

# CORRELATOS NEUROENDOCRINOLÓGICOS Y COGNOSCITIVOS DE LA ANOREXIA NERVIOSA

Eduardo Palacios MD\*, Ximena Palacios E.\*\*

## Resumen

Los trastornos del comportamiento alimentario son desórdenes cuyos costos económicos, emocionales y físicos son incalculables tanto para el paciente como para su familia, otros significantes y los miembros del equipo de salud. La persona con anorexia nerviosa se caracteriza por presentar una negación a mantener el peso corporal igual o superior al esperado para la edad y la talla (reducción de un 15% o más del peso inicial), fuerte miedo a engordar, incluso estando en infrapeso, distorsión de la imagen corporal o la del peso, dependiendo la autoestima en exceso de su valoración y negando la repercusión del infrapeso en la salud y amenorrea, entre otros. Este artículo es el resultado de una revisión de la literatura reciente, se detiene fundamentalmente en la presentación de los correlatos que a nivel neuroendocrinológico y cognoscitivo se han identificado, llamando la atención en el papel de sustancias como la grhelin y la leptina, hasta las disfunciones cognoscitivas que acompañan el cuadro de anorexia nerviosa.

**Palabras clave:** trastorno del comportamiento alimentario, anorexia nerviosa, factores neuroendocrinológicos, disfunción cognoscitiva.

**Abreviaturas:** AN, anorexia nerviosa; FNDC, factor neurotrófico derivado del cerebro; TEP, tomografía con emisión de positrones; DSM IV, manual diagnóstico de la Asociación Psiquiátrica Americana IV edición.

Las décadas de los años ochenta y noventa del siglo pasado enmarcaron la aparición de una serie de trastornos que se posicionarían más adelante como uno de los principales objetos de estudio de diferentes disciplinas. Entre otras, la biología, genética, medicina, y psicología. Serían los directos responsables de los mancomunados esfuerzos multidisciplinarios y transdisciplinarios por encontrar la razón de su etiología. Se trataba de los trastornos del comportamiento alimentario, también denominados alimenticios, entre los que se conocen en la actualidad la bulimia, la ortorexia, la vigorexia y la anorexia. Esta última, objeto de interés del presente artículo, fue entonces el motivo para iniciar la investigación en ese trastorno que resulta tan sui generis. Seres humanos, por lo regular del sexo femenino, lo

que no indica que sea exclusivo de éste ni excluyente del masculino, que se resisten a ingerir alimentos, perciben distorsionada su imagen corporal e insisten en estar en sobrepeso cuando en realidad presentan una pérdida de peso que supera el 25% del original. ¿Seres humanos que repudian la comida? ¿Cómo podría existir algo más castigado socialmente que esto? Y si el castigo en su objetivo no tiene más que el decremento de la conducta, ¿Por qué se mantiene el ayuno pese al castigo social de rechazar la comida? El mundo entero ha hecho del comer un ritual. Un rito de placeres biológicos y sociales, un momento donde coexisten la gratificación de la necesidad básica y de la satisfacción social. Luego, ¿Cómo podían existir estos seres? Las hipótesis comenzaron a desplegarse y se encontraron comunes denominadores que se consolidarían en el marco de la explicación. La sociedad de la comida, también es la sociedad de la estética y esta última, la aparente responsable de este nuevo hallazgo. Esto hizo entonces, que subyacente al comportamiento anoréxico y por supuesto a sus caquéticas consecuencias, estuviera el deseo

Fecha recibido: marzo 17 de 2006

Fecha aceptado: marzo 29 de 2006

\* Médico neurólogo. Profesor Titular de Neurología Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Miembro de Número Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José.

\*\* Psicóloga Magister en Psicología Clínica y de la Salud.

de ser “más bello”. Así, comenzaron a salir a la luz pública una serie de casos de personajes famosos anoréxicos: la emperatriz Sissi, la princesa Diana de Gales, Gandhi y Karen Carpenter, entre otros. Luego, no pareciera ser tan novedoso. Lo real es que la exacerbación del trastorno empezó a tener lugar y el comportamiento epidemiológico a presentar una tendencia alarmante que aún hoy, para inicios del siglo XXI, no deja de serlo.

Por lo tanto, los trastornos del comportamiento alimentario son desórdenes cuyos costos económicos, emocionales y físicos son incalculables tanto para el paciente como para su familia, otros significantes y los miembros del equipo de salud. Es necesario reconocer la complejidad de éstos y realizar un estudio exhaustivo para poder definir el diagnóstico preciso y garantizar así una mayor probabilidad de éxito en el tratamiento y en el pronóstico del individuo. Considerar también su etiología y tratamiento desde un punto de vista biopsicosocial y cultural, es un acierto en el abordaje de este tipo de alteraciones.

