GH en la AN. El estudio concluye que hay una mayor secreción de GH y frecuencia de pulsos secretores en niñas con AN. Dicho aumento no está asociado con un aumento del recambio óseo, lo que indica que la resistencia a la GH juega un papel en el estado de bajo recambio óseo y la baja DMO asociada con la AN (38).

#### 4.1.2.3. *Hipercortisolemia:*

Según la evidencia científica, las concentraciones de cortisol plasmáticas de 24 horas en mujeres con AN es el doble si se compara con las de mujeres sanas y esto es debido a una mayor vida media y una menor tasa de eliminación y no a una mayor tasa de producción. Varios estudios han reportado un aumento de la respuesta del cortisol sérico a la cortrosina y un aumento de los niveles de cortisol salival a medianoche en la AN, lo que tiene consecuencias durante la recuperación ya que estas mujeres tienden a acumular proporcionalmente más grasa en el tronco que en las extremidades. Además, se ha asociado el grado de hipercortisolemia con mayor gravedad de la depresión, la ansiedad y la reducción de la DMO (40). Acorde a la evidencia, el aumento del nivel sérico de cortisol predice el aumento del peso y el retorno de la menstruación en niñas adolescentes con anorexia nerviosa (27).

#### 4.1.3. *Alteraciones en las constantes vitales:*

Se han observado complicaciones en las constantes vitales que incluyen efectos sobre los parámetros hematológicos, bioquímicos entre otros en pacientes con AN. Las niñas con AN tenían frecuencias cardíacas, presión arterial sistólica y temperatura corporal significativamente más bajas en comparación con los sujetos de control y los recuentos totales de glóbulos rojos y glóbulos blancos fueron más bajos en AN que en los sujetos de control. Entre las niñas con anorexia, el 22% estaban anémicas y el 22%, leucopénicas (14), lo que confirma un estudio realizado en 1973 por Warren y Vande Wiele en el que se examinó a 42 niñas y mujeres jóvenes hospitalizadas con AN y se reportó una prevalencia de bradicardia del 26 %, de hipotensión del 86 %, de hipotermia del 64 %, de leucopenia del 38 % y de anemia del 7 % (16). Según una revisión de historias clínicas publicada por Palla y Litt en 1988, existe una alta prevalencia de bradicardia (94 %), hipotensión (70 %), hipotermia (100 %), anemia (32 %) y neutropenia (38 %) en niñas con AN.

#### 4.1.4. Alteraciones de órganos vitales

Se han descrito alteraciones en varios órganos del organismo debido a la desnutrición severa y como mecanismo adaptativo para lograr la supervivencia del individuo. En este trabajo vamos a profundizar más en daño hepático, renal y las diversas complicaciones cardíacas.

##### 4.1.4.1. Daño hepático:

Aunque se ha descrito que en un 40 % de los casos de AN se ve afectada la función hepática, cabe destacar que el fallo hepático suele ser moderado y es posible su restablecimiento con la recuperación del estado nutricional. La patogenia de la disfunción hepática por desnutrición puede necesitar más investigación ya que se desconoce el mecanismo responsable de este daño durante la enfermedad. Se estima que hasta un 60% de los casos de AN presentan una elevación de las enzimas hepáticas. El incremento de los niveles de transaminasas se ha relacionado con la presencia de deshidratación secundaria a la hipovolemia, hipofusión e hipotensión, así como al incremento del estrés oxidativo y al exceso de depósito de grasa. La autofagia, una de las complicaciones poco frecuentes que se puede provocar por el hambre, puede tener como consecuencia la muerte celular de las células hepáticas durante la enfermedad(41,42).

Como se observa en la Figura 4 en la que se estudia el caso de una mujer de 33 años con historia de anorexia nerviosa (AN) tipo purgativo de 15 años de evolución y que presentaba un fallo hepático agudo el tratamiento nutricional favorece la mejora de la función hepática(42).

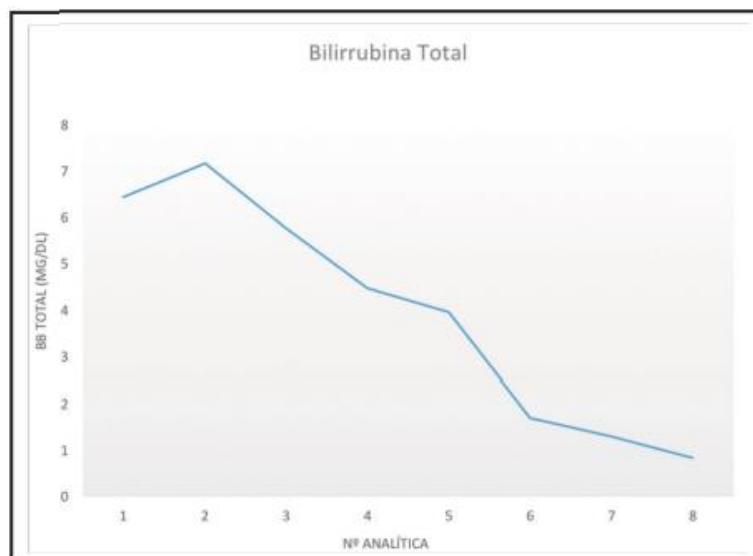


Figura 4: Evolución de la función hepática medida por la concentración de bilirrubina en ocho analíticas (42)

#### 4.1.4.2. *Disfunción renal:*

La alteración de la función renal en pacientes con anorexia es una de las complicaciones más frecuentes que padecen este tipo de población, sin embargo, todavía queda mucho por investigar. Los estudios avalan que más del 70 % de los pacientes con anorexia nerviosa padecen a lo largo de su vida complicaciones a nivel renal tales como mayor riesgo de lesión renal aguda y crónica, urolitiasis, desregulación osmótica renal, trastornos electrolitos, piuria, proteinuria , hematuria (43). La lesión renal no se atribuye exclusivamente a la deshidratación de los pacientes sino de la depleción del volumen crónico y la hipopotasemia crónica que puede dar lugar a una nefritis tubulointersticial (44).

El diagnóstico de la enfermedad no se puede limitar a la cuantificación del nivel de creatina ya que estos presentan una baja masa muscular, pobre ingesta de proteínas, estado de deshidratación, es decir, la creatina no es un biomarcador fiable del daño renal. Se ha observado que la fórmula de Cockcroft-Gault es la fórmula más relevante para estimar la función renal (43). En un estudio retrospectivo cuyo objetivo era analizar la tasa de filtración glomerular(TFG) con la fórmula de Cockcroft-Gault a 148 pacientes hospitalizados y compararlos con los datos clínicos y bioquímicos que han sido recopilados al ingresar se observó que el 27% estaban en el estadio 1 (TFG>90 ml/min), el 59 % en estadio 2 (TFG 89-60 ml/min), 11% en estadio 3 A (TFG 59-45 mL/min) y 2% en estadio 3B (TFG 44-30 mL/min). Destacó la correlación entre el daño renal y el IMC al ingreso, teniendo en cuenta que los daños renales más severos se deben a alteraciones bioquímicas y hormonales importantes (44). Solo se observa un aumento de la creatina en el estadio 3 lo que puede confirmar el daño renal, pero recordemos no es un biomarcador fiable. En el estudio se observa una disminución de las hormonas tiroideas y sexuales en todos los estadios. Algunos investigadores plantean la hipótesis de la implicación de las hormonas tiroideas en la función renal. Cabe destacar que toda la muestra tenía signos de bradicardia y esto desempeña un papel en la reducción del flujo sanguíneo renal y como consecuencia de ello, el empeoramiento de la función renal(44).

