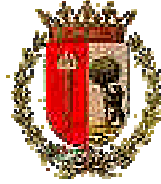


Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina



Tesis Doctoral

Análisis de la implicación de diferentes factores reguladores del apetito y del estado nutricional en pacientes con Anorexia Nerviosa y en pacientes con bajo peso constitucional

Thais Lourenço Nogueira

Madrid, 2007.

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina



Tesis Doctoral

**Análisis de la implicación de diferentes factores
reguladores del apetito y del estado nutricional en
pacientes con Anorexia Nerviosa y en pacientes con
bajo peso constitucional**

Thais Lourenço Nogueira

Trabajo presentado para optar al Título de Doctor por la

Universidad Autónoma de Madrid

Directora de tesis: Dr^a Carmen Gómez Candela

Codirectora de tesis: Dr^a Rosa Codoceo Alquinta

Madrid, 2007.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, compañeros de trabajo y profesionales de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital La Paz, que deseo se beneficien de toda la información disponible en este documento, para la optimización de la terapéutica adoptada en los pacientes diagnosticados de Anorexia Nerviosa y en los individuos sanos tratados por bajo peso constitucional.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dr^a Carmen Gómez Candela por el tiempo dedicado a la dirección de este trabajo y por la oportunidad de su realización en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital “La Paz”.

Al personal de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética y a mis compañeras de trabajo, que de alguna forma me ayudaron y/o apoyaron en la realización de este trabajo.

A la Dr^a Rosa Codoceo Alquinta por su colaboración y asistencia en la ejecución de los análisis bioquímicos de la muestra estudiada

A la enfermera Isabel Maria Molina García por su amistad, apoyo y toda la dedicación en la realización de las extracciones de las muestras de sangre de los individuos participantes, sin la cual no sería posible la realización de este trabajo.

A los individuos que participaron en este estudio, quienes en su mayoría mostraron una actitud de absoluta colaboración, fundamental en la obtención de resultados que serán de gran ayuda en la terapéutica de los pacientes con Anorexia Nerviosa o en tratamiento por bajo peso consitucional.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN

INTRODUCCION	Pág.
1. La conducta alimentaria.....	1
2. Regulación fisiológica de la conducta alimentaria.....	3
3. Métodos de valoración de la conducta alimentaria.....	5
4. Influencia dietética en la conducta alimentaria.....	7
4.1 Nutrientes de la dieta.....	8
4.1.1 El papel de los micronutrientes.....	8
4.1.2 El papel de los macronutrientes	11
4.2 Características físicas de la dieta.....	16
4.3 Características químicas de la dieta.....	19
5. Influencia hormonal en la conducta alimentaria.....	19
6. Influencia biológica en la conducta alimentaria.....	20
6.1 El hipotálamo: centro de la regulación alimentaria.....	21
6.2 Mecanismos de regulación del apetito en el hipotálamo.....	24
6.2.1 Clasificación de las sustancias con actividades sobre la ingesta alimentaria.....	28
6.2.1.1 Neurotransmisores.....	29
A. Catecolaminas.....	31
B. Serotonina.....	35
6.2.1.2 Neuropeptidos.....	39
A. NPY	40
B. CRF.....	43
6.2.1.3 Hormonas.....	45
A. Grelina.....	45
B. CCK.....	48
C. Cortisol	51
D. Leptina.....	53

E. Insulina.....	56
6.2.1.4 Citoquinas.....	56
A. TNF- α	58
B. IL-6.....	59
C. IL-1.....	61
7. Alteración de la conducta alimentaria.....	63
7.1 Caracterización de los Trastornos de la Conducta Alimentaria.....	64
A. Anorexia Nerviosa.....	65
B. Bulimia Nerviosa.....	66
C. Trastorno por atracón.....	67
D. Trastorno alimentario no especificado	69
7.2 Evidencias sobre las bases biológicas en la alteración del apetito y homeostasis ponderal en la Anorexia Nerviosa.....	69
8. El papel del profesional de la nutrición en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria.....	75

II HIPOTESIS	Pág.
Hipótesis.....	78

III OBJETIVOS	Pág.
1. Objetivo principal.....	79
2. Objetivos secundarios.....	79

IV PACIENTES Y MÉTODOS	Pág.
1. Diseño del estudio.....	81
2. Población del estudio.....	81
3. Metodología.....	82

3.1 Parámetro Analíticos.....	84
3.1.1 Valoración de análisis bioquímicos, hematológicos y vitaminas.....	84
3.1.2 Valoración de los neuropéptidos, neurotransmisores y hormonas.....	85
3.2 Valoración Antropométrica.....	89
3.3 Valoración de la actividad física.....	93
3.4 Valoración de la composición corporal: Bioimpedancia Eléctrica	93
3.5 Valoración cualitativa de la dieta.....	97
3.6 Valoración cuantitativa de la dieta.....	102
3.7 Valoración de percepción y motivación a comer.....	104
4. Análisis estadístico	105

V RESULTADOS	Pág.
Resultados.....	106
1. El estado nutricional.....	108
2. Parámetros bioquímicos y hematológicos.....	112
3. Los hábitos dietéticos.....	113
4. La percepción y motivación para comer.....	123
5. Los niveles basales y tras estímulo de neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas...	127

VI DISCUSIÓN	Pág.
El estado nutricional.....	145
Parámetros bioquímicos y hematológicos.....	150
Los hábitos dietéticos.....	154
La percepción y motivación para comer.....	163
Los niveles basales y tras ingesta del desayuno patrón de los neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas.....	166

VII CONCLUSIONES	Pág.
Conclusión.....	186

VIII BIBLIOGRAFÍA	Pág.
Bibliografía.....	189

ÍNDICE DE FIGURAS	Pág.
Índice de figuras.....	205

ÍNDICE DE TABLAS	Pág.
Índice de tablas.....	207

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de referencia de peso para población española.

Anexo 2: Composición nutricional de la fórmula utilizada para el desayuno patrón.

Anexo 3: Tabla de referencia de peso basada en la complejión corporal.

Anexo 4: Especificaciones del lipocalibrador utilizado para la medición de la masa grasa.

Anexo 5: Tabla de referencia para la circunferencia braquial, circunferencia muscular del brazo y pliegue cutáneo tricipital.

Anexo 6: Tabla de referencia del porcentaje de masa grasa basado en la sumatoria de cuatro pliegues cutáneos (bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco).

Anexo 7: Registro de actividad física semanal.

Anexo 8: Especificaciones del analizador de bioimpedancia BODYSTAT 1500 utilizado para la valoración de la composición corporal.

Protocolo a seguir en las 24 horas que anteceden la realización de la bioimpedancia

Anexo 9: Registro Alimentario de 3 días y Frecuencia de Consumo.

Anexo 10: Conceptos de raciones

Anexo 11: Test VAS (Escala Analógica Visual) para evaluar la percepción y motivación a comer.

ABREVIATURAS

α -MSH: Hormona Estimulante de Melanocito

5-HIAA: 5-Hidroxiindolacético

5-HT: Serotonina o 5-hidroxitriptamina

AA: Aminoácidos

ACT: Agua Corporal Total

ACTH: Hormona Adrenocorticotropa o Corticotropina

AEC: Agua Extra Celular

AGE: Ácidos Grasos Esenciales

AgRP (*Agouti-Related Protein*): Proteína Agouti

AgRP: Proteína Agouti

AIC: Agua Intra Celular

AN: Anorexia Neviosa

APA: America Psychiatry Association

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero

BIA: Bioimpedancia Eléctrica

BN: Bulimia Nerviosa

CART (*Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript*):.Trascrito Regulado por Cocaína y Anfetaminas

CB: Circunferencia braquial

CCK: Colecistoquinina

CMB: Circunferencia Muscular del Brazo

COMT: Catecol-O-Metiltransferasa

CRF (*Corticotropin Releasing Factor*): Factor Liberador de Corticotropina

CHO: Carbohidratos

DBH: Dopamina- β -hidroxilasa

DHA: Ácido docohexanoico

DXM: Dexametasona

EPA: Ácido Ecosapentanoico

GH: Hormona del Crecimiento

GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*

HL: Hipotálamo Lateral
HPA: Eje Hipotálamo Pituitario Adrenal
HVM: Hipotálamo Ventromedial
IL: Interleuquina
IMC: Índice de Masa Corporal
INCA: (Individual National Food Consumption Survey): Estudio del Consumo Alimentario
Nacional Individual
L-DOPA: Dihidroxi-L-fenilalanina (también llamada Levodopa)
MAO: Monoaminooxidasa
MCT: Masa Celular Total
MG: Masa Grasa
MHPG: Metoxihidroxifenilglicol
MI: Masa intracelular
MLG: Masa Libre de Grasa
MSH: Hormona Estimulante de Melanocito
MTHF: Enzima S-adenosilmetionina
NArc: Núcleo Arcuato
NDM: Núcleo Dorsomedial
NPV: Núcleo Paraventricular
NPY: Neuropeptido Y
NTS: Núcleo Tracto Solitario
NVM: Núcleo Ventromedial
PCB: Pliegue Cutáneo Bicipital
PCSE: Pliegue Cutáneo Subescapular
PCSI: Pliegue Cutáneo Suprailíaco
PCT: Pliegue Cutáneo Tricipital
PI: Peso Ideal
PMNT: Fenil-metanol-amina-N-metiltransferasa
POMC: proopiomelanocortina
PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados
PYY: Polipeptido YY
R: Resistencia
RBP: Proteína Transportadora de Retinol

RER: Retículo Endoplasmático Rugoso

SN: Sustancia Negra

SNC: Sistema Nervioso Central

SNS: Sistema Nervioso Autónomo Simpático

sTNFr: Fracción soluble de los receptores de membrana del TNF

TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria

TH: Tirosina Hidroxilasa

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral α

TNFr: Receptor de membrana del TNF- α

VAS (*Visual Analogue Scale*): Escala Analógica Visual

W-3: Omega.3

Xc: Reactancia

RESUMEN

La Anorexia Nerviosa (AN) es un desorden alimentario grave caracterizado por restricciones severas de la ingesta de alimentos. Las bases biológicas de su etiopatogenia son todavía inciertas, pero se ha demostrado la existencia de algunas alteraciones en los niveles hormonales y de neuropéptidos que regulan el apetito y la saciedad en individuos que padecen esta enfermedad. El estado de malnutrición es también un factor crucial en el compromiso de los mecanismos neurobiológicos que conforman la conducta alimentaria.

En los individuos sanos con bajo peso constitucional se observa una afectación en algunos parámetros antropométricos, hormonas y neuropéptidos, aunque no haya un deterioro de la conducta alimentaria, y la alteración de dichos factores no esta dirigida a compensar la situación que se deriva de la escasa ingesta de alimentos como se observa en la AN.

Algunas hormonas y neuropéptidos podrían servir como biomarcadores evaluables para distinguir los individuos de bajo peso constitucional de los que presentan AN, fundamentalmente la grelina y la leptina. Además, conocer los niveles del TNF- α podría tener especial interés en los individuos con bajo peso constitucional, así como hacer el seguimiento de los niveles de serotonina tras la recuperación de peso de los pacientes con AN, puesto que el mantenimiento de sus altos niveles puede predisponer a una recaída.

Palabras claves: Anorexia nerviosa, bajo peso constitucional, neuropeptidos, hormonas, neurobiología, comportamiento alimentario.

I INTRODUCCIÓN

1. La conducta alimentaria

La alimentación ha ido variando a través de los tiempos y, hasta la fecha, no existe ninguna sociedad que organice sus comidas teniendo en cuenta sólo el contenido de nutrientes o la disponibilidad de los mismos en los alimentos. A pesar de ello, la importancia de hacer una dieta variada y equilibrada se viene considerando por décadas.

“El comer” es un acto cotidiano que forma parte de las necesidades básicas del organismo. Lo hacemos a diario e incluso, varias veces al día, por lo que es normal pensar que un hecho que se repite tantas veces de manera cotidiana ejerza una poderosa influencia sobre la estructura y el funcionamiento del organismo. De ahí el conocido dicho que propone que a largo plazo “somos lo que comemos”.

En general, la conducta alimentaria es también el resultado de una serie de factores que, desde el punto de vista social y psicológico, va cambiando con el correr del tiempo la mentalidad y la modalidad con que esta conducta se lleva a cabo (1). Pero su determinación depende de la integración de dos factores fundamentales: el hambre y el apetito.

El *hambre* es el instinto producido por un estado de alerta con relación a la necesidad global biológica de nutrientes energéticos, estando regulados por mecanismos homeostáticos situados en el hipotálamo. Una alteración en esos mecanismos podría causar, de forma preferencial, desnutrición.

Por otro lado, el *apetito* es la intelectualización del instinto del hambre, que está influenciado por el medio social (hábitos, modas, tabúes, religión, prejuicios). Su alteración desencadenaría un posible cuadro de obesidad. El sabor y la presentación de los alimentos serían determinantes mayores en la provocación del estímulo del apetito.

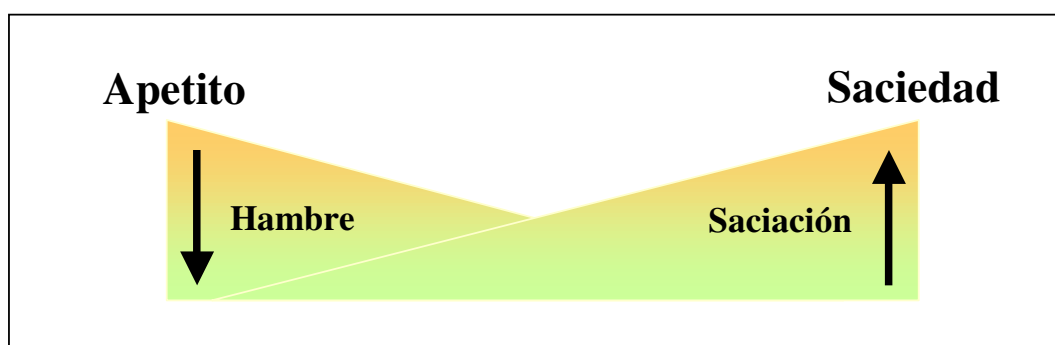
Las principales diferencias entre el hambre y el apetito están descritas en la Tabla 1 (1, 4):

Tabla 1: Descripción de las diferencias entre hambre y apetito

Hambre	Apetito
Reflejo incondicional	Reflejo condicionado
Es subconsciente	Es consciente
No es selectivo	Es selectivo
No es modificado por estímulos ambientales	Es modificado por estímulos ambientales
Tiene manifestación somática	No tiene manifestación somática

Cada alimento consumido tiene diferentes grados de capacidad de suprimir el hambre e inhibir el momento de inicio de una nueva ingesta. En función a esto, se consideran otros dos conceptos: la saciedad y la saciación (1).

La saciedad es la inhibición del hambre que ocurre después de la ingesta y que determina el tiempo entre las comidas. Controla los períodos interingestas: comer - volver a comer; y a medida que se va desarrollando, el hambre va disminuyendo. La capacidad que un alimento tiene de producir saciedad es conocida como eficacia saciadora, la cual está marcadamente influenciada por la energía calórica total y la composición específica de los alimentos consumidos. A su vez, la saciación¹, también conocida por plenitud, es el control del tamaño o cantidad de cada comida, así como la duración de su tiempo. Controla las ingestas: comer – parar de comer (1, 4).

**Figura 1:** Relación entre el apetito y saciedad.

El apetito determina el inicio de la comida, produciendo una disminución paulatina del hambre. Al mismo tiempo, se va incrementando la saciación hasta alcanzar el punto de saciedad, determinando la inhibición del hambre y el tiempo hasta la siguiente comida.

¹ A pesar de que el término *saciación* no figura en el Diccionario de la Real Academia, ha sido designado por algunos autores con el intento de representar el periodo que transcurre del inicio de la ingesta hasta alcanzar la saciedad.

2. Regulación fisiológica de la conducta alimentaria

La regulación de la conducta alimentaria está marcada por cuatro fases o señales, cada una de las cuales ejerce diferentes funciones sobre la regulación del apetito y la conducta alimentaria (1).

1. Fase preingesta: señales psicológicas dadas por la visión y el olfato antes que el alimento llegue a boca. La función de esta fase es anticiparse a la ingesta.
2. Fase prandial: es la fase que produce el mayor control del apetito.

Las señales generadas por la comida en cada sector del aparato digestivo son estimulantes o inhibitorias de la ingesta en distintos grados. De acuerdo con la siguiente tabla, cuando el alimento llega a la boca es cuando más deseos de comer se siente. En cambio, al llegar en el intestino delgado, es cuando más se inhibe este deseo.

Tabla 2: Señales generadas por la comida en los diferentes tramos del tractos digestivo

Aparato digestivo	Estimulan ingesta	Inhiben Ingesta
Boca	+++	+
Estómago	+	+++
Intestino delgado	+	++++

3. Fase postingestiva: el control postingesta del apetito está dado por señales de saciedad, enviadas por vía aferente al cerebro a través de los quimiorreceptores del tracto gastrointestinal. Está estrechamente relacionado con la fase anterior.
4. Fase postabsortiva: está marcada por los nutrientes digeridos y absorbidos, una vez que pasan al torrente sanguíneo.

En base a estas cuatro fases se puede hablar de dos tipos de saciedad (1):

Saciedad preabsortiva → Saciedad psicosensoial → Saciación Saciedad postabsortiva → Saciedad metabólica → Saciedad

Una vez llegados los nutrientes a la circulación sanguínea (fase inicial postprandial), se genera una situación de hiperglucemia y hiperinsulinemia que favorece la utilización de los carbohidratos, mientras la activación de la lipogénesis y la inhibición de la lipólisis contribuyen a la disminución en los niveles plasmáticos de los ácidos grasos, ya que la insulina favorece el almacenamiento de los lípidos en forma de triglicéridos en el tejido adiposo.

Pasado algún tiempo de la fase postprandial, los niveles plasmáticos de glucosa e insulina se reducen, la lipólisis se restablece y la concentración de ácidos grasos vuelve a aumentar por medio del incremento de su oxidación. Esta situación finaliza cuando la glucosa disponible está reducida y una nueva comida se inicia (6).

3. Métodos de valoración de la conducta alimentaria

Una comida puede ser definida como la ingesta de alimentos motivados por el hambre, que ocurre cuando los niveles de insulina y glucosa están reducidos y, a la vez, se observa un aumento de ácidos grasos y leptina circulantes (7).

Saber reconocer las sensaciones fisiológicas de hambre es fundamental para diferenciar la necesidad real de una comida o de un tentempié (6). Pero el hecho de que la conducta alimentaria está compuesta de la integración de diferentes factores multidireccionales no lo hace tan sencillo. Tanto es así que para evaluar el comportamiento hacia la comida es necesario utilizar varios métodos de medidas indirectas, generalmente basados en la ingesta alimentaria, cuestionarios de apetito y saciedad, así como biomarcadores fisiológicos.

Asimismo, medir y valorar la ingesta individual depende mucho de la percepción que cada uno tiene acerca de la cantidad de alimentos que consume. De hecho la estrategia de la entrevista dietética a los individuos es hacerles asumir lo que es una cantidad pequeña, moderada o grande de alimento (8-10). Hay estudios que comentan que las mujeres compulsivas suelen superestimar las cantidades, mientras mujeres obesas no compulsivas, pueden tanto subestimar como sobrestimarlas. Actualmente no es conocido si la estimación de las cantidades de alimentos ingeridos varía con alguna otra característica personal, como la etnia (11-13) y, según Dohm y Striegel-Moore (14), el conocimiento de los factores individuales que pueden influir en las estimaciones de la cantidad total de alimentos es fundamental cuando se investiga la conducta alimentaria.

Está claro que el control de los alimentos consumidos es un factor determinante en el tratamiento de los trastornos de la alimentación, donde la precisión de las estimaciones de una porción es clave para controlar la cantidad de alimentos ingeridos. Cuando un individuo distorsiona el tamaño de las cantidades que consume, conlleva a una equivocación dietética y perjuicio en el tratamiento.

Hoy en día se puede contar con muchos tests desarrollados para detectar y valorar la patologías del comportamiento alimentario, como por ejemplo: Bulimia Test (BULIT), The Eating Disorders Examination (EDE), The Eating Disorders Examination-Questionnaire, The eating Habits Questionnaire; and the Restraint Scale. Sin embargo, hace poco se ha desarrollado una manera de valorar si la estimación de la cantidad de comida ingerida por una persona varía en función de sus características personales (ej.: sexo,

comer solo o acompañado, en casa o en restaurante...) información muy útil en investigación básica (14).

A pesar de la existencia de diferentes métodos para valorar la ingesta alimentaria, muchos no han sido completamente aceptados como índices válidos para una evaluación precisa de la manera de comer. Es cierto que acceder a informaciones de la conducta alimentaria no es tarea simple, pero, actualmente, se viene utilizando con éxito una Escala Analógica Visual (VAS) como indicador del apetito, cuya puntuación se correlaciona de forma significativa con la ingesta alimentaria. De hecho, muchos de los cuestionarios que se han desarrollado en este área son variaciones de la VAS.

La VAS es un método que utiliza una serie de preguntas estándares para el abordaje de diferentes facetas del hambre, saciación y saciedad, y que permite, además de conocer la motivación a comer, predecir la ingesta que sigue a su aplicación. No obstante, su utilización como método único de valoración de la conducta alimentaria debe ser interpretado con precaución (15, 16).

El insistente esfuerzo que se viene haciendo en la búsqueda de explicaciones acerca de los factores que participan en la determinación del comportamiento alimentario, como las influencias externas que, de cierta forma, pueden resultar potentes estimuladores del acto de comer, aun cuando un individuo se sienta saciado y no presente signos fisiológicos que le indiquen la necesidad de seguir comiendo (17-19), ha llevado a un grupo de investigadores a estudiar el papel de la visión en la conducta alimentaria; puesto que no solo puede contribuir a la aparición de signos de saciedad sino también de los que acaban una comida (20). Participaron en este estudio individuos normopeso, comiendo con o sin vendajes en los ojos, a los que se valoró la microestructura de su comportamiento alimentario a través de un equipamiento llamado VÍCTOR - monitor de alimentación universal que consiste en una mesa con una escala escondida, conectada a un ordenador que registra, *bite a bite*, el total de comida ingerida (en gramos), el tiempo de consumo (en minutos), el patrón alimentario (gramo por minuto) y el patrón de desaceleración, el cual está definido como la reducción de la velocidad de alimentación que normalmente ocurre hacia el final de una comida. La curva alimentaria es analizada y lo más común es que salga una curva alimentaria desacelerada, que también es conocida por “curva de saciedad biológica”. En este estudio, los individuos con los ojos vendados comían considerablemente menos, sin afectar la sensación de saciedad, la cual fue idéntica a la descrita tras una gran comida sin vendajes en los ojos (21).

4. Influencia dietética en la conducta alimentaria

El contenido de la comida, respecto a la naturaleza (tipos de alimentos, tipo de cocción, consistencia, volumen,...) y cantidad de macronutrientes, representa un factor fundamental en la determinación del comportamiento alimentario.

El volumen de alimentos ingeridos guarda relación directa con la velocidad de vaciamiento gástrico, siendo que, cuanto más rápido lo es, más acelerada puede ser la absorción de los nutrientes, aunque también puede contribuir con la mayor motilidad del tránsito intestinal. No obstante, es importante considerar el papel que juega la insulina en el comportamiento alimentario, puesto que la velocidad de su liberación es fundamental para comprender algunas sensaciones y conductas individuales. Cuanto más intensa y rápida es su liberación tras una comida, más lenta y moderada será la utilización de los lípidos almacenados en el organismo, haciendo que los depósitos de estos últimos queden menos disponibles para servir de energía inmediata cuando los niveles de glucosa disminuyan, lo que va a generar una percepción más temprana de hambre. En este sentido, un individuo que consume una dieta de alta densidad calórica o rica en carbohidratos de alto índice glucémico, como la ingestión de bebidas azucaradas que producen un rápido vaciamiento gástrico, es capaz de comer más de lo que necesita a lo largo del día debido a que percibirá más prontamente el hambre, ya que este tipo de dieta es capaz de producir una acelerada absorción de los nutrientes tras la ingesta y, por consiguiente, una intensa y rápida liberación de insulina. En realidad, no solo la composición global de una comida y su volumen pueden conllevar a esta situación de sobreconsumo; existen también otros factores tales como: la naturaleza y textura de los alimentos, y el grado de gelatinización de los carbohidratos (6).

La *palatabilidad* de un alimento es otro factor que puede promover una ingesta aumentada del mismo (22), así como la cantidad ofrecida en cada comida, es decir, cuanto más grandes sean las raciones ofertadas, mayor será la ingesta energética (22, 23). De la misma forma, la variedad de los alimentos que componen la comida también pueden aumentar la ingesta, fenómeno conocido como “saciedad específica-sensorial” (24). Lo interesante de estas conductas es que aún con un aumento de la ingesta, no se observa un incremento de la saciedad, sugiriendo que las señales de hambre y saciedad no tienen mucho valor en estos casos (25). Aparentemente, el mecanismo de saciedad es “sensorio-específico”, razón por la cual se puede alcanzar la saciedad para un determinado sabor pero no para otros (26). Por ello, una dieta equilibrada y variada es fundamental para que los

demás mecanismos implicados en la determinación de la conducta alimentaria sean capaces de promover una adecuada situación fisiológica.

Asimismo, la *disponibilidad de los nutrientes* y la *frecuencia de las comidas* son también puntos a tener en cuenta en el momento de evaluar las conductas comportamentales hacia los alimentos, así como algunos *factores sociales*, ya que existen evidencias de que cuando se está en un ambiente agradable y entre amigos, se suele comer más que cuando se está solo (27, 28).

Puesto que la frecuencia de las ingestas diarias puede tener repercusiones más importantes a nivel orgánico, mereciendo especial atención, se desarrollará más profundamente el papel que juega su mecanismo sobre el comportamiento alimentario, composición corporal y posibles beneficios metabólicos, cuando se trate del fraccionamiento dietético.

4.1 Nutrientes de la dieta

4.1.1 El papel de los micronutrientes

La búsqueda del cuerpo perfecto y la falta de tiempo de la sociedad actual están contribuyendo a la aparición de importantes cambios en la alimentación. Alteraciones como la omisión de algunas ingestas diarias, el picoteo fuera de hora, la monotonía dietética y la auto-administración de diferentes dietas de moda, sean hipocalóricas, disociadas o las que proponen restricciones de determinados tipos de alimentos y nutrientes, pueden ser la causa de un desequilibrio provocado por deficiencias de nutrientes, fundamentalmente de algunas vitaminas y oligoelementos. Tal deficiencia compromete la estructura y adecuada funcionalidad del Sistema Nervioso Central (SNC), desencadenando alteraciones en la conducta alimentaria, además de problemas neurológicos y psicológicos como la depresión (29).

Los desordenes emocionales pueden representar un 70% de las comorbilidades de los pacientes con trastornos alimentarios, en que la depresión es diagnosticada en el 53% de los casos de anorexia nerviosa que son sometidos a tratamiento. Es probable que la depresión sea una simple consecuencia de la alteración nutricional que presentan estos individuos, especialmente en los casos de AN tipo restrictivo. Entretanto, hay veces que la morbilidad antecede el desarrollo de los síntomas de la AN (30), siendo común la existencia de alteraciones ponderales y de apetito en estos pacientes, particularmente en los

depresivos, quienes suelen presentar importante anorexia y pérdida de peso y, en situaciones atípicas, puede haber ganancia de peso o aumento del apetito (31).

La relación específica entre el peso corporal y los síntomas de la depresión es un campo todavía poco abordado (32), pero hay estudios en que se demuestra la existencia de una relación inversa entre el aumento del IMC y los síntomas “reducción de apetito” y los “pensamientos pesimistas”, siendo la depresión más acentuada en mujeres con bajo peso ($IMC < 18 \text{Kg/m}^2$) (33). De esta forma y, debido a que la dieta y el estado global de algunos nutrientes son claves en el funcionamiento del SNC, merece especial atención el aporte de vitaminas del complejo B, hierro y zinc.

Las vitaminas del complejo B contribuyen a la conducción de los impulsos nerviosos y la síntesis de los neurotransmisores. Normalmente, no se observan deficiencias aisladas de una sola vitamina de este complejo, entre las que habría que destacar la importancia del ácido fólico. Participa en la producción de la enzima S-adenosilmetionina (MTHF), principal donante del grupo metil en una serie de reacciones incluyendo la síntesis de sustancias neuroactivas, la formación de membrana fosfolipídica y el metabolismo de los ácidos nucleicos (34). También parece influenciar en la síntesis de un cofactor de la hidroxilación de la fenilalanina y del triptófano, etapa que puede limitar la biosíntesis de dopamina, noradrenalina y serotonina, neurotransmisores involucrados en la determinación del comportamiento alimentario y en la patogenia de la depresión (35). Tan importante son los niveles de ácido fólico en estas condiciones que, en caso de deficiencia, puede verse limitada la respuesta a los antidepresivos, de tal forma que sus concentraciones deberían ser valoradas antes de instaurarse tratamiento con estos fármacos (29, 35).

El hierro es conocido como nutriente esencial desde 1890. Su déficit es la enfermedad carencial más frecuente en el mundo y conlleva a alteraciones en la mielinización de los axones, metabolismo de neurotransmisores, función celular y procesos oxidativos (36). Así como con el folato o la vitamina B₁₂, la carencia de hierro ocurre cuando la ingesta es insuficiente, por problemas de absorción o por aumento de pérdidas. Sin embargo, su biodisponibilidad es muy variable y, de hecho, se estima que del hierro aportado a partir de la dieta (unos 12 a 20 mg/día), sólo se absorbe un 10 a 15% de esa cantidad. Esto se debe principalmente, a la forma química en que se encuentra en los

alimentos, ya sea en la forma hemo² o no hemo³, y a la presencia de diversos factores dietéticos que modulan su absorción (37):

- Inhibidores de la absorción: calcio, fosfoproteínas del huevo, fitatos, oxalatos y taninos.
- Estimuladores de la absorción: ácido ascórbico, otros ácidos orgánicos presentes en las frutas (como citrato, málico) y proteína tisular animal (carne pescado y productos avícolas).

La disminución de los depósitos de hierro a nivel cerebral puede perjudicar la actividad de enzimas hierro-dependientes responsables de la síntesis, función y degradación de dopamina, serotonina y noradrenalina. La fatiga, irritabilidad, apatía y dificultad de concentración son síntomas comunes en la deficiencia de hierro (29).

Otro oligoelemento que merece especial atención cuando se trata de depresión es el zinc. Aunque es bien conocido como esencial para los microorganismos, no se ha demostrado su deficiencia en humanos hasta los años 70.

El zinc tiene una extensa participación en procesos bioquímicos y es el principal metal componente de varias proteínas, siendo un importante modulador inmunológico y del sistema nervioso (38).

Después del hierro, es el metal que transita en mayor concentración por el cerebro. En su mayoría, se concentra dentro de vesículas sinápticas de determinadas neuronas, modulando la transmisión sináptica y también actuando como un neurotransmisor.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de zinc incluyen trastornos de comportamiento como la depresión y disforia (29). Esa deficiencia puede instalarse por disminución de la ingesta, aumento de pérdidas o en casos de síndromes de malabsorción.

El zinc se encuentra asociado particularmente a las proteínas y los ácidos nucleicos, lo que condiciona en cierta medida su disponibilidad; en los alimentos de origen vegetal esta biodisponibilidad se encuentra reducida debido a la presencia de ácido fítico (39); el

² HIERRO HEMO: comprende el hierro de la hemoglobina, mioglobina y de enzimas que contienen el grupo hemo, con lo cual está presente en alimentos de origen animal, carnes y pescados. Su biodisponibilidad es muy superior a la del hierro *no hemo*, pues se absorbe de un 20 a 75% de su contenido y es menos influenciada por componentes de la dieta.

³ HIERRO NO HEMO: la mayor parte del hierro aportado por la dieta (80 a 90%), está presente en los alimentos de origen vegetal y en los productos enriquecidos en hierro. Para ser absorbido por la mucosa intestinal debe ser presentado en la forma iónica, de manera que es susceptible de interactuar con múltiples componentes de la dieta que afectan su absorción.

refinamiento de los cereales también puede proporcionar una reducción de un 20 a 80% del contenido de zinc (39).

La carencia de zinc puede verse todavía mas agravada cuando, a consecuencia de su deficiencia, se produce una disminución del gusto, que puede inducir una reducción de la ingesta alimentaria a tal punto que se limita el aporte de otros nutrientes (36).

La hipótesis actual sobre su implicación en la fisiopatología y tratamiento de la depresión esta basado en la alteración de la neurotransmisión, fundamentalmente monoaminérgica y en los sistemas amino-acidérgicos (38).

El zinc juega un importante papel en el mecanismo de la terapia antidepresiva y puede mejorar la eficacia de la misma cuando es utilizado como suplemento en personas con depresión (40). Además, algunas investigaciones clínicas apuntan que los niveles plasmáticos de zinc puede ser un potente marcador de la depresión (38), pudiendo incluso relacionarse con la gravedad del cuadro (29).

4.1.2 El papel de los macronutrientes

Como ya se ha comentado, conceptos como hambre, apetito y saciedad delimitan la ingesta alimentaria. Es innegable que tanto factores genéticos como la dieta influyen en la constitución corporal de cada individuo, pero parece no existir demasiada evidencia científica en cuanto a que el apetito selectivo, en relación con el tipo de macronutrientes o alimentos específicos, provoquen una alteración en el patrón de ingesta habitual como la sobreingesta, característica de personas con exceso de peso. Sujetos obesos o delgados parecen comer cantidades similares de alimentos, sin embargo, lo que se puede afirmar es que la dieta habitual de hombres y mujeres obesas es más rica en grasas (4).

Es conocido que la conducta alimentaria puede estar determinada por algunas señales que se originan antes de la absorción de los nutrientes, por interacción con los quimiorreceptores gastrointestinales, y que son conducidas al sistema nervioso central por vía vagal. Por otro lado, existen señales que se originan después de la absorción, como es la presencia de los aminoácidos tirosina y triptófano, precursores de la síntesis de catecolaminas y de serotonina, respectivamente (26).

Ya en la década de los 50, observaciones acerca de la relación inversa entre la concentración de algunos aminoácidos circulantes y el apetito, han llevado al conocimiento de la relación existente entre la composición del alimento y la conducta alimentaria, hecho

que se vino a sumar a la base científica que comprueba la importancia de respetar el equilibrio dietético.

Proteínas

En general es considerado como el nutriente más saciante, pero no siempre es válida la idea de que las dietas hiperproteicas mejoran la saciedad, pues esta respuesta puede no ser tan percibida en individuos acostumbrados a dietas con alto contenido proteico (41). Además, su efecto varía en función del origen y variación de las diferentes proteínas en la digestión y absorción. La caseína, por ejemplo, es una proteína coagulante que presenta una tasa de vaciamiento gástrico más lento que una proteína no-coagulante del suero, aumentando así el valor de saciedad a nivel mecánico (sensación de plenitud), pero tardando más en transferir los aminoácidos al plasma.

Por otro lado, la propia presencia de las proteínas estimula la liberación de hormonas gastrointestinales con una función todavía más potente que la distensión gástrica para la saciedad, como la colecistoquinina (CCK) y GLP-1, en que la primera es estimulada por la llegada de la proteína al duodeno y, la segunda, por la tasa de vaciamiento gástrico. En este caso, se puede decir que las proteínas del suero producen mayor saciedad, una vez que llegan más deprisa al intestino y son absorbidas más rápidamente, resultando en una liberación más temprana y en mayor cantidad de estas hormonas (41).

En cuanto al papel que juega el tipo de aminoácido en la saciedad, cabe destacar la relevancia del triptófano. Precursor de la serotonina, se le asocia con la regulación de la ingesta de glúcidos, la concentración de serotonina cerebral y la conducta alimentaria. De hecho, en situaciones clínicas de anorexia, parece existir una mayor permeabilidad cerebral al triptófano (26). Su llegada al SNC depende de la relación plasmática triptófano/aminoácidos-neutros (3 de ellos ramificados: valina, leucina e isoleucina; y 2 aromáticos: tirosina y fenilalanina) (42). Todos son vehiculizados por el mismo transportador para atravesar la barrera hematoencefálica y por lo tanto compiten entre sí para ingresar al SNC, de tal forma que las circunstancias que tienden a elevar esta relación favorecerán el paso del triptófano, mientras que aquellas que la disminuyen lo enlentecerán (26).

La principal causa de una elevación en la relación triptófano/aminoácidos-neutros y, por consiguiente, de una optimización de la entrada de triptófano en el SNC, es la ingesta de glúcidos, capaz de aumentar la serotonina cerebral tras 1 a 2 horas de iniciada su

ingesta. Algunos alimentos como las carnes, en las que el contenido en estos aminoácidos-neutros es superior al de triptófano, reducen la serotonina cerebral, de tal forma que inducen a la ingesta de glúcidos en la próxima comida para la recuperación de sus niveles (26).

Hidratos de carbono

Su cantidad no debe ser muy escasa en la dieta para evitar la cetosis (se considera que el sistema nervioso necesita por lo menos 2 gramos de glucosa por kilogramo de peso ideal para evitar esta situación). Se aconseja no manejar cifras inferiores a 100g/día (con 60g/día ya se habla de régimen cetogénico) (1).

Este principio nutritivo prácticamente no actúa sobre la saciedad (1) pero, al contrario, muchos estudios demuestran una fuerte e inversa asociación entre el índice glucémico de los alimentos y la saciedad. Además, el contenido de fibra de los alimentos juega importante papel en esta sensación, mientras que el refinamiento de los alimentos aumenta la respuesta insulínica y reduce la saciedad (43, 44).

En general, se supone que cuanto más digerible es el alimento, en términos de hidrato de carbono, menor es su tiempo de permanencia en el estómago y más reducida puede hacerse la sensación de saciedad. Por supuesto esta es una situación que va a depender de la proporción global de los macronutrientes del alimento ingerido. Por ello, el proceso de cocción puede influenciar de forma substancial en la digestibilidad de los hidratos de carbono, ya que favorece su dextrinización (hidrólisis del almidón) (45).

Grasas

Debido al retardo de la evacuación gástrica que producen, este principio nutritivo induce consistentemente la saciedad. Sin embargo, existen evidencias de que las respuestas de saciedad siguiendo la ingesta de grasa podrían ser insuficientes o tardías para producir una saciedad considerable en proporción al ingreso energético. Un ejemplo fue observado en un estudio en que la ingesta de un alimento dulce, tomado 30-60 minutos antes de una comida, redujo la ingesta posterior, pero no se observó el mismo efecto cuando el alimento fue de composición predominantemente grasa. De esta manera, las grasas podrían ser consideradas como más obesogénicas que otros macronutrientes, debido a que no existen mecanismos de control para su ingesta tan precisos como para los hidratos de carbono (26, 46). Los alimentos con alto contenido en grasa, probablemente debido a su alta densidad

calórica, contribuyen a una sobreingesta pasiva, que no es capaz de generar una sensación de saciedad tan eficaz (46).

Por otro lado, es fundamental mencionar el notable papel que juega la estructura de los ácidos grasos en las características físico-químicas de las grasas dietéticas, las cuales modifican la tasa de absorción de las diferentes grasas y su capacidad saciante. Algunos investigadores pusieron de manifiesto la importancia del tamaño de las cadenas de ácidos grasos, declarando que cuando están compuestas por menos de 12 átomos de carbono, no es capaz de estimular la secreción de la CCK ni tampoco suprimir la ingesta alimentaria. Sin embargo, postulan que los triglicéridos de cadena media son los que producen más efectos saciantes, puesto que son hidrolizados y absorbidos más rápidamente que los de cadena larga, pasan directamente al sistema portal, son preferencialmente oxidados y pueden atravesar la membrana mitocondrial interna independientemente de la acción de la acilcarnitina transferasa (47).

Asimismo, existen evidencias sobre el aumento de la oxidación hepática de los ácidos grasos como una posible señal de saciedad (47).

El grado de saturación y oxidación es otro factor influyente en la saciedad. En la actualidad, se dispone de estudios acerca de los efectos saciantes de los ácidos grasos C18 con diferente saturación, en los cuales se observa que el consumo de aceites con alto contenido en linoleico es más saciante que el de los aceites ricos en oleico. Esto se debe probablemente a la velocidad de procesamiento de los diferentes aceites y a las respuestas neuroquímicas generadas después de la ingesta. Un ejemplo es el aumento de la liberación de CCK en respuesta a los aceites ricos en linoleico frente a aceites ricos en otros ácidos grasos de cadena larga (47).

El tipo de las grasas también se destaca por su importancia en la salud mental humana, así como lo son algunas vitaminas y oligoelementos. En este caso, los Ácidos Grasos Esenciales (AGE) pertenecientes a los grupos W-6 y W-3 (ácido linoleico y α -linolenico, respectivamente), y cuyos niveles dependen del aporte dietético, son los que merecen especial atención (29).

Estos AGE son precursores de distintas series de compuestos biológicamente activos como los eicosanoides (48). El ácido ecosapentanoico (EPA) y el docohexanoico (DHA), son los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de la serie W-3 de mayor abundancia en el cerebro, ambos provenientes fundamentalmente de la grasa de mamíferos marinos y pescado azul (29, 48).

Ya es sabido que los PUFAs son componentes estructurales claves de las membranas fosfolipídicas de los tejidos corporales, especialmente en el cerebro, donde determinan las propiedades biofísicas de las membranas neuronales. Los ácidos grasos pueden afectar la función receptora, la recaptación de neurotransmisores y la transmisión de señales (29, 49).