La anorexia nerviosa es un trastorno severo e incluso letal (Israel, 2005) del comportamiento alimentario; tiene una evolución crónica y está asociada con altos niveles de morbimortalidad (Curatola et al., 2004). Es de curso complejo y su etiología multifactorial, caracterizada por actitudes y conductas maladaptativas relacionadas con la ingesta de alimentos, el peso y la imagen corporal, que incluyen en forma invariable trastornos asociados al humor, la autoimagen, el control de impulsos y el funcionamiento interpersonal. Los modelos explicativos actuales de la anorexia nerviosa son de corte biopsicosocial y por lo tanto, consideran una causalidad multifuncional que postula una interacción entre los factores biológicos (herencia, temperamento y control de impulsos), tendencias psicológicas (afecciones en la autonomía, perfeccionismo, preferencias por el control y el orden), presiones de carácter social (promoción de la conciencia del cuerpo y problemas generalizados de la autodefinición), así como procesos del desarrollo (problemas de ajuste y de autoimagen) (Steiger,

2004). De acuerdo con el DSM-IV, la persona con anorexia nerviosa presenta una negación a mantener el peso corporal igual o superior al esperado para la edad y la talla (reducción de un 15% o más del peso inicial), fuerte miedo a engordar, incluso estando por debajo del peso normal, distorsión de la imagen corporal, pérdida de la autoestima y negación de la repercusión del peso en la salud.

La amenorrea está presente en prácticamente todas las pacientes e inclusive puede presentarse antes de la pérdida importante de peso. Los niveles de hormona luteinizante están generalmente bajos y a menudo también los de hormona tirotrópica.

La etiología de la anorexia nerviosa no se conoce con claridad y en la actualidad hay una serie de hipótesis biológicas que se comentan más adelante. Desde el punto de vista psiquiátrico suele presentarse en dos formas diferentes, las cuales reciben el nombre de subtipos restrictivo y compulsivo/purgativo.

Estas personas pierden, tal y como le sucede al paciente deprimido, el placer y las satisfacción por lo que las rodea, incluyendo, por supuesto, la comida. Además pierden su capacidad de discernir entre la evidencia de su emaciación y la pseudo alucinación que los hace ver con un peso mayor del que en realidad tienen. Ignoran los síntomas y la evidencia de la enfermedad y por ello se niegan a creer que están enfermas y que su salud se encuentra muy comprometida (Miller et al., 2005). Al respecto, Kaye (2005), indica que es tal el extremo de la negación que hacen de su condición, que son personas sobreexigentes que logran incluso altos niveles de actividad y producción. Pero también, afirma este autor, llegan a estados de desnutrición significativos desde el punto de vista clínico lo que afecta su actividad neuroquímica.

Es difícil establecer si a su etiología subyace directamente en forma directa una causa biológica como las que van a mencionarse a continuación, o si como lo plantean Porras et al. (2005), “las perturbaciones del comportamiento alimentario tienen un inicio volitivo seguido de una pérdida de

control modulada por la desnutrición y los cambios biológicos consecuentes”.

Kaye (2005), indica que este tipo de desorden afecta a un 1% de la población norteamericana femenina e incluso algunas de esas mujeres mueren víctimas de las consecuencias de esta enfermedad. En Colombia no se conocen los aspectos epidemiológicos de los trastornos del comportamiento alimentario, lo que dificulta establecer el estado actual de la problemática. No obstante, dicha carencia dista de ser un indicador de bajas tasas de este tipo de trastornos para la población colombiana y mejor, constituye en un factor de riesgo adicional para lograr un adecuado control de una situación que en la actualidad es de magnitudes universales.

Así como todos los demás desórdenes alimentarios (bulimia, ortorexia, vigorexia, etc.), la anorexia encuentra explicación etiológica tanto en lo psicosocial y ambiental, que es desde donde por tradición se ha hecho énfasis terapéutico, como en lo biológico, ya que en apariencia están involucrados factores de carácter genético. Así lo plantean Ribases et al. (2005), quienes han hallado alguna evidencia de que un factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), juega un importante papel en la anorexia nerviosa y mencionan incluso que podría estar explicando la vulnerabilidad o susceptibilidad genética a los trastornos del comportamiento alimentario, pues al administrarlo por vía intraventricular las ratas mostraron pérdida del apetito, baja ingesta y pérdida de peso. Hashimoto et al. (2005), encontraron que este factor FNDC tiene un papel crítico en la regulación de la supervivencia neuronal, el desarrollo, la función y la plasticidad cerebrales, además de tener una importante función en la regulación de las conductas alimenticias. De hecho, los hallazgos de su estudio demostraron que las personas con anorexia nerviosa presentan niveles de FNDC en suero mucho menores que las personas normales, lo que sugiere que existe una asociación entre el polimorfismo del gen para FNDC y los trastornos de la conducta alimentaria. Lo anterior confirma el hallazgo de Barbarich-Mars-teller et al. (2005), en relación con la vulnerabilidad genética asociada con el FNDC y así mismo, esto

sugiere un avance representativo para el posible tratamiento de la anorexia.