#### 4.1.4.3. *Complicaciones cardiacas*

Las complicaciones cardiacas son las complicaciones más frecuentes en la anorexia nerviosa y se estima que un tercio de todas las muertes de pacientes con anorexia nerviosa se atribuye a causas cardiacas, principalmente a la muerte súbita (6). Varios autores confirman que dichas

complicaciones son normalmente benignas y siempre reversibles tras la renutrición en el hospital (6). La evidencia científica muestra que en los pacientes que padecen anorexia, la pérdida de peso favorece la reducción de la masa cardiaca y, como consecuencia, provoca una disminución de la masa del ventrículo izquierdo, lo que se relaciona con una precarga más baja, una reducción del grosor del tabique interventricular y el prolapso de la válvula mitral, aun cuando se comparan con mujeres delgadas que no presentan anorexia (45). Está bien documentado que el comportamiento de purga mediante laxantes o eméticos altera las características del ECG(46).

#### 4.1.4.3.1. *Bradycardia*

La bradicardia es común entre pacientes con AN, aunque generalmente es reversible y la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Un pequeño porcentaje presenta presíncope, fatiga, mareos e intolerancia al ejercicio que podrían interpretarse como criterios para la implantación de marcapasos permanentes (MP). Sin embargo, no se prescribe MP entre la población con trastornos de la conducta alimentaria ya que podría distorsionar aún más la imagen corporal y podría estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones(47). Los mecanismos que pueden dar lugar a la bradicardia son: aumento del tono parasimpático, pérdida de electrolitos, adaptación para conservar energía, disminución del contenido de glucógeno en la célula cardiaca, atrofia miofibrilar, tumefacción mitocondrial y activación de proteinasas dependientes del calcio y edema intersticial (48). A pesar de los cambios estructurales y funcionales del miocardio, esta alteración refleja una reducción de la demanda metabólica y el gasto cardiaco como una respuesta adaptativa del organismo (47). Dado que este fenómeno puede ocurrir hasta en un 95 % de los pacientes con anorexia, podría correlacionarse con la muerte súbita, sobre todo cuando existen anomalías en el electrocardiograma (EKG) o arritmias (48). El grado de bradicardia, en muchas ocasiones, puede llegar a niveles muy extremos. En varios casos los pacientes hospitalizados presentaban una frecuencia cardiaca media de 44 ppm mientras el 69 % tenía menos de 50 ppm llegando algunos de ellos a niveles de 20 pulsaciones por minuto (ppm) (47). En un estudio realizado en mujeres adultas con anorexia se encontró una relación entre el IMC y el intervalo entre latidos. Así, las pacientes con menor IMC mostraron una correlación positiva mientras las que presentaban un IMC mayor de 17,5 tenían una correlación negativa (49).

#### 4.1.4.3.2. Intervalo QTc

El intervalo QTc representa la duración de la sístole eléctrica ventricular, que es el conjunto de despolarización y repolarización ventricular. En un estudio descriptivo de cohortes donde la muestra se componía de 53 mujeres de entre 10 a 24 años de las cuales 31 eran anoréxicas, 10 eran bulímicas, 4 presentaban trastorno por atracón y el resto un trastorno alimentario no específico, encontraron una disminución de los niveles de hormonas tiroideas en 12 pacientes. Una de las complicaciones más frecuentes que se encontraron fue la bradicardia, presente en el 51% del total de pacientes siendo grave en un 33,3% de ellas. Los principales hallazgos del EKG fueron la bradicardia sinusal, sin otras arritmias; con un intervalo QTc estaba en rango normal. De las 26 pacientes que tenían ecocardiograma, 8 lo tenían alterado, en otros 6 casos se observó disminución de masa ventricular, en 3 derrame pericárdico y en otras 3, compromiso valvular. Hay que tener en consideración que el grupo de las anoréxicas era las más desnutridas por lo que presentan mayor frecuencia de bradicardia y alteraciones de ecocardiograma registrándose paro cardíaco secundario a alteraciones electrolíticas y prolongación del intervalo QTc entre los pacientes con AN (50).

En un estudio cuyo objetivo era observar los cambios del **intervalo QT durante el ejercicio** en la anorexia nerviosa, con una muestra compuesta por 18 pacientes cuyas edades oscilaban entre 19 y 43 años y un IMC  $16,5 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>, en el que se compararon con grupos de la misma edad, se registraron síntomas cardíacos tales como palpitaciones síncope, paro cardíaco y antecedentes familiares de síndrome de QT largo (SQT). Además, se registraron con especial atención el uso de medicamentos cardíacos como betabloqueantes o antiarrítmicos y medicamentos psicotrópicos con efectos cardíacos como antidepresivos o antipsicóticos atípicos como se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 5: Características clínicas de la muestra (46).

Características	Pacientes con AN N=18	Controles sanos	Valores P
Edad	31±12	30±13	0,90
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,5±3,8	23,4±3,9	<0,01
Sexo (n, % mujeres)	16(89)	16 (89)	1,00
Duración de la enfermedad	4 (2-16) años	N/A	N/A
Tratamiento previo	11 (61)	N/A	N/A
Medicamentos psicotrofos	12(67)	N/A	N/A
Otros medicamentos cardiacos	2 (11)	N/A	N/A
Hiperpotasemia (K <sup>+</sup> ≤3,5)	3 (17)	N/A	N/A
Hipomagnesemia (Mg ≤ 0,70)	0	N/A	N/A
Historia de Purga	8 (44)	N/A	N/A
Los valores son n (%), media ± DE o mediana		N/A	N/A

El ejercicio al que se sometieron los sujetos participantes al estudio tenía una duración total de 6 minutos que se distribuyó como se indica en la figura 5.



Figura 5: Protocolo de ejercicio (46).

Los resultados fueron los siguientes: La frecuencia cardiaca en todos los participantes fue similar (línea de base: 65 (55–70) lpm frente a 69 (53–73) lpm, y la máxima: 110 (94–139) lpm frente a 108 (93–141) lpm, mientras que los intervalos QTc fueron similares al inicio ( $381 \pm 17$  ms frente a  $381 \pm 46$  ms,  $p = 0,93$ ) y al final del ejercicio ( $397 \pm 42$  ms frente a  $398 \pm 42$  ms,  $p = 0,91$ ); sin embargo en los pacientes anoréxicos se observó una prolongación de QTc mientras que el grupo control mostraba un acortamiento en la frecuencia máxima ( $426 \pm 70$  ms frente a  $345 \pm 59$  ms,  $p = 0,001$ ). Cabe destacar que los pacientes que tomaban medicamentos psicotrópicos tenían una FC en reposo más elevada que los que no los tomaban. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los intervalos QTc en reposo. Ambos grupos mostraron cambios similares en la FC y el QTc desde el inicio hasta la FC máxima durante la actividad física, como podemos visualizar en la figura 6.