Últimamente, se vienen presentando datos epidemiológicos sobre la relación entre el consumo elevado de pescado y una menor incidencia de depresión mayor, ya que los PUFAs serían muy efectivos en el tratamiento de varios desordenes psiquiátricos (49).

Tras años de investigación acerca de los AGE en los trastornos depresivos, se ha demostrado que la principal anormalidad observada sería una reducción de los PUFAs w-3 en las membranas de los eritrocitos, incluyendo una significativa disminución en los niveles de EPA y DHA, así como una elevada relación entre W-6 total/W-3 total(49). Un dato muy interesante es el aumento de la peroxidación de los ácidos grasos W-3 observado cuando aparece una reducción de la ingesta alimentaria (50).

El mecanismo por el cual los PUFAs W-3 influyen en los cuadros depresivos todavía no está claro, pero sigue abierta la discusión en cuanto a las posibles hipótesis, siendo una de ellas la capacidad que tendrían para normalizar alteraciones en la microestructura de las membranas y la neurotransmisión.

Es necesario seguir investigando sobre la efectividad de los suplementos de PUFA W-3 en el aumento del efecto de los antidepresivos o si presentan propiedades antidepresivas independientes de la medicación. Además, hace falta establecer la dosis de W-3 para la depresión, además de asegurar si el principal compuesto clínicamente activo es el EPA, el DHA o la combinación de ambos. De momento hay evidencias de que el EPA de los aceites de pescado podría ser el más importante en la estabilidad emocional, requiriéndose dosis relativamente bajas (1g/día) para obtener resultados (51).

En la actualidad, existen por lo menos dos trabajos que demostraron que, después del éxito de un tratamiento con antidepresivos, pueden persistir alteraciones de ácidos grasos, que les haría, en cierta forma, buenos marcadores biológicos para posibles recurrencias de cuadros depresivos. Además, parece ser que, en estos casos, la dieta no tendría una responsabilidad directa en ello (50), sino que solamente intervendrían las cantidades inadecuadas de ácidos grasos.

4.2 Características físicas de la dieta

La saciedad tiene relación directa con la digestibilidad de los alimentos, tiempo de permanencia y secreción de enzimas a nivel gástrico. Tanto es así que, para gran parte de los investigadores, los alimentos con menor índice glucémico y con altos contenidos en fibras y proteínas, producen los mejores efectos de saciedad (44). Sin embargo, el mismo alimento puede tener su grado de digestibilidad alterado cuando tiene alterada algunas de sus características físicas, como temperatura, volumen y tipo de preparación utilizada.

La temperatura caliente de los alimentos es capaz de retardar la evacuación gástrica debido al aumento de la secreción de enzimas, incrementando el valor de la saciedad (1).

En cuanto a la consistencia, cuando está aumentada exige masticación y dificulta la disgregación gástrica. Por otro lado, el contenido de agua presente en los alimentos aumenta su volumen y, a pesar de tener reducida su densidad energética, promueve mayor distensión gástrica (44). En ambos casos, el tiempo de evacuación gástrica se puede ver incrementado y generar tanto una mayor sensación de saciedad como de saciación, puesto que los alimentos que requieren mayor trabajo gástrico permanecen más tiempo en el estómago y, cuando su volumen se ve aumentado, se produce mayor secreción de enzimas, incluyendo liberación de neuropeptidos y también generación de señales vagales hacia el SNC (1, 4).

Sin embargo, ni siempre el aumento de volumen tiene una relación proporcional con la secreción gástrica (1).

Tabla 3: Volumen de secreción gástrica producida por algunos alimentos

Alimento	Cantidad	Volumen secreción gástrica
Carne asada	100g	244ml
	250g	536ml
Leche	200g	85ml
	300g	150ml
Caldo	200g	91ml
	300g	210ml
Pan	50g	138ml
	100g	147ml
Manteca	50g	334ml
	100g	630ml

Tabla 4: Tiempo de permanencia gástrica de algunos alimentos

Alimento	Cantidad	Tiempo permanencia gástrica
Carne asada	100g	3 a 4 hs
Pollo hervido	250g	4 a 5 hs
Pescado hervido	230g	3 a 4 hs
Leche	200g	1 a 2 hs
	300g	2 a 3 hs
Huevo crudo	1 unidad	1 hs
Huevo pasado por agua	1 unidad	1 ½ hs
Huevo duro	1 unidad	2 hs
Patatas hervidas	250g	2 hs
Patatas asada	200g	4 hs
Carne 50g + patatas 50g		4 hs
Carne 50g + patatas 100g		6 hs
Lentejas	150 a 200g	4 a 5 hs
Vegetales	150 a 200g	4 a 5 hs
Café	200g	1 a 2 hs
Café + crema	200g	2 a 3 hs
Helados de frutas		2 a 3 hs
Helados de crema		3 ½ hs

Las fibras representan un importante factor en la dieta, ya sea en aumentar el volumen del estomago o en aumentar el tiempo de permanencia de los alimentos en la cavidad gástrica, produciendo un aumento en la sensación de saciedad. Fundamentalmente, el aporte de fibra en la dieta proviene del consumo de alimentos como frutas, verduras, legumbres, productos de granos integrales y salvado de trigo.

Cuando se fraccionan las necesidades energéticas diarias en pequeñas comidas, hay una tendencia a disminuir la secreción de insulina estimulada por la absorción de los nutrientes, que ocurre de una forma más lenta debido a la reducida presión intragástrica producida por el bajo volumen de los alimentos. Así, los lípidos, cuya utilización varía de forma inversamente proporcional con la secreción de insulina, estarán más disponibles para ser utilizados como sustrato en la neoglucogénesis, permitiendo una reducción en la ingesta total, ya que se impiden valores muy bajos de la glucemia entre las comidas. A la larga, la reducción de liberación de insulina postprandial derivada del tamaño reducidos de

las tomas, propiciaría un nuevo y, probablemente más adecuado, equilibrio y composición corporal (6).

En un gran estudio de cohortes se ha observado que los comedores que presentaban una frecuencia de hasta 2 tomas más que individuos que no fraccionaban tanto sus comidas, no tenían el IMC mayor. Es más, no solo el IMC se presentaba significativamente menor, también el peso y el perímetro de la cintura se acercaban más a los valores de referencia de normalidad (52). En Francia, algunos datos originados del Estudio del Consumo Alimentario Nacional Individual (INCA, del inglés: Individual National Food Consumption Survey) añaden que, entre los individuos que suelen merendar, se observan menos casos de obesidad (53).

En los últimos años, las poblaciones occidentales vienen modificando su patrón de alimentación, quizá debido a que cada día es más común que las comidas se hagan fuera de casa y porque la costumbre de cena en familia se viene deteriorando con los cambios en los horarios cotidianos de cada persona. De acuerdo con Farshchi y cols 2005, la irregularidad en la frecuencia alimentaria puede producir alteraciones en el metabolismo energético de mujeres delgadas sanas, conllevando a una reducción del gasto energético postprandial frente a los comedores regulares, que a la larga puede traducirse en una ganancia ponderal. Además, añaden que las mujeres que tenían una frecuencia irregular de comidas, también presentaban un alto grado de resistencia a la insulina y un elevado perfil lipídico basal, pudiendo representar este hecho un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (54).

Si bien es recomendable no saltarse comidas, aumentar su frecuencia diaria en algunos casos puede ser innecesario. Existen evidencias de que cuando el aumento del fraccionamiento de la dieta no se hace en función de las necesidades calóricas diarias y las meriendas realizadas no se dan bajo estímulo fisiológico de hambre (caracterizado, entre otros factores, por bajos niveles de insulina), se podría favorecer la ganancia de peso en individuos predispuesto ya a corto plazo, pues tal cantidad consumida no se compensa en la siguiente comida, habiendo un exceso de consumo energético (55-57). Por otro lado en determinados individuos habituados a 4 comidas diarias, la eliminación de 1 toma (la merienda), puede conllevar a un aumento de la masa grasa. Algunos autores explican que en estos casos, aparte de poder existir una reducción espontánea de la actividad física realizada (57), suele observarse un aumento de la ingesta energética en la comida previa y/o posterior. A esto se le atribuye, como posible causante, un cambio en la proporción de los macronutrientes consumidos. Parece ser que la frecuencia de comidas a lo largo del día

se relaciona directamente con una mayor ingesta de carbohidratos, a expensas de los lípidos y proteínas (58), quizá porque la merienda y/o tentempié tienden a ser tomas más ricas en carbohidratos y con menos grasa, respecto a las comidas y cenas (57, 59, 60).

4.3 Características químicas de la dieta

Tan importante se considera la influencia del aroma y sabor en el comportamiento alimentario que, actualmente, algunos investigadores consideran fundamental la necesidad de añadir a los estudios sobre obesidad, las preferencias gustativas individuales (dulce, salado o mixto) (4). Ya se sabe que cuando el sabor y aroma de los alimentos no pasan desapercibidos, presentándose suaves y agradables debido a una condimentación consistente, pueden actuar como estimulante del apetito desde la preingesta (1).

Por otro lado, algunos alimentos que poseen purinas también deberían ser considerados al valorar la conducta alimentaria. Las purinas pueden aumentar considerablemente la secreción gástrica y, por ello, pueden resultar en una mayor sensación de saciedad. El aumento de las purinas en la dieta se puede conseguir a través de la elección de determinados alimentos y también según la forma de prepararlos, ya que la formación de una crosta tostada en la superficie de los mismos impide la pérdida de las purinas durante el proceso de cocción (1).

5. Influencia de las hormonas sexuales femeninas en la conducta alimentaria

Las hormonas participan en el control a medio plazo del peso corporal.

Las variaciones asociadas con el ciclo menstrual pueden influenciar el control del apetito y el comportamiento alimentario. La progesterona, hormona liberada en grandes cantidades en el embarazo, bloquea la termogénesis y facilita la acumulación de grasa, lo que explicaría el aumento ponderal durante la gestación. Por otro lado, el estrógeno, hormona segregada por los ovarios, estimula intensamente la termogénesis. La variación que sufren estas dos hormonas a lo largo del ciclo menstrual pueden explicar las alteraciones de peso que experimentan algunas mujeres en los diferentes días de su ciclo, así como modificaciones en la conducta alimentaria.

Especialmente en los periodos premenstruales (semana que anticipa la menstruación – plena fase lútea), caracterizados por síntomas, en los casos más severos, de depresión, irritabilidad, cambios de humor y retención de líquidos, suelen manifestarse más marcadamente alteraciones en el apetito, así como ansia por determinados alimentos, cambios en el tamaño de cada toma diaria, ajustes en el consumo de grasa e hidratos de carbono y cambios en la ingesta energética (61, 62). La depresión y el consumo aumentado de hidratos de carbono en la fase premenstrual se puede justificar debido a cambios en el metabolismo de la serotonina (26).

6. Influencia biológica en la conducta alimentaria

Los estudios acerca del papel biológico en la determinación de la conducta alimentaria datan de más de dos décadas, fundamentalmente los relacionados con el SNC. Concretamente, ha sido entre las décadas de los 50 y 60 cuando más interés se demostró por el tema, generando muchos planteamientos sobre lo que hoy conocemos como la Teoría Dual de la Alimentación, con el centro del hambre y de la saciedad (63).

La ingesta alimentaria está definida como el acto de comer e ingerir alimentos sólidos o líquidos, por una parte de forma voluntaria dependiente de la corteza cerebral y, por otra, involuntaria modulada por procesos neurobiológicos como el hambre, el apetito y la saciedad (4). En otras palabras, se puede decir que el motivo que lleva un individuo a comer puede ser considerado activo o pasivo. En el primer caso, la motivación es dada por la necesidad de comer, caracterizada por la sensación de hambre. Sin embargo, en el segundo caso, no se trata de hambre, sino que de una necesidad inconsciente inducida por la búsqueda de placer que alivia temporalmente sentimientos de aburrimiento o estrés (6).

La regulación de los diferentes mecanismos que afectan la ingesta alimentaria se realiza en centros mayores relacionados con el SNC (4, 64). Es ahí donde ocurre la decodificación y transformación de las diferentes señales que llegan de varias partes del organismo para generar conductas adaptadas por medio de impulsos y sensaciones (65). Sin embargo, para que estas señales puedan integrarse en el hipotálamo, es necesaria la participación de numerosos neurotransmisores, hormonas y señales metabólicas, que mediante el control del balance de calorías ingeridas y las consumidas mantienen la homeostasis energética (64).

El papel del SNC en la regulación de la conducta alimentaria es de tal magnitud que los factores que hacen generar la producción de respuestas específicas a nivel central, no solo pueden sobreponer sino también anular las señales de saciedad fisiológica originada a nivel periférico (66), como por ejemplo la distensión gástrica. Por ello, para la mejor comprensión del funcionamiento en la regulación biológica de la alimentación, es fundamental conocer la estructura del SNC que lidera este mecanismo: el hipotálamo.

6.1 El hipotálamo: centro de la regulación alimentaria

El hipotálamo es la región de la sustancia gris que rodea el tercer ventrículo, dividiéndole en dos partes laterales, cada una de las cuales tienen múltiples grupos neuronales denominados núcleos. Estos núcleos se comunican con otras áreas del SNC, como la corteza, el tronco encefálico, la médula y el sistema nervioso simpático y parasimpático (26, 67, 68).

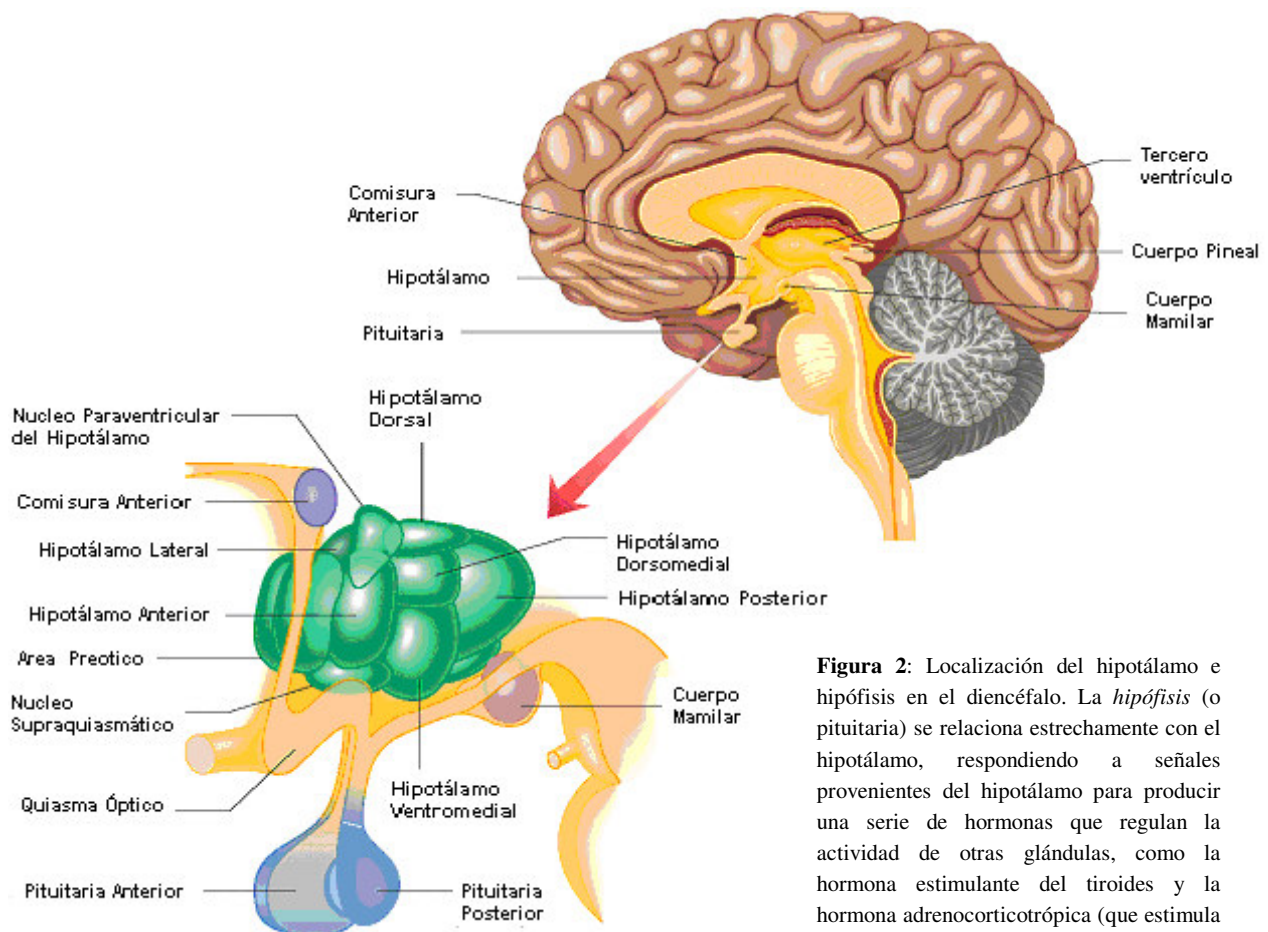


Figura 2: Localización del hipotálamo e hipófisis en el diencefalo. La hipófisis (o pituitaria) se relaciona estrechamente con el hipotálamo, respondiendo a señales provenientes del hipotálamo para producir una serie de hormonas que regulan la actividad de otras glándulas, como la hormona estimulante del tiroides y la hormona adrenocorticotrófica (que estimula la secreción de cortisol en casos de estrés). También produce la hormona del crecimiento, la hormona estimulante de los melanocitos y la dopamina (67).

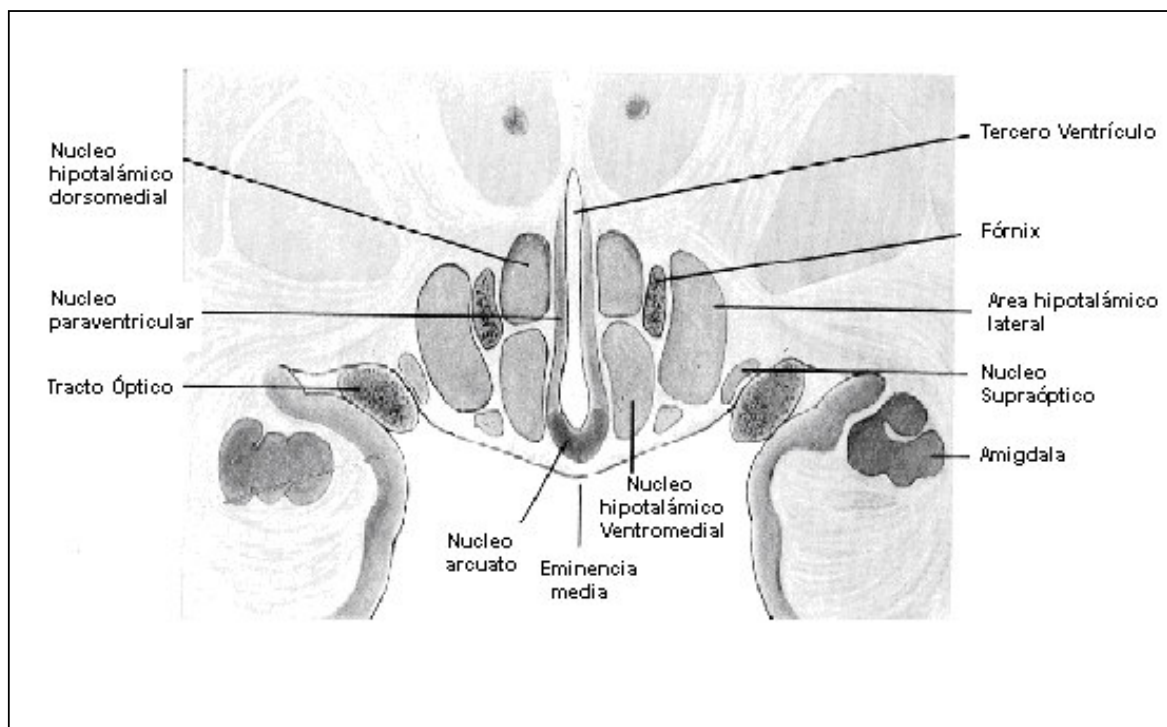


Figura 3: Corte transversal del hipotálamo

Está claro que los diferentes grupos neuronales dentro de hipotálamo están involucrados en un gran número de actividades comportamentales. Estudios experimentales demostraron que una lesión en el hipotálamo lateral (HL) era capaz de suprimir la ingesta (67), al paso que una lesión en el hipotálamo ventromedial (VMH) la aumentaba (69). De esta forma, Stellar 1954, sugirió que el HL y el HVM representaban el centro del hambre y de la saciedad, respectivamente (63).

De hecho, esta teoría, aunque simplista, no deja de tener su importancia, puesto que existen síndromes que se asocian a obesidad y a determinados procesos patológicos que afectan al SNC, como tumores y traumatismos (4). A pesar de esto, por algún tiempo se ha dudado si el HL y HVM podrían ser considerados centros del hambre y de la saciedad, ya que otros estudios en animales demostraron datos contradictorios como: a) las lesiones electrolíticas también afectaban a otros tipos de comportamientos; b) estas mismas lesiones también destruían conjuntos de fibras nerviosas (posteriormente identificadas como prolongaciones de axones de otras áreas del cerebro, responsables de la conexión de su sistema de neurotransmisión) enteras que atravesaban el hipotálamo; c) por otro lado, cuando se provocaban lesiones excitotóxicas, cuyo objetivo era destruir solo las neuronas

locales, se observaron pocos efectos; d) los animales eran capaces de recuperar las funciones de algunas de las zonas destruidas (70); entre otros (71). Aún así, estos argumentos parecen no haber borrado la idea sobre el centro del hambre y de la saciedad, la cual persiste hasta la actualidad:

Centro del hambre – Hipotálamo lateral

- la estimulación produce hiperfagia (patrón compulsivo de alimentación)
 - la inhibición o su destrucción produce hipofagia o afagia
- Juega un papel fundamental en el haz dopaminérgico nigrostriatal, especialmente en la iniciación de la conducta alimentaria.

Centro del saciedad – Hipotálamo medial

- la estimulación produce hipofagia o afagia
- la inhibición o su destrucción produce hiperfagia y obesidad

Hacia ya muchos años, se postulaba que el hambre se originaba en el hipotálamo y que las modificaciones a través de mecanismos discriminatorios, como el apetito, eran funciones de estructuras límbicas en los lóbulos temporal y frontal del cerebro. Además, se hablaba de la existencia de mecanismos secundarios o moduladores en regiones que afectaban el sistema primario (72).

Al mismo tiempo, ya se pensaba que el metabolismo de los carbohidratos estaría relacionado con una regulación alimentaria a *corto plazo*, puesto que el hipotálamo sería especialmente sensible a la glucosa. De hecho esto ha sido confirmado cuando se observó que la ausencia de alimentos o la inducción de un cuadro de hipoglucemia disminuía la actividad eléctrica del hipotálamo ventromedial, así como la utilización de glucosa, cuyo nivel total parecía ser determinante en la respuesta hipotalámica. Tanto era así que, cuando ocurría un aumento en la actividad eléctrica del núcleo ventromedial, el nivel de glucosa y su utilización aumentaban y se observaba una inhibición del hambre. Sin embargo, cuando se procedía a la destrucción del núcleo ventromedial, se evidenciaba una debilidad en esa inhibición (72).

En realidad, lo que se trataba de entender era si los estímulos químicos actuaban sobre diferentes quimiorreceptores en función de nutrientes específicos o si se trataba de un simple quimiorreceptor que respondía al balance energético general. Si ya se tenía claro que

la glucosa era el metabolito energético más importante en el SNC, parecía evidente asumir que este nutriente podía actuar directamente a través de receptores específicos por diferentes mecanismos, como los niveles de insulinemia o el tamaño de las reservas de glucógeno (teoría glucostática) (4).

Por otro lado, también se conocía la existencia de liporeceptores (72) en el SNC que eran regulados por los niveles circulantes de metabolitos procedentes de la grasa, como los ácidos grasos, el glicerol y el 3-hidroxi-butirato (teoría lipostática). La teoría lipostática ya postulaba la existencia de un factor humoral resultante del metabolismo del tejido graso, que a través de su acción hipotalámica indicaba al SNC la cantidad de grasa corporal y, de esta forma, modulaba el balance energético (4).

En la actualidad persiste el concepto de que el control de la ingesta a corto plazo ha sido basado en la teoría glucostática, mientras que la teoría lipostática estaría implicada en el control de peso corporal a largo plazo (4, 72), ya que explicaría el metabolismo y almacenaje de la grasa corporal. Además, el calor generado por el metabolismo de los nutrientes incrementaría la temperatura corporal y suprimiría la ingesta (teoría termostática), o de forma más general, la positiva correlación existente entre oxidación mitocondrial y saciedad, daría lugar a la teoría energostática (4).

A pesar de tantos interrogantes, el seguimiento de las investigaciones y el descubrimiento de nuevas sustancias y sus efectos metabólicos, vienen confirmando lo que ya se preveía hace algunas décadas, cuando se buscaban aclaraciones sobre el mecanismo exacto de la regulación alimentaria.

6.2 Mecanismos de regulación del apetito en el hipotálamo

Localizado en el hipotálamo medial, el Núcleo Arcuato (NArc) representa un importante centro de regulación de la alimentación e integra señales hormonales para la homeostasis energética. Contiene neuronas que liberan neuropéptidos estimulantes del apetito como Neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína Agouti (AgRP, del inglés: *Agouti-Related Protein*), además de neuropéptidos inhibitorios como el precursor de la melanocortina, la proopiomelanocortina (POMC) y el Trascrito Regulado por Cocaína y Anfetaminas (CART, del inglés: *Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript*) (73). Ambos tipos de neuronas (NPY/AgRP y POMC/CART) coexpresan los receptores de leptina (74), y ambos están regulados por dicha hormona, pero de manera opuesta. En aquellas situaciones en las que los niveles de leptina o de insulina son bajos, se

activan las neuronas NPY/AgRP y se inhiben las POMC/CART (75). Esto sugiere la magnitud del NArc como sitio de traducción de señales de adiposidad. Además, es un núcleo considerado como un órgano muy privilegiado por tener contacto con la circulación periférica a través de capilares semi-permeables (barrera hemato-encefálica) en su área de eminencia media. Es una zona con una estructura adecuada y en posición ideal para integrar las señales hormonales esenciales para el control de la homeostasis energética (76).

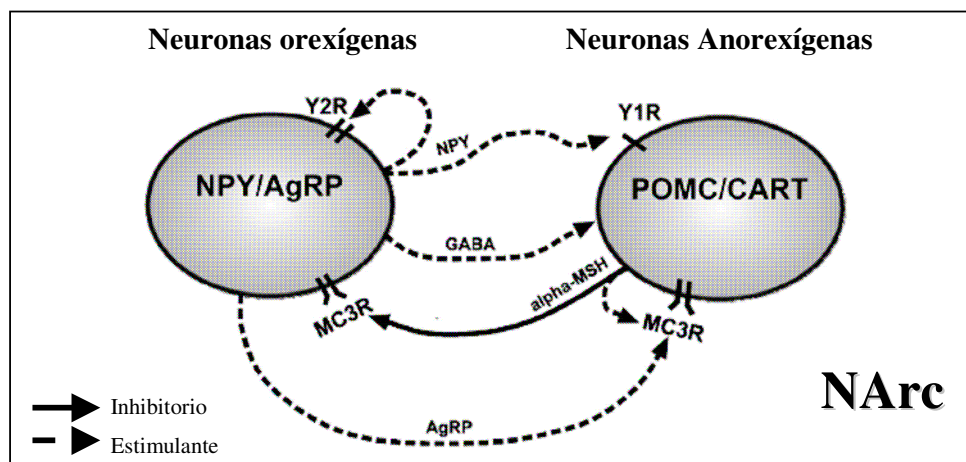


Figura 4: Poblaciones de neuronas localizadas en el Núcleo Arcuato, responsables de las respuestas a los estímulos de hambre y saciedad (77).

Las neuronas orexígenas que expresan el NPY y AgRP, inhiben las neuronas anorexígenas adyacentes, que expresan la POMC y CART, a través de la liberación de Ácido Aminobutírico GABA e interacciones con los receptores Y1 (Y1R) y melanocortina 3 (MC3R). Las neuronas NPY/AgRP también son capaces de generar una autorregulación negativa por la vía inhibitoria del receptor Y2 (Y2R). Las neuronas POMC/CART liberan la hormona estimulante de melanocito (α -MSH), que las puede inhibir mientras estimula las neuronas NPY/AgRP a través del MC3R

Las neuronas del NArc se proyectan al Núcleo paraventricular (NPV), Núcleo Dorsomedial (NDM), Núcleo ventromedial (NVM) y HL, y a su vez, las neuronas del HL y NPV se proyectan al NArc (73), tal como se representa en la siguiente figura.

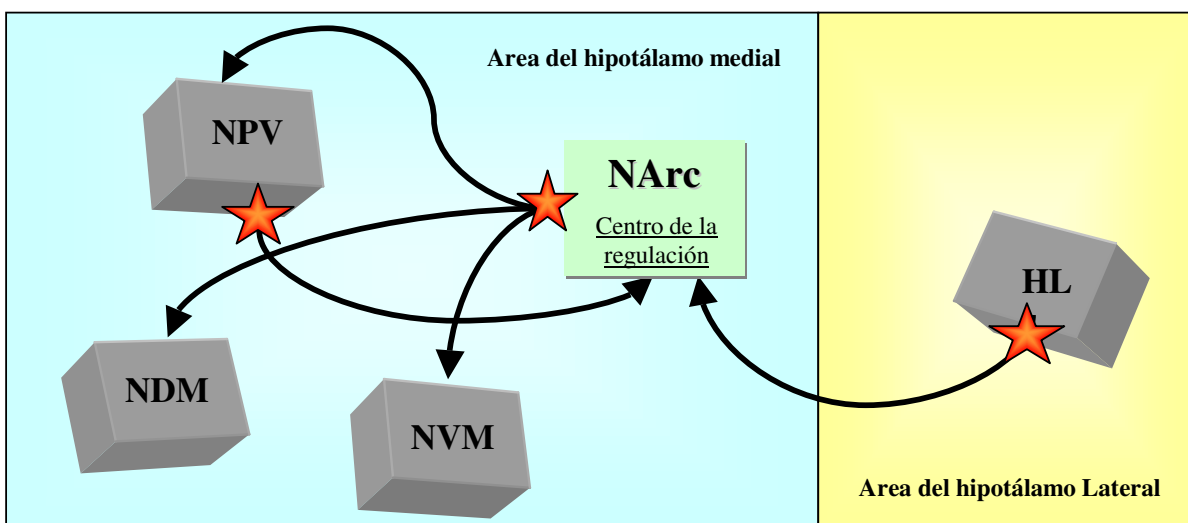


Figura 5: Vías neuronales implicadas en el control del apetito
 NPV: Núcleo paraventricular; NDM: Núcleo dorsomedial; NVM: Núcleo ventromedial.
 Las neuronas del NArc, NPV, HL contienen receptores de leptina

En realidad, lo que ocurre es que señales periféricas asociadas a la homeostasis energética, modulan el apetito y el gasto de energía a través de un complejo neuroendocrino orexígeno y anorexígeno en el hipotálamo. Es ahí donde las informaciones que proceden de la periferia y de otros centros, como aquellos que dirigen la motivación y la satisfacción individual, se integran y generan una respuesta apropiada al organismo. Para que una señal actúe a nivel central, esta tiene que ser producida en el propio SNC, o bien ser capaz de cruzar la barrera cuando se produce periféricamente (26).

Las investigaciones muestran que el hombre es capaz de adaptarse a situaciones adversas de alimentación y recuperarse cuando estas se normalizan (78, 79). Esto se da a través de un control metabólico a largo plazo, que se va moldeando bajo controles a corto plazo. Es decir, señales inhibitorias circulantes, producidas en proporción a la cantidad de masa grasa corporal, actúan a nivel cerebral para modificar el apetito en la tentativa de ajustar los depósitos de grasa, cuando estos se encuentran alterados (80). De esta forma, cuando ocurre una pérdida de peso y, por consiguiente, reducción de la grasa corporal, el nivel de estas señales disminuye produciendo un aumento de la ingesta alimentaria hasta la recuperación ponderal. A su vez, los mecanismos de control a corto plazo, conllevan a la generación de señales inhibitorias tras la realización de una determinada comida, lo que también se conoce por señales de saciedad (81).

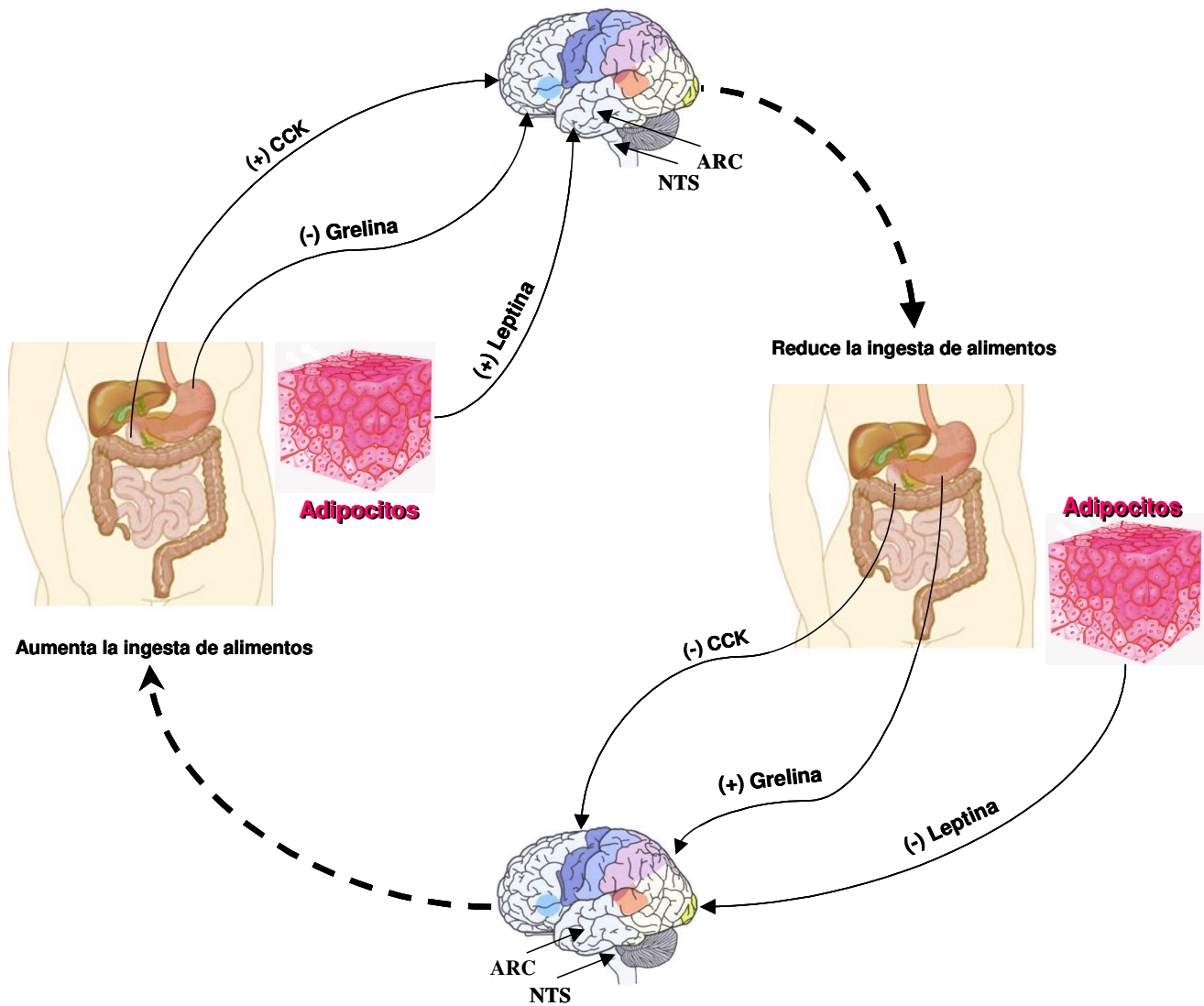


Figura 6: Interacción entre las señales periféricas y el Sistema Nervioso Central. La figura demuestra el eje cerebro-intestino y las hormonas periféricas en la regulación de la ingesta alimentaria, representadas por la leptina, colecistoquinina y grelina que transportan información sobre el estado de la energía para los sitios reguladores, como el NARC y el núcleo tracto solitario (NTS). Mientras ocurre un aumento de la concentración de leptina y colecistoquinina tras la ingesta alimentaria, los niveles de grelina disminuyen, reduciendo la ingesta alimentaria. Cuando este eje funciona correctamente, se mantiene la homeostasis corporal, pero cuando se producen fallos en este mecanismo, se da una alteración en la conducta alimentaria. (Adaptado de Orr and Davy) (77).

Afortunadamente, la pasada década ha estado marcada por un notable progreso en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y del peso corporal, en gran parte debido al incremento en el número de investigaciones dirigidas contra la creciente incidencia de obesidad y los desórdenes

metabólicos asociados. En consecuencia, se tiene establecido que la percepción del SNC y los procesos metabólicos periféricos sugeridos en los últimos años, incluyendo la leptina y la grelina, resultan en la coordinación de la homeostasis energética. Sin embargo, su desequilibrio sigue con muchos interrogantes. Las evidencias indican que más de un mecanismo del SNC que regula el balance energético debe estar alterado en pacientes que sufren problemas mentales, como ocurre en los trastornos de la alimentación y adicción a las drogas (82). Por ello, se viene estudiando muy intensamente a cada una de las sustancias identificadas como participantes en ese complejo sistema, tanto a nivel central como periférico, para poder precisar la conducta alimentaria y la homeostasis metabólica en pacientes diagnosticados de trastorno de la conducta alimentaria.

6.2.1 Clasificación de las sustancias con actividad sobre la ingesta alimentaria

Con el paso de los años se va solidificando la concienciación con respecto a la importancia de diferentes sustancias involucradas en la modulación del comportamiento alimentario. Ya son más de 50 las sustancias identificadas (66), agrupadas como neurotransmisores, péptidos y hormonas, que actúan a nivel central o periférico, estimulando o inhibiendo la ingesta alimentaria. El siguiente esquema clasifica algunas de dichas sustancias según el mecanismo de actuación y su respectiva función sobre la ingesta alimentaria.

Tabla 5: Local de liberación de las sustancias y factores que influyen la ingesta alimentaria

SISTEMA CENTRAL		SISTEMA PERIFÉRICO	
<i>Estimuladores</i>	<i>Inhibidores</i>	<i>Estimuladores</i>	<i>Inhibidores</i>
Noradrenalina	Serotonina	Grelina	Colecistoquinina
Adrenalina- α 2	Factor liberador de ACTH		Glucagón
β -endorfinas	Citoquinas: TNF- α , IL1, IL6		Leptina
Neuropéptido Y	Insulina		
Glucocorticoides	Dopamina		
	POMC		

La gran mayoría de las sustancias presentadas en esta Tabla participan de la regulación a corto plazo (regulación del principio y fin de una ingesta individual). Esta regulación se da por señales procedentes de estímulos mecánicos y químicos del aparato digestivo, que actúan básicamente sobre el NArC y NTS.

La regulación a largo plazo (para mantener el peso estable) se da por señales biológicas de adiposidad, que relacionan el adipocito con los núcleos hipotalámicos. La leptina e insulina son las señales involucradas en esta regulación, aunque la grelina también puede ser considerada una señal que desempeña una función a largo plazo.

6.2.1.1 Neurotransmisores

Los neurotransmisores son sustancias producidas por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o duradera, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos (68).

Los neurotransmisores clásicos como las monoaminas, difieren de los neuropéptidos por su mecanismo de biosíntesis, por el estímulo necesario para su liberación y por el modo de inhibición, requiriendo su retirada de la hendidura sináptica (recaptación), mientras los neuropéptidos requieren la acción de peptidasas. Mientras los neurotransmisores clásicos son producidos en la terminal sináptica, los neuropéptidos lo son en el cuerpo celular o en otro órgano.

Cuando las moléculas del neurotransmisor se elaboran en el cuerpo neuronal, tienen que madurar para su liberación hacia la hendidura sináptica. Este caso se asocia, generalmente, a péptidos que se sintetizan en el soma y que son transportados por el flujo axonal (el movimiento de sustancias a través del axón) anterógrado (hacia la periferia) hasta la terminal sináptica.

El neurotransmisor puede almacenarse en vesículas sinápticas, pequeños reservorios globulares que contienen receptores⁴ en su pared exterior que permiten la liberación del neurotransmisor en sitios específicos de la terminal presináptica (68). La presencia del neurotransmisor, de dichas vesículas y de receptores en sus membranas, significa que existe todo lo necesario en el interior de la terminal para sintetizar estos componentes, además de los mecanismos para la regulación de esta síntesis y liberación sináptica.

La terminal presináptica tiene autorreceptores que le informan sobre los niveles del neurotransmisor en el exterior de la terminal. Si sus niveles son elevados, la terminal puede fabricar o liberar menos. Pero si éstos son bajos, puede hacer lo contrario. De esta forma, la activación de los autorreceptores puede tener efectos de estimulación o, generalmente, de inhibición de la liberación sináptica. La membrana de la terminal presináptica también posee moléculas transportadoras del mismo neurotransmisor que ellas liberan. Es un

⁴ Receptores son proteínas compuestas por cadenas de aminoácidos que forman enlaces entre sí. Al establecer estos enlaces se crean cavidades y protuberancias, que pueden constituir receptores para sustancias que tengan la forma correspondiente. Cuando un neurotransmisor se une a un receptor, pero no se encaja perfectamente a él, se le reconoce como un antagonista que impide que el neurotransmisor adecuado se conecte a este receptor para realizar su acción.

mecanismo de recaptación que sirve no sólo para ahorrar neurotransmisor al reutilizarlo, sino también contribuye a limitar sus efectos postsinápticos.