Satiel (1989) y Bruno (1990) insisten en que el papel de las monoaminas en el comportamiento alimenticio ha sido bien conocido desde tiempo atrás, pero de manera específica en la fisiología animal. Si bien es cierto que resulta osado extrapolarlo directamente al comportamiento humano, debe reconocerse que “receptores beta-adrenérgicos y dopaminérgicos del hipotálamo lateral reducen la toma de alimentos, sobre todo en detrimento de las proteínas. Receptores alfa-noradrenérgicos y serotoninérgicos son antagonistas en el núcleo paraventricular del hipotálamo medio, reduciendo o incrementando, respectivamente la saciedad, sobre todo en lo que se refiere a los hidratos de carbono”. Ya antes Cacabelos et al. (1988), habían mencionado que parecen existir algunas evidencias de que el factor relacionado con la liberación de hormona del crecimiento y la serotonina ejercen efectos antagónicos sobre la histamina neuronal, actuando el primero como estimulador y el segundo como inhibidor. Así que en forma empírica se han utilizado antihistamínicos en el tratamiento de la anorexia nerviosa, lo que genera una leve respuesta de aumento ponderal y así mismo, una hiperrespuesta de hormona de crecimiento y de factor relacionado con su liberación. Estos hechos sugieren que “en la anorexia nerviosa el factor estimulante de crecimiento se emplea fundamentalmente en producir histamina de forma selectiva y no hormona de crecimiento. Un hipertonio de serotonina bloquearía ambas vías, por lo que es muy posible que el exceso de histamina una vez bloqueados sus receptores postsinápticos, sea la responsable de una retroalimentación intrahipotalámica para compensar el déficit de hormona de crecimiento y por lo tanto autolimitando el cuadro clínico” (Cacabelos et al., 1988). En este orden de ideas, estos mismos autores plantean que “... la evolución natural de la anorexia nerviosa sin intervención alguna, no es un cuadro limitado por una hipersensibilización de receptores histaminérgicos que acaban provocando el mismo mecanismo compensando el déficit de hormona de crecimiento. Esta hipótesis parece estar en contradicción con la falta de comunicaciones sobre la

remisión espontánea de la anorexia nerviosa, pero no va en contra de casos de anorexia no tratados que se mantienen durante años en situación límite, autopertuándose en torno a un peso crítico”.

La histamina muestra una distribución muy similar tanto en humanos como en roedores a nivel cerebral, con la máxima concentración cerebral localizada en hipotálamo posterior (2-4 nmol/g), en donde se encuentran las neuronas productoras del sistema histaminérgico (Cacabelos et al., 1989). Como es bien sabido, una de las principales funciones de la histamina es la regulación del ritmo sueño-vigilia y ejerce un papel importante en la modulación de la activación de éste. En la anorexia nerviosa se encuentran con frecuencia alteraciones del sueño y respuestas de hiperactividad como se mencionó antes, lo que constituye una primera evidencia de la relación histamina-anorexia nerviosa. Una segunda evidencia está en la relación histamina-depresión. De hecho, esta sustancia puede agravar síntomas depresivos en los pacientes con trastornos afectivos, lo cual podría estar relacionado con rutas eferentes hipotálamo-hipocámpicas e hipotálamo-accumbens, así como por fibras aferentes que procediendo de la división infralímbica del área prefrontal (área 25 de Brodmann) llegan hasta el hipotálamo posterior para regular a las neuronas histaminérgicas. De esta manera, la histamina hipotalámica en la anorexia nerviosa estaría incrementada en hipotálamo, de igual forma que lo está en los pacientes terminales de enfermedad de Alzheimer lo que explicaría la malnutrición (Cacabelos et al., 1989).

Otras sustancias han sido involucradas en el curso de la anorexia nerviosa. Por ejemplo, en la investigación de Wolfe et al. (2004), se demuestra que las adipokinas tienen importantes efectos sobre el metabolismo, la homeostasis energética y la regulación del peso corporal. No obstante, indican que se requiere de estudios adicionales para clarificar la contribución de la alteración en el consumo de energía en las anormalidades de los niveles de citokinas presentes en los trastornos del comportamiento alimentario. De acuerdo con Curatola et al. (2004), los lípidos están relacionados con la anorexia nerviosa.

Así lo demostraron en su estudio al encontrar que las pacientes con este trastorno del comportamiento alimentario presentaron una significativa modificación de fosfolípidos y un importante incremento en la proporción de ácidos grasos insaturados comparadas con el grupo control. Así mismo, una significativa reducción de la susceptibilidad al estrés oxidativo, particularmente pronunciado en lipoproteínas de baja densidad. Estos resultados confirmarían entonces la hipótesis de que la anorexia nerviosa se acompaña de cambios en el metabolismo de lípidos en el sistema nervioso central.