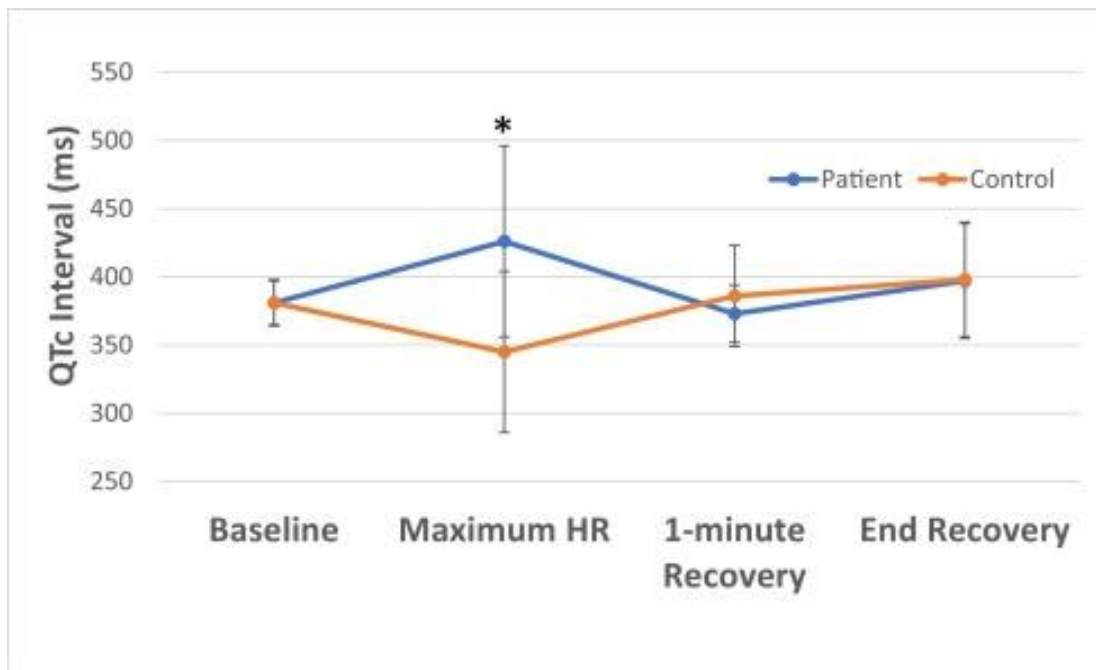


Figura 6: Intervalos QTc de controles y pacientes al inicio, FC máxima, recuperación de un minuto y final (46).

Con estos resultados podemos afirmar que el aumento de la FC durante el ejercicio es similar mientras que el intervalo QTc de las anoréxicas se prolonga en comparación con los del grupo control, lo que puede explicar el aumento del riesgo de padecer arritmias cardiacas(46).

El mecanismo fisiopatológico detrás de la prolongación de intervalo QTc durante el ejercicio es muy complejo. El equilibrio de electrolitos puede desempeñar un papel muy importante en la regulación de este intervalo. La mayoría de los pacientes presentaba unos niveles normales de magnesio y potasio mientras que las alteraciones en otros electrolitos cardíacos (sodio y calcio) o las deficiencias intracelulares subclínicas podrían tener un efecto sinérgico en la reserva de repolarización. Se ha observado que los sujetos con anorexia presentan un desequilibrio masivo en la actividad del parasimpático a simpático, con un predominio del parasimpático. En el estudio, los sujetos de control mostraron una actividad parasimpática ligeramente aumentada, lo que puede estar relacionado con las condiciones de relajación durante la actividad en comparación con el grupo AN. El sistema nervioso autónomo es crucial en la respuesta cardiovascular durante un ejercicio agudo. Este patrón bradicárdico regresa al reposo poco después del esfuerzo (51).

En otro estudio prospectivo se evaluaron las complicaciones en adolescentes con AN una vez nutridas durante su estancia hospitalaria. El tamaño de muestra estaba compuesto por 45 niñas con una edad media 14 +/- 2 años: Se demostró la existencia de una prolongación del



intervalo QTc (QTc > 440 ms en 11/44 casos) así como de disfunción del ventrículo izquierdo en 24/46 y derrame pericárdico en 12/46, que fueron reversibles después de la renutrición(48).

#### 4.1.4.3.3. Hipotensión

La hipotensión es una de las complicaciones más comunes en los pacientes con AN como confirma un estudio transversal que concluye que el 15 % de los pacientes con AN presentan valores de presión sistólica inferior a 90 mmHg. La atrofia muscular puede contribuir a una disminución del retorno venoso al corazón en combinación con bradicardia lo que hace que los pacientes anoréxicos tengan mayor riesgo de padecer mareos durante los cambios posturales (45). En un estudio retrospectivo cuyo objetivo era determinar el tiempo que es necesario para que los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca se estabilicen en pacientes anoréxicas, se estudiaron 36 pacientes ingresadas en una unidad especializada en trastornos alimentarios para rehabilitación nutricional cuyas edades oscilaban entre los 12 y los 23 años. Cada mañana, se les midió el pulso y la presión arterial en decúbito supino. Como se muestra en la figura 7 se observó una mejoría gradual de la frecuencia cardíaca con la rehabilitación nutricional, alcanzándose valores medios de 70 lpm tras 12 días de tratamiento.

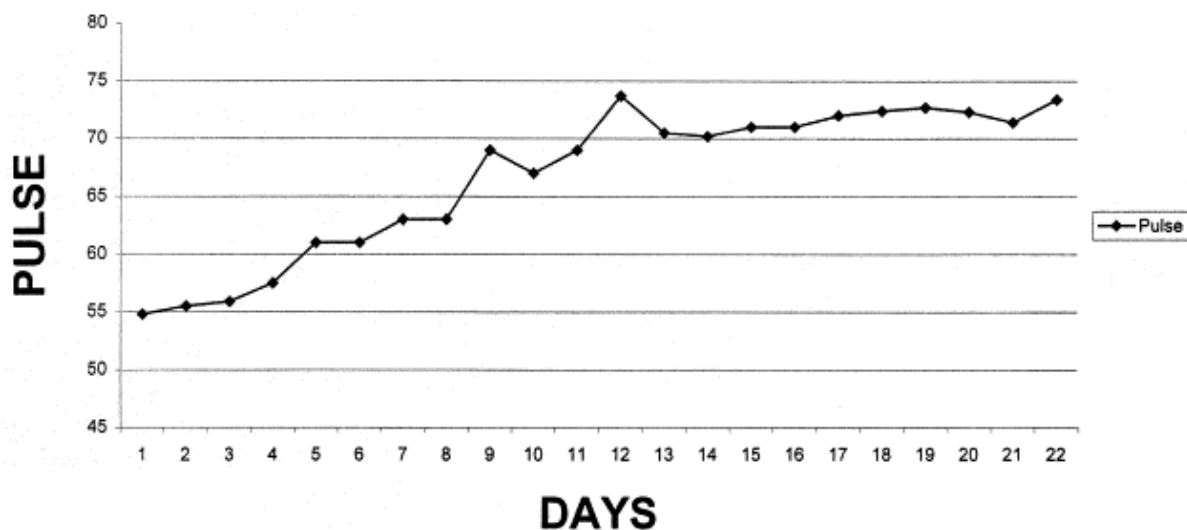


Figura 7: El aumento del pulso medio en 3 semanas (52).

El estudio concluye que los pacientes presentan cambios ortostáticos en la presión arterial, es decir, una caída de la presión arterial sistólica de más de 20 mm Hg y/o una caída de la presión arterial diastólica de > 10 mm Hg o un aumento de la frecuencia cardíaca de más de 20 latidos por minuto (lpm) después de alcanzar una posición erguida, al ponerse de pie, lo que los coloca en mayor riesgo de síncope. Este estudio confirma que los niveles de las constantes

vitales se normalizan aproximadamente a las 3 semanas de tratamiento o cuando los pacientes alcanzan un 80 % de su peso ideal, datos confirmados en otro estudio de Hilla y Maloney. Para explicar este fenómeno, los autores proponen como hipótesis que dado que la atrofia de los músculos periféricos provoca una disminución del retorno venoso al corazón y la postura erguida favorece la acumulación de venas periféricas para disminuir el gasto cardíaco, y una estimulación de los barorreceptores aórticos, carotídeos y cardiopulmonares que estimula el reflejo de la actividad simpático e inhibe la parasimpática, se favorece el aumento de la frecuencia cardíaca y de la resistencia vascular para mantener la presión arterial sistémica cuando están de pie (52).