Cuando el neurotransmisor liberado por la presinapsis alcanza la membrana postsináptica se combina con receptores específicos allí localizados. Entonces puede haber una excitación de la membrana postsináptica o inhibición de la misma. El efecto del neurotransmisor finaliza cuando su concentración disminuye (68).

La alimentación genera cambios en los niveles de los neurotransmisores, que conducen las preferencias hacia la selección de los nutrientes más “adecuados”. Pero estas alteraciones se traducen en una conducta en que participan, no solo funciones motoras involuntarias, como también se pone en marcha el sistema cognitivo y el emocional.

Sin embargo, tras algunas décadas de investigación acerca del papel que juegan los neurotransmisores en la conducta alimentaria, todavía siguen las controversias sobre sus verdaderas implicaciones en este proceso ya que estudiar sus mecanismos como moduladores de la alimentación es algo más complejo de lo que parece. En primero lugar, la mayoría de los estudios realizados consisten en administraciones farmacológicas y, por ello, permite una exploración muy cruda de la realidad fisiológica del organismo. Otro punto importante sería la dificultad para reconocer si la especificidad de los efectos después de la administración del neurotransmisor se debe a la ingesta de alimentos como consecuencia de un aumento específico del hambre, si resulta de un incremento del gasto energético o, incluso, de la alteración en la homeostasis de los nutrientes. Además, el efecto de los neurotransmisores puede variar con el sitio anatómico en el cual es administrado, especialmente si es a nivel central o periférico (66).

Las neuronas radicadas en el hipotálamo y las fibras que por él transcurren, interconectándolo con otras partes del sistema nervioso, son de tipo serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico. Una vez activadas estas fibras, se producen conductas alimentarias concretas (26). De esta forma, dentro de los neurotransmisores involucrados en la ingesta alimentaria, hay que mencionar la serotonina (5-HT) y las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) (26, 83), que actúan a nivel central, estimulando o inhibiendo la ingesta alimentaria.

A. Catecolaminas

Las tres principales catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) se distribuyen de forma diferente en el interior del sistema nervioso, y en ciertas áreas son más abundantes unas que otras.

La formación de las catecolaminas en el cerebro, glándulas suprarrenales y en los nervios y ganglios del sistema simpático, es bien conocida. A partir del aminoácido *L-tirosina*, la enzima tirosina-hidroxilasa (TH) lo convierte en L-DOPA (dihidroxifenilalanina) y ésta se transforma, por la DOPA-descarboxilasa, en dopamina. A su vez, la dopamina puede transformarse en aquellas células que contengan la enzima dopamina- β -hidroxilasa (DBH), en noradrenalina. La noradrenalina puede convertirse en adrenalina por otra transferencia de metilos, a cargo de la fenil-etanol-amina-N-metiltransferasa (PNMT). Con capacidad autorreguladora, la noradrenalina inhibe a la tirosina-hidroxilasa, que va a funcionar como señal de interrupción de la síntesis (68).

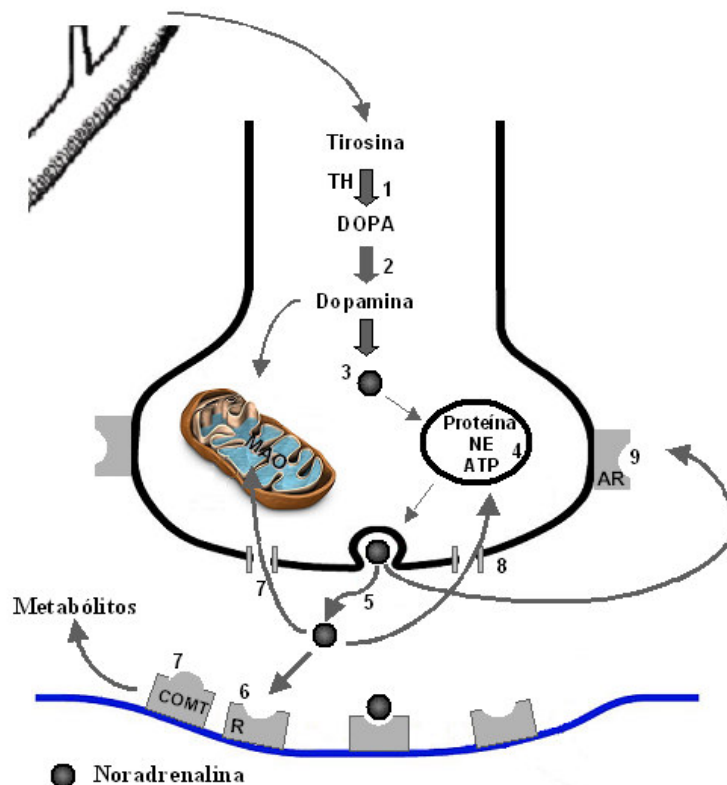


Figura 7: Esquema de una sinapsis

que sintetiza, acumula y libera noradrenalina o norepinefrina.

1: conversión de tirosina a DOPA; 2: conversión de DOPA a dopamina; 3: conversión de dopamina a noradrenalina; 4: ésta puede almacenarse con otras proteínas sinápticas y con ATP; 5: una vez liberados en la hendidura; 6: pueden ocupar a receptores postsinápticos; 7: ser degradado por la enzima (que puede ser tanto monoaminoxidasa (MAO) como la catecol-O-metiltransferasa (COMT)); 8: recaptarse para eventual reutilización; 9: ocupar autorreceptores (AR) - responden a la concentración del neurotransmisor en la sinapsis.

Si queremos aumentar los niveles cerebrales de dopamina es necesario aumentar la concentración de DOPA, que normalmente es bastante baja. No se obtiene tal efecto aumentando los niveles de L- tirosina, que ya de por sí son relativamente elevados (68).

Tanto la dopamina como la noradrenalina y adrenalina tienen sus propios receptores de acción. Con el desarrollo de agonistas y antagonistas catecolaminérgicos específicos se ha podido establecer la existencia de varios tipos de receptores adrenérgicos: los α y β -adrenérgicos con sus subgrupos, de acuerdo con los efectos que producen sobre las llamadas proteínas G. Estas proteínas representan una familia de segundos mensajeros que traduce la señal dada por la ocupación del receptor de membrana al lenguaje neuronal intracelular, a través de la activación o inhibición enzimática (proteínas G con funciones estimuladoras o inhibidoras) (68).

La noradrenalina participa en la señalización de cese de una comida, actuando específicamente en el receptor β , localizado en el núcleo paraventricular. Por otro lado, también actúa como señal en el inicio de la comida, en este caso actuando en el receptor α_2 (26). Su influencia en la comida es más bien sobre el tamaño que en la frecuencia de la misma, tendiendo a generar mayor preferencia por alimentos ricos en carbohidratos, además de aumentar la aversión a las quininas (66).

El efecto de la noradrenalina sobre la ingesta alimentaria requiere un nervio vago intacto y la presencia de corticosterona. Parece ser que su influencia en la alimentación involucra la inhibición de la liberación de factores de saciedad dentro del núcleo paraventricular (66).

Cuando hay un estado de malnutrición, se observan valores inferiores a los normales del metabolito de noradrenalina, el metoxihidroxifenilglicol (MHPG) en orina, así como una disminución en el recambio de noradrenalina cerebral en el hipotálamo. Además, se ha encontrado un mayor número de receptores (84) α_2 plaquetario, lo que indicaría una menor actividad de la noradrenalina⁵. Esta reducida actividad jugaría importante papel en la disminución de la tasa metabólica, presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal, relacionándose con síntomas depresivos. En pacientes con Anorexia Nerviosa se ha demostrado que la regulación de la noradrenalina está alterada,

⁵ Los receptores adrenérgicos pueden cambiar su conformación, su número y la afinidad a la sustancia transmisora, por un proceso de autorregulación, evitando daños por excesos en la cantidad o en la frecuencia del estímulo transmisor. Es así que un receptor con alta afinidad va mostrando una rápida disminución de la misma ante agonistas, por fosforilación (inhibición) del receptor por una kinasa específica del receptor. Cuando se fosforila el receptor se produce su secuestro dentro de la membrana hacia el citoplasma (internalización) haciéndose inalcanzable para el agonista.

tanto a nivel central como periférico, durante el ayuno y en respuesta a una comida (85, 86), pero las alteraciones que esta situación supone tienden a normalizarse con la recuperación de peso, aunque, en cierta medida, parecen persistir en el tiempo (87). Hay evidencias de que incluso después de 1 a 6 años de la recuperación adecuada del peso, los niveles de noradrenalina plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo de estas pacientes permanecen reducidos en hasta un 50% respecto a personas sanas (87, 88), favoreciendo el mantenimiento de síntomas depresivos y de algunas alteraciones en la regulación de la ingesta (85, 87).

Paradojamente, en casos de obesidad también se observa un aumento de receptores α_2 adrenérgicos, pero en adipocitos maduros. De hecho el tejido adiposo está innervado por el Sistema Nervioso Autónomo Simpático (SNS) que, además de ejercer un papel en la lipólisis, parece desempeñar un efecto trófico sobre los adipocitos. Aunque sólo un 3% de los adipocitos reciben innervación directa, existe liberación del neurotransmisor noradrenalina en ese tejido, y su actividad va a variar con el contenido graso y tamaño adipocitario (89).

En situaciones normales, el SNS inhibe el crecimiento del acúmulo del tejido adiposo, pero lo que se viene observando en la obesidad es una reducción en la actividad de este sistema, paralelo a un aumento en el número de receptores α_2 adrenérgicos en los adipocitos maduros (89). Cuando se compara esta situación a la observada en los casos de AN, considerando que la disminución de la actividad noradrenérgica participaría en la reducción de la tasa metabólica, se podría decir que, en el caso de AN, tal situación representaría un mecanismo compensatorio del estado de malnutrición. Sin embargo, en la obesidad, ese efecto podría ser una explicación al fenómeno de la resistencia a perder el exceso de peso.

En cuanto al papel de la dopamina respecto a la alimentación, así como los opioides endógenos, estaría más relacionada con sentimientos de recompensa alcanzados con la comida (90).

Se sugirió la posibilidad de que pudiera haber una hiperactividad dopaminérgica en la anorexia nerviosa (87), la cual estaría relacionada con síntomas obsesivos (85). A pesar de la poca base biológica que apoyaba tal información en su momento, se llevaron a cabo discusiones a este respecto, pero los estudios resultaban contradictorios entre sí (87). Cabranes y cols en 1985 propusieron incluso la existencia de dos subtipos de anorexia: uno con mecanismos de neurotransmisión más alterados y otro con la neurotransmisión más adaptada (91). Pero lo que se pudo constatar con más fundamento fue la posible relación

que pudiera haber entre la presencia de alteraciones en el metabolismo de la dopamina (niveles reducidos) y una mayor vulnerabilidad para desarrollar anorexia nerviosa tipo restrictiva (90).

Se sabe que debido al miedo que tienen los pacientes con AN a coger peso y hacerse una persona obesa, puede contribuir con la alteración hormonal que se observa cuando ellos están frente a una comida, ya que el acto de comer genera mucha angustia, ansiedad y miedo en los mismos. En situaciones de estrés, la ingesta de alimentos parece ser dependiente de la dopamina (85, 92). De acuerdo con Rigoud y cols 2007, la energía ingerida se asocia a un aumento plasmático proporcional en los niveles de dopamina, cortisol, adrenalina y noradrenalina, lo que podría explicar el aumentado efecto térmico⁶ de los alimentos observados sobre el metabolismo de estos individuos. Según los autores, con el incremento del gasto metabólico no se extraña la dificultad que tienen los pacientes en aumentar de peso. Asimismo, conviene destacar que estos individuos presentan valores basales plasmáticos muy elevados de β -endorfina respecto a personas sanas, los cuales reducen de forma proporcional a medida que aumenta la ingesta calórica, aunque se mantienen siempre por encima de los niveles presentados en un grupo control. Esta situación también podría contribuir con estados de ansiedad y depresión percibidos por estos pacientes después de una comida y, por consiguiente, de miedo a comer. Es más, justificaría la necesidad que algunos pacientes presentan de hacer ejercicio físico después de comer, una vez que el ejercicio físico hace aumentar los niveles de endorfina (85).

En contrapartida, estudios anteriores presentan resultados variables acerca de los niveles aumentados o reducidos en el plasma y líquido cefalorraquídeo de la β -endorfina, aunque para algunos autores es más razonable que estén disminuidos en los individuos que se encuentran visiblemente malnutridos, pues guardarían relación con la pérdida de peso (87, 93).

El papel de las β -endorfinas en la comprensión de los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) resulta fundamental, puesto que, como opioide endógeno, están involucrada en la regulación de la ingesta (actúa como estimulador de la ingesta), la temperatura y gasto energético, además de la regulación de hormonas hipotalámicas y hipofisarias (87).

⁶ El gasto calórico o energético en un individuo está dado por tres componentes: tasa metabólica basal o metabolismo de reposo, actividad física y la termogénesis. Ésta última deriva en gran parte de los procesos que representan el consumo de alimentos (efecto térmico de los alimentos o termogénesis inducida por la dieta), equivalente a un 10 y 15% del gasto calórico total. Está dada por dos componentes: termogénesis obligatoria (dada por el costo metabólico del procesamiento de los nutrientes) y termogénesis adaptativa (dada por la cantidad de nutrientes ingeridos y además influenciada por la actividad física postingesta, el frío, la nicotina y la cafeína).

B. Serotonina

A través de su interacción con varios neurotransmisores y neuropéptidos (94), la serotonina tiene confirmada, en animales y en humanos, su participación en los cambios de humor, ansiedad, agresividad, depresión, sueño y fatiga, así como en la reducción de apetito (42, 87, 95).

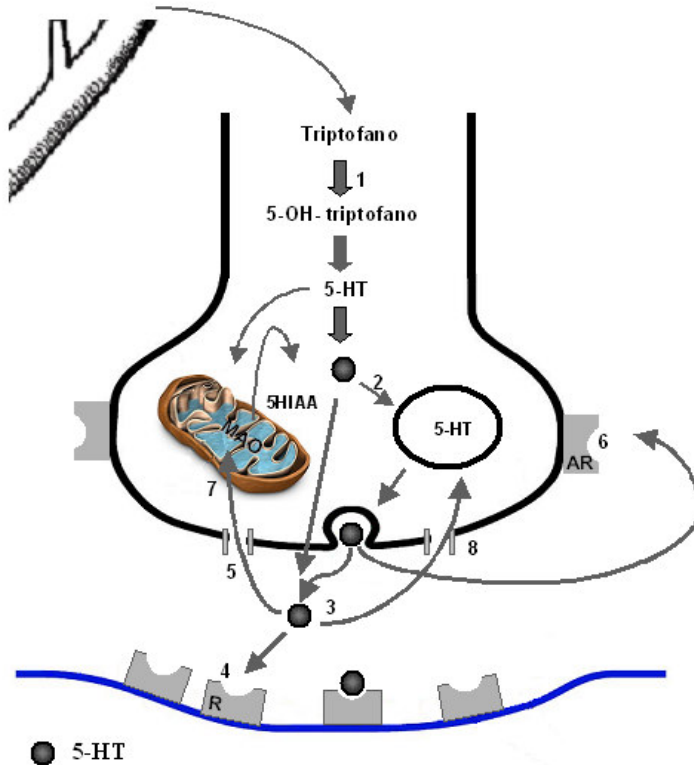


Figura 8: Sinapsis Serotoninérgica.

1: La 5-HT se sintetiza a partir del triptófano, el cual se convierte en 5 - hidroxitriptófano por la enzima triptófano-hidroxilasa; 2: La 5-HT puede almacenarse en vesículas; 3: y/o liberarse; 4: Una vez liberada, puede ocupar receptores postsinápticos; 5: recaptarse; 6: ocupar autorreceptores (AR); 7: o metabolizarse por la MAO mitocondrial hacia ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

Los agonistas de la serotonina y drogas que potencian su acción reducen el apetito, mientras los antagonistas lo aumentan. Su acción central representa uno de los más importantes mecanismos en el desarrollo de la saciedad postprandial y de la determinación de la cantidad de alimento ingerido (90), siendo capaz de reducir el tamaño de la ingesta sin alterar su inicio o su frecuencia (66).

Alteraciones en el mecanismo serotoninérgico son observadas en pacientes diagnosticadas de Trastornos de la Conducta Alimentaria, siendo el neurotransmisor más estudiado en esta enfermedad, especialmente a partir del 5-HIAA. En pacientes con AN se han encontrado bajos niveles en el líquido cefalorraquídeo respecto a controles sanos, así como del triptófano plasmático (87). Estos valores se incrementan tras la recuperación

ponderal pero, sin embargo, la actividad de la 5-HT (5-hidroxitriptófano) se mantiene alterada aún después de la remisión de la enfermedad, observándose elevados niveles de 5-HT y 5HIAA, lo que podría explicar el comportamiento anómalo que mantienen esas personas (73).

Cuando estos pacientes tienen una remisión estable (sin mayores complicaciones orgánicas) de su enfermedad, se establece una mayor posibilidad de conocer las características que constituyen los factores de riesgo que originaron el desarrollo del desorden alimentario. Asimismo, no es totalmente posible diferenciar si alteraciones en la actividad serotérgica son la causa o la consecuencia de la instauración de esos trastornos, pero en este último caso la probabilidad de perpetuación de la enfermedad es mayor (90).

A pesar de existir serotonina en todo el organismo, esta sustancia no tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica para alcanzar el SNC, de tal forma que su presencia en el SNC es debida a que el propio cerebro la produce a través de la llegada de su precursor, el triptófano (96). Este aminoácido proviene de la dieta y, por lo tanto, sus niveles cerebrales dependen, en parte, de los alimentos ingeridos. Otro factor que influencia los niveles de serotonina cerebral es la tasa de saturación de la enzima triptofano hidroxilasa, responsable de la conversión del triptófano en 5-HT. La serotonina se obtiene por la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano, reacción que sucede rápidamente, a medida que el precursor inmediato se encuentra disponible y hasta que la enzima alcance su punto de saturación (68, 97).

Así como las catecolaminas, la serotonina se metaboliza por medio de la monoaminoxidasa (MAO) y el producto detectable de este catabolismo es el ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

Se han descrito tres tipos principales de receptor: el 5-HT₁, el 5-HT₂ y el 5-HT₃, además de sus subtipos. La mayoría son postsinápticos, pero al menos dos de ellos (el 5-HT_{1B} y el 5-HT_{1D}) pueden actuar como autorreceptores, modulando la liberación del neurotransmisor (68).

El hipotálamo es el área donde la actividad de la serotonina juega más importancia en la alimentación, esencialmente en el hipotálamo medial, incluyendo el NPV y NVM (66), especialmente sensibles a la estimulación directa de agentes activos serotonérgicamente. De hecho, inyecciones de 5-HT en el PVN reducen el tamaño de la comida, la tasa de hambre e ingesta de carbohidratos (97).

Varios de los efectos de la serotonina sobre la alimentación son totalmente opuestos a aquellas producidas por la noradrenalina, inhibiendo el papel de ésta última en la

estimulación de la ingesta. Se podría decir que la función de la serotonina y noradrenalina en el núcleo paraventricular sería el blanco y el negro de la regulación alimentaria (66).

Existen evidencias de que la síntesis de serotonina cerebral pueda ser modulada dietéticamente. Algunos autores confirman el efecto de las dietas hiperglucídicas en la síntesis de serotonina. En principio, los carbohidratos de la dieta no necesitan ser necesariamente los dulces, puesto que el mismo efecto se observa cuando se ingiere igual cantidad de almidón (26). Sin embargo, el efecto serotoninérgico parece ser mayor cuando el índice glucémico de los alimentos ingeridos es más alto (42). En realidad, esto es debido a que la ingesta de glúcidos libera insulina pancreática, que promueve la captación periférica de los aminoácidos de cadena ramificada y disminuye su salida del músculo, lo que reduciría la suma de los aminoácidos neutros en el plasma y facilitaría el paso del triptófano por la barrera hemato-encefálica y, por consiguiente, la síntesis de serotonina (26, 42, 97).

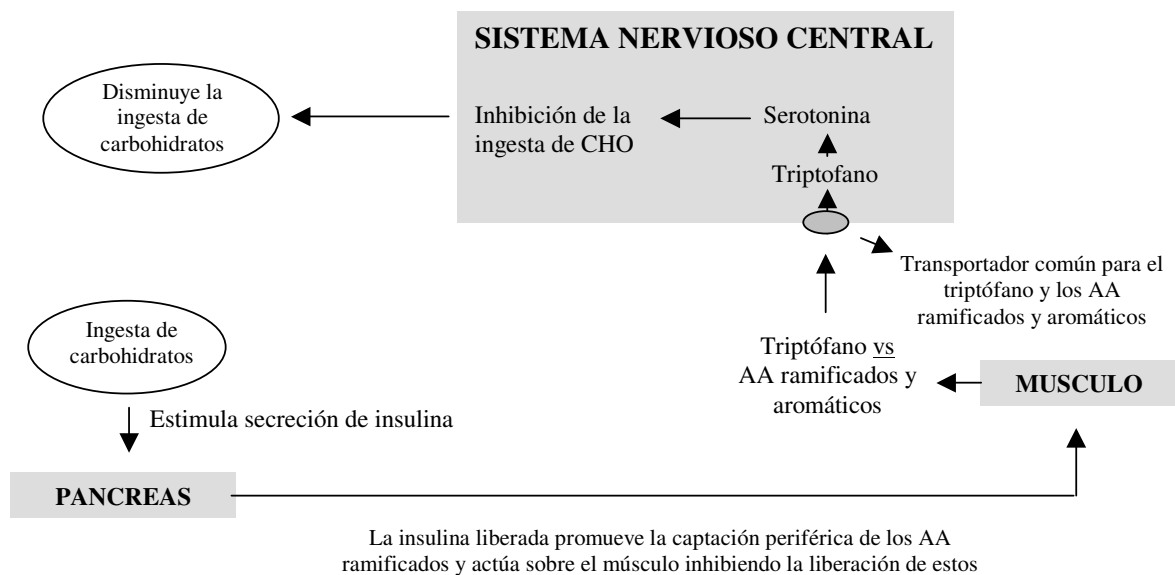


Figura 9: Papel de los carbohidratos en la producción de la serotonina en el Sistema Nervioso Central. Los aminoácidos neutros (ramificados: valina, leucina e isoleucina; aromáticos: tirosina y fenilalanina) compiten con el triptófano por el mismo transportador para llegar al SNC.

Los hallazgos acerca de que una comida con alto contenido de hidrato de carbono aumenta el triptófano cerebral, ha permitido suponer que el “ansia por carbohidratos” referida por algunas personas, cumple con el objetivo de aumentar la actividad de la 5-HT cerebral. No obstante, otros estudios con manipulación de la serotonina y preferencias alimentarias en animales y humanos no ha sostenido esta asociación (97).

Hay evidencias que sugieren que las mujeres son más vulnerables para la depleción de triptófano que los hombres, haciéndoles más sensibles a alteraciones serotoninérgicas (98) y, por lo tanto, más presentes en el grupo de riesgo de desarrollar un trastorno de conducta alimentaria.

En definitiva, el papel que juegan esos neurotransmisores para el desarrollo de una determinada conducta alimentaria va a depender de la activación de las fibras nerviosas y del estímulo que hacen llegar a los receptores de los neurotransmisores. Por ejemplo el sistema de control de la ingesta de glúcidos está integrado por receptores serotoninérgicos y α_2 noradrenérgicos. La inyección de noradrenalina en el hipotálamo paraventricular produce en menos de un minuto una respuesta que consiste en la ingesta de carbohidratos con preferencia frente a las proteínas y un aumento del volumen de las ingestas. Los bloqueadores de estos receptores disminuyen la ingesta de carbohidratos y aumentan la de proteínas. Por otro lado, los estímulos serotoninérgicos, actuando presumiblemente en los receptores 5HT1D (en humanos), producen respuestas opuestas a los anteriores y reducen la cantidad de hidratos de carbono y preservan la ingesta proteica. A su vez, la inyección de agentes dopaminérgicos (como las anfetaminas) en el hipotálamo lateral (principal región cerebral en que actúa), inhibe la ingesta de proteínas y grasas y en menor grado la de hidratos de carbono, retardando la iniciación de la alimentación (26).

Por el hipotálamo lateral transita el haz dopaminérgico nigroestriatal⁷, relacionado con la iniciación del acto alimentario, razón por la cual, las sustancias con actividad antidopaminérgica, como la CCK, disminuyen la búsqueda de la comida y el interés por el alimento.

⁷ El **sistema dopaminérgico nigroestriatal** representa la vía dopaminérgica central principal. Se origina en la sustancia negra (SN) del cerebro y envía axones que proveen una densa inervación a otras dos regiones llamadas núcleo caudado y putamen, que conforman el cuerpo estriado (CE).

6.2.1.2 Neuropéptidos

Los péptidos son la unión de un bajo número de aminoácidos, que se van enlazando entre sí formando cadenas de longitud y secuencia variable. Cuando el número de aminoácidos que forma la molécula no es mayor de 10, se denomina oligopéptido; si es superior a 10, se llama polipéptido; y, si es superior a 50, se habla ya de una proteína (99).

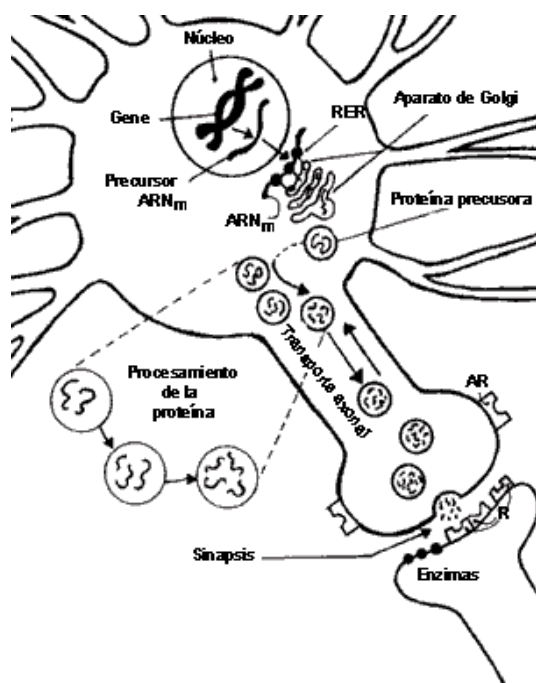


Figura 10: Sinapsis peptidérgica. El procesamiento, el transporte y la secreción de neuropéptidos.

En el núcleo de la célula los genes codifican la formación de ARNm (ácido ribonucleico mensajero), el cual, en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y el aparato de Golgi, se convierte en una proteína precursora. Esta proteína se procesa en los almacenes vesiculares al tiempo que se transporta hacia las terminales sinápticas. Finalmente, la neurona libera péptidos (cadenas de aminoácidos) en la terminal presináptica, que representan fracciones determinadas de la proteína precursora. Una vez liberados, interactúan con receptores propios o ajenos, o se degradan enzimáticamente.

R = receptores

Los neuropéptidos constituyen varias familias de moléculas que han mostrado ejercer efectos particulares a nivel del sistema nervioso (aunque muchos de estos péptidos se descubrieron en el intestino). Entretanto, no se puede ignorar el hecho de que el sistema gastrointestinal contiene tantas neuronas como el cerebro, las cuales producen los mismos neurotransmisores que las neuronas centrales. Estas neuronas liberadoras siempre utilizan precursores de gran estructura molecular, cuyo fraccionamiento por enzimas específicas dan lugar a fragmentos más pequeños, algunos de los cuales serán los neuropéptidos que se liberarán por la terminal sináptica.

Existen varias familias de péptidos, algunos más parecidos entre sí que otros. Unos funcionan por sí solos, mientras que los demás actúan modulando el efecto de los aminoácidos (68).

En la actualidad son muchos los péptidos conocidos y es muy difícil detallar cada uno de ellos, de tal forma que se dará énfasis a dos de los más involucrados y a la vez más investigados y discutidos en los estudios más recientes del comportamiento alimentario:

- Estimuladores del apetito: NPY;
- Inhibidores del apetito: CRF (Factor liberador de la Hormona Corticotropina - ACTH).

A. NPY

Es uno de los neurotransmisores más abundantes en el SNC (100). El NPY es un péptido de 36 aa presente en el cerebro. Su síntesis ocurre primariamente en los cuerpos celulares de las neuronas NPY del NArc, desde donde se proyecta axonalmente hacia otras áreas hipotalámicas incluyendo el núcleo paraventricular, en el que se libera elevadas concentraciones de este péptido (73). Los niveles de NPY en el hipotálamo reflejan el estado nutricional del organismo y, tanto él como su ARNm (que codifica y precede al aumento de la liberación de NPY) se incrementan en el NArc en los momentos de ayuno, y van disminuyendo durante el desarrollo de la saciedad (saciación) (26, 100).

El NPY es el neuropéptido orexígeno más potente que se conoce (100) (fundamentalmente de carbohidratos), pero también es un estimulador de liberación de glucocorticoides, aldosterona y vasopresina. Debido a que esta última hormona guarda relación con la memoria de episodios alimentarios, el NPY se relaciona con un mejor aprendizaje y recuerdo de las conductas alimentarias, hecho destacable en pacientes con TCA. Por otro lado, al ser estimulado por la producción de glucocorticoides, el NPY es capaz de inhibir, de forma indirecta, la producción central de CRF y, por lo tanto, aumentar el apetito (26). El hecho de que pueda influenciar el eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) le confiere participación en la hiperfagia producida por estrés, ya que la dexametasona aumenta los niveles centrales de NPY (26).

CRF ⇒ ACTH ⇒ Glucocorticoides ⇒ ↑ NPY

Repetidas inyecciones de NPY en el PVN producen una marcada hiperfagia y llevan a obesidad. Su administración a nivel central también genera supresión en la actividad del nervio simpático y reducción del gasto energético (100). De hecho, es conocido por proporcionar un balance energético positivo al ser un potente estimulador del apetito, aumentando el peso corporal y los depósitos de grasa (73). Asimismo, también interviene en otros procesos fisiológicos como: regulación del ritmo circadiano (estimula los niveles plasmáticos de cortisol por la mañana), liberación de insulina (provoca un aumento de la insulinemia basal e incrementa la captación de glucosa inducida por insulina en el tejido adiposo), respuesta a ansiedad y estrés, contractilidad cardíaca y resistencia vascular periférica, además de la señalización del eje HPA y función cognitiva (aprendizaje y memoria) comentadas anteriormente (73, 100).

A pesar del importante efecto en la ingesta alimentaria, cuando se estudió las consecuencias de la ausencia de NPY en animales de experimentación, estos tenían peso y adiposidad normales. No obstante, la única anormalidad homeostática que se encontró fue una reducción de la alimentación inducida por el ayuno, probablemente debido a mecanismos compensatorios o redundancia del sistema orexígeno, como son las señales que por la ruta AgRP previenen la inanición (100). Mediada por los receptores MC4, la AgRP inhibe las neuronas POMC y la liberación hipotalámica de la Hormona Estimulante de Melanocito (α -MSH) (73), estimulando el apetito.

La existencia de redundancias como estas en el SNC pueden dificultar la precisión de los receptores implicados en el estímulo o reducción de determinadas actividades centrales que componen el comportamiento alimentario. En el caso del NPY, ya se conoce la existencia de 5 subtipos de receptores y, muy probablemente, este péptido participa en la modulación de la alimentación mediado por la combinación de algunos subtipos y no por uno exclusivo (100). A pesar de ello, cabe destacar que el receptor Y_5 es el subtipo que parece estar más involucrado en los efectos del NPY sobre la alimentación. El receptor Y_1 también tiene su importancia en el apetito, y ambos receptores se encuentran en abundancia en el NPV (73).

La ruta del NPY se activa en situaciones en las que se reduce la masa grasa o el peso corporal: durante el ayuno y/o restricciones de la ingesta, en la diabetes mellitus insulino-dependiente no controlada, en la lactancia y en la realización de ejercicio intenso. Esta activación parece estar relacionada, al menos en parte, con la reducción de la leptina e insulina y al incremento en la concentración de glucocorticoides (100). Respecto al papel de la insulina sobre el NPY, es conocido que su administración reduce el incremento de

este péptido producido por el ayuno y por la diabetes mellitus insulino-dependiente. Además, la insulina también inhibe la expresión y la liberación del NPY (73).

Se ha observado que los niveles del NPY están aumentados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con AN y sus concentraciones no se normalizan hasta pasado un largo periodo de la recuperación ponderal. Frecuentemente la normalización de los niveles de NPY coinciden con la reaparición del ciclo menstrual (101).

Parece ser que el NPY es uno de los mediadores de las acciones reductoras de la ingesta de la leptina. También se ha documentado que la leptina inhibe la síntesis y liberación del NPY. En la deficiencia del NPY se activaría un sistema compensatorio para mediar la acción de la leptina sobre la alimentación, como es la ruta orexígena AgRP (73).

En la actualidad, se le viene asociando a otro papel en la regulación del comportamiento alimentario en pacientes von AN. De acuerdo con algunos autores, el NPY estimularía comportamientos asociados con la búsqueda y obtención de alimentos, pudiendo ser, en realidad, un inhidor de la ingesta. De hecho, este análisis es compatible con la observación de que los pacientes con AN experimentan comportamientos particulares hacia la comida en los momentos que la anteceden (102). Un ejemplo de esto es que suelen dedicarse a preparar la comida para las demás personas, pero no la comen (101). Se postula además, que la leptina, hormona de la cual se hablará más adelante, presenta el efecto opuesto. Según Sordesten et al., se debería analizar más cuidadosamente los efectos comportamentales de los péptidos en la AN en vez de simplemente atribuirles funciones de estimulador/inhibidor de la ingesta de alimentos (102).

También de la familia de proteínas del NPY, se viene estudiando el Polipéptido YY, péptido de 36 aminoácidos que es secretado postprandialmente por las L-células endocrinas del tracto gastrointestinal distal en proporción a la cantidad de calorías y grasa de la comida ingerida.

En humanos, se han detectado dos tipos de este péptido: PYY1-36 y PYY3-36. Al contrario del primer tipo, el PYY3-36 se liga preferencialmente a receptores Y_2 presinápticos inhibitorios, altamente expresado en las neuronas de NPY en el centro de regulación del apetito localizado en el NArc. Debido a su aparente capacidad de suprimir el apetito, se está investigando su mecanismo en el metabolismo graso y en la termogénesis (103).

B. CRF

Las evidencias científicas sugieren que los sistemas endocrino, inmunológico y nervioso central interactúan y responden a los estímulos fisiológicos y farmacológicos de una forma coordinada. La presencia de neurotransmisores, hormonas y receptores comunes a los tres sistemas demuestra la existencia de una comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico y entre los sistemas nervioso central e inmunológico (104).

La respuesta cerebral-endocrinológica-inmunológica al estrés es un ejemplo clásico de cómo estos tres sistemas responden de una manera integrada frente a un estímulo. El factor liberador de corticotropina (CRF, del inglés: *Corticotropin Releasing Factor*) es el principal factor involucrado en la regulación de esta respuesta (104).

Descubierto en 1981, el CRF es un péptido de 41 aminoácidos abundantemente expresado en las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico, que participa en la respuesta al estrés a través de la interacción con sus receptores CRF₁ y CRF₂ (105, 106). Puede actuar como un neurotransmisor a nivel central para coordinar las respuestas endocrinas, autonómicas y de la conducta frente al estrés. En la actualidad, está también asociado con la integración de la respuesta del sistema inmunológico al estrés producido por virus, bacterias o células tumorales y por otros agentes estresantes fisiológicos y psicológicos (104).

Anormalidades en la señalización de los receptores CRF₁ y CRF₂ pueden contribuir con la fisiopatología de los desórdenes relacionados con estrés, tales como ansiedad, depresión y trastornos alimentarios (105).

Según algunos estudios, cuando un individuo está expuesto a situaciones crónicas de estrés (físico o psicológico), existe un aumento en la producción de glucocorticoides (fundamentalmente cortisol) que puede conllevar a una disminución de los receptores del CRF de la hipófisis anterior (104), inhibiendo su liberación y la acción en esta glándula como un mecanismo de feedback negativo. En realidad, lo que ocurre en situaciones de estrés es una rápida activación del eje HPA, cuyo papel es inducir la liberación de grandes cantidades de glucocorticoides, esenciales para el mantenimiento de las funciones vitales (101). El mecanismo de este eje consiste en la liberación del CRF por el hipotálamo, transportado a través del sistema porta hasta la porción anterior de la glándula pituitaria (hipófisis), en donde estimula la liberación de corticotropina. Esta hormona, a su vez,

activa la secreción de corticoides en la corteza suprarrenal⁸, mediante la unión con receptores específicos en las células adrenales.

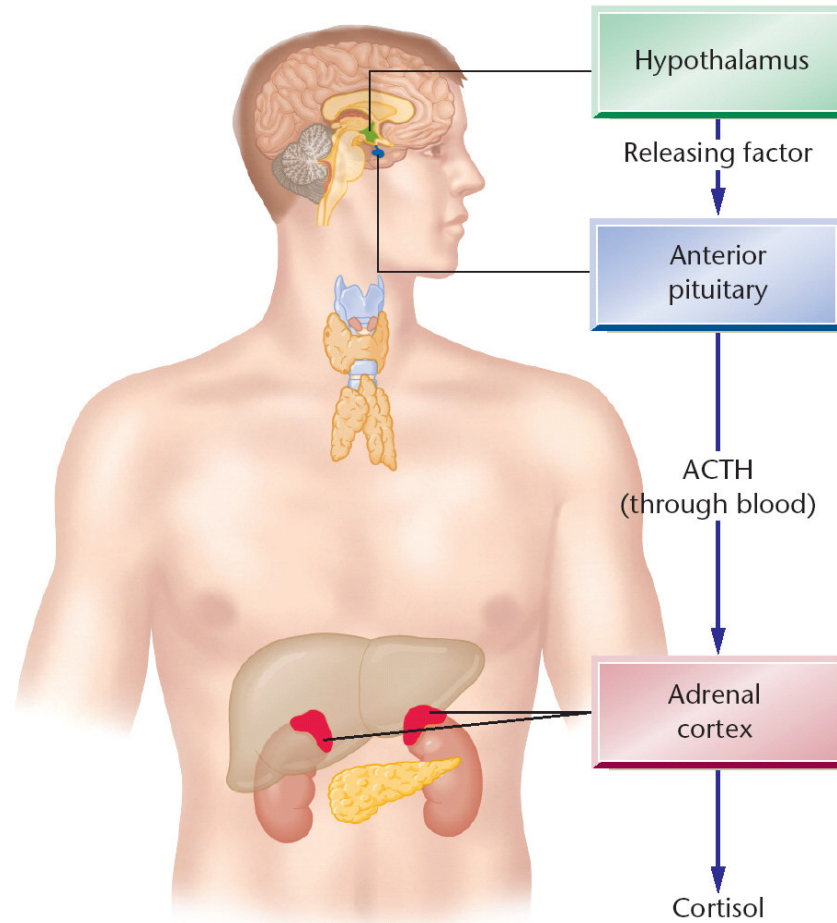


Figura 11: El eje hipotálamo-pituitario-adrenal

⁸ La glándulas suprarrenales descansan sobre el polo superior de ambos riñones. Están compuestas por la médula suprarrenal (el 20% de la parte central) que secreta la adrenalina y la noradrenalina en respuesta a la estimulación simpática (producen casi los mismos efectos que la estimulación directa de los nervios simpáticos en todas partes del cuerpo), y por la corteza suprarrenal que secreta corticoesteroides y mineralocorticoides.

El sistema CRF puede jugar un importante papel en la regulación del balance energético. Su presencia induce anorexia, pero la determinación de los sitios exactos de actuación todavía necesitan más estudios. En el cerebro, el PVN ha sido identificado como uno de los sitios más importantes en que el CRF induce anorexia, aunque para algunos autores el hipotálamo lateral también sería un sitio potencialmente involucrado en la regulación del balance energético (106).

Debido a los resultados observados en algunos estudios, en los cuales se ha demostrado que la administración crónica del CRF en animales de experimentación podría prevenir la ganancia de peso en obesos, se ha sospechado la posible existencia de una reducida actividad en el sistema CRF en presencia de obesidad. Sin embargo, ésta hipótesis no se ha sostenido por mucho tiempo porque en estudios posteriores se constató la capacidad adaptativa de este sistema en animales obesos, en los que se vio una disminución en la ingesta (106).

6.2.1.3 Hormonas

Las hormonas son moléculas segregadas normalmente por una glándula endocrina que es capaz de influir en la actividad biológica de células distantes (107). Entre las hormonas que se conocen, existen varias consideradas como relevantes en el proceso del comportamiento alimentario: grelina, colecistoquinina, cortisol, leptina e insulina. Debido a la importancia atribuida a sus funciones, se expone a continuación un abordaje más detallado acerca de cada una de estas hormonas.

A. Grelina

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos sintetizada primariamente en el *fundus* gástrico (108, 109), por el 20 a 30% de las células oxínticas presentes en este área, pero también se localiza en otros tramos del tubo digestivo, placenta, testículos, páncreas e hipotálamo. El *fundus* gástrico es responsable de aproximadamente el 70% de la

producción de grelina, donde se encuentra 10 a 20 veces más concentrada por gramo de tejido que, por ejemplo, en el duodeno que le sigue en importancia (110). Este hecho coincide con lo observado en pacientes gastrectomizados, en los cuales los niveles plasmáticos de grelina disminuyen entre un 50 y 77% (109).