Otros estudios como el Kaye et al. (2005), realizados con TEP con el objeto de evaluar la actividad de los receptores de dopamina en el cerebro, han demostrado que éstos también están asociados con el peso y las conductas alimentarias, se observa que existe un incremento del receptor que se encuentra en los ganglios basales estriados antero ventrales, área encargada de la modulación del refuerzo y del recuerdo, así como de las experiencias de aprendizaje, independiente de la edad, el índice de masa corporal y el tiempo de recuperación.

Estos mismos autores identificaron que receptores específicos para la dopamina como el D2 y D3, se encuentran también en el caudado dorsal, área que está relacionada con las respuestas de defensión y evitación. Esta actividad dopaminérgica podría ayudar a explicar por qué las mujeres anoréxicas suelen expresar sentimientos de desesperanza concernientes al futuro. Lo anterior es congruente con la clínica de este trastorno que por lo general, presenta comorbilidad con estados depresivos y del estado de ánimo (Faust, 1987; Goldner, Geller, Birmingham, y Remick, 2000; Liu y Gold, 2003; Milos, Spindler y Schnyder, 2004; Miller et al., 2005).

Kaye (2005), indica que las alteraciones en el sistema dopaminérgico podrían estar explicando las conductas obsesivas con ciertos estímulos reforzantes para sí mismas que a la vez las hace incapaces para responder a otros estímulos muy ligados a la comida o al placer. Este autor plantea que si bien estos hallazgos no son aún definitivos no puede ob-

viarse que están posiblemente vinculados y apoyan otros estudios de tipo genético que han mostrado alteraciones en los genes específicos para el receptor D2 en individuos con anorexia nerviosa.

Aunque los estudios con animales han sugerido que las alteraciones en el circuito regulatorio de la alimentación podrían estar contribuyendo en el desarrollo de anormalidades en el apetito y la conducta propios de los trastornos del comportamiento alimentario (Inui, 2000; 2001), es difícil extrapolarlos a los humanos. Sin embargo, sí han permitido constatar que hay alteraciones de la función de la serotonina en diversos cuadros clínicos entre los que se encuentran este tipo de trastornos, además de la depresión, la conducta suicida, la conducta agresiva, la ansiedad, etc., lo que sugiere que todos estos cuadros podrían compartir alguna alteración neurobiológica. De acuerdo con Porras et al. (2005), las evidencias neuroanatómicas indican que las neuronas serotoninérgicas “ubicadas en los núcleos de Rafe, tienen un efecto inhibitorio sobre la actividad de diversas áreas cerebrales implicadas en la mediación de la ansiedad como el locus coeruleus, la amígdala y el hipocampo”.

De acuerdo con Barbarich-Marsteller et al. (2005), existe alguna evidencia comprobada a través de estudios realizados con modelos animales, de que las personas con anorexia nerviosa presentan hipometabolismo de la glucosa. Dicha observación se hizo posible en un estudio realizado por estos autores para probar la técnica de imagen por micro TEP en ratas y ha permitido establecer un primer acercamiento al estudio de los cambios neurobiológicos que pueden tener lugar como consecuencia de una restricción alimentaria crónica. Al respecto Miller et al. (2004) ya habían observado que la terapia de reemplazo androgénico podría ser una opción terapéutica para las mujeres con anorexia nerviosa, debido a que el déficit androgénico en ellas genera hipometabolismo cerebral. Al respecto, Delvenne et al. (1996) y Takano et al. (2001) también habían realizado algunos estudios que permiten confirmar dicha hipótesis.

Un trabajo reciente realizado por Seoane et al. (2004) resalta el papel de la ghrelina en los trastornos del comportamiento alimentario, en particular en la anorexia y la bulimia nerviosas. Tschop et al. (2000) habían reconocido antes que este neuropéptido está muy ligado a la experiencia de hambre en humanos y roedores, estimulando la ingesta y la adiposidad tanto a nivel central como periférico. De hecho, se ha considerado que “el efecto orexigénico de la ghrelina debe estar parcialmente mediado por la actividad aferente del nervio vago” (Asakawa et al., 2001), lo que es congruente con el postulado hecho por Jeanningros (1989) varios años atrás, para quien el control nervioso periférico de la ingesta alimentaria está modulado por el nervio vago de esófago a intestino, así como por las precoces informaciones visuales y orofaríngeas sensibles a las propiedades organolépticas de los alimentos.

La ghrelina estimula la secreción de hormona de crecimiento y entre otras acciones neuroendocrinas estimula la ingesta de alimentos. Los niveles de ghrelina están elevados en pacientes con anorexia nerviosa pero se normalizan tras la recuperación ponderal.