#### 4.1.4. Alteraciones en electrolitos:

Una de las alteraciones que padecen estos pacientes es hiponatremia e hipopotasemia, las cuales ocurren hasta en un 20 % de los pacientes. La hiponatremia puede causar convulsiones y se piensa que puede ser causada por un síndrome de la hormona antidiurética o polidipsia primaria. También pueden presentar hipopotasemia aquellos pacientes anoréxicos que tiene atracones y purga(27).

#### 4.1.5. Desregulación de las hormonas del apetito:

En los últimos años, muchas investigaciones se han enfocado a comprender las señales periféricas sobre la regulación del apetito. Evidentemente, en los trastornos de la conducta alimentaria se produce una desregulación de estas hormonas por lo que las alteraciones en la fisiología hormonal pueden desempeñar un papel crucial en estos trastornos alimentarios. En la siguiente figura (Figura 8) podemos observar las diferentes hormonas y su implicación en la regulación del apetito en un individuo sano.

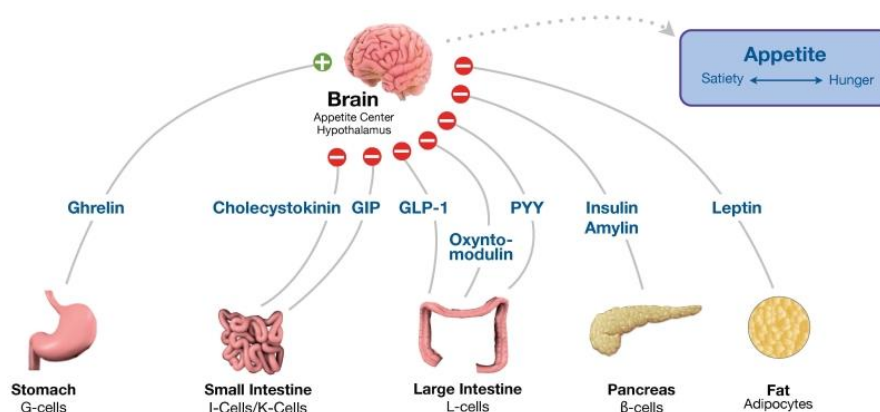


Figura 8: Resumen de las hormonas implicadas en la regulación del apetito, signo + aumentan y signo - disminuyen el apetito (53).

La **hormona grelina** es un péptido gastrointestinal que es liberado por el estómago. Tiene la capacidad de estimular el apetito provocando las señales de hambre. Tras la ingesta disminuye debido al aumento de insulina. Los niveles de grelina se encuentran aumentados en pacientes anoréxicos y esto lo podemos confirmar con un estudio cuyo objetivo era estimar la concentración sérica de grelina en ayunas y después de hiperinsulinemia en mujeres con AN. La muestra del estudio se componía de 19 mujeres con AN, 26 mujeres delgadas pero sanas y 25 mujeres que presentaban sobrepeso u obesidad. La sensibilidad a la insulina fue similar entre mujeres con AN y sanas, pero disminuyó en las obesas. En ayunas, las concentraciones de grelina fueron mayores en el grupo de las AN en comparación con el resto, como se observa en la figura 9. Se observó además una correlación inversa entre niveles de grelina y el IMC, el porcentaje de grasa corporal, así como una relación positiva con la hiperinsulinemia. En conclusión, las mujeres con AN tienen mayor supresión de la producción de grelina debido a la hiperinsulinemia. Este fenómeno podría conducir a una sensación de saciedad en pacientes con AN mayor y más rápida (54).

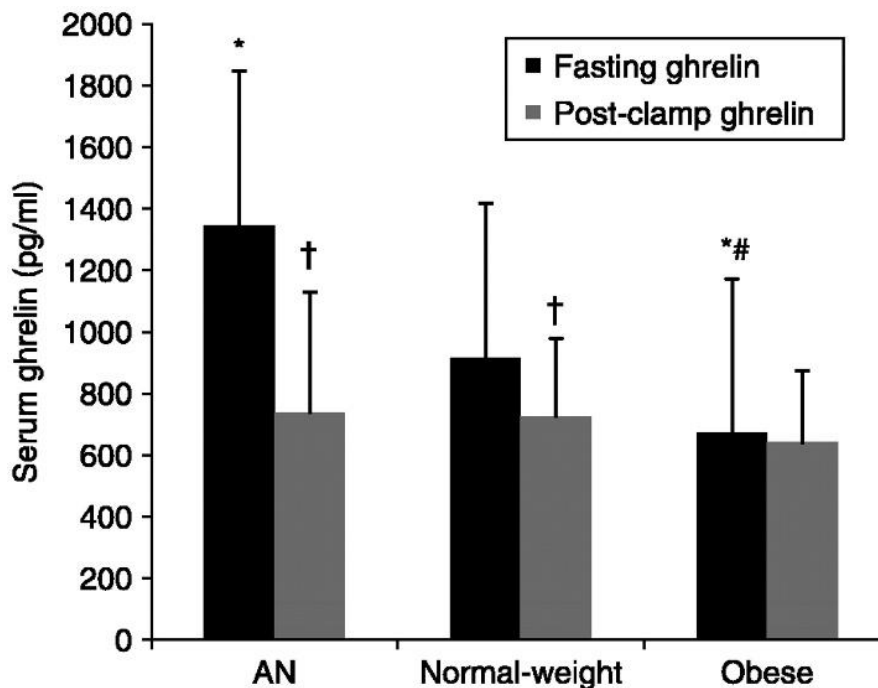


Figura 9: Concentraciones de grelina sérica en ayunas y después del pinzamiento en los grupos estudiados(54).

Por otro lado, el **péptido YY** (PYY) es un péptido anorexigénico producido principalmente por las células del colon que aumentan su concentración tras las comidas. La obesidad se asocia con niveles bajos de PYY, lo que sugiere que la disminución de las señales anorexigénicas se traducen en una mayor ingesta de alimentos. En un estudio cuyo objetivo era evaluar los

niveles de PYY en AN en comparación con los controles se observó que los niveles de PYY fueron significativamente más altos en las niñas con AN que en los controles como se indica en la figura 10.

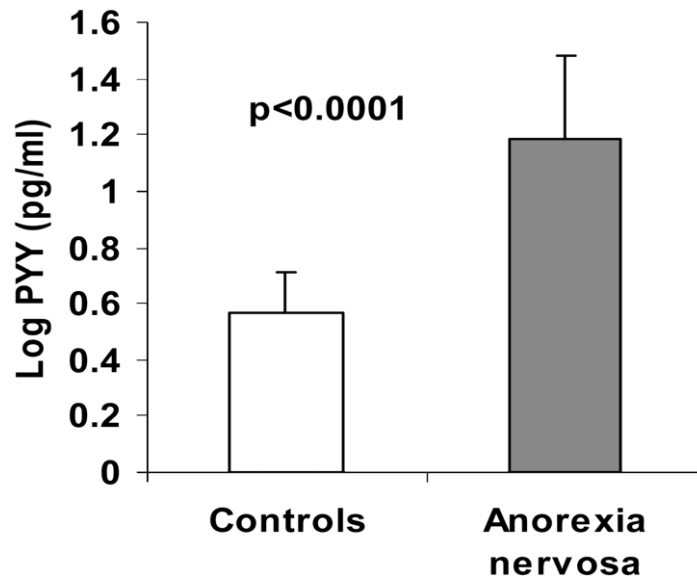


Figura 10: Niveles Log PYY en niñas adolescentes con AN (barra gris) y adolescentes sanas de madurez comparable (barra blanca) (55).