Inicialmente, fue identificada como un secretagogo de la Hormona del Crecimiento (GH), pero actualmente es conocida como el primer péptido periférico orexígeno descubierto, cuya acción es independiente de su papel sobre la GH (110). Debido a las características de su molécula, la grelina presenta propiedades hidrofóbicas que le confieren capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y unirse al subtipo 1α del GHS-R (receptor de secretagogos de GH), estimulando liberación de GH (109).

La grelina fue evidenciada en muchas especies como el principal participante en el control del hambre preprandial y iniciación de una comida (111). De hecho, se ha observado que sus niveles se elevan de forma gradual, aunque rápida, antes del inicio de la comida y se va reduciendo en respuesta a la ingestión de nutrientes (108, 111). Su acción orexígena es extremadamente rápida y de vida corta, estimulando la motilidad y secreción gástrica, que aumentan en anticipación a la comida (111). No se sabe con exactitud cuál es el estímulo para que la grelina comience a incrementar sus niveles preprandiales, pero es bastante probable que dicho aumento sea consecuencia de una respuesta anticipatoria aprendida, ya que un individuo puede predecir con precisión cuando se aproxima la hora de comer (110). Al ser un potente orexígeno en condiciones de ayuno, su ciclo postprandial es inverso al de la glucemia y la insulinemia, que tienen propiedades de saciedad (112).

Se ha especulado si los nutrientes en sí mismos son capaces de frenar la secreción de grelina o si, por el contrario, es la hiperinsulinemia postprandial la responsable de esa disminución. Las investigaciones a este respecto son contradictorias, pero en la mayoría se demuestra el papel decisivo que juega la insulina en la disminución de las concentraciones de grelina postprandial. A pesar de esto, recientemente se ha podido verificar que la composición de la dieta también regula las concentraciones postprandiales de la grelina. Una dieta baja en grasa y alta en carbohidratos disminuye eficazmente las concentraciones de grelina, más que una dieta alta en grasa. Aun así, normalmente la disminución de grelina es proporcional a la carga calórica de la dieta suministrada (110).

La grelina estimula el apetito siguiendo una vía de señalización hacia el hipotálamo cuando se produce un incremento de la demanda energética. El balance energético positivo inducido por este péptido es necesario para maximizar las acciones anabólicas de la GH. Al contrario de otros péptidos, la administración de la grelina, tanto a nivel central como

periférico, produce efectos sobre la ingesta, vaciamiento gástrico y actividad vagal, los cuales son opuestos a los inducidos por los péptidos gastrointestinales considerados componentes del sistema de saciedad periférico (113).

Durante el ayuno, los niveles de leptina disminuyen rápidamente y la producción de NPY y de AgRP se mantienen elevada, mientras la POMC es suprimida. Las neuronas hipotalámicas que liberan las sustancias orexígenas NPY y AgRP en el NArc, son el objetivo más claramente documentado de la acción de la grelina en el SNC, aumentando la expresión de ambas que también están implicadas en el proceso de iniciación de la ingesta (111). Existen evidencias de que cuando se antagonizan los receptores Y1, pero no el Y5 del NPY (receptores del NPY más implicados en la ingesta), se produce una inhibición de la ingesta inducida por grelina, indicando que el Y1 es una de las vías implicadas en la acción orexígena de la grelina (113).

Además de reguladora del apetito, otras evidencia sugieren que la grelina también puede participar en la regulación del peso corporal a largo plazo y, en función de esto, actualmente se está explorando intensamente el bloqueo de su señalización como una importante vía anti-obesidad (111).

Entre sus funciones endocrinas también cabe destacar sus efectos en la estimulación de la liberación de prolactina y ACTH, su probable conexión con el metabolismo hidrocarbonado y el páncreas endocrino, inhibición de la esteroidogénesis y pulsatilidad de la Hormona Luteinizante (LH). Además, sus niveles plasmáticos posiblemente pueden regularse a través de las hormonas tiroideas. No obstante, la grelina presenta además acciones no endocrinas, como la inhibición de la proliferación celular de ciertas neoplasias y una posible implicación en la regulación del sueño (109).

Por estar involucrada en tantas funciones del organismo, desde el descubrimiento de este péptido se plantean muchas preguntas respecto a su posible implicación en patologías del crecimiento, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado como la Diabetes Mellitus, y trastornos nutricionales como la obesidad y anorexia nerviosa (109).

La grelina participa en el sistema homeostático de la regulación del peso corporal, mediante sistema clásico de retroalimentación, de tal manera que sus niveles deben aumentar cuando se experimente una pérdida de peso como respuesta adaptativa al déficit energético. De hecho, sus niveles se encuentran aumentados en situaciones de bajo peso, típicas en la AN, caquexia cancerosa o, incluso, tras la pérdida de peso de sujetos obesos (110).

En la obesidad, lo que se observan son niveles reducidos de grelina en comparación con sujetos normopeso. Cuando se produce una disminución ponderal, los niveles de grelina aumentan para favorecer la recuperación del peso perdido. En estos casos, la administración de comida no consigue suprimir las concentraciones de grelina, perjudicando la saciedad postprandial y conllevando a una ingesta excesiva. Pero cabe destacar que las concentraciones de grelina parecen estar aumentadas sólo cuando se produce una pérdida de peso superior al 5% en los obesos (110).

El estado nutricional afecta de manera importante la expresión hipotalámica de los neuropéptidos involucrados en la regulación de la ingesta. Datos recientes describen que los niveles de ARNm de AgRP y NPY se incrementan en el NArc tras 72 horas de ayuno. El hecho de que el ayuno incrementa los niveles circulantes de grelina parece indicar que el aumento en los niveles de ARNm de AgRP y NPY podrían estar mediados, al menos en parte, por la grelina (113).

Asimismo, la grelina podría presentar importante interacción con la leptina, revertiendo los efectos producidos por esta última (reducción de la ingesta, del peso corporal y de la expresión del ARNm del NPY), lo que sería comprensible puesto que presentan mecanismo opuestos entre sí: la grelina como orexígeno y la leptina como anorexígeno (114). No obstante, algunos autores no han comprobado tal relación (109).

En personas sanas, la grelina presenta una correlación negativa con datos antropométricos tales como el IMC, pero tal asociación no se aprecia en sujetos con AN. En estos pacientes la grelina plasmática está elevada, pero tiende a normalizarse tras la recuperación ponderal, mientras que la leptina, a pesar de tener un aumento de sus niveles plasmáticos y en el líquido cefalorraquídeo, estos permanecen por debajo del rango de normalidad mientras el IMC no alcance valores adecuados (73, 109, 114).

La importancia de la grelina sobre el metabolismo va incluso más allá del control de la ingesta y balance energético. Este péptido también ejerce un papel mediando la respuesta neuroendocrina al estrés, estimulando la liberación de CRF y ACTH, por lo que podría tener sustancial influencia en estados de ansiedad (114).

B. CCK

Las primeras evidencias sobre la existencia de “factores de saciedad” provienen de observaciones realizadas en el año de 1970, cuando se demostró que la administración

periférica de CCK antes de iniciar una comida causaba una reducción en la cantidad ingerida con un efecto dosis dependiente (115).

La CCK ha sido el primer péptido intestinal relacionado con el control de la alimentación (108). Perteneciente a la familia de la gastrina, puede tener diferentes tamaños: 58, 39, 33, 22, 8 y 4 aminoácidos, que derivan de una proteína de 95 aminoácidos denominada pro-CCK, todos con la misma secuencia en el extremo C-terminal, fundamental para la unión con sus receptores. La CCK de 8 aminoácidos es la que presenta mayor actividad biológica (73).

Este péptido es secretado en el duodeno y yeyuno proximal en respuesta a la llegada de nutrientes, especialmente grasas y proteínas, al intestino. No obstante, existen evidencias de que el consumo habitual de una dieta alta en grasa y baja en carbohidratos puede comprometer la saciedad inducida por la CCK a través de una regulación negativa de sus receptores. Además, cuando se aumenta la cantidad de fibra aportada, se produce una mejoría en las concentraciones postprandiales de CCK, así como una elevación más prolongada de sus niveles (77).

Su tiempo de bioactividad es corto (vida media de 1 a 2 minutos) (100) y su acción principal es promover la adecuada digestión de los nutrientes a través de la regulación de la secreción de enzimas pancreáticas, sales biliares y de la motilidad gástrica, estimulando la distensión del estómago proximal y la contracción del esfínter pilórico para retrasar el vaciamiento gástrico y facilitar la digestión. Además, induce la saciedad a través de señales mecánicas hacia el SNC, reduciendo el tamaño y el tiempo de una comida al inducir su finalización (73, 100, 116).

Existen sobre todo dos tipos de receptores para la CCK: CCK-1, localizado fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, mientras el CCK-2, está ampliamente distribuido en el SNC, principalmente en el NPV(73). No obstante, parece que los efectos de la CCK sobre el apetito están mediadas, esencialmente, por el receptor CCK-1(73, 100)

La CCK no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que su acción inhibitoria en el SNC es mediada por vía nervio vago aferente, cuyas terminaciones nerviosas, que inervan el estómago y el intestino proximal, tienen receptores de CCK, y son sensibles al volumen y/o composición química del contenido gastrointestinal. Cuando estas fibras son activadas, se genera un feedback al NPV y HVM sobre el volumen y el contenido global de nutrientes de la comida (108).

No obstante, este péptido también es producido en el cerebro, en respuesta a la CCK periférica inducida por la ingesta, donde se une a sus receptores para promover la

saciedad. Específicamente, su efecto sobre la saciedad consiste en modular el tamaño de la ingesta, pero sin influir en la frecuencia de la misma (73). Sin embargo, cuando se administra CCK periféricamente, también se observa un rápido efecto sobre la saciedad y finalización de la comida, pero con un incremento compensatorio de su frecuencia, ya que produce una reducción del tamaño de las raciones consumidas. De esta forma, se rechazan las posibilidades de la CCK como posible terapéutica en el control ponderal (110).

En el cerebro, los efectos saciantes de la CCK podrían deberse a una acción sinérgica con la serotonina (la 5-HT estimula la liberación de CCK), con efectos que contrarrestan los receptores α_2 para la noradrenalina, y/o a través de determinadas interacciones con la dopamina en el núcleo *accumbens*. Asimismo, podría modular la supresión del NPY o interactuar con otras vías de regulación de la ingesta, ya que la CCK estimula la liberación de insulina y CRF. Con la leptina podría producir saciedad a corto plazo, potenciando los efectos inhibidores de la ingesta producido por dicha hormona (110). Cabe destacar que, para algunos autores, la saciedad inducida por la CCK sería inefectiva en la reducción de la ingesta energética global para favorecer una pérdida de peso, debido a que los reguladores del balance energético a largo plazo, como la leptina, tendrían su señalización disminuida para proteger el organismo de un posible déficit energético (77).

La CCK también participa en la regulación del comportamiento de recompensa, ansiedad y memoria cuando actúa en el SNC (100).

En los últimos años, se viene investigando la relación existente entre la CCK y la grelina, considerando la acción opuesta que desarrollan sobre la ingesta. Hay evidencias de que la CCK periférica juega un papel sobre la inducción de la grelina en los cambios de la ingesta y la actividad neuronal hipotalámica, pudiendo modular sus efectos de estimulación del apetito a través de la inhibición de las neuronas NPY/AgRP en el NArc. Sin embargo, queda pendiente de aclarar si esto se produciría primariamente a nivel aferente periférico, vía nervio vago o a nivel central (115).

Debido a que personas diagnosticadas de TCA presentan importantes alteraciones en las percepciones de hambre y saciedad se pensó en la CCK como posible implicada en la etiología de estas características. Sin embargo, los estudios realizados demuestran resultados contradictorios y muchas veces sin significación estadísticas en comparación a una población sana. Puede que en parte, esto sea debido a que las investigaciones se han practicado en muestras muy pequeñas, con diferentes metodologías empleadas para

determinación de la CCK, y a la elección de distintos compartimentos biológicos (plasma, linfocitos T o líquido cefalorraquídeo) (73).

C. Cortisol

El cortisol es un glucocorticoide que afecta a todos los sistemas corporales. De esta manera, la caracterización de sus acciones es difícil, aunque es bien conocido su papel en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas (117, 118). Cuando disminuyen los niveles de glucosa en sangre, el cortisol se eleva y genera la movilización de aminoácidos y ácidos grasos de las células para la producción de energía. Esta función juega un papel central en la organización de la respuesta corporal a situaciones de estrés fisiológicos o psicológicos. También presenta actividad inmuno-supresora y, a nivel central, son fundamentales para el mantenimiento de varias funciones cerebrales. Asimismo, tiene efectos muy significativos en el comportamiento humano, como el sueño, el humor y la recepción de señales sensoriales (117).

Existen dos tipos de glucocorticoides: el cortisol (el más potente y responsable de casi el 95% de toda la actividad glucocorticoidea) y la corticosterona (que representa los otros 4 a 5%).

El cortisol influencia la migración de células inmunes desde la circulación hacia los tejidos intestinales extra-vasculares para mantener una función inmunológica local. Sus niveles se encuentran aumentados entre comidas debido a que señales, como los nutrientes u hormonas, llegan al hipotálamo, particularmente al NArC, vía circulación sanguínea, y señales vagales aferentes gastrointestinales. El NArC se proyecta al PVN, el cual secreta CRF y permite la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la pituitaria anterior, que estimulan en la glándula adrenal la secreción del cortisol (119), de forma tal que es visto como el producto final del eje HPA (117).

Además de sus concentraciones en plasma, el cortisol salivar también fue reconocido como una sustancia de gran eficacia para acceder a la actividad del eje HPA, cuyas anomalías, en su funcionamiento y regulación, estarían relacionadas con alteraciones alimentarias, especialmente en pacientes diagnosticados de anorexia nerviosa. En esta enfermedad, los niveles de cortisol se encuentran significativamente más elevados que los existentes en personas sanas, no solo por un aumento en la liberación sino también por una prolongación en su tiempo de vida media debido al hipometabolismo existente (101). Sin

embargo, este efecto es atenuado cuando estos pacientes están sometidos a tratamientos con psicofármacos (120).

Prácticamente no hay ningún estímulo con efectos directos sobre las células suprarrenales para controlar la secreción de cortisol, la cual está controlada casi por completo por la ACTH secretada por la hipófisis anterior. Esta hormona, así como otras producidas en la hipófisis, están controladas por factores liberadores que proceden del hipotálamo, en este caso el CRF. En su ausencia, la hipófisis anterior solo es capaz de liberar pequeñas cantidades de ACTH, pero la mayoría de las veces, las circunstancias que motivan la secreción elevada de esta hormona se inician mediante señales originadas en el hipotálamo y luego se transmiten por el CRF a la hipófisis anterior. Cualquier tipo de estrés físico o mental puede producir en cuestión de minutos un gran incremento en la secreción de ACTH y en consecuencia también de cortisol. Sin embargo, el cortisol tiene efectos directos sobre el hipotálamo a través de un proceso de retroalimentación negativa y, cuando sus niveles circulantes se encuentran elevados, la producción de CRF y ACTH es suprimida para que la concentración del cortisol también se reduzca, y mantenga regulada su concentración plasmática (117).

El ritmo circadiano influye en la secreción de ACTH y cortisol. Las personas que adquieren un ritmo de sueño estable, durmiendo a las mismas horas todos los días, desarrollan un patrón de secreción de estas hormonas, caracterizado por una elevación progresiva durante la tercera y la quinta hora del sueño profundo, alcanzando un pico máximo antes o inmediatamente de despertar (6 a 8 de la mañana) y va descendiendo a lo largo del día, hasta alcanzar valores mínimos de secreción entre las 6 y 11 de la noche (117).

Bajo condiciones basales, el cortisol es secretado y regulado por el PVN en respuesta a la información que llega al hipotálamo acerca del periodo diurno y estado metabólico del organismo. Sin embargo, este patrón se puede alterar en función de varios cambios homeostáticos provocados por diferentes situaciones. Un ejemplo de ello es el ejercicio físico, que produce un aumento del cortisol y resulta en liberación de glucosa y movilización de los depósitos de ácidos grasos. Por otro lado, el cortisol puede responder a un simple estrés mental en ausencia del esfuerzo físico (118).

La dieta también produce una respuesta del cortisol y, por ello, la ingesta de una comida podría alterar el ciclo diurno de esta hormona por si misma y, posiblemente, en relación a la cantidad de cafeína ingerida (118).

D. Leptina

El desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular permitió la clonación del gen *ob* y la purificación de la proteína que codifica, la leptina (4). Esta proteína viene provocando una enorme expectación en el mundo científico desde su identificación en 1994; es una proteína compuesta de 146 aminoácidos, a que se le atribuye importantes funciones hormonales (26). Producida principalmente en el tejido adiposo, la leptina pasa por la circulación y alcanza el SNC (82), en que al unirse a sus receptores OB-R, localizados en los plexos coroideos y en el hipotálamo (26), produce saciedad.

Al ser una proteína que actúa en el SNC con efectos anorexígenos y que es capaz de aumentar el gasto energético, investigadores de todo el mundo empezaron a considerar la leptina mediadora de la teoría lipostática, según la cual sería capaz de informar al cerebro del estado de los almacenes de energía en el tejido adiposo, generando cambios en el apetito, metabolismo, sistema nervioso autónomo y balance de energía. Con un efecto potencialmente saciante (4, 121), la leptina favorece el gasto energético por medio de la normalización de la reducida actividad simpática, termogénesis y consumo de oxígeno (82).

La demostración de la existencia de receptores para leptina en distintos núcleos hipotalámicos (NArc, NVM, NPV, NDM y HL), apunta hacia una implicación en el control de la expresión génica de neuropéptidos hipotalámicos, influyendo en diversos mecanismo de neurotransmisión implicados en el proceso regulador de la ingesta. Hasta el momento, se ha demostrado que la leptina incrementa los niveles de ARNm de CRF, además de interactuar con el sistema de transmisión del NPY.

En el primer caso, la leptina estaría relacionada con el sistema cortico-adrenal (122) en el que un aumento en la producción de CRF conllevaría a una mayor secreción de cortisol. Si por un lado la liberación de cortisol parece inhibir la producción de leptina (123), la administración de dexametasona (DXM), que bien se sabe frena la liberación de ACTH a través de la inhibición del CRF, produciría una potente elevación de la leptina (122).

Por otro lado, en el caso del NPY, la leptina reduce la expresión de ese péptido, mediado por la unión con sus receptores que, como ya se ha mencionado, se encuentran en el NPV hacia donde las neuronas del NPY se proyectan (73).

Asimismo, debido a que las neuronas de la POMC expresan receptores de leptina en el NArc, se cree que algunos de los efectos de la leptina sobre la saciedad se deben a su

interacción con este sistema, en que estimula la expresión de la α -MSH, producto de la POMC y inhibidor de la ingesta (73).

Aunque menos estudiado, se ha sugerido que la leptina también puede interactuar con otros neuropéptidos y neurotransmisores, como la AgRP (estimulante del apetito) o con la CART (73) y la CCK (4, 73, 124), (inhibidores del apetito). Puesto que es producida a nivel periférico, necesita cruzar la barrera hematoencefálica para alcanzar el SNC, y lo hace por medio de receptores de transporte saturables e influencia de la ingesta a través de la estimulación de la POMC en el núcleo arcuato del hipotálamo, inhibiendo a la liberación de NPY/AgRP (125).

Un dato interesante es que los niveles de leptina son mayores en las mujeres que en los hombres, independiente de la masa grasa, y sigue ritmos circadianos (73). Su concentración se incrementa a lo largo del día de manera pulsátil y sus valores plasmáticos se relacionan de forma inversa a la concentración de ACTH y cortisol (126). La leptina alcanza su valor máximo al inicio de la madrugada (73).

En los obesos, la concentración plasmática está aumentada en proporción a la masa grasa, aunque se incrementa en relación con el volumen adipocitario. En estas personas, la concentración de la leptina en el líquido cefalorraquídeo es menor que en los delgados, lo que posiblemente indicaría la leptino-resistencia, muy aceptada hoy día (26). De hecho, en los obesos se ha demostrado la existencia de unos niveles de leptinemia y insulinemia significativamente más elevados que en los pacientes con anorexia nerviosa o controles (4). En la AN, se observan reducidos niveles de leptina en plasma, posiblemente debido a la baja masa grasa (127).

Las investigaciones llevadas a cabo en ratas han demostrado que la administración de leptina reduce la ingesta, el peso corporal y la grasa. Sin embargo, cuando se le administra a hombres obesos, que tienen aumentados sus niveles circulantes, no genera resultados muy consistentes sobre la pérdida de peso, con lo cual se confirma que el papel de la leptina en personas obesas sería más que un problema de deficiencia, una resistencia a su acción (77). Si bien es cierto que cuando los depósitos de grasa aumentan se produce más cantidad de leptina, no tiene sentido, por lo tanto, tratar sin más a un obeso con esta proteína, ya que de un modo natural se encuentra primariamente aumentada en el plasma (128).

De acuerdo con los estudios realizados hasta el momento, las funciones de la leptina como reguladora del apetito y del balance energético son más a largo plazo (83). Actúan a través de la modulación de neuropéptidos que estimulan o inhiben el apetito, y

cuando ocurre un desequilibrio energético que pone en peligro el estado nutricional, sus niveles se correlacionarían a la tasa de apetito e ingesta alimentaria para ajustar la situación. Sin embargo, existen evidencias de que cuando la ingesta se adecua a las necesidades del estado nutricional actual, la leptina no influye en el apetito (129), de forma tal que su papel en la alimentación sería más bien de protección contra posibles desequilibrios energéticos. No tiene la función de adelgazar al sujeto, sino de servir de señal mediante la cual el tejido graso regula los centros metabólicos a través de un mecanismo de “feedback”. De hecho, sus reducidos niveles observados en la AN aumentan a medida que el paciente va mejorando y recuperando el peso (130, 131).

La ingesta es otro factor que regula los niveles de leptina: el ayuno prolongado reduce sus niveles y la realimentación los incrementa. No obstante, la realización de una comida o una restricción dietética no modifican *sensiblemente* la concentración plasmática de esta proteína (73). Tanto es así, que Herpetz y sus cols. en el 2000, observaron que para lograr un aumento substancial en los niveles de leptina cuando se somete a pacientes con AN a un proceso de realimentación, es necesario un mínimo de 8 semanas (132).

La producción de leptina puede ser alterada por diversas moléculas. Además de la ya comentada relación que tiene con el cortisol (73), se ha observado que algunas citoquinas, como el Factor de Necrosis Tumoral y la Interleucina-6 también modifican la expresión y los niveles circulantes de esa hormona (133), estimulando su expresión (134).

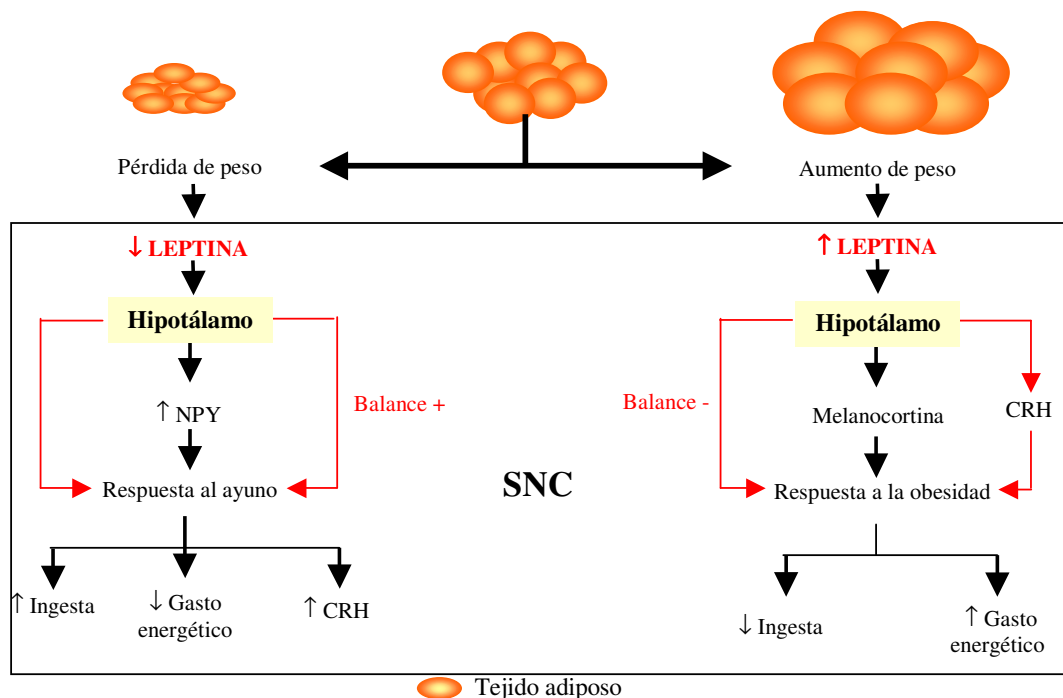


Figura 12: Mecanismo de acción de la leptina a nivel periférico y central

La expresión del TNF en el tejido adiposo de personas obesas podría estar relacionada con la síntesis de leptina. Sin embargo, en condiciones de AN no parece existir un incremento en la producción de leptina para reducir el apetito, sino que sus bajos niveles circulantes se asocian con la reducida masa grasa constatada en estos pacientes. Se piensa que además del peso corporal, debe haber otro factor involucrado en la regulación de los niveles de leptina en individuos con trastornos de la conducta alimentaria. En este sentido se han descrito interacciones de la leptina con la IL-6 y otras citoquinas en situaciones de anorexia, así como los niveles de IL-1 que aumentarían la leptina circulante (135).

C. Insulina

La insulina es una proteína secretada por las células β del páncreas en respuesta a la ingesta y a los niveles plasmáticos de glucosa. Durante el ayuno, su concentración se reduce y, con la realimentación, sus valores se incrementan. Sin embargo, los niveles de insulina también pueden estar influenciados por los depósitos de masa grasa corporal y, de hecho, su liberación se relaciona con un incremento de los niveles de leptina.

El paso de la insulina plasmática al cerebro se da por medio de un proceso de transporte saturable que implica a un receptor de la hormona. Actúa en el hipotálamo, donde se encuentran un gran número de sus receptores que, curiosamente, están localizados en la misma región hipotalámica de los receptores de la leptina (73).

6.2.1.4 Citoquinas

Las citoquinas son sustancias proinflamatorias producidas por los leucocitos y, además de presentar acción hormonal, tienen la capacidad de inducir una diversidad de efectos en diferentes células (107), entre los cuales destacamos la anorexia, a través de una acción directa sobre el SNC.

El Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), la Interleuquina 6 (IL-6) y Interleuquina 1 (IL-1) son citoquinas proinflamatorias que, además de un importante papel sobre los factores de riesgo cardiovascular, procesos ateroscleróticos y en la resistencia a la insulina (136), inician una reacción de fase aguda caracterizada por la aparición de fiebre, pérdida de apetito, disminución de la ingesta alimentaria, hipermetabolismo celular y alteración de respuestas endocrinas y enzimáticas. Activan el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y estimulan la secreción de ACTH; pero su producción puede verse alterada por los

glucocorticoides mediante un mecanismo de regulación de retroalimentación o feedback. Esta reacción estereotipada no es exactamente igual en pacientes con AN, en particular la relativa a la aparición de fiebre. Algunas evidencias sugieren que la producción de esas citoquinas está espontáneamente elevada y contribuyen a la pérdida ponderal, la caquexia y la osteoporosis que puede acometer a estos pacientes (135).

Hay que reconocer la importancia de la interacción entre nutrición y inmunidad frente a los trastornos de la alimentación, en el que los cambios en el contenido de grasa se acompaña de alteraciones en la función inmunológica. El papel de la nutrición se hace cada día más evidente respecto a la capacidad de los nutrientes en modular las citoquinas implicadas en los procesos infecciosos. La malnutrición se relaciona con respuestas inmunológicas inadecuadas y con un aumento de la incidencia de infecciones. De hecho, es conocido que una elevada ingesta de determinados nutrientes puede fomentar la inmunocompetencia, pero también puede provocar inmunodeficiencias. Por ello, la composición cualitativa y cuantitativa de la dieta se presenta como un importante factor en la regulación de la respuesta inmunológica (135).

En presencia de AN, puede observarse una alteración en la síntesis de proteínas (inmunoglobulinas) y cambios en la demanda asociada a la proliferación celular, que es fundamental para un correcto funcionamiento inmunológico, puesto que los tejidos linfoides presentan tasas de recambio celular elevadas. En la mayoría de los casos de AN, no aparecen síntomas de inmunodeficiencia, debido posiblemente al desarrollo de mecanismos compensatorios en las situaciones atípicas de malnutrición que suelen presentar los pacientes. Se han planteado algunas hipótesis para intentar comprender porque estos pacientes, aunque desnutridos, posiblemente se encuentren “protegidos” frente a infecciones comunes, en que la composición de la dieta parece ser una explicación muy plausible. Se piensa que, a pesar de que ingieren una dieta deficitaria en calorías, a causa de la fobia a los hidratos de carbono y las grasas y, en consecuencia, muy baja en vitaminas y minerales, podría ser suficiente en proteínas.

Conviene aclarar que las relaciones mutuas entre nutrición, función inmunológica y distintas situaciones patológicas son multifactoriales y bidireccionales, poniéndose de manifiesto en diferentes circunstancias (135):

- La ingesta dietética y el estado nutricional influyen sobre la inmunocompetencia del huésped y la respuesta del organismo frente a la enfermedad o infección.

- Algunas alteraciones en la respuesta inmune producen efectos negativos sobre el metabolismo de nutrientes y afectan a la evolución de la enfermedad y las infecciones.
- Algunos microorganismos y enfermedades pueden inducir situaciones de malnutrición e inmunodeficiencia.

Por ello, además de la ingesta dietética e historia clínica, ciertas determinaciones antropométricas y bioquímicas también pueden relacionarse con índices inmunológicos. Sin embargo, cuando se analizan estos índices, es necesario considerar las interacciones complejas y recíprocas entre el sistema inmunológico, endocrino y nervioso central, no olvidando que la malnutrición puede influir negativamente en la integración de estos sistemas y afectar la interrelación entre ellos (135).

El desequilibrio energético observado (balance = ingesta-gasto) en pacientes con AN se atribuye a una serie de causas como alteraciones neuroendocrinas y metabólicas, las cuales también pueden estar asociadas a la acción de las citoquinas. Estas sustancias están muy relacionadas con la regulación del metabolismo y actúan a nivel periférico induciendo anorexia vía factores anoréxicos hipotalámicos, incluyendo el aumento de secreción de serotonina y dopamina, además de la inhibición de NPY. Dichos factores conllevan a la reducción de la ingesta de alimentos y disminución del peso corporal, enfatizando la interconexión de los sistemas inmune y neuroendocrino en la regulación del metabolismo durante el proceso infeccioso, caquexia y obesidad (119).

Lo expuesto anteriormente hace reflexionar sobre el importante papel de tejido adiposo que, más que un depósito energético, desempeña un conjunto de funciones como órgano endocrino. En sus células, los adipocitos producen proteínas como la leptina y factores proinflamatorios: TNF- α , IL-1 y IL-6. Además, la posibilidad de que los preadipocitos pudiesen actuar como macrófagos, ayudaría a explicar la participación del tejido adiposo en los procesos inflamatorios (135, 136).

A. TNF- α

Es una citoquina producida por las células T CD4 y CD8, así como por los macrófagos. Perpetra su actividad biológica a través de dos receptores, el receptor tipo 1 (TNFr1) y receptor tipo 2 (TNFr2), que virtualmente están expresados en todas los tipos de células. Estos dos receptores están involucrados en una variedad de funciones biológicas, incluyendo el desarrollo de órganos linfáticos, mediación de la apoptosis, regulación de la

expresión de moléculas de adhesión, regulación de células glia, así como en reacciones inmunes de organismos infectados.

Muchos estudios han sido realizados para identificar la función biológica específica de la ligación de los receptores 1 y 2 a la membrana celular. En general, se ha observado que el TNFr1 está señalado primariamente en la mayoría de los tipos celulares, siendo la respuesta inflamatoria el principal efecto resultante, clásicamente atribuido al TNF (137, 138). Por otro lado, el TNFr2 se relaciona más con la mediación en la activación de los linfocitos T maduros en la apoptosis y necrosis (137).

Las fracciones solubles de estos receptores (sTNFr1 y sTNFr2) resultan de la proteólisis de la porción extracelular del receptor cuando el TNF- α se une a él. La cuantificación de estos sTNFr es bastante reproducible en el mismo individuo, y se cree que constituye un indicador sensible de la activación del sistema del TNF- α (89).

El TNF- α y sus receptores también han demostrado relación con el exceso de peso, estando sobreexpresados en el tejido adiposo de personas obesas en comparación con el tejido adiposo de individuos delgados, no sólo debido a un aumento de su tasa de producción sino también a una disminución de su tasa de procesamiento. Además, la expresión del mRNA del TNFr2 también se halla significativamente aumentada en el tejido adiposo de los obesos, relacionándose con el IMC. Fernández-Real y cols.(139) demostraron en una mutación en gen del TNFr2 podría predisponer a obesidad y un aumento en la concentración de leptina, que a su vez podría conllevar a un cuadro de resistencia a la insulina o viceversa en sujetos no diabéticos. Acreditase que este receptor del TNF- α puede tener considerable importancia en el control del peso corporal y probablemente en el perfil lipídico, ya que en personas aparentemente sanas se ha descrito una asociación positiva entre la concentración de sTNFr2 y la de triglicéridos plasmáticos (89, 139).

B. IL-6

La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos y tejido adiposo, actuando como intermediaria en la respuesta inflamatoria y de estrés (89).

Su producción está estimulada por el TNF- α y la IL-1 que, en cambio, son inhibidas por la presencia de IL-6 (140).

Siempre se ha correlacionado a la menopausia con osteoporosis, y ésta con la disminución en la producción de estrógenos, pero ahora se sabe que esta disminución disregula la síntesis de IL-6, produciendo una elevación de esta a nivel de la médula ósea. Esta condición conlleva a un aumento en la actividad osteoclástica y, como consecuencia, se produce osteopenia (141-143), factor a tener en cuenta cuando se valora un paciente diagnosticado con Anorexia Nerviosa

La concentración de IL-6 en el fluido intersticial del tejido adiposo subcutáneo se incrementa postprandialmente, en paralelo al aumento de glucemia e insulinemia. Este hecho sugiere que la IL-6 podría modular el metabolismo hidrocarbonado del tejido adiposo, en el cual se calcula encontrar una tercera parte de su concentración. Tanto la producción como sus niveles circulantes se asocian significativamente con el IMC y otras medidas de adiposidad corporal (89).

Asimismo es fundamental considerar su papel en el eje Hipotálamo-hipófiso-adrenal, puesto que está considerada como una de las principales citoquinas estimuladoras de este eje. Regulan negativamente la liberación de glucocorticoides.

Los estudios relacionan de forma directa a los picos plasmáticos de catecolaminas con niveles plasmáticos de IL-6, pudiendo indicar que esta interleuquina es secretada durante el estrés y que participa de la respuesta del organismo en esta condición, probablemente a través del mecanismo de receptores β -adrenérgicos (140)

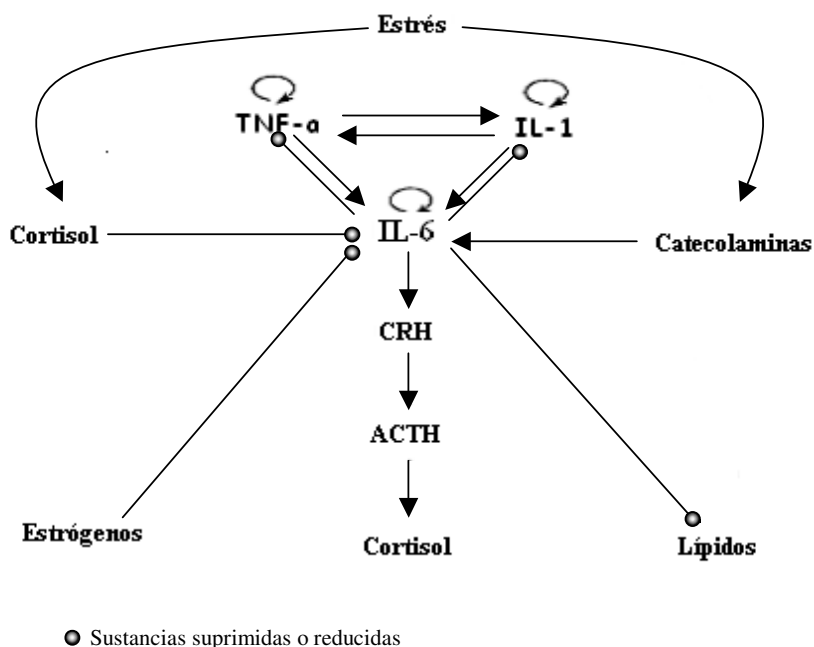


Figura 13: Regulación de la secreción y acción endocrina de la IL-6. La figura demuestra la influencia del TNF y la IL-1 en la producción de IL-6, y su papel en la inhibición de estas dos sustancias. También el papel de las catecolaminas en la estimulación de la producción de IL-6, mientras los glucocorticoides y estrógenos la suprimen. De forma aguda, la IL-6 puede estimular la secreción del Factor de Liberación de Corticotropina, que permite aumentar la secreción de ACTH y cortisol. Y por último, la influencia de esta citoquina en la reducción de los niveles lipídicos plasmáticos (140).

C. IL-1

Originalmente llamada Lymphocyte Activating factor (LAF), recibió otros nombres como por ejemplo Pirógeno Endógeno (144), pues a nivel sistémico la IL-1 tiene efecto sobre el hipotálamo donde induce un aumento de la temperatura corporal (145).

La principal fuente de IL-1 es el macrófago activado, pero es producida también en piel por queratinocitos, células endoteliales, y fibroblastos (146). Comparte muchas de las actividades proinflamatorias del TNF (147): contribuye a la caquexia (148) y colabora en la síntesis de proteínas de fase aguda (149) que principalmente ejecuta la IL-6.

Parece haber una correlación positiva entre los niveles de cortisol y la secreción de IL-1 en pacientes con AN, lo que podría indicar que la relación normal entre ambos parámetros está muy alterada como consecuencia de la enfermedad.

La producción de la IL-1 por los macrófagos está regulada por un receptor de cortisol que se encuentra en los monocitos. Sin embargo, los altos niveles de cortisol sérico observados en casos de AN conllevaría a un defecto en la producción de esa interleuquina

en respuesta a los procesos infecciosos. De esta forma, su menor secreción podría contribuir en explicar la incapacidad de esos pacientes para desarrollar fiebre, puesto que la IL-1 es una sustancia pirógena (89).

Datos recientes sugieren que las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias en el plasma no solo resultan mayores en humanos y en animales de investigación con reducción de la grasa corporal, sino también con exceso de la misma. Sin embargo, no hace falta un exceso de peso para que se observe un aumento plasmático de estas sustancias, basta con que exista un incremento de la masa grasa corporal. De hecho, ya se viene hablando de un nuevo síndrome conocido por “obeso normopeso (NWO)”, donde el peso corporal y el IMC son normales, pero la masa libre de grasa está reducida y la masa grasa se encuentra por encima del 30% (136).

Según el estudio publicado por De Lorenzo et al. 2007 (150), los niveles plasmáticos de las citoquinas proinflamatorias no están relacionados con el peso corporal, IMC y porcentaje de masa libre de grasa, pero sí con el porcentaje de masa grasa. Además, refieren haber reducciones plasmáticas de factores antiinflamatorios como la adiponectina en estas situaciones, indicando un estado inflamatorio temprano en personas que no presentan alteraciones que caracterizan al síndrome metabólico. Todavía es necesario realizar investigaciones más concretas acerca del papel de estas citoquinas proinflamatorias en personas normopeso con exceso de grasa corporal, pero los datos presentados en dicho estudio ponen de manifiesto la importancia de estudiar la masa grasa corporal en el momento de hacer una valoración nutricional, ya que puede ser considerada un valioso indicador de riesgo de obesidad, riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico, cuando comparado con el perfil lipoproteico plasmático (150).

En definitiva, a pesar de que el control del apetito sea complejo, está clara la importancia de las señales periféricas y centrales en la regulación del peso corporal. La circulación de las señales inhibitorias, producidas en proporción a la masa grasa, actúa en el apetito y, cuando ocurre una pérdida de peso, el nivel de estas señales se reduce y la ingesta alimentaria aumenta hasta que el peso se recupere. Además, como ya se ha comentado, las señales inhibitorias que son generadas para una comida individual, están representadas por la saciedad (151).

El avance en el conocimiento de las funciones de áreas cerebrales y sistemas neuronales, así como hormonas o péptidos segregados en los tejidos periféricos, ha permitido que se vaya configurando un modelo que explique la fisiopatología de la ingesta (4).

7. Alteración de la conducta alimentaria

En los humanos, el comportamiento alimentario está regulado por la interacción de múltiples variables y, como resultados de alteraciones de las mismas, aparecen enfermedades como la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o la obesidad. La predisposición genética, los factores biológicos (péptidos, neurotransmisores y hormonas), los ambientales (desde ecología, tecnología, economía hasta lo social, político e ideológico), las características individuales (las costumbres, hábitos, decisiones personales) y la dieta, conforman un hábito alimentario concreto que contribuye por diferentes vías a la conformación de una determinada composición corporal (152).