De acuerdo con Nagaya et al. (2001) y Shimizu et al. (2003), los niveles de ghrelina en plasma durante el ayuno suelen estar de manera significativa más altos en personas con anorexia nerviosa y correlacionan en forma negativa con el porcentaje de grasa corporal de individuos sanos y enfermos. Mencionan que “la respuesta aguda de los niveles plasmáticos de ghrelina a la ingesta, lo cual en individuos sanos es independiente del valor calórico de la comida, no se produce en mujeres con anorexia nerviosa”. Y explican que “esta anomalía puede formar parte de una adaptación crónica a la restricción de alimentos continuada, para restaurar la conducta alimentaria normal”. Así, la caquexia se explica como un estado catabólico debido a la pérdida de peso y de masa muscular, característico de la persona con anorexia nerviosa, pero que a menudo ocurre en personas con cáncer o con enfermedad cardíaca crónica. Lo cierto es que “los niveles de ghrelina plasmática en pacientes con caquexia son muy elevados” (Nagaya

et al., 2001; y Shimizu et al., 2003). Lo que podría deducirse de lo anterior, es que si bien la ghrelina actúa induciendo un balance energético positivo, su incremento en el plasma de las personas caquéticas podría estar representando un mecanismo compensatorio del desequilibrio catabólico-anabólico típico de esta alteración (Seoane et al., 2004).

Así mismo, la leptina se ha vinculado a la anorexia nerviosa. El particular interés por la interacción de la leptina con otros mecanismos periféricos y nerviosos para regular el peso corporal, la reproducción y la respuesta inmunológica, data de algunos años tal y como lo plantearon en su momento Frühbeck y Prentice (1998), quizá por su extensa implicación en una gran diversidad de entidades clínicas como la obesidad, la diabetes, el cáncer y la anorexia nerviosa entre otras. Según Støving et al. (1998), la leptina podría estar involucrada en la regulación de la conducta alimentaria y la función gonadal en la anorexia nerviosa. En lo que respecta a esta última, los niveles de leptina en suero son el simple reflejo del índice de masa corporal y del porcentaje de grasa corporal, lo que sugiere entonces que la regulación fisiológica de la leptina se mantiene en relación con el estado nutricional de la persona cuando está muy baja de peso y de grasa corporal (Frühbeck y Prentice, 1998; Støving et al., 1998; y Frey et al., 2003). No obstante, resaltan que no puede concluirse aún si éstos representan un indicador de estado o de rasgo (Frey et al., 2003).

En lo que respecta a la evidencia de las relaciones entre anorexia y estructuras y función neurológicas, Kerem y Katzman (2003) plantean que las anomalías en la estructura y función cerebral son quizás unas de las más frecuentes complicaciones médicas asociadas con la anorexia nerviosa. De hecho, la investigación en neuropsicología ha demostrado que la disfunción cognoscitiva es una característica común de este trastorno alimentario. Diversos estudios realizados con tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear (Enzmann y Lane, 1977; Artmann et al., 1985; Datlof et al., 1986; Dolan, Mitchell y Wakeling, 1988; Krieg et al., 1988; Golden et al., 1996; Katzman et al., 1996, Kingston

et al., 1996 y Katzman et al., 1997), han evidenciado el crecimiento de los ventrículos y de los surcos en estados agudos de la anorexia nerviosa con infrapeso severo.

Existe así mismo, debate frente a la posibilidad de restablecimiento de las estructuras cerebrales afectadas en estados agudos de anorexia nerviosa, tras la recuperación de la persona (Golden et al., 1996; Kingston et al., 1996; y Swayze et al., 1996), para lo que no hay aún resultados concluyentes. Algunos estudios como el de Katzman et al. (1996), han intentado determinar si la anorexia nerviosa podría afectar los volúmenes de la sustancia gris y de la blanca. Estos autores encontraron que efectivamente existe un compromiso de estas sustancias cerebrales y que específicamente, la disminución en el volumen de la gris podría estar muy relacionada con el bajo peso (índices de masa corporal iguales o inferiores a 15) y con el incremento de cortisol. Así mismo, la anorexia se ha asociado con disfunciones de tipo endocrino tales como la hipercortisolemia, la cual de acuerdo con Lassle et al. (1992), podría contribuir a la disfunción cognoscitiva en esta población. No obstante, los resultados no son aún concluyentes pese a la evidencia de algunos estudios (Gold et al., 1986; Krieg et al., 1988; Katzman et al., 1996 y Sapolsky, 2000) que demuestran que los cambios estructurales en el cerebro de los pacientes con anorexia podrían ser causados por los altos niveles de cortisol que suelen presentar. Igualmente, el estudio de Lambe et al. (1997) permitió observar que la disminución de sustancia gris en las mujeres anoréxicas participantes en su investigación se mantuvo, aún después de su recuperación que supuso el alcance de un peso normal para su talla y estructura ósea. En relación con el volumen de sustancia blanca, no hubo modificaciones ni durante la enfermedad ni en su recuperación. Si bien no existen resultados concluyentes hasta el momento, es necesario plantearse la inquietud de si estos cambios positivos o negativos, que deben entenderse como la recuperación o el mantenimiento de la alteración respectivamente, podrían tener lugar en el tiempo luego de la remisión del cuadro clínico de anorexia nerviosa, lo que su-

giere la inminente necesidad de realizar estudios longitudinales al respecto.