En la gráfica 11 se muestran los niveles de PYY al inicio de la realimentación y tras la recuperación de peso. Se observa una disminución de los niveles de PYY cuando se recupera el peso.

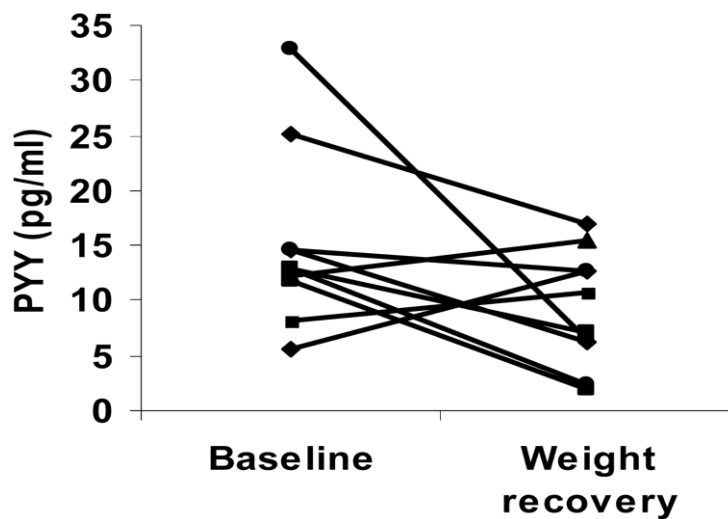


Figura 11: Niveles de PYY con aumento de peso. Siete de estas 10 niñas con AN tuvieron una disminución en los valores de PYY, mientras que solo 3 de las 10 mostraron algún aumento en los valores de PYY (55).

En resumen, los niveles de PYY son más altos en sujetos con AN y hay una tendencia a la disminución con la recuperación de peso. También se han observado una correlación inversa entre niveles de PYY y marcadores de recambio óseo, lo que sugiere un posible papel de PYY en el metabolismo óseo (55).

En otro trabajo que tenía por objetivo estudiar el perfil posprandial de los niveles de grelina y PYY en pacientes con BN, se midieron los niveles posprandiales de estas hormonas en 10 pacientes con BN y 12 sujetos de control. Los resultados fueron los siguientes: los niveles basales de grelina en sujetos con BN ( $265,0 \pm 25,5$  pmol/l) fueron significativamente más altos que los de los controles sanos ( $199,3 \pm 18,4$  pmol/l,) mientras que los niveles basales de PYY fueron equivalentes en BN y sujetos de control.

Los resultados del estudio se resumen en la siguiente tabla (Tabla 6). Los pacientes con BN presentan niveles elevados de grelina antes de las comidas, con una supresión de grelina reducida después de comer. En sujetos con bulimia nerviosa, el aumento de los niveles de PYY después de las comidas también se atenúa lo que sugiere que una vía intestinal-hipotalámica que involucra señales periféricas, como la grelina y el PYY, podría estar involucrada en la fisiopatología de la BN. Las respuestas de glucosa e insulina a las comidas fueron similares entre los dos grupos como podemos observar en la tabla 6 (56).

Tabla 6: Comparación de glucosa, insulina, PYY y grelina en respuesta a las ingestas en paciente BN y control (56).

	BN	Control	Valor de P
<b>Ghrelin</b>			
Basal (pmol/l)	$265 \pm 25,5$	$199 \pm 18,4$	0,04
Descremental AUC (pmol/l X 3h)	$-96,3 \pm 26,8$	$-178,3 \pm 25,7$	0,04
<b>PYY</b>			
Basal (pmol/l)	$14,6 \pm 1,3$	$12,8 \pm 1,1$	0,30
Descremental AUC (pmol/l X 3h)	$9,2 \pm 2,6$	$26,8 \pm 3,2$	<0,01
<b>Glucose</b>			
Basal (pmol/l)	$4,6 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,9$	0,16
Descremental AUC (pmol/l X 3h)	$1,9 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,6$	0,50
<b>Insulin</b>			
Basal (pmol/l)	$23,9 \pm 3,3$	$41,7 \pm 5,0$	< 0,01
Descremental AUC (pmol/l X 3h)	$422 \pm 56,8$	$637,1 \pm 62,1$	0,02

#### 4.1.6. Metabolismo alterado

El metabolismo energético puede estar gravemente alterado por la dieta o el ejercicio. Además, los pacientes con trastornos alimentarios son más ansiosos y tienen problemas en la función emocional(57). Muchos informes describen la dificultad de los pacientes con AN para aumentar de peso durante la realimentación, pero poco se sabe acerca de los cambios que ocurren en los requerimientos de energía durante la fase de realimentación, aunque se sabe que están aumentados. La técnica del agua doblemente marcada para cuantificar el gasto energético diario total (REE) en pacientes anoréxicos crónicos que mantenían un peso estable fue utilizada en dos estudios (Casper et al., 1991, Pirke et al., 1991), encontrándose que, si bien la REE de los pacientes era similar a la de los controles, el gasto de energía en reposo (GER) era reducido. Uno de los componentes de la REE es la termogénesis inducida por la dieta (TID), pero no se encontraron diferencias entre ambos grupos en estos estudios (58). Sin embargo, estudios recientes han indicado un aumento del 8-10% en REE en la fase temprana de realimentación y un aumento del 25-30% con alto aporte de energía durante una fase posterior de renutrición. Estos incrementos, sin embargo, no pudieron explicar completamente una ganancia de peso por lo que el aumento de las necesidades metabólicas podría estar relacionado con un aumento de DIT (59).

En otra investigación que tenía como objetivo medir GER, DIT postglucosa y el cociente respiratorio (RQ) en pacientes con anorexia nerviosa antes y después del aumento de peso y compararlos con controles normales, se estudiaron 34 pacientes con AN hospitalizados, antes de la recuperación de peso. 18 de estos pacientes se volvieron a evaluar una vez hubieron alcanzado el peso. El resto de los participantes no ganaron el peso requerido o se negaron a ser reestudiadas. Al inicio tenían una ingesta de entre 100 y 1500 kcal que fue aumentando hasta alcanzar las 2500-4000 kcal/día, distribuidas de manera que el 50 % de la energía derivaba de los hidratos de carbono, el 30 % de las grasas y el 20 % de las proteínas. El protocolo del estudio fue el siguiente: Se midió REE por calorimetría indirecta después de un ayuno nocturno que empezaba desde las 9 pm hasta las 8 am. A continuación, se consumieron 100 gr de glucosa disueltos en agua, y se realizaron mediciones de calorimetría indirecta durante períodos alternos de media hora durante un periodo de cuatro horas después de la ingestión de glucosa. Se encontró un aumento significativo del gasto de energía después de una carga de glucosa y el DIT, datos que se muestran en la figura 12.