Existen numerosas formas de comer, siendo la mayoría de ellas aceptables. Normalmente, la forma de comer de muchas sociedades comprende cuatro comidas diarias (1). Sin embargo, en una sociedad predominantemente hedonista, el culto al cuerpo y a la imagen personal ha adquirido un lugar destacado como instrumento de éxito social, estimulando la delgadez como indicador de elegancia, belleza y buena salud, y frente a un aumento progresivo de los problemas de exceso de peso corporal, los medios proyectan como tributo de belleza ideal una figura extremadamente delgada. Como consecuencia, una considerable proporción de individuos, especialmente adolescentes y mujeres jóvenes, intentan por distintos medios conseguir esta imagen ideal-irreal, apartando la conducta alimentaria de los límites racionales y confiriéndole características anormales (153).

Esta anomalía se puede dar tanto en cantidad y/o calidad, como en la distribución de las comidas y prácticas anómalas, a la que se conoce con el nombre de Trastornos de la Conducta Alimentaria.

La dieta para adelgazar es uno de los principales factores desencadenantes de un trastorno alimentario. Estudios longitudinales demuestran que el hecho de “hacer dieta” puede incrementar en hasta 18 veces el riesgo de padecerlo. A pesar de ello, la dieta por sí sola no sería suficiente para producir un TCA. Haría falta la interacción con otros factores de riesgo ya mencionados. Todavía no es posible explicar la manera exacta que ocurre esta interacción, pero se especulan diferentes posibilidades. La aparición de la bulimia, por ejemplo, podría derivar de la asociación entre la restricción alimentaria y los consecuentes cuadros de atracones que se generan. Por otro lado, la restricción alimentaria en algunas personas conlleva a una mayor capacidad de restricción sin producirse compulsiones subsecuentes. En estos casos es cuando se instaura la desnutrición, con alteración de la imagen corporal y, también, la aparición de un miedo incontrolable a engordar,

características determinantes en personas con anorexia nerviosa (154). Como media, más de un 50% de los pacientes con AN desarrollan síntomas bulímicos, y algunos, inicialmente bulímicos, desarrollan síntomas anoréxicos.

Se trata de trastornos frecuentes y en franco incremento a nivel mundial que han llegado a constituirse en verdaderos problemas de salud pública. Según el DSM-IV, la prevalencia actual de la AN es estimada en 0.5% a 1% y la de la Bulimia Nerviosa (BN) está presente en 1% a 3% en adolescentes, pero estudios europeos revelan cifras mayores que llegan al 4-5%. Se calcula que la media de mortalidad de personas con AN, en los 10 años que siguen al diagnóstico, es del 9,6% frente a un 7,4% en BN (155).

Asimismo, en el año 2002 se encontró que un 14% de jóvenes norteamericanos de 16 a 20 años presentaban actitudes anoréxicas o bulímicas que podrían considerarse premonitorias (156).

Se estima que la edad media de inicio para la AN es de 13-15 años y de 14-17 años para la BN. Contrariamente a lo que se creía antes, ya está aclarado que no hay diferencias significativas en la prevalencia de los TCA en relación a la condición socioeconómica ni a la raza, habiéndoseles declarado como un problema "global". Sí son más frecuentes en las zonas urbanas, donde se difunde más todo lo relativo a comida y delgadez, que en las zonas rurales (31) Se habla, además, de un coeficiente intelectual normal o normal-alto de los pacientes adolescentes con TCA (156).

En los últimos dos años ha habido un creciente interés por la genética de los TCA como base predisponente. A nivel familiar una historia de depresión, alcoholismo, obesidad o incluso, un desorden alimentario aumenta el riesgo de desarrollar un trastorno de la alimentación (31) En comparación con la población general, se observa que entre los pacientes con TCA hay un número significativamente mayor de familiares que sufren, o han sufrido, del mismo problema y de trastornos psicopatológicos del tipo que se viene constatando en los TCAs (156)

7.1 Caracterización de los Trastornos de la Conducta Alimentaria

Por lo general, los TCAs se caracterizan por la alteración del comportamiento relacionado con el consumo de alimentos de un individuo que presenta una serie de conflictos psicosociales y de estima, cuya resolución está inevitablemente condicionada

por el logro y/o persistencia de un estado de delgadez (153). Clásicamente, estos individuos venían siendo subdividido en 2 categorías: Anorexia nerviosa y Bulimia nerviosa. Pero en los últimos tiempos también se viene hablando en Trastornos alimentarios no específicos y Trastornos por atracón (157). Las diferencias fundamentales entre ellos se describen a continuación:

A. Anorexia Nerviosa

La Anorexia Nerviosa es descrita por Feighner en 1972. En la misma década (1979), se definen por primera vez sus síntomas y signos diagnósticos en el Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-III), que en su edición DSM-IV (1994) evoluciona en la clasificación (incluyendo las formas no especificadas) y mejora la descripción clínica de la enfermedad (158).

Se caracteriza por una considerable pérdida de peso originada por el propio enfermo a través de la restricción voluntaria de la ingesta por un temor fóbico a engordar, que puede superar en pocos meses el 15% del peso inicial. Se presenta con una distorsión de la imagen corporal y se puede observar realización de ejercicio físico excesivo, uso de laxantes, diuréticos o anorexígenos y provocación del vómito como otros métodos para perder peso corporal voluntariamente. El cuadro se acompaña de malnutrición secundaria, amenorrea en la mujer, desinterés sexual y rasgos psicopatológicos peculiares. (153).

Aparte de los desórdenes psiquiátricos, múltiples y graves complicaciones fisiológicas pueden acompañar este trastorno, incluyendo amenorrea, osteoporosis u osteopenia, problemas gastrointestinales como retraso del vaciamiento gástrico y dilatación del estómago, complicaciones cardíacas como bradicardia, hipotensión y anomalías en el electrocardiograma (159).

Los criterios de diagnóstico de la Anorexia Nerviosa según DSM-IV son (31):

1. Rechazo por parte de la persona enferma a mantener un peso corporal igual o por encima de un mínimo normal.
2. Pérdida de peso igual o superior a un 15% del peso teórico.
3. Miedo intenso a ganar peso aún estando por debajo de un peso normal.
4. Alteraciones en la valoración del peso y de la silueta corporal: Distorsión de la Imagen Corporal.

5. En las chicas, pérdida de tres ciclos menstruales consecutivos. Se considera que una mujer presenta amenorrea si sus periodos únicamente se dan después de la administración de hormonas como el estrógeno.

Asimismo, en la Anorexia Nerviosa se diferencia dos tipos de diagnósticos (160):

Subtipo Bulímico: Durante el periodo de AN la persona presenta episodios recurrentes de atracones o purgas (provocación del vómito o uso excesivo de laxantes).

Subtipo Restrictivo: Durante el período de AN la persona se limita a restringir y/o seleccionar alimentos, no presentando episodios bulímicos.

Entre las anormalidades que se pueden constatar en las pacientes con anorexia nerviosa se puede incluir la neutropenia, la función hepática alterada, hipoglucemia, hipercortisolemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de cinc, disturbios electrolíticos, y disturbios generalizados en la función endocrina. Anormalidades tiroideas pueden incluir valores reducidos de T3 y T4, que son reversibles con la recuperación del peso y generalmente no deberían ser tratados con reposición hormonal (161).

B. Bulimia Nerviosa

Es una enfermedad con cuadros de obsesión, depresión y ansiedad, en la que los pacientes presentan episodios repetidos de sobreingesta, rápida y voraz, acompañada de sentimientos de culpa (153).

A pesar de que las pacientes con BN probablemente reconocen su desorden, la vergüenza generalmente les impide buscar tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad.

Las principales complicaciones físicas (debilidad, dolores abdominales, irregularidades intestinales, problemas de fertilidad y caries dentales, entre otras) que acometen a estos pacientes suele relacionarse con los cuadros crónicos y más severos de atracones y purgas (161).

En cuanto a las anormalidades bioquímicas detectadas en la BN, se pueden observar desequilibrios hidro-electrolíticos, como hipokalemia, alcalosis hipoclorémica,

discreta elevación de la amilasa sérica e hipomagnesemia, especialmente en las personas que abusan de laxantes y diuréticos (161).

Los criterios de diagnóstico de la Bulimia Nerviosa según DSM-IV son (31):

1. Episodios repetitivos de sobreingesta compulsiva (atracones).

Un atracón se caracteriza por:

a. Comer durante un periodo de tiempo (por ejemplo, durante dos horas) una cantidad de comida que es superior a la que la mayoría de gente comería durante un periodo de tiempo similar y en circunstancias parecidas.

b. Sentimiento de falta de control sobre la ingesta durante el episodio de atracón (por ejemplo, sentir que no eres capaz de parar de comer o de controlar la cantidad que estás comiendo).

2. Sentimientos de descontrol y culpa en relación a los atracones.

3. Conductas recurrentes inadecuadas para compensar y prevenir el aumento de peso después de los episodios de atracón como el vómito, uso de laxantes, incremento del ejercicio físico o el ayuno.

4. Una media de 2 episodios semanales de ingesta voraz durante un mínimo de 3 meses.

5. Autoestima excesivamente influenciada por el peso y la silueta.

6. El trastorno no tiene lugar exclusivamente durante episodios de AN.

Asimismo, en la Bulimia Nerviosa se diferencian dos tipos de diagnósticos (31, 151):

Subtipo purgativo: La persona usualmente se autoinduce el vómito o abusa de laxantes y/o diuréticos para prevenir el aumento de peso.

Subtipo no purgativo: La persona utiliza otras conductas compensatorias, no purgativas como el ayuno o el ejercicio excesivo, pero no se provoca el vómito ni abusa de laxantes y/o diuréticos.

C. Trastorno por atracón

Este trastorno está caracterizado por una tendencia hacia la sobreingesta y a una excesiva ganancia de peso, sin que haya restricción alimentaria. Todavía, poco se sabe sobre su mecanismo biológico, pero el valor de recompensa de los alimentos es muy alto y

es probable que haya un desequilibrio central entre las vías orexígenas y anorexígenas del hipotálamo, favoreciendo un balance positivo de energía (151).

Los individuos que sufren de trastorno por atracón presentan una ganancia ponderal media de 4,2Kg a lo largo de 5 años y la tasa de obesidad se incrementa en un 22 a 39% de los individuos. Por otro lado, en casos de BN la media de ganancia ponderal es de 3,3 kg y solamente un 15% se hace obeso. De esta forma se puede decir que muchas personas que sufren trastorno por atracón son o se hacen obesos (157).

Los criterios de diagnóstico del Trastorno por atracón según DSM-IV son (31):

1. Episodios repetitivos de sobreingesta compulsiva (atracones).

Un atracón se caracteriza por:

- a. Comer durante un periodo de tiempo (por ejemplo, durante dos horas) una cantidad de comida que es superior a la que la mayoría de gente comería durante un periodo de tiempo similar y en circunstancias parecidas.
- b. Sentimiento de falta de control sobre la ingesta durante el episodio de atracón (por ejemplo, sentir que no eres capaz de parar de comer o de controlar la cantidad que estás comiendo).

2. Los atracones se asocian a tres (o más) de los siguientes síntomas:

- a. Ingesta mucho más rápida de lo normal.
- b. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno.
- c. Ingesta de grandes cantidades de comida a pesar de no tener hambre.
- d. Comer a solas para esconder su voracidad.
- e. Sentirse a disgusto con uno mismo, depresión, o gran culpabilidad después del atracón.

3. Profundo malestar al recordar los atracones.

4. Una media de 2 episodios semanales de ingesta voraz durante un mínimo de 6 meses.

5. El atracón no se asocia a conductas compensatorias inadecuadas (por ej., purgas, ayuno, ejercicio físico excesivo) y no aparece exclusivamente en el transcurso de una anorexia nerviosa o una bulimia nerviosa.

D. Trastorno alimentario no especificado

El trastorno no especificado es definido esencialmente por exclusión, siendo cualquier trastorno alimentario de cierta severidad, que no cumple criterios de AN o BN. De modo general, es el trastorno más comúnmente diagnosticado, pudiendo presentar varias formas diferentes (157, 160):

1. Pacientes que cumplen todos los criterios de AN pero no presentan amenorrea; o bien cumplen todos los criterios y presentan gran pérdida de peso pero éste sigue dentro de los límites de la normalidad.
2. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para BN, con la excepción de que los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas aparecen menos de 2 veces por semana o durante menos de 3 meses.
3. Empleo regular de conductas compensatorias inapropiadas después de ingerir pequeñas cantidades de comida por parte de un individuo de peso normal.
4. Masticar y expulsar, pero sin tragar, cantidades importantes de comidas.

7.2 Evidencias sobre las bases biológicas en la alteración del apetito y homeostasis ponderal en la Anorexia Nerviosa

Esta enfermedad está caracterizada por un severo déficit de energía, probablemente debido a una alteración del apetito (151), que se caracteriza por pérdida de peso condicionada por una distorsión de la imagen corporal y por presencia de alteraciones neuroendocrinas (91). Interesantemente, esta privación alimentaria observada en los pacientes diagnosticados con AN no produce los mismo efectos cuando se compara con personas sanas en semejante estado de inanición. En la AN no sólo no se suelen observar características letárgicas, sino que puede incluso haber una hiperactividad y una motivación tenaz. Los pacientes pueden aparentar un ritmo normal de actividad a pesar de un visible contraste con su aspecto demacrado, de fatiga y de negación a cualquier esfuerzo, que son sintomáticos de la desnutrición asociada con una insuficiencia crónica de alimentos. Esta situación de “aparente normalidad” persiste hasta que la inanición está muy avanzada.

Existe una tendencia a pensar que en las bases de la AN prevalecen los factores psicológicos, no obstante el estado nutricional genera gran preocupación en el medio

sanitario, puesto que además de haber una actitud inducida por los pacientes para potenciar la pérdida de peso, se identifica una condición de hiperactividad involuntaria. En general, estos individuos no utilizan esta excitación sólo como medida para aumentar su actividad, sino también para marcar un contexto de efectividad y autocontrol sobre si mismos, pudiendo explicar este fenómenos de resistencia a los tratamientos, ya que “niegan” la fatiga y afirman no sufrir ningún tipo de complicaciones (162).

Los trastornos endocrinológicos, junto a la existencia de alteraciones en la termorregulación, han inducido a suponer la existencia de una disfunción hipotalámica en esta enfermedad que pudiera estar asociada a modificaciones de la neurotransmisión (91). De hecho, los estudios indican que esta situación proviene más de un daño en la función hipotalámica, que de un déficit de señal periférica (151). Para algunos autores, podrían existir dos subtipos de AN: uno con los mecanismo de neurotransmisión más alterados y otro más adaptado (91).

Asimismo, vale la pena recordar que los mecanismos fisiológicos que se establecen y participan en la regulación del apetito son susceptibles de aprender. Estudios demuestran que animales de experimentación alimentados a la misma hora, diariamente, aprenden a sintetizar y secretar hormonas y neurotransmisores esenciales para regular la frecuencia e intensidad de la ingesta alimentaria (111, 163).

Los individuos con AN tienen alterada su percepción de la comida. El hambre, el deseo y la satisfacción por comer se encuentran reducidos, mientras que la saciedad y la sensación de plenitud están aumentadas. Aunque para algunos autores este comportamiento puede tener una estrecha relación cognitiva con un apetito normal, en la AN también se detecta una salivación disminuida y algunas respuestas aumentadas hacia la comida, con sentimientos de miedo y disgusto. Estas observaciones sugieren una alteración en el apetito, a pesar de seguir existiendo la capacidad de responder a las señales de hambre y saciedad (151)

Como ya se ha comentado, varias moléculas han sido implicadas en el control del estímulo e inhibición del comportamiento alimentario, muchas de las cuales vienen siendo estudiadas como participantes en los cuadros de AN. La mayoría de las consideradas orexígenas, presentan un aumento en sus concentraciones, consistente, por lo menos en parte, con una respuesta compensatoria por la privación de comida característica de esta enfermedad. Por otro lado, las señales anorexígenas se encuentran generalmente reducidas (127).

En los casos de AN recién diagnosticadas, las concentraciones basales de insulina están reducidas y el cortisol aumentado (fundamentalmente en los tipos restrictivos), resultando en una respuesta endocrina posiblemente alterada frente una comida. La insulina respondería de forma retardada a la absorción y, en los casos de cronicidad, la función de las células beta-pancreáticas estaría perjudicada. Además, la sensibilidad a la insulina estaría alterada, tendiendo más a aumentar la utilización de glucosa que su almacenamiento (151).

Siguen las especulaciones acerca del papel que juega las concentraciones basales aumentadas de la CCK en la etiología de la AN. A pesar de que algunos autores insisten en la relevancia de esta relación, otros la desmienten diciendo que su efecto saciante se puede ver reducido por la alteración observada en la función serotoninérgica asociada a la AN.

Debido a las importantes funciones metabólicas relacionadas con la leptina y, por comportarse de manera diferente a la mayoría de las demás sustancias anorexígenas (sus niveles se encuentran reducidos en la AN) (127), se sospechó que esta hormona podría ser una de las posibles causas de este trastorno alimenticio. Sin embargo, pocas evidencias sobre su anormalidad funcional fueron reportadas. En los cuadros agudos (de poco tiempo de evolución), sus niveles se encuentran bajos, pero proporcionales al IMC y a la masa grasa, excepto en casos de muy bajo peso corporal. Curiosamente, existe una disociación entre los niveles de leptina y el IMC durante la ganancia de peso, lo que podría contribuir a la dificultad existente en la recuperación ponderal total mediante un proceso de realimentación rápida (151).

Un aumento en la relación de los niveles de leptina en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma de individuos con un cuadro de AN agudo, sugieren que los niveles centrales están relativamente elevados, lo que probablemente, afectaría el apetito. Pero esta situación se normaliza tras la recuperación total de estos individuos (151).

Al contrario de la influencia periférica sobre el comportamiento alimentario y la homeostasis ponderal en individuos con AN, poco se sabe todavía respecto a los mecanismos regulatorios centrales. Parecen ser insuficiente los datos disponibles sobre los péptidos hipotalámicos para estimar los niveles basales y del líquido cefalorraquídeo en los trastornos alimentarios, debido a la dificultad que se tiene para valorar algunas regiones cerebrales en vivo. Asimismo, a pesar de haber muchos trabajos acerca de estas sustancias, sea orexígenas o anorexígenas, las grandes variedades metodológicas y el perfil de las muestras estudiadas dificultan la precisión de las conclusiones.

En cuanto al sistema orexígeno del hipotálamo, se conoce que en la AN los niveles de NPY están elevados en el líquido cefalorraquídeo, relacionándose con reducción periférica de las señales de leptina y una respuesta orexígena frente al hambre. Son muy escasos los datos disponible sobre la relación entre la función orexígena, AgRP, MSH, o grelina en la AN, pero todos ellos son potentes candidatos en la etiopatogenia de los trastornos alimentarios.

Los niveles de β -endorfina plasmáticos están reducidos en las fases agudas. Sin embargo, en el líquido cefalorraquídeos los niveles solo parecen estar reducidos en pacientes de muy bajo peso corporal. A pesar de que la β -endorfina estimula la alimentación, existen evidencias de que la infusión de un antagonista opioide mejora la ganancia ponderal en el proceso de realimentación. Esto puede ser fruto de un bloqueo de los sistemas centrales de motivación y recompensa, o efectos más directos sobre el sistema de regulación hipotalámico.

También se conoce poco sobre la actividad funcional de los péptidos anorexígenos como el MSH y la CART, en AN. A pesar de que se hayan visto concentraciones plasmáticas elevadas de la CART en casos de AN aguda, cuyos valores se normalizan tras la completa recuperación de los pacientes, hay que tener cautela en la valoración de estos valores, puesto que es probable que la CART puede inducir efecto orexígenos en determinadas áreas hipotalámicas (151)

En la literatura científica, es posible encontrar evidencias que provienen de la investigación básica en animales y la investigación epidemiológica y clínica en humanos, que señalan que sucesos traumáticos acontecidos en etapas tempranas de la vida, en personas con predisposición genética, generan cambios a largo plazo en el SNC, el cual tendería a una respuesta de estrés exagerada, con gran despliegue de ansiedad y la consiguiente predisposición a la depresión. Los cambios neurobiológicos que se producen en el SNC en ese período "ventana", consisten en una tendencia a la hiperactividad del eje HPA e hiperproducción del CRF (164, 165).

Teniendo en cuenta que los glucocorticoides se encuentran aumentados en la mayoría de pacientes con depresión, esta hiperactividad y el CRF se deberían encontrar frenados, pero a la inversa de lo esperable, existe un incremento en la liberación y producción de CRF. Esto sugiere que existe una "glucocorticoide resistencia" en la

depresión, es decir, una señal del receptor glucocorticoideo "disminuida" o menos eficaz (165).

Cuando se estudia la actividad del eje HPA en la AN, se percibe una reducción en la inhibición del feedback a nivel hipotalámico, dando lugar a una elevada actividad del CRF. Esto genera una anulación del feedback a nivel la pituitaria y produce una hiperactividad del eje HPA asociada con un cuadro de AN, en que los niveles de cortisol, diurno y nocturno, se encuentran elevados, con una probable alteración en el metabolismo periférico de los mismos (166, 167).

Aunque el mecanismo por el que se produce la hiperactividad HPA, en particular la producción exagerada de CRF en la depresión o en la AN, no esté totalmente dilucidado, se sabe del papel que juegan los factores genéticos y ambientales, que interactúan para inducir cambios en los receptores para corticoides, modificando su capacidad y su función. De acuerdo con De Kloet y cols. 1998, cuando esto sucede, el individuo tiene un déficit en la capacidad para mantener la homeostasis frente a los desafíos o experiencias adversas de la vida, conllevando a una alteración en la adaptación conductual y en la regulación neuroendocrina, que genera un estado de vulnerabilidad al estrés, a la depresión y a la ansiedad y, si se sobrepasa un cierto umbral, se desencadena incluso un trastorno psiquiátrico (168). En pacientes con AN, además del efecto inhibitorio sobre el apetito y la alimentación, la actividad elevada del CRF también está relacionada con un amplio efecto comportamental y psicológico, incluyendo: actividad locomotora aumentada, alteraciones cardiovasculares, reducción del comportamiento sexual y social, aumento del comportamiento ansioso y la alteración de sueño (151)

Así como en la depresión, en la AN se ha visto que la administración de Dexametasona no es capaz de suprimir los niveles de cortisol (169), lo que sugiere existencia de una respuesta anormal del eje HPA, que contribuye a la persistencia de la actividad aumentada de CRF en esta patología (151).

Ha sido documentado que durante el sueño, los pacientes con AN tienen aumentada su movilidad antes del tratamiento. Este fenómeno está relacionado con el "estado de hambre e hiperactividad" que experimentan, pero que normalizan tras su recuperación ponderal (162).

En la AN existe también una alteración cualitativa observada en el ritmo circadiano de los niveles de leptina y cortisol (132) y en la relación diurna temporal entre estas dos hormonas, la cual está interrumpida hasta la recuperación ponderal (138). Sobre esta relación temporal se ha documentado un comportamiento contrario en la secreción de

leptina y cortisol entre personas sanas y con AN. En la AN se observa un incremento previo del cortisol frente a la liberación de leptina, pero en personas sanas hay un incremento en los niveles de leptina incluso 4 h antes al aumento de cortisol (132).

Son conocidos los cambios comportamentales que alteran el patrón dormir/despertar y los horarios de las comidas (como sufren las personas que trabajan por turnos), y que pueden influir negativamente en el metabolismo y conllevar a cuadros de obesidad, diabetes o problemas cardiovasculares. Debido a que los pocos estudios realizados hasta la actualidad no abordan directamente la relación de algunas hormonas con el ritmo circadiano y su influencia sobre el comportamiento alimentario, no existe un consenso acerca del tema, pero parece haber una pronunciada alteración en la relación entre el cortisol y la leptina en la AN, aunque posiblemente reversible con la realimentación (126, 132).

Cambios súbitos en la regulación del eje HPA pueden contribuir a una susceptibilidad a la AN. Por otro lado, en esta enfermedad puede persistir la existencia de una respuesta aumentada del cortisol al estrés y una respuesta deteriorada hacia la comida (151). Parece que la hiperactividad del eje no se normaliza tan rápidamente tras la realimentación, lo que podría indicar la existencia de una alteración central primitiva, estrictamente relacionada con la patogenia de la enfermedad, y no simplemente una afectación como consecuencia de la privación de la comida (167).

Está clara la influencia biológica en el control de la ingesta alimentaria y, definitivamente, es muy probable que este sea el principal motivo por el cual todavía no se tienen descritos realísticamente las características clínicas de la AN. Los datos disponibles hasta el momento acerca de la neurobiología de los TCA son relativamente irrelevantes en la práctica clínica, pero aportan informaciones muy útiles.

El primer paso respecto al reconocimiento del papel de los neurotransmisores, péptidos y hormonas en estimular o inhibir la ingesta alimentaria ya fue dado (102). Ahora quedaría seguir analizando más atentamente a cada una de estas sustancias y diferenciarlas entre el comportamiento relacionado con la anticipación de la comida y aquellos relacionados con la ingesta de alimentos, pues clínicamente aportarían un valioso rumbo en la terapéutica de los TCA

8. El papel del profesional de la nutrición en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria

Las especiales características de los TCAs hacen indispensable un enfoque multidisciplinar y altamente especializado de su tratamiento. Presentan gran variabilidad en su forma de presentación y de gravedad, lo que va a condicionar diferentes abordajes terapéuticos, además de la individualización del tratamiento y la necesidad de un alto nivel de control de cada paciente por parte del equipo sanitario.

La implantación de las unidades de TCA en territorio nacional es relativamente reciente, y se ha dado como respuesta a la creciente demanda y a la necesidad de adecuar el tratamiento a las necesidades de estos pacientes. En la mayoría de estas unidades, trabajan de forma conjunta el equipo de Salud Mental, la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética y, de forma ocasional, otros especialistas que se puedan requerir.

Habitualmente, es el psiquiatra quien coordina estas unidades, siendo el responsable de establecer las líneas generales del tratamiento y dirigir al resto del equipo. No obstante, desde el momento de ingreso en la unidad de TCA, el paciente ha de estar bajo la supervisión y tratamiento de los profesionales de la nutrición, quienes se encargan de valorar su estado nutricional y las posibles complicaciones somáticas asociadas, puntos fundamentales para el éxito del tratamiento ya que la malnutrición dificulta e incluso imposibilita la terapéutica psicológica. De hecho, cuando hay graves afectaciones nutricionales son ellos los principales responsables de restablecer el estado de salud mínimo para que el tratamiento psiquiátrico sea viable.

El tratamiento nutricional en la unidad de TCA puede estar organizado en diferentes modalidades asistenciales:

- Consulta externa
- Hospital de Día
- Hospitalización
- Hospitalización en casa (Nutrición Enteral domiciliaria)
- Programa de Prevención de Recaídas
- Programas específicos para pacientes resistentes al tratamiento
- Otros (Casas de acogida)

Es lógico que la indicación de uno u otro de estos escalones dependerá del estado del paciente y la decisión final se tomara de forma conjunta entre todos los expertos.

A nivel hospitalario tiene la responsabilidad de velar por una adecuada alimentación de los pacientes ingresados, indicando Nutrición Artificial (Enteral o Parenteral) siempre que sea necesario en los pacientes ingresados, además de cubrir la asistencia en el campo ambulatorio, en la Consulta Externa, y actuar con programas de Educación Nutricional.

Dentro de las funciones generales del equipo de Nutrición en la unidad de TCA destacan: 1. Valoración del estado nutricional

2. Diagnóstico de repercusiones orgánicas y enfermedades asociadas
3. Tratamiento de la malnutrición y de otras posibles deficiencias nutricionales
4. Tratamiento de las complicaciones orgánicas existentes
5. Educación nutricional dirigida al paciente y su familia.

Asimismo, ante todo es indispensable la realización de una detallada historia clínica en la que además de recoger la información habitual sobre el estado de la paciente, antecedentes personales y familiares (esencial analizar la situación actual de convivencia por parte de los miembros de la familia en cuestión), hay que investigar los factores desencadenantes, percepción de la imagen corporal, práctica de conductas compensatorias y aberrantes, actividades de riesgo (baile, gimnasia...). Es fundamental detectar posibles síntomas de desnutrición o de repercusiones orgánicas secundarias a la malnutrición, así como conocer cual es la situación actual en cuanto a su estado mental, y conocer si ya se ha iniciado actividad terapéutica en este sentido.

Obviamente, resulta indispensable realizar una meticulosa historia nutricional, detallando la aparición y la evolución de los síntomas, su frecuencia e intensidad, así como los cambios en el peso desde el inicio del cuadro patológico. La historia nutricional debe contar con un recuerdo de 24 horas y un registro cuantitativo y cualitativo de varios días, en el que se detallaran, si los hay, los horarios y composición de los atracones así como los mecanismos de compensación. También es muy importante hacer una investigación detallada de todo tipo de actividad física. Asimismo, informaciones sobre los hábitos nutricionales de la familia (costumbres, horarios, etc.) deben ser abordados.

En cuanto a la exploración clínica, se utilizan métodos para valorar especialmente aquellas áreas que ofrecen informaciones precoces sobre el estado nutricional del paciente (mucosas, piel, temperatura corporal, etc.). La antropometría completa (peso, talla, pliegues cutáneos) y, siempre que sea posible, una BIA para valorar composición corporal, van a aportar datos esenciales para el estado nutricional.

Las exploraciones complementarias deben incluir un completo estudio de la bioquímica sanguínea que incluya la determinación de vitaminas, minerales, hormonas tiroideas y sexuales. En los casos de amenorrea es indispensable realizar una Densitometría Ósea para valorar su densidad mineral. Finalmente, en ciertas ocasiones también se puede requerir descartar enfermedades que pueden cursar con adelgazamiento como la enfermedad celiaca, malabsorción, parásitos intestinales o enfermedades inflamatorias intestinales, entre otras, lo cual nos permitirá realizar un correcto diagnóstico diferencial (170).

Una vez recopilados estos datos, se está en disposición de emitir un diagnóstico nutricional y establecer el tratamiento (nutricional y farmacológico) más adecuado, así como la necesidad o no de consultar con otros especialistas.

El objetivo del tratamiento es recuperar el estado nutricional y reeducar al paciente con la instauración o rescate de una dieta variada y suficiente que cubra sus necesidades energéticas y metabólicas sin actitudes nutricionales patológicas ni exclusiones importantes.

II HIPÓTESIS

La anorexia nerviosa es una enfermedad cada vez mejor conocida. Se trata de un desorden alimentario que afecta severamente al individuo que la padece por restricciones severas de la ingesta de alimentos, asociada a un aumento del gasto energético, a pesar de un progresivo estado de adelgazamiento. Sin embargo, las bases biológicas de su etiopatogenia son todavía inciertas y no se tiene un conocimiento definido sobre la potencia del impacto del tipo de alimentación sobre los mecanismos neurobiológicos a corto y a largo plazo.

Asimismo, persiste la idea de que el comportamiento alimentario está basado en los mecanismos neurobiológicos del control de la ingesta de alimentos, estando delimitado por conceptos como hambre, apetito y saciedad. Su importancia deriva de las señales sensoriales que se producen cuando el alimento entra en contacto con el tracto digestivo y de la respuesta, positiva o negativa, producida por los estímulos orales y post-orales originados por el inicio de la ingesta.

Cada alimento consumido presenta diferentes grados de capacidad de suprimir el hambre e inhibir el momento de inicio de una nueva ingesta. De hecho, determinados nutrientes pueden jugar un importante papel en el control de la ingesta, y la determinación del tamaño y la frecuencia de las comidas en el día se relaciona con las funciones de neuropéptidos, algunos neurotransmisores y hormonas.

Si por una parte las alteraciones neurobiológicas pueden comprometer el comportamiento alimentario y conllevar a un estado de malnutrición en pacientes con Anorexia Nerviosa, éste, a su vez, también podría comprometer los mecanismos neurobiológicos que conforman la conducta alimentaria de dichos individuos, sea debido a la deteriorada composición corporal o a los estados de carencia de determinadas vitaminas y minerales. Para una mejor comprensión de esta interacción conviene estudiar el comportamiento alimentario y el funcionamiento neurobiológico de pacientes con Anorexia Nerviosa comparando con personas sanas de peso normal y con personas sanas que, por cuestiones constitucionales, presentan un peso corporal inferior a los rangos de normalidad.

Con nuestro estudio se espera confirmar que el estado nutricional es importante pero no necesariamente la única causa de las alteraciones neurobiológicas presentes en la Anorexia Nerviosa cuando se tiene una alimentación suficiente en cantidad, variedad

y equilibrio nutricional. En cambio, estos factores sí podrían generar un desequilibrio biológico y propiciar la aparición de esta enfermedad. En realidad se trata de evaluar la respuesta ante una ingesta concreta de nutrientes y como se comportan los factores de regulación biológica, partiendo de un estado nutricional y un patrón de ingesta bien definidos.

III OBJETIVOS

1. Objetivo principal

El planteamiento de este trabajo se generó del interés de profundizar en el conocimiento de la Anorexia Nerviosa para comprender mejor sus bases fisiológicas y para enfocar con más criterio la actividad terapéutica realizada en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, en la que llevamos cerca de 20 años tratando a estos pacientes tan difíciles.

Debido a la complejidad del sistema que determina el comportamiento alimentario de los pacientes con Anorexia Nerviosa, se pretendió evaluar el estado nutricional, los factores dietéticos y los neurobiológicos implicados, para analizar las posibles relaciones existentes entre ellos y de que manera son capaces de desencadenar determinadas conductas alimentarias en estos pacientes, comparando con individuos sanos con delgadez constitucional. Asimismo, se procuró investigar la asociación existente entre la percepción y motivación a comer y las posibles alteraciones de los factores neuroquímicos involucrados en el comportamiento alimentario de estos pacientes.

2. Objetivos secundarios

* Definir el estado nutricional de los pacientes mediante parámetros antropométricos, valoración de la composición corporal y parámetros bioquímicos.

* Estudiar el patrón alimentario y sus posibles diferencias frente al grupo control en cuanto a horarios y número de comidas, cantidades consumidas, nutrientes aportados

por la dieta, frecuencia de consumo de los diferentes grupos de alimentos, variabilidad y diversidad de la dieta.

* Profundizar en las características de su conducta alimentaria: presencia de atracón o restricción de determinados alimentos y conductas compensatorias, así como motivación e interés por la comida.

* Identificar diferencias entre el patrón de actividad física cotidiana de los pacientes y el grupo control, y su posible relación con la enfermedad.

IV PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico transversal, realizado en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Universitario “La Paz”, en el periodo comprendido entre los años de 2002 y 2007. En el año de 2003, se optó por incluir nuevos parámetros bioquímicos de reciente incorporación en el mundo del conocimiento y otras metodologías de valoración del estado nutricional, lo que explica el hecho de que en algunas ocasiones, el número de algunas determinaciones sea escaso para obtener resultados estadísticos significativos.

2. Población del estudio

Se estudiaron 40 mujeres, con una edad media de $22\pm 1,7$ años, seleccionadas al azar entre pacientes atendidos en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Universitario “La Paz”, diagnosticados de Anorexia Nerviosa, según criterios del DSM-IV, que acuden por primera vez a la consulta externa. También participaron voluntarias sanas (sin diagnóstico de Trastorno de la Conducta Alimentaria) normopeso y con bajo peso constitucional.

Una vez informadas del estudio y confirmado el deseo voluntario de participación en el mismo, se les pidió que firmasen el consentimiento informado para poder empezar el estudio.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión: Se adoptaron diferentes criterios para la inclusión de los individuos en el estudio, en función de las características de cada grupo a ser estudiado.

* *Controles*: este grupo fue compuesto por 17 mujeres voluntarias sanas, estudiantes universitarias del área de la salud, o vistas en consulta por tener bajo

peso corporal sin patología conocida. Estas mujeres tenían una edad entre 15 a 35 años y fueron subdivididas según su peso corporal:

- Grupo A: 11 mujeres sanas con IMC entre 19 y 25 Kg/m².
- Grupo B: 6 mujeres sanas con bajo peso constitucional y un IMC por debajo de 19 Kg/m².

* *Anorexia Nerviosa*: este grupo fue compuesto por 23 mujeres voluntarias diagnosticadas de Anorexia Nerviosa y vistas en consulta. Estas mujeres tenían entre 15 y 35 años y fueron subdivididas según su peso corporal:

- Grupo C: 15 mujeres diagnosticadas de AN, cuyo peso actual estaba por encima del 75% del peso ideal.
- Grupo D: 8 mujeres diagnosticadas de AN, cuyo peso actual estaba por debajo del 75% del peso ideal.

- Criterios de exclusión: Se adoptaron criterios de exclusión comunes a todos los individuos en proceso de selección, que se describen a continuación.
 - Presencia de patologías graves asociadas (Insuficiencia renal, Insuficiencia cardiaca, Diabetes Mellitus)
 - Estar en tratamiento con psicofármacos
 - Estar recibiendo nutrición enteral por sonda
 - Embarazo
 - Ser fumadora habitual (> de 10 cigarros/día)
 - Ser bebedora habitual (> 30g de alcohol/día)
 - Ser consumidora activa de drogas

El criterio de exclusión “estar en tratamiento con psicofármacos” resultó ser una de las mayores dificultades para incluir pacientes diagnosticados de Anorexia Nerviosa en la muestra.

3. Metodología

Una vez seleccionadas las mujeres que cumplían los criterios de inclusión se procedió con la distribución de las mismas entre los 4 grupos a estudiar.

Para el reparto de los controles entre los grupos A y B se ha calculado el IMC a través de la fórmula: $\frac{\text{Peso actual (kg)}}{\text{Talla(m)}^2}$

En el caso de las personas diagnosticadas de AN, se utilizaron valores de referencia para población española (171) (Anexo 1) para conocer el peso corporal ideal de cada una y así ubicarlas entre los grupos C y D.

Todas las participantes en el estudio fueron evaluadas en dos ocasiones:

Primera visita: se les ha explicado los objetivos del estudio y en que consistía su participación en el mismo. También se les ha entregado un cuaderno de recogida de datos y el Consentimiento Informado del estudio, lo cuales deberían ser completados y entregados en la siguiente visita, concertada en este mismo día.

Segunda visita: Se realizó la valoración clínico/nutricional y antropométrica, así como los análisis de sangre.

Las actividades realizadas y datos recogidos en la segunda visita están resumidas en el Cuadro 1 y explicadas detenidamente a continuación.

Cuadro 1: Resumen de las actividades con cada individuo participante en el estudio y respectivos datos recogidos

- Parámetros de filiación y de enfermedad (edad de diagnóstico, tiempo de evolución*, amenorrea**).
- Parámetros analíticos
- Antropometría y análisis de composición corporal.
- Conducta alimentaria habitual y comportamiento hacia la comida (restrictivo o presencia de atracones).
- Evaluación de la percepción y motivación a comer.
- Evaluación de la frecuencia e intensidad de la actividad cotidiana.

*Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

**La ausencia de menstruación por más de 6 meses; La ausencia de menstruación por un período entre 1 y 6 meses fue considerado como un bache amenorreico.

3.1 Parámetros analíticos

3.1.1 Valoración de los parámetros bioquímicos, hematológicos y vitaminas en plasma.

La extracción de las muestras de sangre ha sido llevada a cabo por la enfermera responsable del laboratorio de exploraciones funcionales del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “La Paz”, bajo las mismas condiciones: todas las participantes del estudio se presentaban en ayunas de más de 10 horas y en posición decúbito supino (con una inclinación de aproximadamente 45 grados de la mitad superior del cuerpo).

La muestra para la cuantificación de los parámetros bioquímicos, hematológicos y de vitaminas coincidió con la primera extracción de sangre, 15 minutos antes del desayuno.

Las determinaciones bioquímicas rutinarias se realizaron en un autoanalizador Hitachi 737. Las determinaciones hematológicas mediante un autoanalizador Technicon H1 System. Los niveles de prealbúmina y proteína transportadora del retinol se cuantificaron por inmunonefelometría. Las vitaminas liposolubles (A y E) se valoraron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los parámetros determinados y sus respectivos valores de referencia están descritos en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros bioquímicos, hematológicos y vitaminas valorados y respectivos valores de referencia

Parámetro	Valor de Referencia*
Hematocrito (%)	33,7 – 45,4
Hemoglobina (g/dl)	11,5 – 15,3
Colesterol (mg/dl)	110 – 230
Triglicéridos (mg/dl)	45 – 175
Hierro (µg/dl)	37 – 145
Ferritina (ng/dl)	8 – 140
Linfocito (RT)	0,8 – 3
Sodio (mEq/L)	135 – 145
Cloro (mEq/L)	95 – 108
Potasio (mEq/L)	3,5 – 5,1
Proteína Total (g/dl)	6,6 – 8,7
Albumina (g/dl)	3,4 – 4,8
Pre-albumina(mg/dl)	20 – 40
Fólico eritrocitario (ng/ml)	175 – 529
Vitamina B12 (pg/ml)	197 – 866
Vitamina A (µg/ml)	0,4 – 0,8
Vitamina E (µg/ml)	8 – 21
Proteína Transportadora de Retinol - RBP (mg/dl)	3,5 – 7,5

* Los valores de referencia son los utilizados por los laboratorios del Hospital Universitario “La Paz”

3.1.2 Valoración de los neuropéptidos, citoquinas y hormonas en plasma y suero

Las muestras de sangre para la valoración de los neuropéptidos, citoquinas y hormonas fueron extraídas en 4 tiempos diferentes respecto a la administración oral de un desayuno patrón (250 ml de una fórmula líquida: Meritene Complet[®], Novartis Medical Nutrition - ANEXO 2), ingerida en un tiempo máximo de 10 minutos):

- -15 minutos: 15 minutos antes del desayuno
- 0 minutos: en el momento de empezar el desayuno
- 60 minutos: 60 minutos tras empezar el desayuno
- 90 minutos: 90 minutos tras empezar el desayuno

Se extrajo una muestra de sangre venosa de forma aséptica en un tubo de polipropileno con EDTA-Na y Trasylol (2500 KUI/ mL) y otra alícuota de 5 cc en un tubo seco. El plasma y suero se separaron por centrifugación a 4°C y se congelaron a -30° antes de las 2 horas de ser extraídos.