Jones et al. (1991), describieron deficiencias cognoscitivas en mujeres anor6xicas con infrapeso a nivel de su capacidad verbal, de focalizaci3n y ejecuci3n y en dominios visoespaciales. Se han informado dificultades en el dominio de la percepci3n visoespacial y somatoespacial, habilidades para la soluci3n de problemas e integraci3n somatosensorial (Maxwell, Tucker y Townes, 1984; Lauer et al., 1999; y Neumarker et al., 2000). As3 mismo, estos autores han planteado que la recuperaci3n ponderal favorece la restauraci3n de dichas deficiencias, mientras que otros autores como Green et al. (1996), Kingston et al. (1996) y Grunwald et al. (2001), sugieren que no existe tal recuperaci3n.

Se han propuesto algunos mecanismos que en apariencia podr3an explicar las deficiencias cognoscitivas; entre ellos, disfunci3n hemisf6rica derecha prem3rbida (Fox, 1981; Maxwell, y Braun y Chouinard, 1992), trastornos o condiciones psiqui6tricas com3rbidas como es el caso de la depresi3n, la ansiedad y el trastorno obsesivo compulsivo y anomalidades cerebrales. Con respecto a este 3ltimo aspecto, es de resaltar que la anorexia nerviosa suele ser un trastorno del comportamiento alimentario cuya presentaci3n se da en personas adolescentes, etapa de total expresi3n en lo que se refiere al desarrollo del sistema nervioso central.

Es necesario considerar entonces el impacto que los trastornos alimentarios y en particular la anorexia nerviosa tienen en la calidad de vida de las personas que los presentan. Si bien se trata de un trastorno alimentario que data de siglos, no puede ignorarse la exacerbaci3n que en su presentaci3n tiene desde hace cerca de dos d6cadas. El perfeccionamiento de las conductas autol3ticas subyacentes a la conducta alimentaria desadaptativa, es una se1al de alarma que supone nuevos retos para los profesionales de la salud. De hecho, tal y como se plante3, en la actualidad no es posible explicar si su etiolog3a es de car6cter biol3gico y/o social, o particularmente biol3gico. Lo cierto es que la multifactorialidad de

su origen obliga a que se considere la necesidad de fortalecer la investigaci3n y la intervenci3n en este tema. De hecho, no puede ignorarse que la presencia de condiciones biol3gicas y/o gen6ticas es un indicador alarmante que justifica a3n con mayor 6nfasis la necesidad de dar respuestas terap6uticas eficaces en aras de encontrar mayores y mejores opciones en el abordaje integral de la anorexia nerviosa.

Tampoco se puede ignorar el papel que las condiciones psicosociales experimentadas y vividas por una persona pueden ser detonantes de la expresi3n gen6tica; y el hecho de que exista ya la identificaci3n de algunos genes implicados en el desarrollo de la anorexia nerviosa, invita a la comunidad cient3fica a considerar un replanteamiento tanto de la evaluaci3n como de la explicaci3n que se ha hecho de este trastorno. Implicar3a ello reconsiderar la presentaci3n volitiva del trastorno, condici3n que por s3 misma ha dado lugar a la estigmatizaci3n de estos pacientes. As3 mismo, el reconocimiento de una base biol3gica del trastorno supondr3a tambi3n el replanteamiento de las medidas terap6uticas que hasta el momento se han considerado y explicar3a el comportamiento cr3nico de este cuadro.

Adem6s de lo que supone reconocer una etiolog3a m6s biol3gica y menos psicosocial de la anorexia nerviosa o en su defecto una participaci3n equitativa de los aspectos biol3gico, psicol3gico, social y cultural en su g6nesis, tambi3n es fundamental detenerse en el reconocimiento de las consecuencias que este trastorno del comportamiento alimentario, independiente de qu3 lo haya generado, ocasiona tanto a nivel biol3gico como psicosocial en los pacientes que lo desarrollan. Se trata de una serie de efectos que a corto, mediano y largo plazo, terminan por comprometer el bienestar y el desarrollo de estas personas. As3 que ser3a afortunado para la sociedad plantear una posici3n menos reduccionista de este tipo de trastornos, lo que implicar3a abandonar afirmaciones tales como que el anor6xico desea serlo y por lo tanto... busca serlo. Todo, por tener un mejor cuerpo o un cuerpo ideal. Es de relevancia para todo profesional de la salud conocer que el desarrollo de estas personas afectadas por

la anorexia nerviosa estará obstaculizado por condiciones clínicamente significativas de morbilidad y mortalidad.