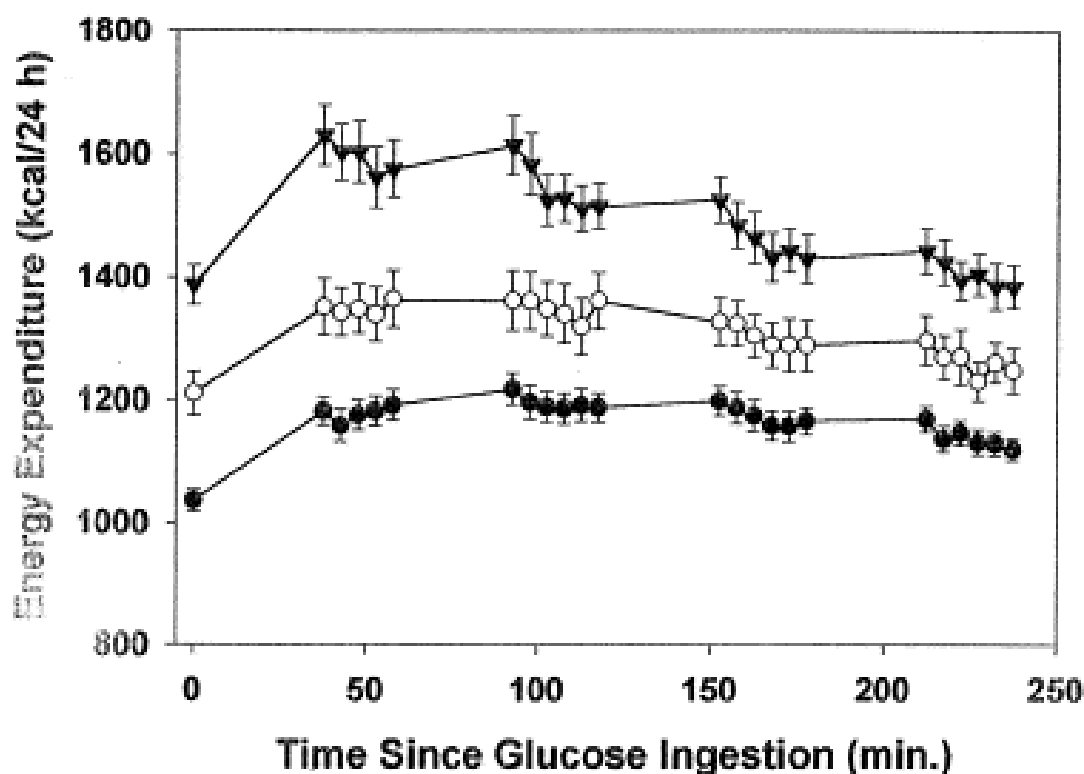


Figura 12: Gasto energético vs tiempo desde la ingesta de 100 g de glucosa en pacientes mujeres con anorexia nerviosa al inicio de la realimentación (círculos cerrados; n =34) o al final de la realimentación (círculos abiertos; n =18) y en sujetos control sanos (triángulos cerrados; n =18) (58).

En el estudio no se encontraron diferencias significativas respecto a los datos calorimétricos antes a la realimentación en cuanto a REE y TID. El RQ fue más alto en los pacientes antes de la realimentación y disminuyó con el aumento de peso. No hubo diferencias significativas en el RQ basal entre los controles y los pacientes con anorexia nerviosa cuando aumentaron de peso. En resumen, el estudio demuestra un aumento en el gasto energético posterior a la ingesta de glucosa en pacientes con anorexia nerviosa, que retorna a valores de control después de un aumento de peso medio de aproximadamente 8,5 kg (alrededor de cuatro puntos de IMC) (58).

Varios estudios han demostrado que DIT es más alta en la anorexia nerviosa mientras otros presentan datos contradictorios como podemos observar en la tabla 7. Estas diferencias se pueden deber a diferencias en el estado nutricional de los pacientes, la duración y el aporte de energía (59).

Tabla 7: Resumen de algunos estudios sobre termogénesis en pacientes con anorexia nerviosa (59).

Reference	Composition of the meal	DIT in semistarvation state <sup>2</sup>	DIT in the refeeding state <sup>3</sup>
Stordy et al, 1977 (21)	Liquid glucose equivalent, 1.672 MJ (400 kcal)	Increased (332 kJ/150 min)	—
Contaldo et al, 1986 (15)	Mixed meal, 3.76 MJ, 16% P, 50% CHO, 34% F (900 kcal)	Decreased (no value given)	—
Vaisman et al, 1991 (20)	Mixed meal, 1.09 MJ, 22% P, 49% CHO, 29% F (260 kcal)	Decreased (152 kJ/120 min)	259 kJ/120 min
Casper et al, 1991 (11)	Liquid meal, 1.92 MJ (459 kcal)	Similar to control subjects (363 kJ/240 min)	—
Scalfi et al, 1992 (35)	Mixed meal, 3.56 MJ, 16% P, 50% CHO, 34% F (850 kcal)	782 ± 102 kJ (240 min)	—
Kubota et al, 1993 (17)	Liquid glucose load, 0.836 MJ (200 kcal)	—	—

<sup>1</sup> P, protein; CHO, carbohydrate; F, fat. To convert kilocalories to kilojoules multiply by 4.184.

<sup>2</sup> Compared with control subjects.

<sup>3</sup> Compared with the semistarvation state.

La evidencia científica ha demostrado que el DIT es más alto con la alta carga de carbohidratos. Esta observación justifica la necesidad de una mayor investigación, ya que es relevante en la anorexia nerviosa, donde los pacientes tienden a evitar las grasas y proteínas de la dieta. En un estudio reciente que tenía como objetivo estudiar el efecto sobre la DIT de dos cargas energéticas que suponía un tercio de la energía consumida, se observó un aumento significativo en DIT durante la realimentación para las dos cargas, concretamente un aumento del 21% de energía. Cuanto mayor sea la carga, mayor será el aumento energético con la realimentación. Estos resultados proporcionan una clara evidencia de un importante mecanismo de "desperdicio" celular en pacientes con anorexia nerviosa durante la fase temprana de realimentación, lo que potencia la resistencia adaptativa a la sobrealimentación (59).

Según la literatura, este aumento de TID puede deberse a dos factores, al aumento de la ingesta de energía, es decir, cuanto mayor contenido de energía posea la comida más alto será el DIT y, al aumento de la masa grasa y magra del organismo.

En otro estudio en el que se quería cuantificar el aumento de la actividad física en la AN, se midió el TDEE por agua doblemente marcada, la tasa metabólica basal (MBR) y el TID en seis pacientes ambulatorias con anorexia nerviosa. Los pacientes con anorexia nerviosa gastaron más energía como actividad física que los sujetos control, aunque tenían una MBR más baja. El REE y TID fueron similares en ambos grupos. Respecto a las hormonas, se produjo una reducción de la triyodotironina sérica (T3) y una ligera reducción de la tiroxina sérica (T4)



mientras los valores de T3 inversa, tirotropina, T4 libre, cortisol sérico y adrenocorticotropina fueron normales. El estudio proporciona evidencia cuantitativa acerca del aumento de la actividad física en la AN (60).

Otro estudio de Virginie Van Wymelbeke et al., tenía como objetivo estudiar los factores asociados al aumento de gasto energético en reposo durante la realimentación en paciente con AN. Se relacionó positivamente con la ansiedad, por el miedo a ganar peso, que se podría mantener durante el periodo de realimentación, como podemos ver en la figura 13. Otros dos factores con los que se encontró relación fueron el dolor abdominal y la actividad física, que podían reflejar la ansiedad por ganar peso. También se observó una relación con el tabaquismo, de manera que los no fumadores tendieron a tener un REE un 14% más bajo que el otro grupo de los fumadores. Esto podría ser un efecto directo del tabaquismo sobre el REE o un efecto indirecto de una relación entre el tabaquismo y los niveles de actividad o el tabaquismo y la ansiedad (57).