Los neuropéptidos, hormonas y citoquinas valorados fueron:

- a) En plasma:
 - Neuropéptido Y (NPY)
 - Colecistoquinina (CCK)

- b) En suero:
 - Serotonina (5-HT).
 - Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) y sus receptores 1 y 2 (r1, r2),
 - Interleuquina 1 (IL-1)
 - Interleuquina 6 (IL-6)
 - Factor Liberador de Corticotropina (CRF)
 - Leptina
 - Grelina

Los métodos analíticos empleados se describen a continuación:

Neuropéptido Y: Se midió por Radioinmunoanálisis (RIA de Euro-diagnostica Malmö. Suecia.) La sensibilidad fue de IC₅₀ pg/tubo. La especificidad humana de 100%. No tenía reacciones cruzadas con el Polipéptido Pancreático, VIP, Amilina o Pre o Proneuropeptido Y humano. El rango de normalidad en personas sanas con edad entre 20 y 60 años fue de 30,8-69,3 pmol/L (52,2 \pm 10,0 pmol/L).

CCK: Previa extracción etanólica se midió por Radioinmunoanálisis (RIA de Euro-diagnostica Malmö. Suecia). La sensibilidad fue de 0,1 pmol/L. y la especificidad de 100% para la CCK 26-33 y CCK 33. El CV intraensayo fue de 5,5% para una concentración de 4,4 pmol/L y el CV interensayo de 13,7% para una concentración similar. Los valores en una población normal fueron \leq 1,2 pmol/L.

Serotonina (5-hidroxitriptamina): Se determinó en suero por Radioinmunoanálisis (Labor diagnostica Nord. GmbH Nordhorn. Alemania). La sensibilidad de método fue de 6,7 ng/ml. El CV intraensayo fue de 4,7% para una concentración de 108,6 ng/ml y el CV interensayo 5,6% para una concentración de 96 ng/ml. El rango normal en una población normal de mujeres fue de 80-450 ng/ml y de 40-400 ng/ml para hombres.

TNF- α : Fue medido mediante un inmunoensayo oligoclonal con anticuerpos monoclonales (DRG Marburg. Alemania) La sensibilidad fue 3 pg/ml y se definió como la concentración de TNF- α que corresponde a la media de 20 replicados del estándar 0 ± 2 desviaciones estándar. Este método no presentó reacciones cruzadas con IL-1, IL-2 o INF- α . El rango en una población normal fue de 3-20 pg/ml

TNFr1 (60kDa): Fue medido mediante un inmunoensayo con anticuerpos monoclonales (Bender MedSystem GmbH, Burlingame.CA) La sensibilidad fue <53 pg/ml (Media de seis ensayos independientes). La reproducibilidad fue: CV intraensayo de 1,89% para concentraciones que fluctuaron entre 1,5; 10,15 y 22 ng/mL y el CV interensayo fue de 8,6% para las mismas concentraciones. Los valores de referencia para una población normal fluctuaron entre 1,47 y 4,16 ng/mL.

TNFr2 (80kDa): Fue medido mediante un enzimo-inmunoensayo (Bender MedSystem GmbH, Burlingame.CA) La sensibilidad fue <0.099 ng/ml (Media de seis ensayos independientes). La reproducibilidad fue: CV intraensayo de 1,4% para concentraciones que fluctuaron entre 15, 30, 75 y 82 ng/mL y el CV interensayo fue de 2.0 % para las mismas concentraciones. Los valores de referencia para una población normal fluctuaron entre 3,4 y 10,8 ng/mL.

CRF: Radioinmunoanálisis (RIA Phoenix Pharmaceuticals INC., Mountain View, CA). La sensibilidad fue de IC₂₀ de 20 pg/tubo y la especificidad de 100%.

Leptina: Se determino por Radioinmunoensayo (Linco Research, St. Louis.Mo. USA) Sensibilidad 0,5 ng/ml. CV intra 7,2%.CV Inter. 25,6%. El rango normal en una población normal de mujeres fue de $3,4\pm 3,7$ ng/ml y $3,8\pm 1,8$ para hombres.

Grelina: Se determinó la grelina total por Radioinmunoanálisis (Linco Research, St. Louis.Mo.USA) La Sensibilidad fue de 93pg/ml (en 100 pg de muestra). La especificidad fue del 100%. El CV intra fue del 10% y el Cv Inter. de 14% para una concentración de 1000 pg/ml. El rango en una población normal de personas delgadas fue de $523,6\pm 84,5$ pg/ml.

IL-1 beta: enzimoimmunoensayo que utiliza anticuerpos monoclonales contra diferentes epitopes de la IL-1 beta (DRG Malburg, Alemania). La sensibilidad fue de 0,35 pg/mL. La precisión intraensayo e interensayo fue de CV 2,3 % y 4,9% respectivamente para una concentración de 127 pg/mL.El valor medio de una población normal es de $5,4\pm 3,9$ pg/mL.

IL-6: enzimoimmunoensayo que utiliza anticuerpos monoclonales contra diferentes epitopes de la il-1 beta (DRG Malburg, Alemania). La sensibilidad fue de 2 pg/mL. La precisión intraensayo e interensayo fue de CV 4,2 % y 4,4 % respectivamente para una concentración de 147 pg/mL. El valor medio de una población normal es de 0-17 pg/mL.

Los análisis de estas muestras se han realizado en el Laboratorio de Gastroenterología del Hospital Universitario La Paz, bajo responsabilidad de la Dr^a Rosa Codoceo Alquinta.

3.2 Valoración Antropométrica

Peso: expresado en kilogramos, el peso corporal fue determinado a través de una báscula digital de uso clínico (*SECO* - Vogel y Halke, Alemania. Capacidad 0 – 200 kg con precisión de 100 gramos), con la persona posicionada de espalda al visor, sin zapatos, con el mínimo de prendas de ropas (pantalón y camiseta), talones juntos, mirada hacia el frente y postura corporal recta.

Sabiendo que el peso ideal de una persona se puede calcular a través de fórmulas (en base al sexo y talla), o a través de tablas confeccionadas según estudios poblacionales (según el sexo, la talla y constitución corporal), se optó por utilizar dos referencias diferentes:

- a) Tabla de referencia para población Española, según sexo y edad para la altura en centímetros (cm) (171) (Anexo 1).
- b) Tabla de referencia realizada en base a la población norteamericana, considerando sexo y constitución corporal para la altura en cm (172) (Anexo 3)⁹.

Constitución Corporal: también llamada contextura física es un criterio utilizado para estimar con más precisión el peso ideal de un individuo, en función de sus características individuales. Para su determinación se ha utilizado la fórmula:

$$\text{Constitución corporal} = \text{Altura (cm)} \div \text{Circunferencia de la muñeca (cm)}$$

Circunferencia de la muñeca: Empleada para determinar la *contextura física* de un individuo y así obtener una referencia de peso ideal según sus características. La medición se hizo en centímetros, con una cinta métrica de

⁹ Respetando la nacionalidad de la población estudiada, el ítem (b) solo fue utilizado a título de comparación de resultados y discusión sobre la precisión de los métodos utilizados para la valoración nutricional. Los demás puntos evaluados y discutidos a lo largo de este trabajo, se hicieron basados en la referencia del ítem (a).

precisión milimétrica, dando la vuelta alrededor de la muñeca, sobre las dos extremidades más prominentes.

El valor numérico de la constitución corporal obtenido fue caracterizado de acuerdo con la siguiente Tabla.

Tabla 7: Clasificación de la constitución corporal según género

Contextura	Varones	Mujeres
Pequeña	>10,4	>11,0
Mediana	9,6 a 10,4	10,1 a 11,0
Grande	< 9,6	<10,1

Una vez caracterizada la constitución física, se utiliza una tabla (Anexo 3) de referencia, según sexo, talla, y tamaño de la constitución corporal para obtener el valor aproximado del peso ideal.

Altura: la medición de la altura se hizo a través de un tallímetro de precisión milimétrica, con la persona posicionada de espalda al mismo, sin zapatos, talones juntos, mirada hacia el frente y postura corporal recta.

Pliegues Cutáneos: El pliegue cutáneo ciertamente es un buen parámetro para la valoración de la grasa subcutánea.

Ya se conoce el hecho de que aproximadamente un tercio de la grasa corporal está localizada en la región subcutánea, tanto en los hombres como en las mujeres. Sin embargo, hay una considerable variación en la localización de los depósitos de la grasa, los cuales pueden ser subcutáneos, intermusculares, intramusculares, o periviscerales; así como también en los líquidos esenciales en la médula ósea y en el Sistema Nervioso Central. Esta variación biológica depende de la edad, sexo y proporción de grasa.

La fiabilidad de la medición de los pliegues va a depender de la habilidad del investigador, del tipo del calibrador, de las características individuales de cada paciente y el método de referencia elegido para la estimación de la grasa corporal (173).

Para optimizar la eficacia y precisión de la medición es fundamental que siempre sea realizada por el mismo investigador, quién debe seguir, cuidadosamente, las

indicaciones y procedimientos estandarizados referentes a las técnicas de obtención de los pliegues cutáneos, una vez que se ha demostrado que los resultados pueden variar entre un 3 a 9% como consecuencia de la habilidad de cada persona con el manejo del lipocalibrador y la adecuación de las técnicas de medición (173).

Por lo tanto, utilizando técnicas debidamente estandarizadas (174), los pliegues, medidos siempre por el mismo investigador, fueron el tricipital (PCT), bicipital (PCB), subescapular (PCSE) y suprailiaco (PCSI).

La medición de los pliegues se hizo mediante un calibrador de pliegues cutáneos, *Holtain Tanner*, cuyas especificaciones se encuentran en anexo (Anexo 4). Tales medidas se hicieron en triplicado, cogiendo el valor, en milímetros, más cercano a la aguja del aparato tras 2 segundos de pinzado el pliegue. Para el cálculo, se tomó la media de las tres mediciones de cada pliegue.

Procedimiento seguido para la obtención de los pliegues cutáneos (175):

Con la persona evaluada de pie, todas las mediciones referentes a los pliegues cutáneos, se hicieron en el lado no dominante a través de la compresión del pliegue con los dedos pulgar y índice de la mano derecha, tratando de separar el plano muscular mediante movimientos laterales. Una vez obtenido el pliegue formado, se aplicó el cáliper a 1 cm de los dedos y se hizo la lectura (173).

⇒ Se determina el punto medio de la distancia entre el acromiun y olecranun) utilizando una cinta métrica, con el brazo flexionado a 90 grados, y se hace una marca en la parte lateral del brazo para servir de referencia a las mediciones de los pliegues cutáneos Tricipital y Bicipital.

- Tricipital: Se cogió el pliegue, verticalmente, 1 cm arriba de la línea del punto medio del brazo, con aplicación del cáliper justo en la línea determinada, en la parte posterior del brazo. El valor del PCT fue comparado a los valores de referencia correspondientes al percentil 50, según sexo y edad de la persona evaluada. (Anexo 5)
- Bicipital: Se cogió el pliegue, verticalmente, 1 cm arriba de la línea del punto medio del brazo, con aplicación del cáliper justo en la línea determinada, en la parte anterior del brazo.
- Subescapular: Se cogió el pliegue, 1cm abajo del ángulo inferior escapular en línea diagonal.

- Suprailíaco: Se cogió el pliegue de forma ligeramente oblicua, 1 - 2 cm arriba de la crista ilíaca en la línea media axilar.

La suma de estos 4 pliegues fue utilizada para determinar el porcentaje de grasa corporal total de acuerdo con el método propuesto por Durnin y Womersley (176), Anexo 6.

$$\% \text{ Grasa corporal total} = \text{PCT} + \text{PCB} + \text{PCSE} + \text{PCSI}$$

Se consideró como un porcentaje de masa grasa normal a los valores entre 18 y 30% (177), siendo ideal entre 20 y 26% .

Circunferencias

- Circunferencia Braquial (CB): La medición se hizo en centímetros, con una cinta métrica de precisión milimétrica, dando la vuelta al brazo relajado de la persona, a la altura del punto medio previamente marcado para la toma de los pliegues bicipital y tricipital.
- Circunferencia Muscular del Brazo (CMB): Empleada como indicador del compartimiento muscular-esquelético y del compartimiento proteico-corporal. Se expresa en centímetros, y su medición está basada en la circunferencia braquial y el grosor del pliegue tricipital relacionado a la constante “0,314”. Esta constante es utilizada para descartar la participación del hueso en el resultado obtenido. La fórmula utilizada es:

$$\text{CMB} = (0,314 \times \text{PCT}) - \text{CB}$$

El valor de la CMB fue comparado a los valores correspondientes al percentil 50, según sexo y edad de la persona evaluada. (Anexo 5).

3.3 Valoración de la actividad física

Para la valoración del nivel de actividad física desempeñada a diario, se ha utilizado un diario (Anexo 7) en que el paciente, en su domicilio, apuntaba a lo largo de 1 semana (4 días de entre semana y 1 de fin de semana) sus actividades cotidianas y el tiempo empleado para cada una de ellas, incluido el tiempo de sueño.

Con la información aportada por el paciente, se determinó el tipo de actividad que mejor la caracterizaba, de acuerdo con las especificaciones de la FAO / OMS / UN (178, 179) descritas a continuación.

Actividad muy ligera: la mayor parte del tiempo sentado o de pie. Como conducir, escribir en el ordenador, jugar a las cartas, tocar un instrumento musical, etc.

Actividad ligera: la que se realiza el 75% del tiempo sentado o de pie, y el 25% moviéndose. Como caminar sobre una superficie plana a 5 Km/hora, trabajo de taller, instalaciones eléctricas, camareras, limpiezas doméstica, cuidado de niños, práctica de deportes como golf, yachting, tenis de mesa, etc.

Actividad media: el que se realiza el 25% del tiempo sentado o de pie y el 75% en actividad ocupacional específica. Como caminar a 5,5-6,5 km/hora, trabajos de jardín, transportar carga, bicicleta, esquí, tenis, baile, etc.

Actividad intensa: el 40% del tiempo sentado o de pie, y el 60% de actividad ocupacional intensa. Como caminar con carga cuesta arriba, cortar árboles, cavar con esfuerzo, baloncesto, montañismo, fútbol, rugby, etc.

3.4 Valoración de la composición corporal: Bioimpedancia Eléctrica

La composición corporal representa la redistribución corporal de los nutrientes ingeridos y está íntimamente relacionada a las funciones bioquímicas, metabólicas y mecánicas del organismo. Esta composición corporal está compuesta de tejido graso (siendo en las mujeres cerca de 18 a 30 % y en los hombres de 10 a 25 %) y masa libre de grasa que representa 75 a 85% del peso corporal (177).

La Bioimpedancia eléctrica (BIA) fue introducida por Hoffer et al en 1969 y, desde entonces, su utilización tiene gran relevancia en diferentes campos (180). Es una técnica que analiza la composición corporal mediante la oposición de los tejidos corporales al paso de una corriente eléctrica alterna que genera una oposición que depende fundamentalmente de su contenido hidroelectrolítico, originando una resultante llamada impedancia. Para ello, se utiliza un aparato multifrecuencia que, una vez puesto en funcionamiento, aporta un análisis completo de la composición corporal en pocos segundos, el cual abarca masa grasa, masa libre de grasa (incluye músculos, huesos, órganos, sangre, etc) y el contenido del agua corporal total.

La masa libre de grasa (MLG), que contiene la mayoría de fluidos y electrolitos corporales, es un buen conductor eléctrico (baja impedancia), mientras que la grasa actúa como un aislante (alta impedancia) (181).

Actualmente, la BIA es una de las técnicas más fáciles de llevar a cabo en la valoración de la composición corporal, ya que no precisa de un equipo muy sofisticado, no es un método invasivo y no es imprescindible que el paciente colabore. Solamente es necesario la introducción de datos personales (peso, estatura, edad, sexo y intensidad de actividad física) en el aparato y el correcto posicionamiento de cuatro electrodos que se pegan, homolateralmente, en la piel de la mano y del pie, de la siguiente manera:

- los distales, en la articulación metacarpo falángica y metatarso falángica;
- los proximales, en la posición mediana entre la eminencia distal del radio y del cúbito de la muñeca y entre el maléolo lateral y medial del tobillo.



Figura 14: Posicionamiento homolateral de los electrodos en mano y pie.

Una vez conectados los cables a los electrodos, ya se tiene todo preparado para la generación de un flujo de corriente alterna, cuya oposición producida por el

conductor es medida a través de dos vectores: resistencia y reactancia (182).

* Resistencia (R): es la oposición del tejido al pase de la corriente (físicamente, es la oposición de un conductor al paso de una corriente alterna).

* Reactancia (Xc): es el otro efecto negativo sobre la conducción eléctrica. Se comporta como un condensador de membrana celular y depende de la frecuencia de la señal.

Estos vectores dependen del contenido en agua y de la conducción iónica en el organismo. La conductividad de la corriente eléctrica es mayor en el tejido magro, respecto al tejido adiposo, ya que el primero contiene prácticamente casi todo el agua y los electrolitos del cuerpo, con lo que se puede decir que la medición de la impedancia se hace a partir del agua que compone la masa magra (183).

Existe una menor resistencia al flujo de la corriente en regiones con una gran área transversal, como el tronco, mientras que la resistencia es mayor en zonas con una menor área transversal, como los brazos. El hecho de que la resistencia varíe inversamente a la cantidad de electrolitos y líquidos del organismo, permite que sea un parámetro medidor del balance hídrico y, por ello, cuando sus valores son bajos, puede indicar un cuadro de hiperhidratación, insuficiencia renal, ascitis o insuficiencia cardíaca (184).

Por otro lado, la reactancia se relaciona directamente con la masa celular del cuerpo y está asociada al balance hídrico extra (agua extra celular – AEC) e intracelular (agua intra celular – AIC). La reactancia disminuye cuando aumenta la relación AEC/AIC, lo cual sucede, por ejemplo, en casos de malnutrición severa (181).

A bajas frecuencias (< 10KHz), la reactancia o efecto condensador de las membranas celulares es muy grande para permitir la conducción de la corriente hacia dentro de la célula. Como resultado, la corriente es conducida sólo a través de la masa extracelular (fluidos y electrolitos que bañan las células y órganos, bien como el espacio vascular). Cuando aumenta la señal de la frecuencia (50 a 100KHz), la corriente atraviesa las membranas celulares (también considerada como opositora al paso de la corriente) y determina los compartimientos extra e intracelular equivalentes al ACT (Agua Corporal Total), lo cual permite determinar la MCT (Masa Celular Total) y MI (Masa Intracelular) (181).

Una vez que se conoce el Agua Corporal Total (ACT) se calcula la MLG, asumiendo que ésta tiene un grado de hidratación constante (73,2%) y que la hidratación del tejido adiposo es mínima. Utilizando el modelo de dos compartimientos (Masa Libre de Grasa y Masa Grasa) y restando la MLG del peso corporal total se obtiene la MG (Masa Grasa).

Las mediciones de la resistencia y reactancia se obtuvieron con un analizador de bioimpedancia BODYSTAT 1500, con una corriente alterna constante de 800 μ A y frecuencia de 50 kHz. Las especificaciones del aparato utilizado se encuentran en anexo (Anexo 8).

Debido a que la técnica de la bioimpedancia es muy sensible a cambios bruscos en el contenido hídrico del organismo (retención hídrica o deshidratación), puede inducir a errores importantes en la estimación de los diferentes compartimientos corporales (185).

Para reducir el impacto de las variaciones es necesario que las medidas de resistencia y reactancia sean ejecutadas bajo condiciones bien controladas en términos de temperatura corporal, grado de hidratación, posición del cuerpo y concentración sérica de electrolitos, pues son importantes condicionantes de los resultados. Para muchos autores la estandarización de la técnica BIA es un aspecto fundamental para la validez de las estimaciones realizadas por el aparato (186, 187), de forma tal que las condiciones impuestas a los pacientes (recibieron las instrucciones del protocolo a seguir por escrito, Anexo 8) para garantizar la fiabilidad de la medición fueron:

- Posición de supino sobre superficie no conductora.
- Miembros en abducción de 45°.
- Colocación exacta de los electrodos en los lugares anatómicos.
- Temperatura de la habitación normal.
- Ayunas de más de 4 horas.
- Sin ejercicio vigoroso en las 24 horas previas.
- No ingesta de alcohol, café, refrescos con cafeína o chocolates en las 24 horas previas.
- No estar en el periodo menstrual y no coincidir con los 3 días que anteceden la menstruación.

Asimismo, es importante comentar que las mediciones de peso y talla y, principalmente, las ecuaciones de predicción utilizadas juegan sustancial papel en la fiabilidad de los resultados de la BIA. Sobre las ecuaciones, es fundamental elegir siempre ecuaciones para una muestra lo más similar posible en edad, sexo, patología, etc. Además, de acuerdo con el manual de instrucciones del aparato utilizado para esta medición, las medidas de impedancia también pueden resultar artificialmente alteradas debido a la calidad de los electrodos utilizados, los cuales podrían no pegarse adecuadamente a la piel del individuo.

3.5 Valoración cualitativa de la dieta

Está aceptado por los expertos en nutrición que la clave para una dieta adecuada es consumir una alimentación variada. Sin embargo, la población general presenta cierta dificultad para comprender lo que significa una adecuada variabilidad de los alimentos.

Hay varias formas de interpretar la calidad de una dieta, pero es importante tener en cuenta su implicación en el riesgo de desarrollar déficit o excesos de determinados nutrientes, proporcionando un adecuado balance de micronutrientes y reduciendo la probabilidad de una gran exposición a contaminantes (188).

El método que se ha empleado en este trabajo para valorar la calidad de la dieta habitual fue diseñado en base a las proposiciones sugeridas por diferentes grupos de investigación. Se ha considerado que la diversidad, la variedad, el equilibrio dietético (188-190), la adecuación nutricional y el número de ingestas diarias, son fundamentales para la determinación de la calidad de la dieta (188).

La información obtenida para la determinación cualitativa de la dieta proviene de la intersección de las informaciones obtenidas entre los datos recogidos en el Registro Alimentario de 3 días de cada individuo y el Registro de Frecuencia de Consumo (Anexo 9), y los conceptos de los grupos de alimentos y sus respectivas recomendaciones de consumo, determinados por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, *SENC 2001* (191).

Registro Alimentario de 3 días

Con este registro, se obtuvo información sobre la alimentación realizada por el individuo durante 24 horas, en 3 días diferentes (2 días a elegir de lunes a viernes y un día del fin de semana). A cada uno de ellos se le enseñó la manera correcta de rellenar el formulario de recogida de datos respecto a todo y cualquier tipo de alimento consumido en cada comida o entre horas (picoteos), con la anotación de las cantidades (medidas caseras) y el tipo de preparación culinaria empleada para cada alimento.

Registro de Frecuencia de Consumo

Con este registro se obtuvo información sobre el consumo de los alimentos más habituales de la cultura culinaria española, estimando su frecuencia de consumo (diaria, semanal o mensual).

El registro ha sido aplicado siempre por el mismo investigador, con lo cual se intentó garantizar un menor margen de error.

Diversidad

Se definió como diversidad de la dieta a la presencia de todos los grupos de alimentos de consumo diario recomendado, en cantidad igual o superior a una ración/día (192). Cuando las raciones consumidas variaban entre un día y otro, se ha tomado el valor mínimo referido.

Los grupos de alimentos analizados en esta valoración fueron: cereales (incluidos los granos refinados e integrales, patatas, maíz y harinas), vegetales (incluidas verduras y hortalizas), lácteos (incluidos leche y sus derivados), proteicos (incluidos la carne de vacuno, pollo o cerdo, pescado, huevos o legumbres como las lentejas, garbanzos, guisantes y judías secas) y frutas (191). El concepto de ración para cada grupo de alimentos estuvo basado en las definiciones de la SENC (191) y otras definiciones complementarias para algunos casos en especial, como en las cantidades consideradas para guarnición y sofrito (Anexo 10).

Variedad

La variedad de la dieta se ha determinado según el número de diferentes alimentos consumidos dentro de un mismo grupo, en un determinado periodo de tiempo. Los grupos y cantidades de alimentos considerados para valorar la variedad de la dieta fueron adaptados del método de Krebs-Smith SM 1987 (188), y están descritos a continuación.

Cereales, patatas, maíz.....	2 o más alimentos diferentes en 72 horas
Verduras y hortalizas.....	2 o más alimentos diferentes en 72 horas
Frutas.....	2 o más alimentos diferentes en 72 horas
Leche y derivados.....	2 o más alimentos diferentes en 72 horas
Pescado, carnes, aves, huevos.....	2 o más alimentos diferentes en 72 horas
Legumbres.....	2 o más alimentos diferentes en 14 días

En función de ello, para los grupos cuya recomendación de consumo era diaria, debería darse la presencia de 2 o más alimentos diferentes referentes al mismo grupo, en un periodo de 72 horas. En cuanto al grupo de las legumbres, el tiempo preconizado para la valoración fue más largo debido al hecho de que las recomendaciones de consumo son semanales y no diarias.

Equilibrio dietético

Para que el término “equilibrada” fuera asignado a la dieta, además de la presencia de todos los grupos de alimentos, se consideró la adecuación del número de raciones (el mínimo dentro del rango indicado), y la frecuencia recomendada (191) para una alimentación mediterránea saludable, de por lo menos 4 de los 7 siguientes grupos:

Cereales, patatas, maíz.....	4 a 6 raciones diarias
Verduras y hortalizas.....	> 2 raciones diarias
Frutas.....	> 3 raciones diarias
Leche y derivados.....	2 a 4 raciones diarias
Pescado.....	4 a 6 raciones semanales
Carnes, aves, huevos.....	4 a 6 raciones de cada por semana
Legumbres.....	2 a 3 raciones semanales

Para efectos de análisis estadístico, cuando las raciones consumidas de algunos de estos grupos variaban entre un día y otro, o entre semanas, se ha considerado la media de consumo del respectivo periodo.

El consumo de aceite de oliva y frutos secos fue considerado separadamente, así como el consumo de líquidos y otros como alcohol, alimentos grasos y dulces:

Aceite de oliva.....3 a 6 raciones diarias
Frutos secos.....3 a 7 raciones semanales
Líquidos (agua, infusiones y bebidas no azucaradas).....800 a 1600ml diarios
Alcohol I (cerveza o vino).....1 taza diaria
Alcohol II (licores, whisky, cava, ron...).....ocasional

Alimentos grasos (embutidos*, alimentos fritos, bollería)..... ocasional**

* El fiambre de pavo, jamón york, jamón serrano y lomo se han considerado dentro del grupo de la carnes por su menor contenido en grasa frente a los demás embutidos. No obstante, el jamón serrano y el lomo fueron evaluado como carne grasa.

Las cantidades de estos alimentos que se han considerado como 1 ración están presentadas en anexo (Anexo 10)

** Se ha considerado ocasional el consumo no superior a 4 – 5 veces por semana

Dulces (azúcares, miel, chocolates).....< 4 ocasiones*** diarias

*** Donde 1 ocasión equivale a:

azúcar = 10g (1 cuchara sopera)

miel = 15g (1 ½ cuchara sopera)

mermelada = 15g (1 cuchara sopera)

cacao soluble = 20g (2 cucharas sopera rasas)

chocolate = 30g (aproximadamente 1 onza)

refresco azucarado = 165cc (media lata)

Número de ingestas diarias

Debido a la importancia metabólica atribuida a la influencia de la frecuencia de ingestas diarias en la composición corporal, fundamentalmente respecto a la masa grasa, la cual parece relacionarse negativamente con el número de tomas diarias, se ha determinado que éste número debería variar entre 3 a 6 ocasiones diarias, con intervalos de tiempos semejantes entre ellos y una variación mínima entre un día y otro.

Se ha considerado como 1 toma a la ingesta de más de 100-150 Kcal derivada de alimentos de uno o más de los siguientes grupos: cereales (incluido los granos refinados y integrales, patatas, maíz y harinas), frutas, vegetales (incluidas verduras y hortalizas), lácteos (incluido leche y sus derivados), proteicos (incluido las carnes, pescados, huevos o legumbres) y frutas.

Cuando las porciones consumidas, derivadas de estos grupos, no alcanzaban una suma cercana a 100 Kcal, no se contabilizaba como una toma. Por otro lado, cuando el alimento consumido pertenecía al grupo de los “extras” (refrescos azucarados, bollería, productos de pastelería, chocolates, embutidos, fritos), cuyo consumo debe ser ocasional, se ha determinado que:

- si la cantidad ingerida no aportaba más de 100-150 Kcals, se le consideraba como una *toma* cuando se consumía una vez en el día y en presencia de algún otro alimento de los grupos anteriormente citados;
- si la cantidad de calorías aportada por este alimento sobrepasaba las 100-150 Kcals, se le consideraba, además de una toma, como 1 *episodio de picoteo*, y cada vez que se volvía consumir (o cualquier otro alimento del grupo de los “extras”) en el mismo día, se le consideraba como otro episodio de picoteo.
- si eran consumidos de forma aislada (sin la presencia de alimentos de otros grupos) directamente se les consideraba como un episodio de picoteo y, en el caso de que sobrepasase las 100-150Kcal, se le contaba como 2 episodios de picoteo.

Conviene aclarar que se ha tomado estas precauciones en la valoración de la frecuencia alimentaria de cada individuo, debido al bajo valor nutricional de los alimentos presentados en el ápice de la pirámide alimentaria, compuestos fundamentalmente por grasas y azúcares, y porque la mayoría de las veces son consumidos de forma independiente de la sensación de hambre, caracterizando un episodio de picoteo. Además, considerando que los picoteos suelen representar un deseo

bien específico que excluye todo tipo de preparación, calentado o mezclado, el consumo de este tipo de alimentos gana un papel preferente, ya que son de fácil adquisición y se pueden tomar sin requerir ningún tipo de utensilio como cubiertos o plato.

3.6 Valoración cuantitativa de la dieta

Adecuación Nutricional

El aporte de nutrientes de cada individuo ha sido calculado a través de la valoración del registro dietético de 3 días, utilizando el Programa *Diet Source 3.0 Novartis*. En base a la ingesta de nutrientes registrada, se ha evaluado la adecuación nutricional del:

1. Aporte energético total, en función de los requerimientos individuales propuestos por la FAO/OMS (193):

Para el cálculo de las necesidades energéticas se utilizó la fórmula indicada en función del sexo y edad para obtener el Gasto Energético Basal (GEB) y, posteriormente, se determinó el Factor de Actividad (FA) de acuerdo con el nivel de actividad realizada.

Cuadro 4: Fórmulas para el cálculo del GEB*

Intervalo de edad	Gasto energético reposo	
	Hombres	Mujeres
0-3	$(60,9 \times \text{peso en kg}) - 54$	$(61,0 \times \text{peso en kg}) - 51$
3-10	$(22,7 \times \text{peso en kg}) + 495$	$(22,5 \times \text{peso en kg}) + 499$
10-18	$(17,5 \times \text{peso en kg}) + 651$	$(12,2 \times \text{peso en kg}) + 746$
18-30	$(15,3 \times \text{peso en kg}) + 679$	$(14,7 \times \text{peso en kg}) + 496$
30-60	$(11,6 \times \text{peso en kg}) + 879$	$(8,7 \times \text{peso en kg}) + 829$
> 60	$(13,5 \times \text{peso en kg}) + 487$	$(10,5 \times \text{peso en kg}) + 596$

*Se ha utilizado el peso teórico ideal correspondiente a sexo, talla y edad, según el Anexo 1

Cuadro 5: Caracterización del FA para mujeres:

Sedentario	Ligero	Moderado	Intenso
1,40	1,56	1,64	1,82

Una vez obtenido el GEB y el FA, se calcularon las necesidades energéticas totales:

$$\text{Necesidades energéticas totales} = \text{GEB} \times \text{Fa}$$

2. El reparto porcentual de macronutrientes según recomendaciones (191).
 - a. Proteínas: 10 – 15% del valor calórico total
Triptófano: 0,5 g/100 g de proteína (193)
 - b. Carbohidratos: 50 a 55% del valor calórico total
Fibra: 25-26 g/día (5)

Dada la importancia de la fibra en el funcionamiento del organismo y en la prevención de enfermedades, se recomienda ingerir una parte de los alimentos en su forma integral. Habría de asegurar valores cercanos a un 2,5% a 3% (5) del aporte calórico diario en forma de fibra para obtener todos los beneficios atribuidos a esta sustancia. De esta forma, para conocer el porcentaje calórico aportado por la fibra, se ha utilizado la conversión de 2 kcal (191) por cada gramo de fibra consumido.
 - c. Grasas: 30-35% del Valor Calórico Total (VCT)
Saturadas: 7-8% del VCT; Monoinsaturadas: 15-20% del VCT; Poliinsaturada: 5% del VCT.

3. Aporte de micronutrientes, de acuerdo con recomendaciones de la RDA (5), según sexo y edad:
 - a. Ácido fólico: 400 µg/día (debido a que solamente 1 persona de toda la muestra alcanzaba este valor de referencia, también se ha utilizado como parámetro las RDAs Europeas, publicadas en el año de 1993, cuyo valor es de 200 µg/día)(2, 3)
 - b. Zinc: 8-9 mg/día
 - c. Hierro: 15-18 mg/día
 - d. Sodio: 500 a 3000 mg/día (36) (debido a la dificultad de estimación de consumo de sal, se ha calculado solamente el valor de sodio contenido en los alimentos).
 - e. Potasio: 2000 mg/día(36)
 - f. Calcio: 1000 mg/día
 - g. Vitamina B₁: 1,0-1,1 mg/día
 - h. Vitamina B₆: 1,2-1,3 mg/día

- i. Vitamina B₁₂: 2,4 mg/día
- j. Vitamina C: 75 mg/día

3.7 Valoración de la percepción y de la motivación para comer

La percepción y motivación para comer de los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria pueden ser considerados factores de gran relevancia en la adecuación del tratamiento nutricional y dietético propuesto.

Con el objetivo de valorar las sensaciones subjetivas hacia la comida, la escala analógica visual (VAS) viene siendo frecuentemente utilizada, fundamentalmente después de una sucesión de trabajos llevados a cabo hasta el año 2000 con el intento de reproducir la validación de su metodología. Es un método que utiliza una serie de preguntas estándares para el abordaje de diferentes facetas del hambre, saciación y saciedad, y que permite, además de conocer la motivación para comer, predecir la ingesta que sigue su aplicación. No obstante, su utilización como método único de valoración de la conducta alimentaria debe ser interpretado con precaución (16).

La VAS está compuesta por líneas de diferentes tamaño que pueden variar en función del objetivo del estudio, así como por las características que serán valoradas (16). En nuestro trabajo, la VAS utilizada consistió en líneas de 10 cm, con puntos delimitando cada centímetro para la representación de una escala de 0 a 10. Cada línea correspondía a una característica: saciedad, hambre, deseo de comer, placer por comer y cantidad de comida capaz de comer (Anexo 11). A los participantes se les pidió hacer una marca en el punto de la escala de 0 a 10 que correspondiese a la intensidad de su sensación respecto a cada parámetro valorado. La cuantificación de las sensaciones percibidas por cada persona se hizo midiendo la distancia entre el 0 y la marca dibujada.

Debido a que la valoración de sensaciones subjetivas de hambre, saciedad y otras percepciones de apetito y deseo por comer dependen de una serie de factores internos, incluyendo variables psicológicas y fisiológicas, además de factores externos como el tipo de alimento, la actividad física o la temperatura ambiental, se consideró importante el uso de la escala bajo las mismas condiciones. Por ello todos los individuos han completado la escala en el laboratorio, cuando se practicaba la extracción de sangre, en ayunas de aproximadamente 10 horas, en 4 tiempos diferentes respecto a la administración oral del desayuno patrón:

- Justo antes de comer y con el desayuno patrón enfrente.
- Justo después de tomar el desayuno patrón.
- Pasados 60 y 90 minutos tras haber empezado tomar el desayuno patrón.

Considerando la utilidad para obtener informaciones a cerca de la percepción de los pacientes con AN respecto a la alimentación, la VAS ha sido incorporada en nuestro trabajo en el año de 2003, habiendo sido aplicada a 12 individuos controles (n = 6 para el grupo A; n = 6 para el grupo B) y a 9 pacientes con AN.

4 Análisis estadístico

El análisis descriptivo de los datos se hizo mediante el programa Microsoft Excel 2000. Las variables cualitativas se han presentado en forma de frecuencias absolutas y porcentajes, mientras los datos cuantitativos mediante media, mediana, desviaciones estándar, intervalos de confianza y rango de la distribución de los datos. En varias ocasiones se ha optado por utilizar el intervalo de confianza en vez de la desviación estándar puesto que el primero representa rangos de valores algo más ajustados y demuestra una fiabilidad de hasta un 95%. Asimismo, pareció oportuno adoptar la mediana como parámetro de valoración descriptiva en los casos en que los valores analizados presentaban una desviación estándar muy amplia entre los grupos.

El programa SPSS 9 se ha utilizado para realización de la valoración estadística de los datos. En el análisis univariante se utilizaron test no paramétricos debido al reducido número de casos, el test Kruskal-Wallis y su correspondiente test post-hoc para comparar variables cuantitativas entre los grupos y el coeficiente Rho de Spearman para estudiar la correlación entre variables cuantitativas. Para analizar la correlación entre dos técnicas de medida de grasa corporal (sumatoria de los pliegues cutáneos y bioimpedancia eléctrica), se calculó el coeficiente de correlación intraclase.

Las diferencias entre grupos obtenidas en la aplicación del test VAS, medido en cuatro tiempos, se ha estudiado utilizando un modelo lineal general de medidas repetidas con un factor entre sujetos, el grupo.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos en los que $p < 0.05$.

V. RESULTADOS

El número total de individuos evaluados ha sido de 40¹⁰, de los cuales 17 eran controles subdivididos en los grupos A (controles con peso normal, n = 11) y B (controles con bajo peso constitucional, n = 6). La edad media del grupo A fue de 25,5±5 mientras del grupo B fue de 23±5. Los otros 23 individuos eran pacientes diagnosticados con AN, subdivididos en los grupos C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal, n = 15) y D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal, n = 8), cuya características de filiación y de la enfermedad están presentadas en la Tabla 9.

Tabla 8: Características de filiación y de la enfermedad de los grupos con Anorexia Nerviosa

	Grupo C	Grupo D
<i>Tamaño muestral (n)</i>	15	8
<i>Edad (años)*</i>	19 ± 3	22 ± 7
<i>Edad diagnóstico (años) *</i>	17 ± 3	17 ± 3
<i>Tiempo de evolución (meses)*</i>	34 ± 17	16 ± 14
<i>% de individuos con amenorrea</i>	20	87,5

Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal),

*Los valores están presentados como: Media (Desviación Estándar).

Las pacientes de los grupos con AN presentaban la misma media de edad en el momento del diagnóstico, pero las del grupo D llevaban una media de aproximadamente 20 meses menos de evolución de la enfermedad. El tiempo evolución no pareció influenciar en el IMC o los parámetros de composición corporal (porcentaje de adecuación de la CMB, del PCT o de la grasa corporal) en el grupo C y tampoco en el grupo D.

Cuando se valoró la conducta alimentaria, el 69% del grupo C presentaba un comportamiento restrictivo hacia la comida, mientras el 31% presentaba conductas purgativas (vómitos).

¹⁰ Los grupos estudiados no presentan tamaños proporcionalmente iguales debido a la dificultad de encontrar individuos que cumplan los criterios de inclusión.

Respecto a la conducta alimentaria presentada por los grupos con AN, la restricción alimentaria predominó en la mayoría de las pacientes, sobrepasando el 80% en el grupo D (Figura 15). La conducta purgativa fue asociada a solo un 36% del total de las chicas de los grupo C y D, siendo el vómito la única medida adoptada por estas pacientes.

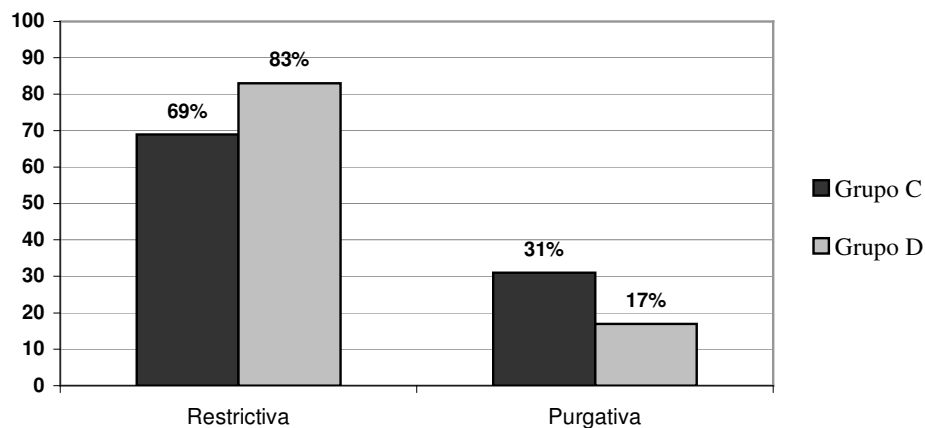


Figura 15: Caracterización de la conducta alimentaria en los 2 grupos con AN

En el criterio amenorrea, ninguna de las chicas del grupo D tenía la menstruación (media de 19 ± 3 meses de amenorrea), pero en el 12,5% de ellas esta ausencia no superaba los 3 meses de duración. En el grupo C, el 20% presentaba amenorrea con una media de 24 ± 20 meses.