El tratamiento de esta entidad es multidisciplinario, hay que ganar la confianza del paciente, la psicoterapia de soporte es decisiva, se han informado casos de suicidio con frecuencia. La dieta balanceada por parte de una nutricionista se hace necesaria; con frecuencia hay que hospitalizarlos con el fin de alimentarlos por sonda. Aunque algunos no están de acuerdo con el empleo de antidepresivos como la imipramina, la fluoxetina u otros, sí son recomendables.

Una visión más amplia de esta problemática que empieza a adquirir dimensiones suficientes para catalogarse como un problema de salud pública, es quizás la forma más acertada de dar respuesta a la complejidad del fenómeno. Así, es necesario promover la investigación en esta área. No existe una forma diferente de lograr conocimiento si no es a través de procesos investigativos que además favorezcan la comprensión.

## Lecturas recomendadas

- Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Rice T, Province MA, Leon AS, et al. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4198-202.
- Artmann H, Grau H, Adelman M, Schleiffer R. Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa. *Neuroradiology.* 1985;27(4):304-12.
- Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(2):337-45.
- Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M, Welch R, Ganjei JK, Haque K, Bacanu S. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2003 Apr;8(4):397-406.
- Braun CM, Chouinard MJ. Is anorexia nervosa a neuropsychological disease? *Neuropsychol Rev.* 1992 Jun;3(2):171-212.
- Broglio F, Gianotti L, Destefanis S, Fassino S, Abbate Daga G, Mondelli V, et al. The endocrine response to acute ghrelin administration is blunted in patients with anorexia nervosa, a ghrelin hypersecretory state. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 May;60(5):592-9.
- Bruno JF, Olchovsky D, White JD, Leidy JW, Song J, Berelowitz M. Influence of food deprivation in the rat on hypothalamic expression of growth hormone-releasing factor and somatostatin. *Endocrinology.* 1990 Nov;127(5):2111-6.
- Cacabelos R, Niigawa H, Yamatodani A, Gomez-Pan A, Nishimura T, Wada H. Antagonistic effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin on brain histamine. *Endocrinology.* 1988 Apr;122(4):1269-76.
- Cacabelos R, Yamatodani A, Niigawa H, Hariguchi S, Tada K, Nishimura T, Wada H, Brandeis L, Pearson J. Brain histamine in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1989 May;11(5):353-60.
- Curatola G, Camilloni MA, Vignini A, Nanetti L, Boscaro M, Mazzanti L. Chemical-physical properties of lipoproteins in anorexia nervosa. *Eur J Clin Invest.* 2004 Nov;34(11):747-51.
- Datlof S, Coleman PD, Forbes GB, Kreipe RE. Ventricular dilation on CAT scans of patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1986 Jan;143(1):96-8.
- Delvenne V, Goldman S, De Maertelaer V, Simon Y, Luxen A, Lotstra F. Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: normalization after weight gain. *Biol Psychiatry.* 1996 Oct 15;40(8):761-8.
- Dolan RJ, Mitchell J, Wakeling A. Structural brain changes in patients with anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1988 May;18(2):349-53.
- Eastwood H, Brown KM, Markovic D, Pieri LF. Variation in the ESR1 and ESR2 genes and genetic susceptibility to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2002;7(1):86-9.
- Enzmann DR, Lane B. Cranial computed tomography findings in anorexia nervosa. *Comput Assist Tomogr.* 1977 Oct;1(4):410-4.
- Faust, J. Correlates of the drive for thinness in young female adolescents. *J Clin Child Psicol.* 16 (4), 313-319.
- Fox CF. Neuropsychological correlations of anorexia nervosa. *Int J Psychiatry Med.* 1981;11(3):285-90.
- Frey J, Neuhauser-Berthold M, Elis SA, Duncker S, Rose F. Lower serum leptin levels in female students of the nutritional sciences with eating disorders. *Eur J Nutr.* 2003 Jun;42(3):142-8.

- Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*. 1998 Sep;18(5):399-419.
- Golden NH, Ashtari M, Kohn MR, Patel M, Jacobson MS, Fletcher A, Shenker IR. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr*. 1996 Feb;128(2):296-301.
- Goldner EM, Geller J, Birmingham CL, Remick RA. Comparison of shoplifting behaviours in patients with eating disorders, psychiatric control subjects, and undergraduate control subjects. *Can J Psychiatry*. 2000 Jun;45(5):471-5.
- Gorwood P, Ades J, Bellodi L, Cellini E, Collier DA, Di Bella D. Framework V 'Factors in Healthy Eating' consortium. The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):90-4.
- Green MW, Elliman NA, Wakeling A, Rogers PJ. Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 1996 Sep-Oct;30(5):401-10.
- Grunwald M, Ettrich C, Krause W, Assmann B, Dahne A, Weiss T, et al. Haptic perception in anorexia nervosa before and after weight gain. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001 Aug;23(4):520-9.
- Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, Shimizu E, Iyo M. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 May;29(4):499-504.
- Inui A. Eating behavior in anorexia nervosa--an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol Psychiatry*. 2001 Nov;6(6):620-4.
- Inui A. Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacol Rev*. 2000 Mar;52(1):35-61.
- Israel, M. Psychopharmacology for the clinician. *Psychopharmacologie pratique. Rev. Psychiatr Neurosci*. 2005;30(6)
- Jeanningros R. Control nervioso periférico de la ingesta alimentaria. *Confront. Psiquiatr*. 1989;25.
- Jones BP, Duncan CC, Brouwers P, Mirsky AF. Cognition in eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991 Sep;13(5):711-28.
- Katzman DK, Zipursky RB, Lambe EK, Mikulis DJ. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Aug;151(8):793-7.
- Kaye W. Eating Disorders. Brain-derived neurotrophic factor reduced in eating disorders. *Gene Ther. Wkly*. 2005 Jul.
- Kerem NC, Katzman DK. Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. *Adolesc Med*. 2003 Feb;14(1):109-18.b
- Kingston K, Szmulker G, Andrewes D, Tress B, Desmond P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med*. 1996 Jan;26(1):15-28.
- Kipman A, Bruins-Slot L, Boni C, Hanoun N, Ades J, Blot P, et al. Mouroen-Simeoni M, Gorwood P. 5-HT(2A) gene promoter polymorphism as a modifying rather than a vulnerability factor in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry*. 2002 Jul;17(4):227-9.
- Krieg JC, Pirke KM, Lauer C, Backmund H. Endocrine, metabolic, and cranial computed tomographic findings in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 15;23(4):377-87.
- Laessle RG, Fischer M, Fichter MM, Pirke KM, Krieg JC. Cortisol levels and vigilance in eating disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. 1992 Oct;17(5):475-84.
- Lambe EK, Katzman DK, Mikulis DJ, Kennedy SH, Zipursky RB. Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jun;54(6):537-42.
- Lauer CJ, Gorzewski B, Gerlinghoff M, Backmund H, Zihl J. Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res*. 1999 Mar-Apr;33(2):129-38.
- Liu Y, Gold M: Human functional magnetic resonance imaging of Eating and satiety in Eating disorders and obesity. *Psychiatr Ann* 2003 Feb; 33: 127-32.
- Maxwell JK, Tucker DM, Townes BD. Asymmetric cognitive function in anorexia nervosa. *Int J Neurosci*. 1984 Aug;24(1):37-44.
- Miller KK, Grieco KA, Klibanski A. Testosterone administration in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1428-33.
- Milos G, Spindler A, Schnyder U. Psychiatric comorbidity and Eating Disorder Inventory (EDI) profiles in eating disorder patients. *Can J Psychiatry*. 2004 Mar;49(3):179-84.
- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships

- between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2034-8.
- Neumarker KJ, Bzufka WM, Dudeck U, Hein J, Neumarker U. Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9 Suppl 2:III11-21.
  - Porras S, Ortiz F, Gavilán C, Ortuño E, Vidal C. Estudio preliminar sobre la respuesta de la hormona de crecimiento a la estimulación con GRF (1-29) NH2 en la anorexia nerviosa. En: *Papeles del Padre Jofré*. (citado 2006 ene) Disponible en <http://www.medired.com/spcv/papeles>.
  - Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet*. 2005 Apr;13(4):428-34.
  - Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):925-35.
  - Satiel H. Monoaminas cerebrales y comportamiento alimenticio. *Confront. Psiquiatr*. 1989;25.
  - Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*. 2003 Feb;9(2):774-8.
  - Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J Psychiatry Neurosci*. 2004 Jan;29(1):20-9.
  - Stoving RK, Andersen M, Flyvbjerg A, Frystyk J, Hangaard J, Vinten J, et al. Indirect evidence for decreased hypothalamic somatostatinergic tone in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Mar;56(3):391-6.
  - Swayze VW 2nd, Andersen A, Arndt S, Rajarethinam R, Fleming F, Sato Y, et al. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med*. 1996 Mar;26(2):381-90
  - Takano A, Shiga T, Kitagawa N, Koyama T, Katoh C, Tsukamoto E, et al. Abnormal neuronal network in anorexia nervosa studied with I-123-IMP SPECT. *Psychiatry Res*. 2001 Jul 1;107(1):45-50.
  - Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000 Oct 19;407(6806):908-13.
  - Vink T, Hinney A, van Elburg AA, van Goozen SH, Sandkuijl LA, Sinke RJ, et al. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2001 May;6(3):325-8.
  - Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):332-8.