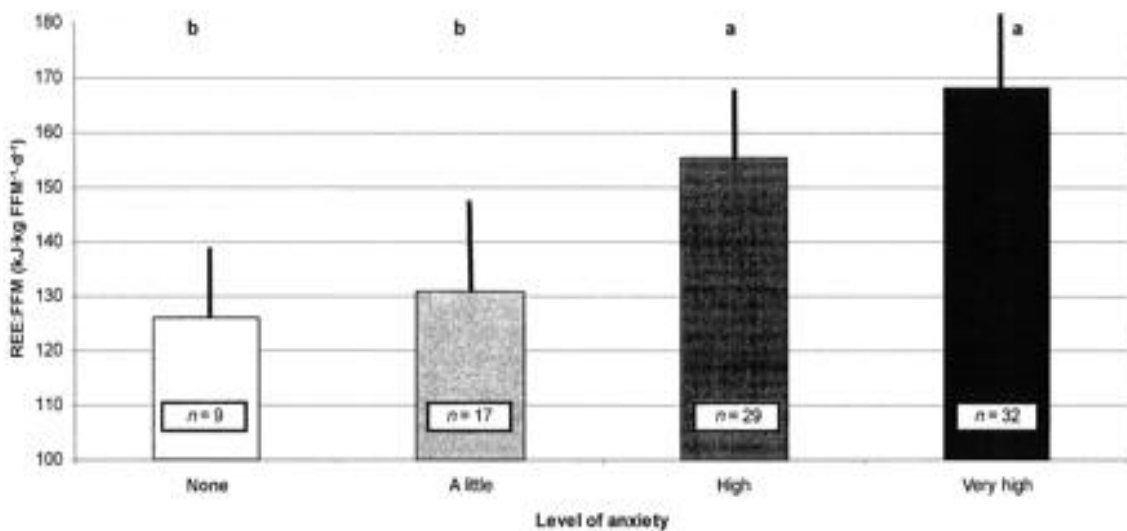


Figura13: Relación la ansiedad y REE (57).

Para finalizar, varios estudios han concluido que el RQ es más alto en pacientes con AN, lo que podría explicarse por la falta de reservas de lípidos y la elevada cantidad de oxidación de proteínas. En definitiva, el metabolismo de las AN se adapta a la inanición porque se reduce REE y TID pero, con la realimentación se invierte este mecanismo compensatorio (59,61).

## 6 Conclusiones

Los trastornos de la conducta alimentaria representados por la anorexia y bulimia nerviosa tienen origen psiquiátrico y son desencadenados por multitud de factores siendo la segunda causa de muerte entre los adolescentes. Estos trastornos mentales presentan grandes complicaciones metabólicas, siendo el principal objetivo del organismo la supervivencia. Para ello desencadena una serie de mecanismos adaptativos para luchar contra la privación de los nutrientes a la que estás sometido los pacientes.

Tras la revisión bibliográfica llevada a cabo en este trabajo se han obtenido las siguientes conclusiones:

- La anorexia nerviosa provoca complicaciones endocrinas entre las que se incluyen: Resistencia a la hormona del crecimiento, amenorrea hipotalámica, etc.
- Se observa una disminución de la densidad mineral ósea demostrado tanto en pacientes anoréxicos como bulímicos debido a factores hormonales y un déficit nutricional.
- Los TCA provocan alteraciones en los diferentes órganos vitales tales como el hígado, riñón y corazón y esto se traduce en alteraciones en las constantes vitales como la frecuencia cardiaca, tensión arterial, temperaturas, parámetros bioquímicos y también en la concentración de electrolitos como el sodio y potasio.
- La desnutrición severa provoca una desregulación de las hormonas del apetito al igual que una alteración en la tasa metabólica lo que dificulta una recuperación precoz de peso en la fase de realimentación.
- La gran mayoría de estas complicaciones, pero no todas, mejoran con la recuperación nutricional y psicológica de estos trastornos de la conducta alimentaria.

Como profesionales sanitarios que formaremos parte de un equipo multidisciplinar para el abordaje de los trastornos de la conducta alimentaria, es sumamente importante conocer todas las complicaciones y adaptaciones que sufre el organismo ante esta patología para poder tratar de forma óptima a los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Santacoloma Suárez A, Quiroga Baquero L. Perspectivas de estudio de la conducta alimentaria. Revista Iberoamericana de Psicología [Internet]. 2014 [citado el 8 de marzo de 2022];2(2):7–16. Disponible en: <https://repositorio.iberu.edu.co/handle/001/3561>
2. Correa GV de. Fundamentos de alimentación saludable. Universidad de Antioquia; 2006. 314 p.
3. ¿Qué es un TCA? – Asociación TCA Aragón [Internet]. [citado 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.tca-aragon.org/que-es-un-tca/>
4. Peñalver ABJ. ADDRESSING EBD AND OBESITY IN THE FAMILY AND SCHOOL CONTEXT: PREVENTION FOR ANOREXIA AND BULIMIA NERVOSA AND INTERVENTION FOR OBESITY IN PRIMARY EDUCATION. A REVIEW OF THE LITERATURE. :88.
5. Ma Del Mar C, Ma M, Carmen Pérez-Fuentes D, Gázquez JJ, Barragán AB, Martos Á, et al. Salud y cuidados durante el desarrollo Volumen I Salud y cuidados durante el desarrollo Volumen I [Internet]. Sej473.com. [citado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: [http://www.sej473.com/documents/libro\\_94.pdf](http://www.sej473.com/documents/libro_94.pdf)
6. Lupoglazoff JM, Berkane N, Denjoy I, Maillard G, Leheuzey MF, Mouren-Simeoni MC, et al. [Cardiac consequences of adolescent anorexia nervosa]. Arch Mal Coeur Vaiss. mayo de 2001;94(5):494-8.
7. Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic Control of Food Intake in Rats and Cats. Yale J Biol Med [Internet]. noviembre de 1951 [citado 8 de marzo de 2022];24(2):123-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2599116/>
8. Torre AM de la. Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria. Editorial Glosa, S.L.; 2004. 539 p.
9. 8-TCA.pdf [Internet]. [citado 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-TCA.pdf>
10. Lpez\_Herrera\_Irene\_TFG\_Psicologa.pdf [Internet]. [citado 14 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/6039/1/Lpez\\_Herrera\\_Irene\\_TFG\\_Psicologa.pdf](https://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/6039/1/Lpez_Herrera_Irene_TFG_Psicologa.pdf)
11. Wallis DJ, Hetherington MM. Stress and eating: the effects of ego-threat and cognitive demand on food intake in restrained and emotional eaters. Appetite [Internet]. 1 de agosto de 2004 [citado 8 de marzo de 2022];43(1):39-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666304000303>
12. Grilo CM, Pagano ME, Stout RL, Markowitz JC, Ansell EB, Pinto A, et al. Stressful life events predict eating disorder relapse following remission: Six-year prospective

outcomes. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2012 [citado 9 de abril de 2022];45(2):185-92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eat.20909>

13. Moskowitz L, Weiselberg E. Anorexia Nervosa/Atypical Anorexia Nervosa. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 7 de abril de 2022];47(4):70-84. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544217300470>

14. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, et al. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics*. diciembre de 2004;114(6):1574-83.

15. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 7 de abril de 2022];24(1):177-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056499314000893>

16. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, et al. Effects of Anorexia Nervosa on Clinical, Hematologic, Biochemical, and Bone Density Parameters in Community-Dwelling Adolescent Girls. *Pediatrics* [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 21 de marzo de 2022];114(6):1574-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0540>

17. Naessén S, Carlström K, Glant R, Jacobsson H, Hirschberg AL. Bone mineral density in bulimic women – influence of endocrine factors and previous anorexia. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 26 de marzo de 2022];155(2):245-51. Disponible en:

<https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/155/2/1550245.xml>

18. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, Nelson JC, Gilsanz V. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. octubre de 1999;14(10):1664-71.

19. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr*. agosto de 2017;29(4):488-96.

20. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest*. abril de 2011;34(4):324-32.

21. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone11Published simultaneously at BoneKEy-Osteovision (<http://www.bonekey-ibms.org>), a Web site sponsored by the International Bone and Mineral Society. *Bone* [Internet]. 1 de noviembre de 2002 [citado 27 de marzo de 2022];31(5):547-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328202008645>

22. Biller BM, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 1989;68(3):548-54.

23. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. A systematic review and meta-analysis of the association between eating disorders and bone density. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* [Internet]. junio de 2016 [citado 26 de marzo de 2022];27(6):1953-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047470/>
24. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, et al. Prevalence and Predictive Factors for Regional Osteopenia in Women with Anorexia Nervosa. *Ann Intern Med* [Internet]. 21 de noviembre de 2000 [citado 29 de marzo de 2022];133(10):790-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206091/>
25. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2013 [citado 29 de mayo de 2022];10(3):172-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917578/>
26. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. junio de 2014;221(3):R163-176.
27. Miller KK. Endocrine Effects of Anorexia Nervosa. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 11 de abril de 2022];42(3):515-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769686/>
28. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. *Endocr Rev* [Internet]. 1 de junio de 2002 [citado 21 de marzo de 2022];23(3):279-302. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465>
29. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Bone. *J Endocrinol*. 1 de junio de 2014;221:R163-76.
30. Newton JR, Freeman CP, Hannan WJ, Cowen S. Osteoporosis and normal weight bulimia nervosa--which patients are at risk? *J Psychosom Res*. abril de 1993;37(3):239-47.
31. Sundgot-Borgen J, Bahr R, Falch JA, Schneider LS. Normal bone mass in bulimic women. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 1998;83(9):3144-9.
32. Newman MM, Halmi KA. Relationship of bone density to estradiol and cortisol in anorexia nervosa and bulimia. *Psychiatry Res* [Internet]. 1 de julio de 1989 [citado 26 de marzo de 2022];29(1):105-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016517818990190X>
33. Naessén S, Carlström K, Glant R, Jacobsson H, Hirschberg AL. Bone mineral density in bulimic women – influence of endocrine factors and previous anorexia. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 26 de marzo de 2022];155(2):245-

51. Disponible en:  
<https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/155/2/1550245.xml>
34. Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Etu SF, Walsh BT, et al. Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density, and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Clin Nutr.* julio de 2007;86(1):92-9.
35. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant Human Leptin in Women with Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de septiembre de 2004 [citado 18 de abril de 2022];351(10):987-97. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa040388>
36. Roth J, Glick SM, Yalow RS, Bersonsa null. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science.* 31 de mayo de 1963;140(3570):987-8.
37. Støving RK, Chen JW, Glintborg D, Brixen K, Flyvbjerg A, Hørder K, et al. Bioactive insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein-1 in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2007;92(6):2323-9.
38. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2003;88(12):5615-23.
39. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* febrero de 1998;19(1):55-79.
40. Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, et al. Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur J Endocrinol.* agosto de 2001;145(2):165-71.
41. Furuta S, Ozawa Y, Maejima K, Tashiro H, Kitahora T, Hasegawa K, et al. Anorexia nervosa with severe liver dysfunction and subsequent critical complications. *Intern Med Tokyo Jpn.* julio de 1999;38(7):575-9.
42. Voltas Arribas B. Autofagia hepática en anorexia nerviosa. A propósito de un caso. *Nutr Hosp* [Internet]. 10 de enero de 2018 [citado 21 de mayo de 2022]; Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1422>
43. Trahan C, Lapeyraque AL, Sznajder M, Frappier JY, Jamouille O, Taddeo D, et al. In malnourished adolescent with anorexia nervosa, Cockcroft-Gault formula is the most relevant formula to estimate renal function. *Clin Nutr* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 7 de abril de 2022];39(6):1914-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561419330262>
44. Riva A, Pigni M, Nacinovich R. Renal dysfunctions and clinical correlates in adolescents with restrictive anorexia nervosa. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 1 de junio de

2021 [citado 7 de abril de 2022];43:230-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405457721001534>

45. Di Cola G, Jacoangeli F, Jacoangeli F, Lombardo M, Iellamo F. Cardiovascular disorders in anorexia nervosa and potential therapeutic targets. *Intern Emerg Med* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 11 de abril de 2022];9(7):717-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1107-2>

46. Janzen ML, Cheung CC, Hawkins NM, Raudzus J, Geller J, Lam PY, et al. Changes to the electrocardiogram during exercise in anorexia nervosa. *J Electrocardiol* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 9 de abril de 2022];61:99-105. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073620302909>

47. Cotter R, Lyden J, Mehler PS, Miceli J, Schuller J, Krantz MJ. A case series of profound bradycardia in patients with severe anorexia nervosa: Thou shall not pace? *Hear Case Rep* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 11 de abril de 2022];5(10):511-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214027119300910>

48. Portilla MG. Bradycardia: an important physical finding in anorexia nervosa. *J Ark Med Soc*. marzo de 2011;107(10):206-8.

49. Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc*. abril de 2011;19(2):87-99.

50. Yahalom M, Spitz M, Sandler L, Heno N, Roguin N, Turgeman Y. The Significance of Bradycardia in Anorexia Nervosa. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc* [Internet]. junio de 2013 [citado 8 de abril de 2022];22(2):83-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709923/>

51. Billeci L, Tonacci A, Brunori E, Raso R, Calderoni S, Maestro S, et al. Autonomic Nervous System Response during Light Physical Activity in Adolescents with Anorexia Nervosa Measured by Wearable Devices. *Sensors* [Internet]. 24 de junio de 2019 [citado 9 de abril de 2022];19(12):2820. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630965/>

52. Shamim T, Golden NH, Arden M, Filiberto L, Shenker IR. Resolution of vital sign instability: an objective measure of medical stability in anorexia nervosa. *J Adolesc Health* [Internet]. 1 de enero de 2003 [citado 11 de abril de 2022];32(1):73-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X02005335>

53. How Do You Avoid Overeating (Without Counting Calories)? [Internet]. *Sigma Nutrition*. 2015 [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://sigmanutrition.com/how-do-you-avoid-overeating-without-counting-calories/>

54. Karczewska-Kupczewska M, Strączkowski M, Adamska A, Nikołajuk A, Oziomek E, Górska M, et al. Increased suppression of serum ghrelin concentration by

hyperinsulinemia in women with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 5 de mayo de 2022];162(2):235-9. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/162/2/235.xml>

55. Misra M, Miller KK, Tsai P, Gallagher K, Lin A, Lee N, et al. Elevated Peptide YY Levels in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de marzo de 2006 [citado 5 de mayo de 2022];91(3):1027-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1878>

56. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2005 [citado 6 de mayo de 2022];62(1):74-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.2004.02176.x>

57. Van Wymelbeke V, Brondel L, Marcel Brun J, Rigaud D. Factors associated with the increase in resting energy expenditure during refeeding in malnourished anorexia nervosa patients. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 9 de mayo de 2022];80(6):1469-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1469>

58. Russell J, Baur LA, Beumont PJV, Suzanne Byrnes, Gross G, Touyz S, et al. Altered energy metabolism in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1 de enero de 2001 [citado 7 de mayo de 2022];26(1):51-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453000000366>

59. Moukaddem M, Boulier A, Apfelbaum M, Rigaud D. Increase in diet-induced thermogenesis at the start of refeeding in severely malnourished anorexia nervosa patients. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de julio de 1997 [citado 8 de mayo de 2022];66(1):133-40. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/66/1/133/4655632>

60. Casper RC, Schoeller DA, Kushner R, Hnilicka J, Gold ST. Total daily energy expenditure and activity level in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de mayo de 1991 [citado 8 de mayo de 2022];53(5):1143-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.5.1143>

61. Vaisman N, Rossi MF, Corey M, Clarke R, Goldberg E, Pencharz PB. Effect of refeeding on the energy metabolism of adolescent girls who have anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(11):527-37.