Los grupos controles (A y B) presentaban el mismo nivel de actividad física cotidiana, pero en los grupos con AN (C y D) la caracterización de este parámetro demostró mayor variedad. Mientras en los grupos A, B y C el nivel de actividad física predominante era ligero, en el grupo D se repartía en partes iguales entre muy ligero y moderado

El grupo C era el que más tiempo dedicaba a dormir, presentando una media de 45 minutos más que el grupo B, cuyo el tiempo de sueño fue el más reducido.

Tabla 9: Nivel de actividad física cotidiana y tiempo dedicado al sueño en los grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
<i>% de individuos según el nivel de actividad física</i>				
Muy ligero	0	0	11	50
Ligero	67	67	67	0
Moderado	33	33	22	50
Intenso	0	0	0	0
Tiempo de sueño (min.)*	490 (463-510)	455 (450-516)	500 (424-550)	472 (465-480)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

* Los valores están presentados como: Mediana (Rango).

1. El estado nutricional

El grupo A presentaba un IMC medio de $21 \pm 1 \text{ Kg/m}^2$ con una adecuación ponderal (% PI) del $95 \pm 5\%$, frente a un IMC de $17 \pm 1 \text{ Kg/m}^2$ y una adecuación ponderal de $76 \pm 4,5\%$ del grupo B. Curiosamente, más de un 80% de los controles del grupo B tenía complexión corporal pequeña, cuando tan sólo la presentaban un 17% de los controles del grupo A.

En el grupo de anorexia clasificado como C, el IMC era de $19,5 \pm 1 \text{ Kg/m}^2$ la una adecuación ponderal igual a un $88 \pm 5\%$, mientras que en el grupo D el IMC era de $15,5 \pm 0,5 \text{ Kg/m}^2$ y la adecuación ponderal de solo un $69 \pm 2,5\%$. En cuanto a la complexión corporal, en el grupo C, se ha observado que un 46% de las chicas tenían complexión pequeña, frente a un 100% en el grupo D. En ninguno de los cuatro grupos estudiados se ha identificado chicas de complexión corporal grande.

En cuanto a los parámetros que representan los depósitos de grasa y músculo, el grupo D presentaba valores inferiores, no solo de la CMB sino también de la CB y del PCT. Además, la CMB de este grupo tendía a ser significativamente más baja ($p = 0,06$) cuando era comparada al grupo A, cuyo valor medio era cercano a los demás grupos.

Las características antropométricas están presentadas en la Tabla 10.

Tabla 10: Características antropométricas de los grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Peso actual (kg)*	54 (51 - 57)	42 (39,5 - 45,5)	50 (47 - 53)	39 (36 - 42)
Talla (metro)*	1,61 (1,60 - 1,62)	1,6 (1,65 - 1,55)	1,6 (1,57 - 1,63)	1,6 (1,57 - 1,63)
IMC (kg/m2)*	21 (20 - 22)	17 (16 - 18)	19,5 (18,5 - 20,5)	15,5(15 - 15)
%PI *¹	95 (90 - 100)	76 (71,5 - 80,5)	88 (83 - 93)	69 (66,5 - 71,5)
%PI *²	100 (89 - 104)	80 (76 - 91)	90 (86 - 110)	78 (76, 5 - 83)
%PCT*	70 (63 - 77)	46 (39,5 - 52,5)	58 (47 - 69)	40 (31,5 - 48,5)
% CB*	103,5 (96 - 111)	86 (81,5 - 91,5)	98 (90,5 - 105,5)	79 (75 - 73)
% CMB*	105 (95,5 - 115)	102 (93,5 - 110)	101 (91,5 - 110,5)	87 (80 - 94,5)**
Complexión corporal	83% Mediana 17% Pequeña	17% Mediana 83% Pequeña	44% Mediana 56% Pequeña	0% Mediana 100% Pequeña

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

PI: Peso Ideal; IMC: Índice de Masa Corporal; PCT: Pliegue cutáneo Tripectral; CB: Circunferencia Braquial; CMB: Circunferencia Muscular del Brazo.

* Todos los valores están presentados como: Media (Intervalo de Confianza 95%).

¹ Peso ideal según la Tabla de Referencia para población española (Anexo 1).

² Peso ideal según la Tabla que considera la constitución corporal (Anexo 2).

** La CMB del grupo D tendió a ser significativamente menor que el grupo control ($p = 0,06$).

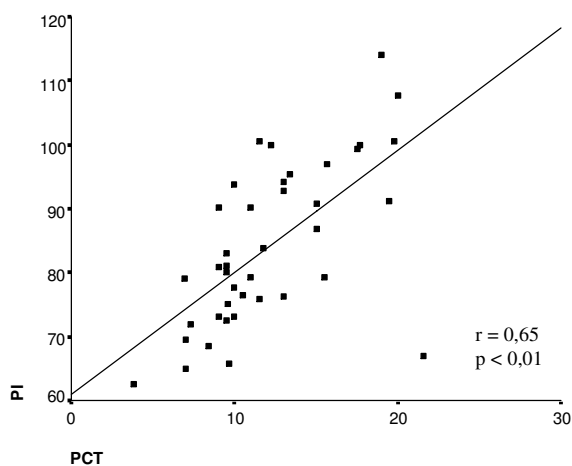


Figura 16: Correlación entre el %PI y el Pliegue Cutáneo Tripectral.

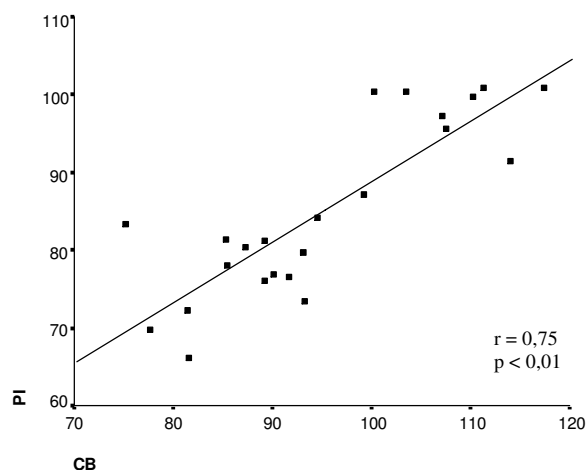


Figura 17: Correlación entre el %PI y la Circunferencia Braquial.

Se ha observado una correlación positiva entre el PCT y la CB respecto al %PI (coeficiente Rho de Spearman igual a 0,65 y 0,75; respectivamente).

El grupo B parecía tener una adecuada masa muscular, pero presentaba un reducido porcentaje de grasa corporal (obtenido a través de la sumatoria de cuatro pliegues cutáneos - Tabla 11) frente a los grupos A y C, aunque sin significación estadística.

Tabla 11: Pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal de los grupos estudiados*

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
<i>PC tricipital (mm)</i>	15,5 (13 - 18)	10,5 (9,5 - 11,5)	13 (10,5 - 15,5)	7 (6,5 - 7,5)
<i>PC bicipital (mm)</i>	8,5 (5,5 - 13,5)	4,5 (3,5 - 5,5)	7 (5 - 9)	2,5 (2 - 3)
<i>PC subescapular (mm)</i>	9,5 (7,5 - 11,5)	8 (6 - 10)	9 (7 - 11)	4,5 (3,5 - 5,5)
<i>PC suprailíaco (mm)</i>	12 (8 - 16)	6 (5 - 7)	10,5 (8 - 13)	4,5 (1 - 8)
<i>% Grasa total</i>	26 (24 - 28)	18 (17 - 19)**	23 (20 - 26)	15,5 (14 - 17)**

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal); PC: Pliegue Cutáneo.

*Todos los valores están presentados como: Media (Intervalo de Confianza 95%).

** El porcentaje de grasa corporal del grupo B ($p = 0,035$) y D ($p = 0,02$) fue significativamente menor que la del grupo control.

De acuerdo con la sumatoria de los pliegues cutáneos (Tabla 5), el porcentaje de grasa corporal del grupo B y del grupo D era significativamente más bajo ($p = 0,035$ y $p = 0,02$, respectivamente) que el del grupo A.

Tanto por la sumatoria de los pliegues cutáneos como la bioimpedancia se han observados valores inferiores de grasa corporal en los grupos B y D comparado a los demás grupos. Al valorar el porcentaje de agua corporal total medido por la bioimpedancia, estos mismos grupos presentaban un mayor nivel de hidratación y, a pesar de no ser significativamente diferentes de los grupos A y C, el contenido de agua corporal (en litros) sobrepasaba los límites superiores de normalidad en el 67% y 100% de los grupos B y D, respectivamente. Este exceso de agua no presentaba relación con la cantidad de líquidos ingeridos o de sodio consumido en la dieta, ni con la concentración sérica de este último o con los niveles de albúmina. Sin embargo, el porcentaje de agua

corporal ha demostrado relacionarse negativamente con el porcentaje de adecuación de la CMB (coeficiente de correlación igual a 0,5).

Tabla 12: Porcentaje de grasa y agua corporal de los grupos estudiados obtenidos por la técnica de bioimpedancia eléctrica*

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
% Agua*	54,5 (51 - 57)	60 (53 - 67)	53 (50,5 - 55,5)	64 (61,5 - 66,5)
% de individuos en**:				
<i>Rango de normalidad</i>	67	16,5	78	0
<i>> rango de normalidad</i>	0	67	0	100
<i>< rango de normalidad</i>	33	16,5	22	0
% Grasa*	27,5 (24 - 31)	24 (20,5 - 27,5)	25,5 (22,5 - 27,5)	20 (14 - 26)
% de individuos en**:				
<i>Rango de normalidad</i>	50	16,5	33	0
<i>> rango de normalidad</i>	50	16,5	45	0
<i>< rango de normalidad</i>	0	67	22	100

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

* Los valores están presentados como: Media (Intervalo de Confianza 95%).

**El rango de normalidad utilizado como referencia es el aportado por el propio equipo de impedancia, el cual se fundamenta en una base de datos obtenida con los valores medios del estudio de una población de referencia (litros para agua; libras para grasa).

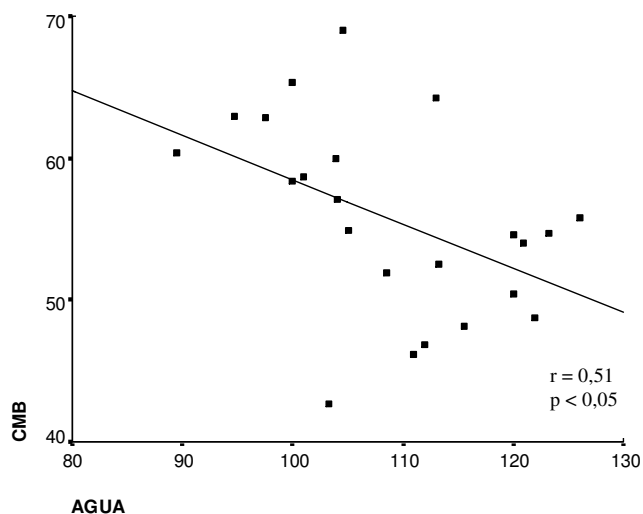


Figura 18: Correlación negativa entre el porcentaje de agua corporal y el porcentaje de adecuación de la circunferencia muscular del brazo.

La comparación entre la concordancia de los resultados de los pliegues cutáneos frente a los obtenidos por la BIA para la medición de grasa corporal, no presentó un coeficiente de correlación satisfactorio (0,41). Por otro lado, parece haber una relación directa (coeficiente de correlación = 0,516) entre los valores de la impedancia y los niveles de hematocrito, demostrando que los resultados de la BIA pueden estar influenciados por la concentración de este parámetro hematológico. Asimismo, vale la pena comentar que esta técnica pareció sobrestimar los valores de grasa corporal de todos los grupos, excepto en el grupo A cuyo valor fue muy similar al obtenido por los pliegues cutáneos.

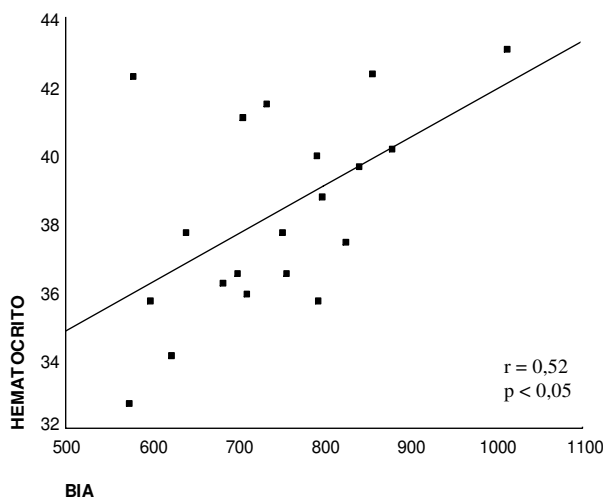


Figura 19: Correlación entre el hematocrito y el valor de la impedancia.

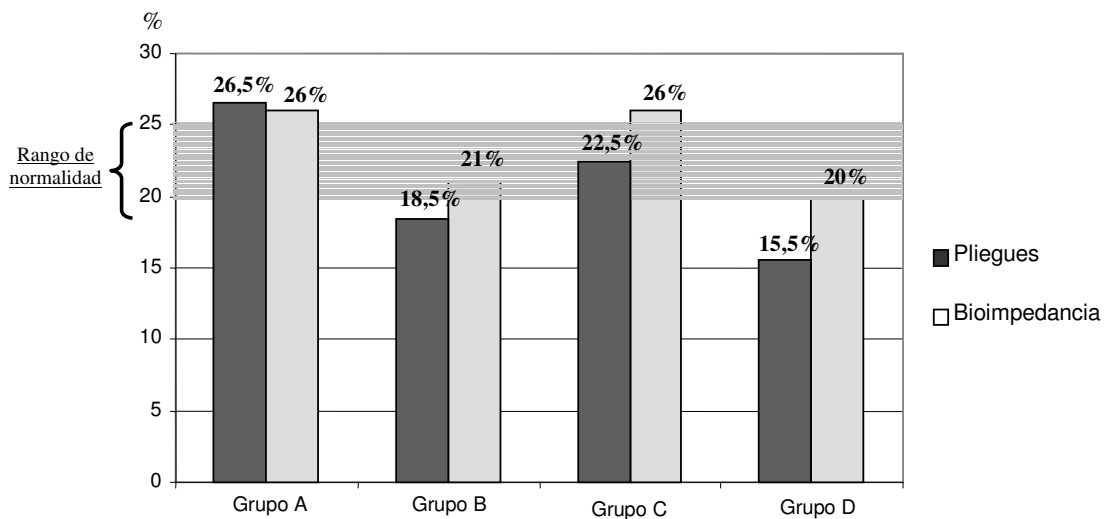


Figura 20: Porcentaje de grasa corporal de los grupos estudiados, según pliegues cutáneos y bioimpedancia, frente al rango de normalidad ajustado para esta población.

2. Parámetros bioquímicos y hematológicos

Los parámetros bioquímicos de cada grupo se presentaron dentro de los rangos de normalidad. A pesar de ello, aunque sin diferencias estadísticas, se observan menores niveles de triglicéridos en los controles sanos y mayores concentraciones de colesterol en el grupo D. Además, en este mismo grupo se observó un elevado nivel de vitamina B₁₂ frente a los demás grupos, pero en este caso las diferencias tendieron a ser significativas ($p = 0,07$).

No obstante, cuando se evaluaron los valores intragrupos, hay que destacar que un 37% de pacientes del grupo D no alcanzaba los valores normales de proteínas totales (presentaban una media 6,3 g/dl) y un 43% de prealbúmina (presentaban una media de 17,5 mg/dl). Por otro lado, cuando se trata de valorar los niveles de RBP, se observan valores por debajo de los parámetros de referencia en un 40% del grupo A ($2,4 \pm 0,3$ mg/dl), un 33% del grupo B ($2,4 \pm 0,3$ mg/dl), un 23% del grupo C ($2,7 \pm 0,1$ mg/dl) y un 33% del grupo D ($2,7 \pm 0,3$ mg/dl).

Tabla 13: Parámetros bioquímicos y hematológicos de los grupos estudiados*

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
<i>Hematocrito (%)</i>	41,2 (32,5 – 43)	37,5 (34 – 40)	40 (35 – 42,2)	38 (37,5 – 41,5)
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	13 (10,5 – 14,5)	12,5 (11 – 14)	13 (11,5 – 14)	12,5 (12,5 – 13,5)
<i>Colesterol (mg/dl)</i>	143 (83 – 200)	141 (112 – 198)	158,5 (129 – 195)	180 (158 – 225)
<i>Triglicérido (mg/dl)</i>	46 (32 – 86)	66,5 (46 – 87)	63 (37 – 91)	61 (50 – 72)
<i>Hierro (µg/dl)</i>	89 (43 – 163)	108 (36 – 225)	84 (60 – 152)	85 (30 – 95)
<i>Ferritina (ng/dl)</i>	19 (6 – 32)	19 (13 – 100)	21 (8 – 130)	34 (16 – 220)
<i>Linfocito (RT)</i>	2,5 (1,5 – 3,5)	1,6 (1,4 – 2,5)	2 (1,6 – 4,6)	2 (2 – 2,25)
<i>Proteína Total (g/dl)</i>	7,3 (6,5 – 8)	7,3 (6 – 7,7)	7,2 (6,8 – 7,8)	6,8 (6,2 – 8)
<i>Albumina (g/dl)</i>	4,7 (3,7 – 5,3)	4,5 (4 – 4,8)	4,5 (4,3 – 5,2)	4,5 (3,7 – 5)
<i>Pre-albumina(mg/dl)</i>	22,5 (19,5 – 26,3)	25,5 (18 – 27)	24 (19,5 – 46)	21 (16,5 – 24,2)
<i>Sodio (mEq/L)</i>	141 (139 – 143)	141 (140 – 142)	140 (138 – 145)	141 (135 – 142)
<i>Potasio (mEq/L)</i>	4,2 (4 – 4,9)	4,3 (3,8 – 4,6)	4,1 (3,8 – 4,5)	4,3 (4,3- 4,4)
<i>Cloro (mEq/L)</i>	106 (103 – 108)	107,5 (102 – 111)	103,5 (102 – 110)	102 (101 – 102)
<i>Fólico eritrocitario (ng/ml)</i>	355 (155 – 610)	561 (425 – 850)	463 (240 – 1180)	390 (347 – 708)
<i>B12 (pg/ml)</i>	491 (363 – 613)	494 (290 – 590)	492 (320 – 1430)	634 (560 - 1050)
<i>Vitamina A (µg/ml)</i>	0,65 (0,5 – 0,9)	0,8 (0,5 – 1,8)	0,65 (0,3 – 1,1)	0,6 (0,56 – 1,2)
<i>Vitamina E (µg/ml)</i>	11 (7,5 – 15,2)	14 (7,5 – 20,5)	12,5 (9,5 – 17)	17,5 (13 – 23,5)
<i>RBP (mg/dl)</i>	4 (2 – 6)	4 (2,2 – 5,6)	3,5 (2,4 – 20)	3,5 (2,7 – 9,7)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal); RBP: Proteína Transportadora de Retinol.

* Los valores están presentados como: mediana (rango).

3. Los hábitos dietéticos

Cuando se trata de evaluar las características de la dieta de los grupos, la media del número de tomas ingeridas en el día no variaba de un grupo a otro (Tabla 14). Sin embargo, cuando esta frecuencia fue valorada por rangos (Figura 21), se documentó que la mayoría de los controles (un 90% del grupo A y un 83,5% del grupo B) solían repartir más sus comidas a lo largo del día (4 y 6 veces), mientras que la mayor parte de

los pacientes con anorexia (un 85,5% del grupo C y un 78,5% del grupo D) hacía entre 3 y 5 comida al día.

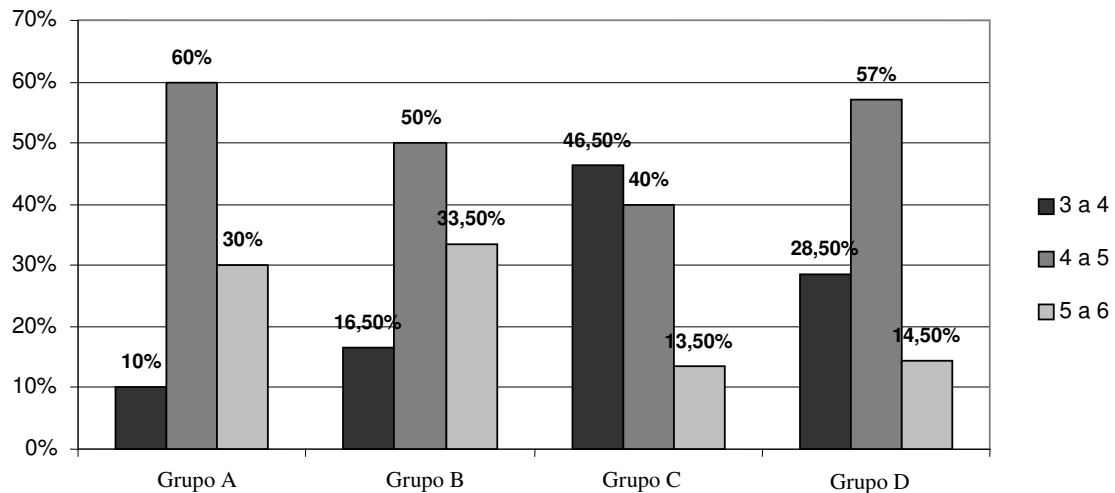


Figura 21: Número de tomas diarias en cada uno de los grupos estudiados

A pesar de ello, un alto porcentaje (un 72%) del grupo A añadía una toma extra en su día alimentario, más bien caracterizada como picoteo (Figura 22), a la vez que el 100% del grupo D se limitaba a su frecuencia de tomas habituales sin picotear a lo largo del día.

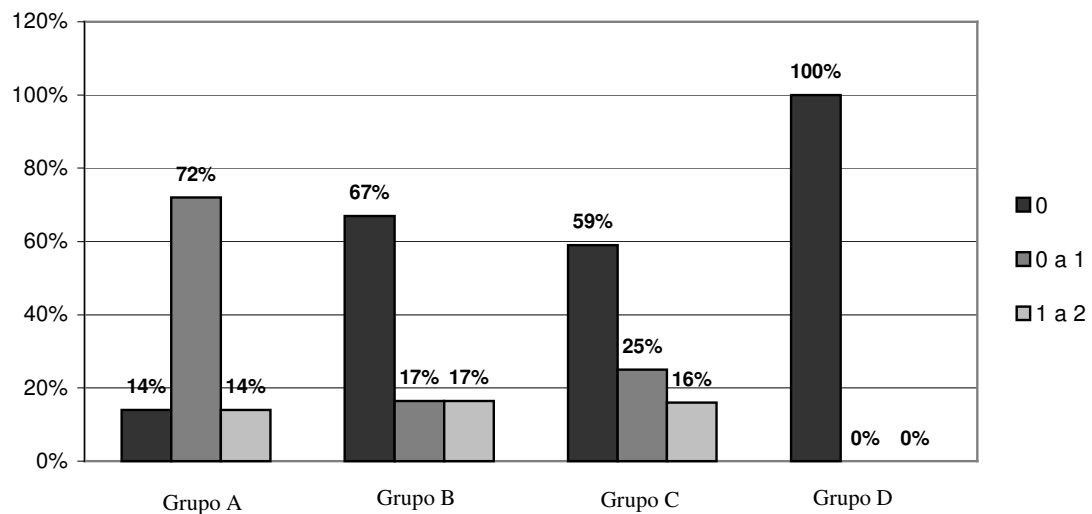


Figura 22: Porcentaje de picoteos diarios en cada uno de los grupos estudiados

Tabla 14: Características cualitativas de la dieta consumida por los grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Número de tomas / día*	4,5 (3,5 - 6)	4,5 (3,5 - 6)	4 (3 - 5,5)	4 (3 - 5)
% individuos que presentan diversidad en la dieta**	30	50	27	71
% individuos que presentan consumo variado por grupo de alimento***				
<i>Cereal</i>	100	100	89	100
<i>Verduras y hortalizas</i>	100	100	78	86
<i>Frutas</i>	60	100	44	86
<i>Leche y derivados</i>	100	100	78	100
<i>Pescado, Carnes, huevos</i>	100	100	78	100
<i>Legumbres</i>	60	83	67	71
% de individuos que presentan una dieta equilibrada****	0	17	18	33
Raciones consumidas *				
<i>Cereal (por día)</i>	3,5 (2,5 - 3,5)	4 (2 - 6,5) ^{AD}	2,5 (0,5 - 6,5)	3,5 (2 - 5)
<i>Verduras y hortalizas (por día)</i>	1,5 (0,5 - 2,5)	1,5 (0,5 - 1,5)	1,5 (0,5 - 2,5)	2 (0,5 - 2,5) ^{AD}
<i>Frutas (por día)</i>	1 (0,5 - 2,5)	2 (1 - 3,5)	1,5 (0,5 - 5)	1,5 (0,5 - 6)
<i>Leche y derivados (por día)</i>	2 (1 - 2,5) ^{AD}	2,5 (1 - 3,5) ^{AD}	1,5 (0,5 - 3,5)	3 (1,5 - 3,5) ^{AD}
<i>Carnes, huevos (por día)</i>	2 (1,5 - 2,5) ^{AD}	1,5 (1 - 2) ^{AD}	1,5 (0,5 - 2,5) ^{AD}	2 (1 - 3) ^{AD}
<i>Pescado (por semana)</i>	2,5 (2 - 5)	1,5 (1 - 2,5)	1 (0,5 - 4,5)	2,5 (1,5 - 3,5)
<i>Legumbres (por semana)</i>	1,5 (0,5 - 2,5)	2,5 (1 - 2,5) ^{AD}	1,5 (0,5 - 2,5)	1,5 (0,5 - 2)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

*Los valores están presentados como: mediana (rango).

** Diversidad: presencia de todos los grupos de alimentos de consumo diario, en cantidad igual o superior a una ración/día.

*** Variedad: consumo mínimo de 2 alimentos diferentes por grupo en un determinado periodo de tiempo (14 días para las legumbres y 3 días para los demás grupos).

**** Equilibrio: adecuación del número de raciones y la frecuencia recomendada (diaria o semanal) para lograr una dieta mediterránea equilibrada, de por lo menos 4 de los 7 grupos.

^{AD}: Número de raciones consumidas consideradas adecuadas.

El grupo B parece tener una alimentación más variada respecto a todos los grupos de alimentos (Tabla 14), aunque la variedad en el consumo de legumbres no se consideraba suficiente, problema también observado en los demás grupos, en los que además, carecían de variedad de frutas. Asimismo, en el grupo D tampoco se satisfacía el mínimo de variedad de verduras consumidas, pero fue el grupo C el que presentó más monotonía en su alimentación referente a todos los grupos de alimentos.

En cuanto al equilibrio dietético, el 100% del grupo A presentaba una alimentación desequilibrada, seguidos de un 83% del grupo B y 84% del grupo C. Todavía muy lejos de ser un buen ejemplo, pero el mejor entre todos, un 33% del grupo D tenía una alimentación equilibrada tal como se ha definido.

No obstante, la variedad de la dieta de la muestra estudiada puede tomar otra perspectiva si, en vez de valorar el consumo individual, se compara la mediana del consumo de raciones de cada grupo de alimento (Tabla 14). En este caso, el grupo B, además de mayor variedad, también tendrían caracterizada su alimentación como la más equilibrada, puesto que sería el único grupo a presentar un consumo adecuado de 4 de los 7 grupos de alimentos valorados: cereal, leche y derivados, carnes y huevos, y también de legumbres, cuya variedad había sido calificada como insuficiente en la valoración individual. Por otro lado, el grupo C no sólo tendría la alimentación más monótona sino también la más desequilibrada.

El consumo de dulces no fue excesivo para ninguno de los grupos. En los grupos controles sólo el 17% ingería una cantidad mayor de la recomendada a diario mientras el 100% de los 2 grupos de anorexia respetaban la indicación de no consumir alimentos de este tipo más de 4 ocasiones al día.

Tal como se representa en la Figura 23, aunque las grasas se sitúan en el ápice de la pirámide y su consumo debería ser ocasional, eran ingeridas diariamente, fundamentalmente en forma de bollos, embutidos y alimentos industriales precocinados (patata fritas, croquetas, etc.), en una proporción igual al 80%, 100%, 44% y 14% para los grupos A B, C y D, respectivamente.

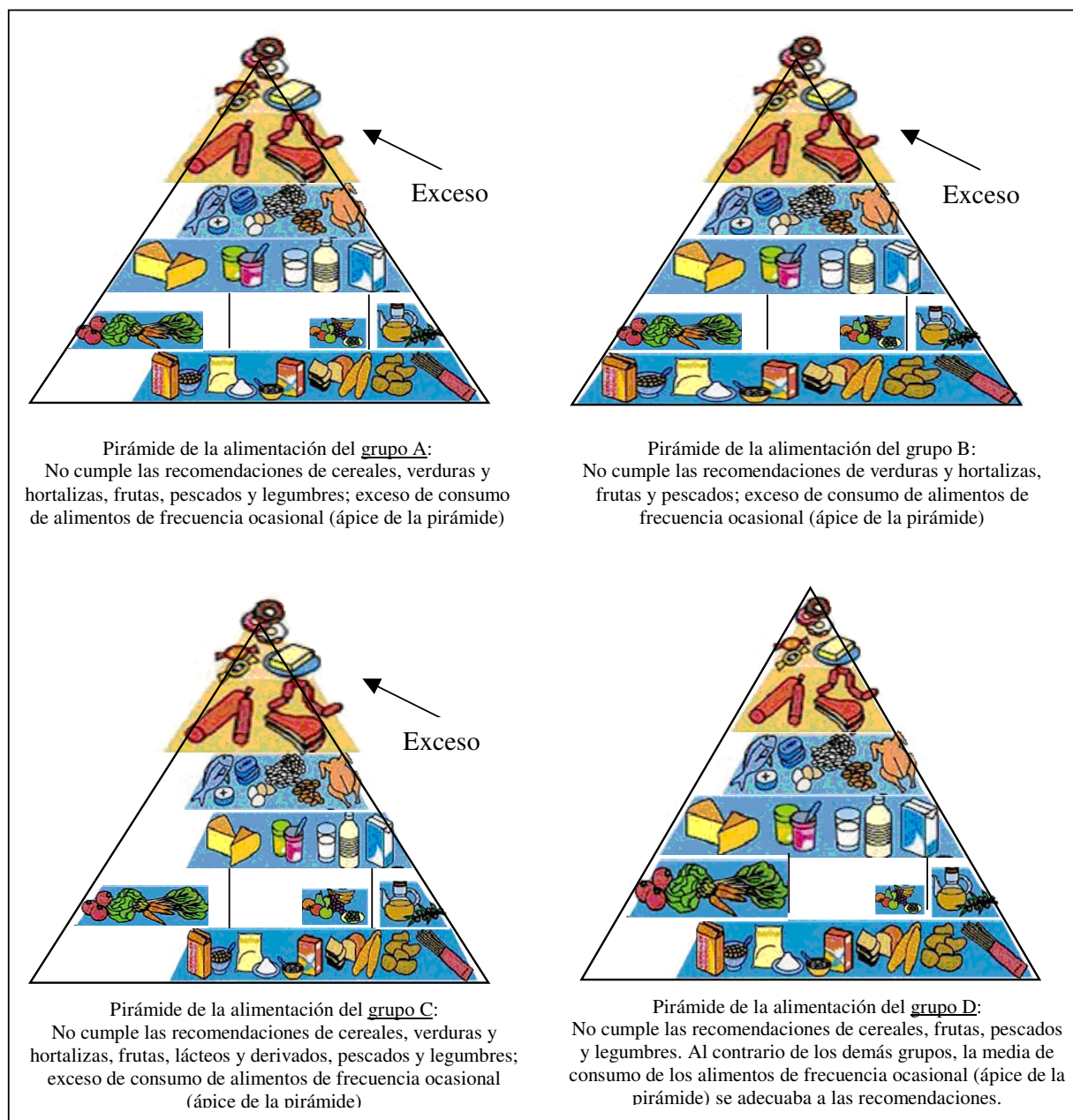


Figura 23: Pirámide de la alimentación según ingesta habitual de cada grupo estudiado.

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

El consumo de aceite de oliva fue considerado similar para los cuatro grupos estudiados, puesto que era la elección prioritaria en la preparación de los alimentos y la cantidad media utilizada como aliño fue cerca de una ración al día para todos los grupos.

Tabla 15: Porcentaje de individuos que excedían las recomendaciones de consumo de alimentos representados en el ápice de la pirámide alimentaria *

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Dulces (%)**	17 (4)	17(2,5)	0 (2)	0 (0)
Grasas (%)	80 (2,5)	100 (2)	44 (2)	14 (1)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

*Los valores están presentados como: Porcentaje (media de raciones consumidas por día).

**Se entiendo por dulces al azúcar añadido, miel, mermelada, chocolate, refrescos azucarados, entre otros.

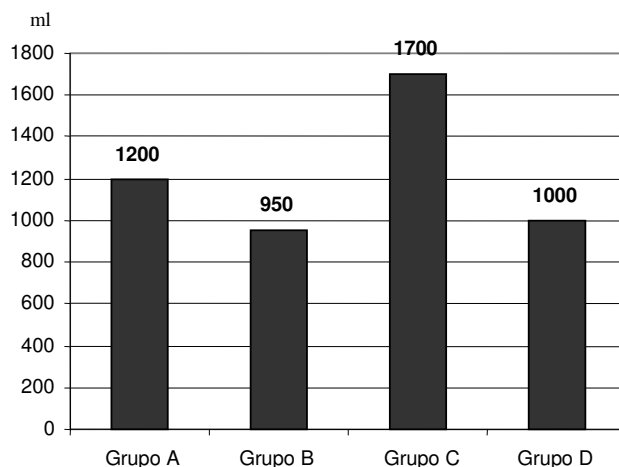


Figura 24: Cantidad (en litros) de líquidos ingeridos por cada uno de los grupos estudiados. Se entiende por líquidos al agua, infusiones y bebidas no azucaradas, los cuales deben de sumar un mínimo de 800ml/día

Las recomendaciones mínimas de ingesta de líquidos (191) fueron cubiertas por todos los grupos. De acuerdo con la Figura 24, el grupo C ingería más líquido que los demás grupos a diario, pero ésta diferencia no resultó ser significativa.

Los resultados de la valoración cuantitativa de la dieta están presentados en la Tabla 16 y las consideraciones pertinentes a ellos se describen a continuación.

Utilizando el peso teórico ideal obtenido a través de la Tabla de Referencia para población Española y, considerando que el consumo calórico debería ajustarse entre un 90 y 110% de las necesidades requeridas para optimizar el balance energético corporal, solamente el grupo de los controles sanos alcanzaría este rango, presentando una adecuación calórica de 95%. Si en lugar de la Tabla de Referencia para población

Española se utilizase el peso teórico según la constitución corporal, solamente el grupo AN>75% no se adecuaría a sus necesidades.

Asimismo, cuando se evalúan las medianas de las calorías consumidas, los grupos controles (A y B) ingieren cantidades muy parecidas entre si y superiores al grupo de D que, a su vez, supera las calorías consumidas por el grupo C en aproximadamente 200 Kcal. Cuando se utiliza el peso teórico en función de la constitución corporal de cada individuo, por lo general se observaron valores mayores en todos los grupos, pero el grupo C es el único en no alcanzar el 90% de adecuación, mientras los demás están muy cerca de cubrir el 100% de sus necesidades calóricas.

La relación entre el consumo energético y el peso corporal ha sido proporcionalmente mayor en los grupos B y D, los cuales presentaron una ingesta de aproximadamente 10 kcal más por cada kg de peso comparado con los demás grupos.

Respecto a la distribución porcentual de los macronutrientes consumidos, ninguno de los grupo estudiados se adecuaba a las recomendaciones propuestas (191). Existía un consumo deficiente de carbohidratos, fundamentalmente por el grupo A, cuya ingesta de grasa sobrepasaba el 40% del aporte de calorías. Este mismo patrón se repetía en el grupo B, aunque de manera más sutil. Por otro lado, el grupo D presentaba una elevada ingesta proteica (significativamente mayor que la de los controles sanos, $p = 0,015$) a expensas de un aporte insuficiente de carbohidratos y grasas. De hecho, el consumo de grasa de este grupo, juntamente con el C, tendió ($p = 0,06$) a ser significativamente más bajos que en el grupo A.

A pesar de no cumplir con las recomendaciones de ninguno de los macronutrientes, el grupo C es el que más se acercó a la proporción recomendada por los expertos.

Todos los grupos presentaron una ingesta suficiente de triptófano.

Cuando se trata de valorar la ingesta de fibra, ninguno de los grupo alcanzaba las recomendaciones propuestas (cerca de un 2,5% de las calorías totales consumidas) por la RDA (5). Asimismo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, el grupo C era el que más próximo del ideal se encontraba, con un 1,9% de las calorías de la dieta representada por dicho nutriente. Para los demás grupos, esta representación se limitó a un 1,5% en los grupos B y D, frente a un 1,3% en el grupo A.

Tabla 16: Características cuantitativas de la dieta consumida en los grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
% Adecuación energética^{*1}	95 (76 – 119)	89 (75 – 160)	80 (48,5 – 89)	84 (80 – 94,5)
% Adecuación energética^{*2}	100 (81 – 141)	97 (79 – 155)	84,5 (64 – 115)	99 (96,5 - 102,5)
Ingesta calórica/ kg de peso	36 (31-58)	45 (40-78)	35,5 (24-56)	43 (23-61)
Consumo energético (kcal)	1991 (1600 – 2890)	1935 (1550 – 3300)	1630 (1046 – 2450)	1863 (1270 – 2500)
% Proteínas	15 (12 - 17)	15 (13 - 18)	16 (13 - 29)	19 (16 - 25)
<i>Triptófano (g/100g de prot.)</i>	0,83 (0,54-1,36)	0,86 (0,67-1,21)	0,87 (0,67-1,35)	0,75 (0,58-1,07)
% Lípidos	41 (32 - 50)	38,0 (31 - 44)	36 (14 - 41)	29,5 (19 - 42)
<i>% Sat/Mono/Poli</i>	10,5 / 15,5 / 4	11 / 16 / 4	9 / 12 / 2,5	5,5 / 10 / 3
% Carbohidratos	43,5 (34 - 55)	47 (42 - 57)	48 (30 - 67)	48 (43 - 60)
<i>Fibras (g)</i>	13,5 (5 – 19,5)	15 (9 - 24)	15,5 (5,5 - 35)	14 (9 - 30)
Vitaminas				
<i>Ácido Fólico (µg)**</i>	129 (103 - 219)	196 (102 - 285)	176 (51 - 580)	220 (88 - 241)
<i>B1(mg)</i>	1,1 (0,9 – 2,3)	1,35 ((7 – 2,6)	1,1 (0,8 – 2,2)	1,2 (0,9 – 1,4)
<i>B6 (mg)</i>	1,5 (0,7 – 1,9)	2, (1 – 2,4)	1,5 (0,9 – 2,6)	1,5 (0,8 – 1,9)
<i>B12(µg)</i>	3,0 (0,8 - 14)	6,0 (1,6 – 14,8)	3 (0,8 – 9,5)	5 (2,1 – 7,6)
<i>C (mg)</i>	97,5 (62 - 196)	56 (36 - 130)	106 (21 -450)	106 (21 - 257)
Minerales				
<i>Hierro (mg)</i>	10 (8,2 – 16,8)	13 (8,5 – 21,5)	10,5 (7,5 – 20,5)	12 (9 – 17,5)
<i>Zinc(mg)</i>	9 (6,7 – 18,2)	10,5 (8,2 - 18)	8 (3,8 – 24,7)	9 (6 – 16)
<i>Calcio(mg)</i>	803 (615 – 1550)	881 (955 – 1250)	862 (406 – 1311)	1106 (855 – 1250)
<i>Sodio(mg)***</i>	1445 (810 – 3320)	1650 (1030 – 2730)	1350 (757 – 2835)	1687 (1046 – 2550)
<i>Potasio(mg)</i>	2180 (1830 – 2630)	2190 (1420 – 2890)	2173 (1073 – 3328)	2548 (1950 – 4035)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

*1 Valor calculado utilizando el peso teórico según la Tabla de Referencia para población española.

*2 Valor calculado utilizando el peso teórico según la constitución corporal.

** Los valores presentados han sido calculados en base a las recomendaciones de las RDA de 1998 (194).

*** Los valores presentados han sido calculados, solamente, en base al contenido de los alimentos. Es necesario tener en cuenta que sobre estos valores habría que añadir el sodio procedente de la sal añadido en el cocina y en la mesa, cuyo contenido en sodio es 1000 mg por cada 2,4 g de sal.

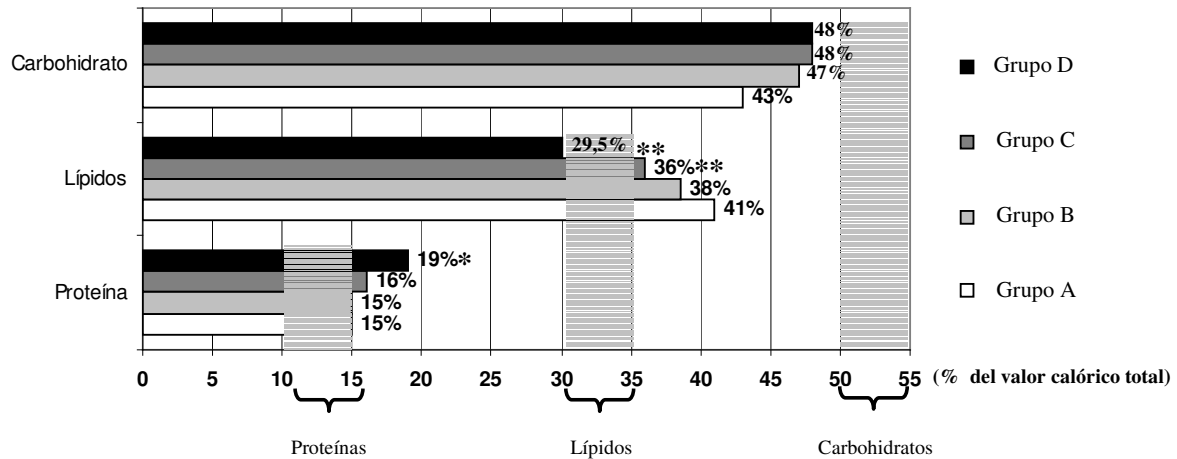


Figura 25: Distribución porcentual de la ingesta de macronutrientes de los grupos estudiados
 La figura representa la diferencia entre la distribución de porcentual de los macronutrientes de la dieta de cada grupo estudiado y la situación de cada uno de ellos frente a los rangos de valores recomendados.

* El consumo proteico del grupo D fue significativamente mayor que lo del grupo A.
 ** El consumo de lípidos tendió a ser más bajo en los grupos con anorexia comparados al grupo A.

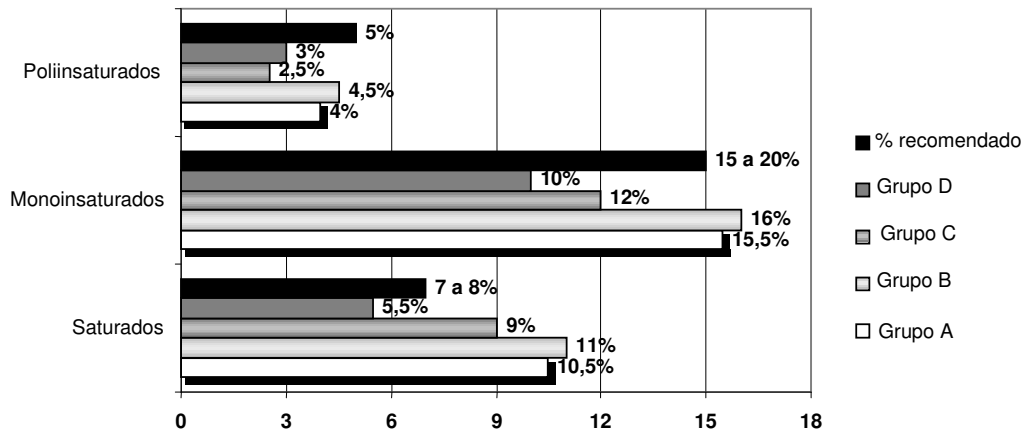


Figura 26: Porcentajes del valor calórico total referentes al consumo de los diferentes ácidos grasos en los diferentes grupos frente a la ingesta recomendada.

Las recomendaciones de ingesta de los ácidos grasos poliinsaturados eran cubiertas por todos los grupos. Por otro lado, cuando se trata de los monoinsaturados, los dos grupos con anorexia no alcanzaban las recomendaciones mínimas, probablemente por ingerir un menor porcentaje de sus calorías en forma de lípidos frente a los grupos controles, los cuales cubrían los valores recomendados. En cuanto a

los ácidos grasos saturados, a excepción del grupo D, todos los demás sobrepasaban el límite superior recomendado.

Cuando se considera el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados, el aceite de oliva en crudo estaba presente en la alimentación de todos los grupos en cantidad que variaba entre 1 y 1,5 ración/día, a excepción del grupo C, el cual consumía entre 0,5 y 1 ración/día. En cuanto a los frutos secos, no se daba un patrón de consumo entre los grupos y, en todos ellos, su consumo era prácticamente igual, con una frecuencia ocasional de no más de 0,5 ración por semana.

El consumo de minerales no demostró diferencias entre los grupos. No obstante, vale destacar que ninguno de los grupos cubría las recomendaciones de hierro. Además, la ingesta de calcio solo sobrepasaba los 1000 mg/día en el grupo D, valor correspondiente a las necesidades de consumo diario recomendado para la edad de la muestra estudiada. Cuando se valora el aporte de los micronutrientes consumidos intragrupos (Figura 27), es importante comentar que más de un 60 % de los individuos de los grupos C y D no alcanzaban las recomendaciones de hierro y un 40% tampoco lo hacía respecto al aporte de zinc.

En cuanto a las vitaminas, el ácido fólico es el que toma más protagonismo. Así como el calcio, esta vitamina del complejo B solo era aportada en cantidad suficiente por el grupo D (que alcanzaba las recomendaciones).

Asimismo al valorar el consumo de las demás vitaminas, a excepción de la vitamina C, el grupo A y el grupo C son los que más presentan insuficiencia en el aporte vitamínico a través de la dieta (Figura 28).

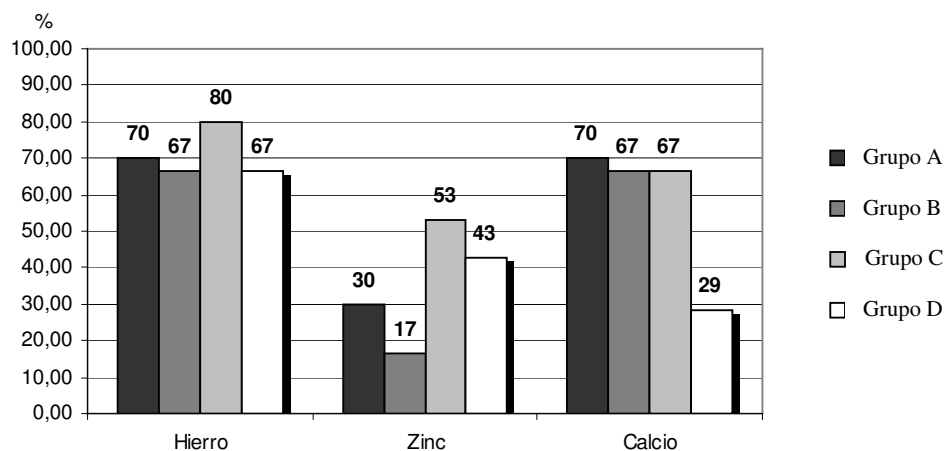


Figura 27: Porcentaje de individuos de cada grupo estudiado que no cubre las recomendaciones de algunos minerales. Se destaca el alto porcentaje de individuos que no consumía cantidad suficiente de hierro y zinc, pero es importante comentar que los grupos con anorexia eran los que presentaban mayor deficiencia en el aporte de estos micronutrientes. En cuanto al calcio, más de la mitad de los grupos A, B, y C no cubría las recomendaciones de ingesta.

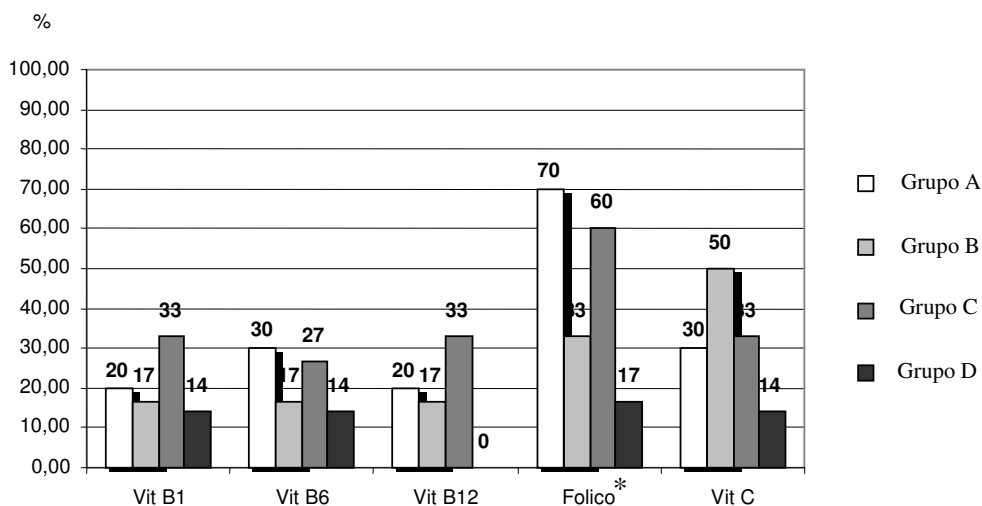


Figura 28: Porcentaje de individuos de cada grupo estudiado que no cubre las recomendaciones de vitaminas hidrosolubles.

* La ingesta de ácido fólico fue comparada a las RDAs Europeas, publicadas en el año de 1993, cuyo valor es de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ (2, 3), puesto que los 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ sugerido en las nuevas RDA (5), solamente era alcanzada por 1 persona de toda la muestra.

4. La percepción y motivación para comer

La evaluación de los resultados obtenidos a partir del test VAS se hizo comparando el grupo con AN ($n = 9$) frente a los controles de grupo A ($n = 6$) y B ($n = 6$), de modo a verificar la diferencia del comportamiento de estos pacientes respecto a la alimentación de individuos sanos. A excepción de la percepción de saciedad, en todas las cuestiones valoradas en el grupo con AN se observaron actitudes diferentes de los controles en determinados momentos, así como se demuestra en la Tabla 17.

Tabla 17: Puntuación media del test de percepción y motivación para comer de cada grupo, en los diferentes tiempos valorados.

Preguntas	Grupos	Puntuación			
		Antes (-1 min)	Después (0 min)	60 min	90 min
¿Cuan intenso es su <u>deseo de comer</u> en este momento?	Grupo A	8 (6-10)	3,5 (1,5-5,5)	3 (0,5-5,5)	3,5 (1-8)
	Grupo B	6 (3,5-8,5)	2,5 (0-5)	3,5 (1-6)	5 (2-8)
	Grupo de AN	3* (1,2-4,8)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (0,5-3,5)
¿Cuánta <u>hambre</u> siente en este momento?	Grupo A	7,5 (5,5-9,5)	3,5 (1,5-5,5)	3 (0,5-5,5)	3 (1,5-5,5)
	Grupo B	6,5 (4-9)	2,5 (0-5)	3,5 (1-6)	5,5 (2-8)
	Grupo de AN	2,5** (0,8-4,3)	1 (0,5-1,5)	0,5 (0-1)	1,5 (0,5-2,5)
¿Cuán <u>saciado</u> se siente en este momento?	Grupo A	1,5 (0-3)	7 (4,5-9,5)	7 (6-8)	5,5 (4-7)
	Grupo B	2 (0-4)	6,5 (5,5-7,5)	7 (4-10)	4,5 (2-7)
	Grupo de AN	4,5 (2,5-6,5)	7,5 (5,5-9,5)	7 (5,5-8,5)	6,5 (4,5-8,5)
¿Cuánta <u>comida</u> piensa usted que podría comer ahora?	Grupo A	7 (6-8)	4 (2-6)	4 (2-6)	5 (3-7)
	Grupo B	6 (4,5-7,5)	3,5 (2-5)	4 (1,5-6,5)	5,5 (3-8)
	Grupo de AN	4** (3,5-5,5)	1,5** (0,5-1,5)	1,5** (0,5-2,5)	0** (0-0)
¿Cuán <u>placentero</u> sería para usted comer ahora?	Grupo A	9 (8,2-9,8)	5,00 (2,5-7,5)	3,5 (0,5-7,5)	4 (1-7)
	Grupo B	7,5 (6,5-8,5)	4 (1-7)	4 (1,5-6,5)	5,5 (3-8)
	Grupo de AN	2,5** (0,8-4,3)	0,5** (0-1,5)	1 (0-2)	1,5** (0,5-2,5)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo de AN (pacientes con Anorexia Nerviosa).

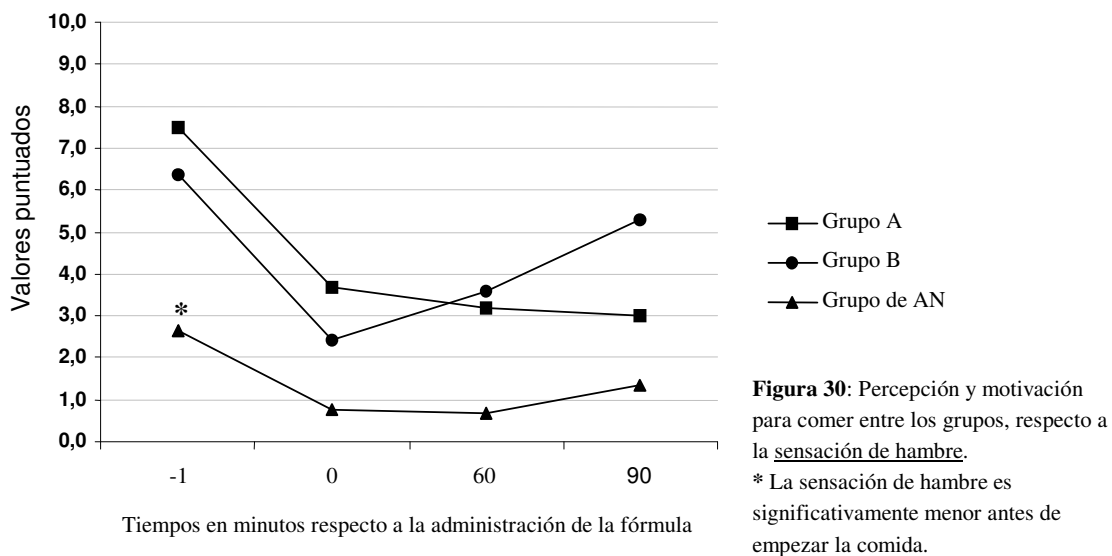
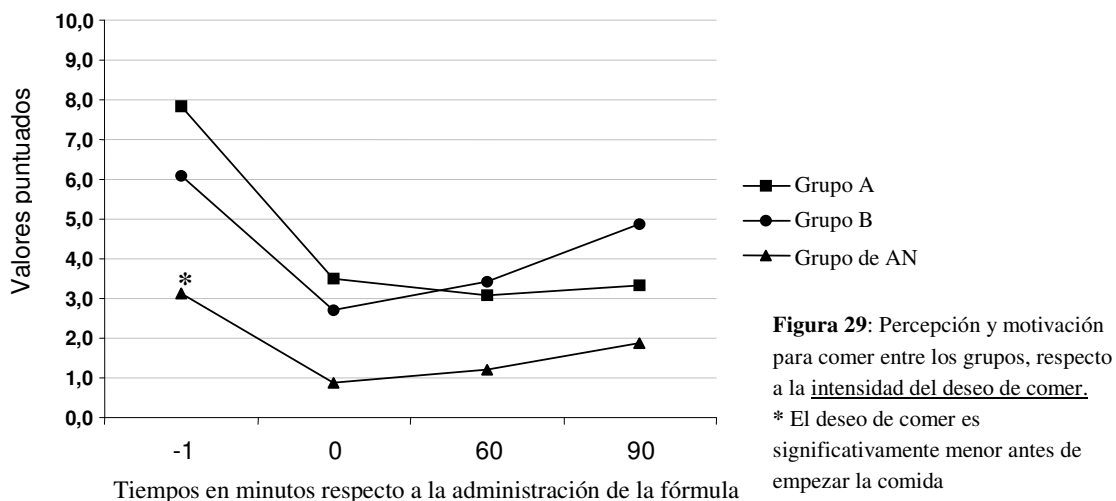
Los valores están presentados como: Media (Intervalo de Confianza 95%).

* El grupo con AN puntuaba un valor medio significativamente menor ($p < 0,05$) que el del grupo A.

** El grupo con AN puntuaba un valor medio significativamente menor ($p < 0,05$) que los demás grupos.

No se han observado diferencias significativas entre el comportamiento de las curvas que representan la pregunta acerca del deseo de comer (Figura 27). No obstante, el grupo de anorexia puntúa valores significativamente más bajos que los demás ($p = 0,05$), indicando un menor interés de esta población respecto a la comida., fundamentalmente en los momentos que anteceden la misma ($p = 0,014$).

En cuanto al hambre que sienten, tampoco se observa una variación diferente entre los tiempos valorados de cada grupo (Figura 28), aunque la curva que representa el grupo de AN demuestra una sensación de hambre significativamente menor antes y después de comer ($p = 0,013$). Al igual que tienen menos deseo de empezar a comer, estas pacientes sienten menos hambre (0,014) que los demás grupos en este momento.



La pregunta que aborda la sensación de saciedad, sorprendentemente se ha demostrado muy homogénea entre los grupos. De acuerdo con la Figura 29, se observa que el grupo de AN ya se siente más saciado que los demás antes de tomar el desayuno, así como tras 90 minutos del mismo, pero estas diferencias no fueron significativas.

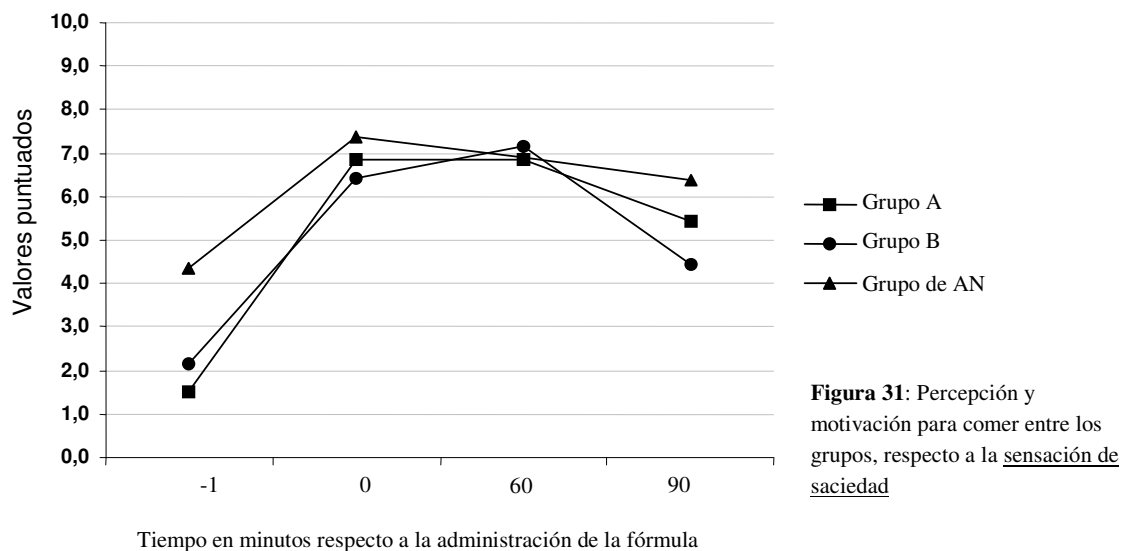


Figura 31: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto a la sensación de saciedad

Cuando se trata de transmitir la percepción sobre la cantidad de comida que se creen capaces de ingerir, otra vez más se destaca el grupo de AN, el cual desvela ser capaz de comer significativamente menos cantidad en todos los tiempos evaluados. En esta pregunta, las pacientes con AN demuestran tener un comportamiento semejante, aunque siempre con valores inferiores ($p = 0,01$) hasta la administración de la fórmula. A partir de este punto sus sensaciones empiezan a diferenciarse y se acentúan todavía más entre los 60 y 90 minutos ($p = 0,0$), representando un comportamiento muy distinto a los demás grupo ($p = 0,014$), como se puede observar en la Figura 30.

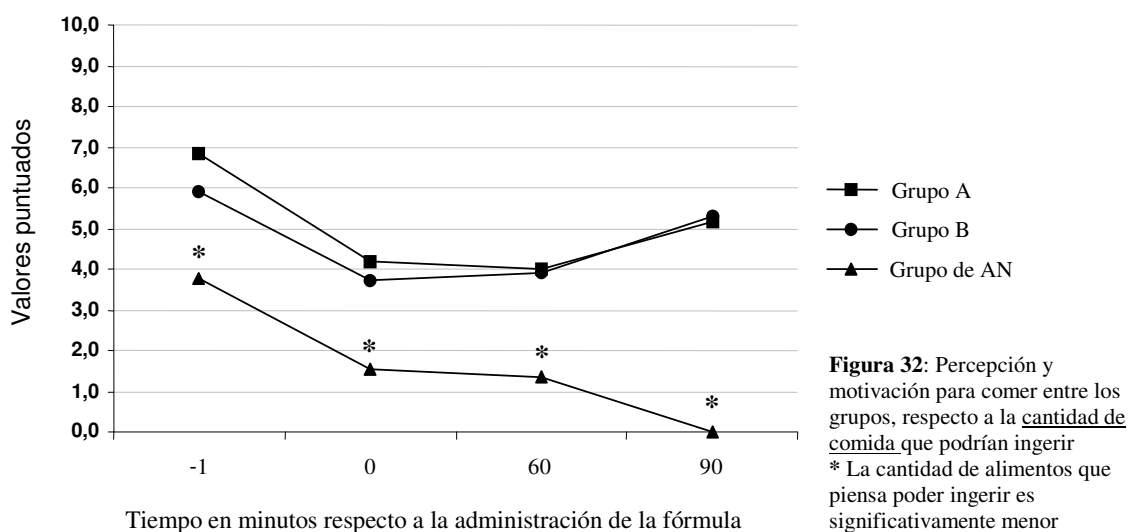
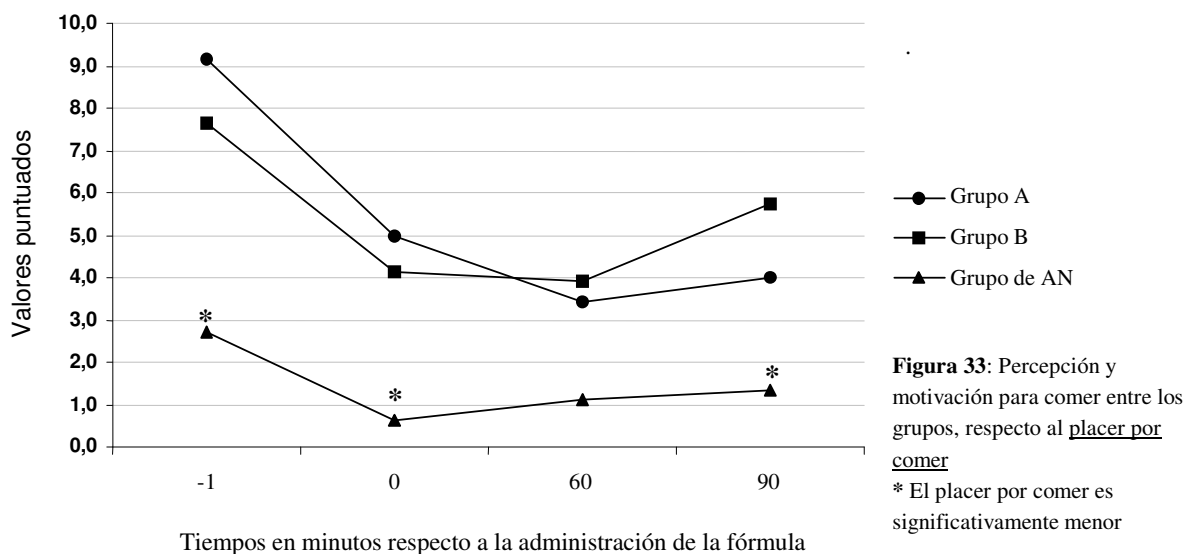


Figura 32: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto a la cantidad de comida que podrían ingerir
* La cantidad de alimentos que piensa poder ingerir es significativamente menor

El grupo con AN refiere sentir significativamente menos ($p = 0,03$) placer en el momento que antecede a la ingesta y tras la misma, demostrando un comportamiento diferente ($p = 0,025$) de los demás grupos (Figura 31). Excepto en el minuto 60, los valores puntuados por ese grupo son significativamente diferentes.



5. Los niveles basales y tras ingesta del desayuno patrón de los neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas

Al evaluar los niveles de los neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas de los grupos estudiados, se observaron valores muy dispersos entre los individuos con AN y, por ello, los datos referentes a estos parámetros están presentados por las medianas de cada grupo.

Tabla 18: Niveles basales y tras estímulo de Serotonina en los grupos estudiados

<i>Serotonina (ng/mL)</i>	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
-15 minutos	201 (7-850)	361 (116-2152)	494,5 (59-2904)	296 (180-708)
0 minuto	330 (10-800)	219,5 (167-642)	285 (64-1271)	366 (103-2399)
60 minutos	255,5 (28-1384)	462 (46-500)	288 (49-2154)	180 (39-342)
90 minutos	422 (59-1649)	573 (106-2904)	296 (49-3033)	264 (69-460)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.

Las curvas de secreción de la serotonina (Figura 34) no difieren estadísticamente entre sí, pero se puede ver que las diferencias observadas en los valores correspondientes al tiempo -15, sufren una variación y se homogenizan más en el momento (tiempo 0) de empezar a tomar el desayuno, de forma tal que el elevado valor observado en el grupo C, que sobrepasaba el límite superior del rango de normalidad, se corrige en el momento de la ingesta. Es muy probable que la amplitud de los rangos contribuyó a las diferencias observadas entre los tiempos basales de los grupos no fuesen estadísticamente significativas.

Los valores basales de serotonina no guardan relación con la ingesta de triptofano.

Tras la ingesta, la tendencia de las curvas varían mucho entre los grupos y no demostró correlación con los demás neuropéptidos y hormonas evaluadas en este estudio. A pesar de ello, la concentración de la serotonina del grupo B en el momento de la ingesta (tiempo 0), estuvo directamente relacionada con el deseo de comer y la sensación de hambre, así como con la cantidad de comida que los individuos se creían capaces de consumir (coeficiente de Rho de Spearman igual a 0,94; 0,88 y 0,82 respectivamente) pero este neurotransmisor no pareció influir en la cantidad de energía ingerida.

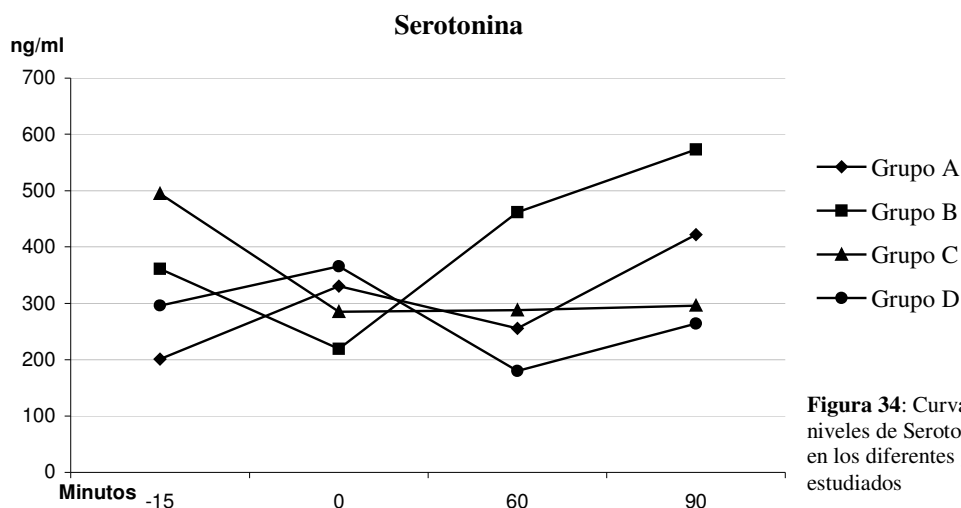


Figura 34: Curva de los niveles de Serotonina en los diferentes grupos estudiados

En cuanto al CRF, su curva de secreción no presentó variaciones significativas entre los grupos estudiados. Durante los 15 minutos que antecedieron el desayuno, se observó una disminución en los niveles del CRF en todos los grupos, siendo los valores del grupo D los más elevados en todo momento, aunque tras la ingesta estos niveles redujeron hasta valores muy cercanos al de los demás.

Tabla 19: Niveles basales y tras estímulo del CRF en los grupos estudiados

CRF (pg/ml)	Grupo A	Grupo C	Grupo D
-15 minutos	15,5 (4-24)	10 (9-20)	33 (8-62)
0 minuto	10 (7-15)	7 (6-8)	12 (10-17)
60 minutos	11,5 (5-16)	14 (9-22)	11,5 (0,1-26)
90 minutos	10,5 (4-21)	8 (5-12)	8 (6-11)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.

No se ha encontrado ninguna relación entre el CRF y las otras sustancias estudiadas, y tampoco respecto a parámetros antropométricos (porcentaje de adecuación de la CMB, del peso y de la grasa corporal). Sin embargo, hay que considerar el limitado número de casos disponibles para encontrar informaciones pertinente en este caso.

Tabla 20: Niveles basales y tras estímulo del NPY en los grupos estudiados

NPY (pmol/L)	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
-15 minutos	55,5 (28-80)	48 (36-60)	54,5 (29-260)	84 (28-386)
0 minuto	40 (20-58)	37,5 (27-42)	48 (19-117)	55 (26-259)
60 minutos	46,5 (17-78)	49,5 (29-52)	45,5 (23-171)	57 (28-324)
90 minutos	36,5 (6-70)	41 (32-52)	36,5 (13-345)	38,5 (12-370)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.

Las curvas de secreción del NPY no presentaron variaciones significativas entre los grupos estudiados (Figura 35) y sus valores basales (-15 minutos) fueron similares entre los grupos A y C, estando ambos por encima de los presentados por el grupo B. A pesar de ello, los niveles de este neuropéptido se situaban dentro del rango de normalidad en estos tres grupos, lo que no se ha observado en el grupo D, cuyos niveles fueron superiores a los valores normales de referencia.

Durante los quince minutos que antecedieron al desayuno, los valores basales de todos los grupos se redujeron, pero el grupo B se mantuvo con los niveles más bajos y el grupo D con los más elevados (aunque ahora dentro del rango de normalidad).

A pesar de las diferencias observadas entre los valores basales (-15 y 0 minutos), así como en los tiempos postprandiales, no se observaron significaciones estadísticas.

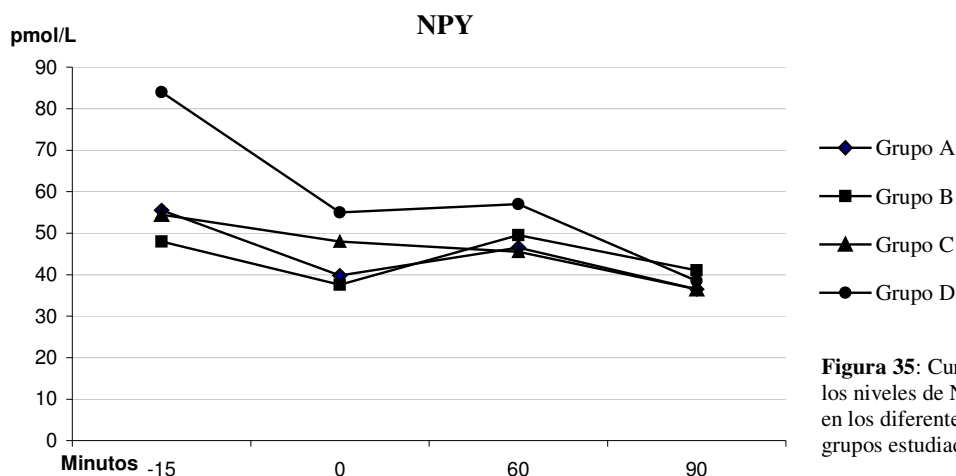


Figura 35: Curva de los niveles de NPY en los diferentes grupos estudiados

Tabla 21: Niveles basales y tras estímulo de la grelina en los grupos estudiados

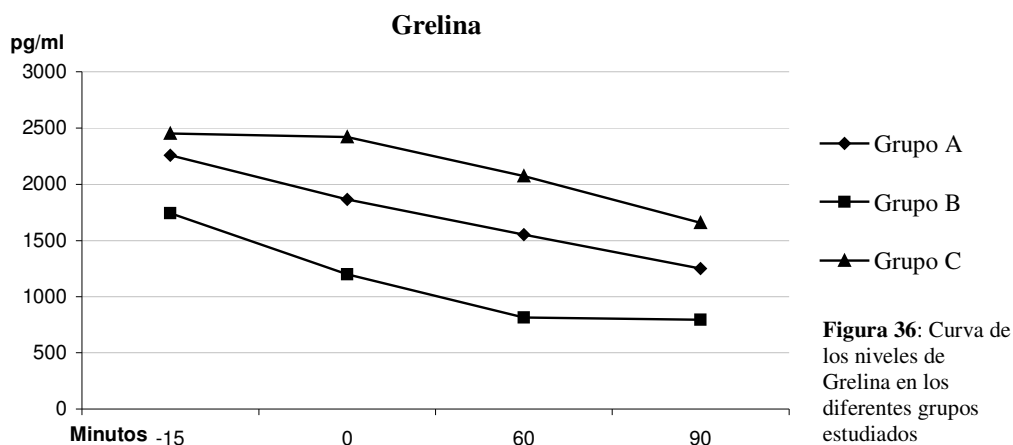
<i>Grelina (pg/ml)</i>	Grupo A	Grupo B	Grupo C
-15 minutos	2257 (971-6713)	1741 (800-2490)	2452 (1243-4526)
0 minuto	1864 (852-7663)	1199 (707-2418)	2420 (1135-4557)
60 minutos	1551 (590-4052)	814 (584-2468)	2073 (751-3305)
90 minutos	1249 (578-5274)	793 (496-2122)	1657 (481-3710)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo con AN (pacientes con AN); Grupo C (pacientes con AN con peso ideal por encima y por debajo del 75% de su peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.

En cuanto a la grelina, tampoco se documentó diferencias significativas entre el comportamiento de las curvas de liberación en los diferentes grupos (Figura 36). Aunque no había una correlación entre la grelina y el NPY en los tiempos estudiados, se ha observado una situación semejante en los niveles de ambas sustancias en todos los grupos, ya que los valores basales (-15 minutos) de la grelina también fueron similares entre los grupos A y C, y estos estaban por encima de los presentados por el grupo B. No obstante, es importante destacar que ninguno de los grupos se acercó a los valores basales referidos en la literatura científica como normales para mujeres delgadas ($523,6 \pm 84,5$ pg/ml), estando más elevados en todos ellos, especialmente en el grupo C, en el que los niveles de grelina fueron los más altos.



Cuando se trata de valorar los momentos que antecedieron el desayuno (minuto -15 y 0), en todos los grupos se observaron reducciones en la liberación de grelina y, de la misma manera que en el caso del NPY, el grupo B mantenía sus niveles como los más bajos. Si se considera la media de los valores del grupo A como un parámetro de referencia de grelina para los demás grupos, se observa que los valores basales (en los tiempos -15 y 0 minutos) de los pacientes con AN estarían por encima de los valores normales, mientras los individuos con bajo peso constitucional tendrían valores reducidos. En cualquiera de los casos, no se observarían diferencias significativas entre los valores basales (-15 y 0 minutos) de los grupos, y tampoco en los niveles que siguieron la ingesta del desayuno.

Al considerar el comportamiento de estas dos sustancias (grelina y NPY) en los tiempos postprandiales, los niveles de grelina ya empiezan a descender momentos después de la ingesta, pero el NPY siguió aumentando en los grupos A, B y D, aunque de forma sutil, hasta completar una hora del desayuno, cuando entonces se observa una caída en sus niveles. Por otro lado, los valores de NPY del grupo C ya demuestran reducciones antes de completarse una hora tras la ingesta.

La grelina y el NPY no demostraron influenciar en la sensación de hambre (según el test VAS) de los individuos de los grupos controles y con AN, tanto en el momento que antecedía la ingesta como en los 60 y 90 minutos que la siguieron. Es interesante comentar que en el grupo C se ha observado incluso la existencia de una correlación negativa (coeficiente de Rho de Spearman = -0,75) entre el NPY y la percepción de hambre antes del inicio de la ingesta. Cuando se completaban 60 minutos del inicio de la misma, los niveles de este neuropéptido presentaban una correlación negativa con el deseo y el placer de comer, así como con la sensación de hambre (coeficiente de Rho de Spearman = -0,77; -0,75 y -0,89; respectivamente) en este mismo grupo. En los controles del grupo A, el NPY también presentó una correlación negativa (coeficiente de Rho de Spearman = -0,83 y -0,88; respectivamente) con el deseo de comer, sin embargo esto solo sucedió tras 90 minutos del inicio de la ingesta. En cuanto al grupo B, hasta los 60 minutos el NPY aumentó proporcionalmente con la sensación de saciedad, pero sus niveles basales estuvieron relacionados con el placer de comer (coeficiente de Rho de Spearman = 0,89). Además, en este grupo la grelina basal demostró una correlación negativa con la sensación de saciedad (coeficiente de Rho de Spearman = -0,83).

Aunque el grupo B refirió una reducción del hambre después de la ingesta, esta vuelve a aumentar de forma paulatina minutos después, hasta completar una hora del desayuno, hecho no justificado por los niveles liberados grelina, ya que esta presentaba una correlación negativa con la sensación de hambre de los individuos de ese grupo durante dicho periodo, así como con el deseo para comer (en ambos casos el coeficiente de Rho de Spearman = -0,81). Al menos en los grupos controles (grupo A y B), el NPY pareció jugar un papel más importante respecto a la mayor sensación de hambre percibida después de la ingesta en comparación con el grupo C, ya que sus niveles estuvieron aumentados hasta los 60 minutos que la siguieron, aunque sin significación estadística.

Asimismo, los niveles basales de grelina demostraron relacionarse positivamente (coeficiente de Rho de Spearman igual a 0,82 y 1; respectivamente a los tiempos -15 y 0 minutos) con el porcentaje de adecuación de la ingesta calórica del grupo B (Figura 37), lo que no se ha visto con el NPY, el cual tampoco pareció relacionarse con el consumo de Cho de ningún grupo, cuya cantidad ingerida varió proporcionalmente con los niveles de NPY. Por el contrario, en el grupo D se ha detectado una correlación negativa (coeficiente de Rho de Spearman = -0,81 y -0,66; respectivamente a los tiempos -15 y 0 minutos) entre este nutriente y los valores basales de NPY

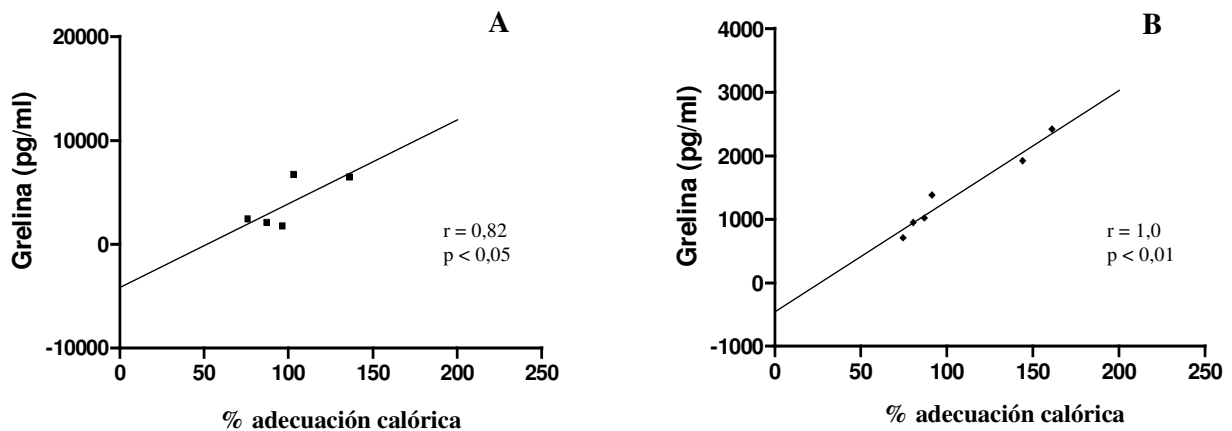


Figura 37: Correlación entre el porcentaje de adecuación de ingesta calórica del grupo B y los niveles basales de grelina.
A: Niveles basales de grelina en el tiempo -15 minutos.
B: Niveles basales de grelina en el tiempo 0 minuto.

Un hecho curioso ha sido la relación encontrada entre la grelina basal del grupo B y el tiempo de sueño de sus individuos, estadísticamente significativos para los

tiempos -15 y 0 minutos, con valores de p respectivamente iguales a 0,02 y 0,04. (coeficiente de Rho de Spearman = 0,82).

Tabla 22: Niveles basales y tras estímulo de la CCK en los grupos estudiados

CCK (pmol/L)	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
-15 minutos	5,5 (0,5-18)	12,5 (0,1-50)	8 (0,1-40)	8 (0,1-20)
0 minuto	4,5 (0,6-10)	8 (0,1-38)	8 (0,1-52)	21 (0,01-126)
60 minutos	5,5 (0,5-18)	10,5 (2-23)	27 (0,3-72)	25,5 (0,2-88)
90 minutos	4 (1,5-8,5)	24 (7,5-48,5)	31 (0,3-125,5)	20 (0,1-70,5)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima del 75% de su peso ideal); Grupo D (pacientes con AN con peso actual por debajo del 75% de su peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.

Con respecto a la valoración de los niveles de la CCK se pudo observar que los individuos de los grupos C y D tenían niveles relativamente más altos ($p = 0,065$) cuando se compararon con el grupo A, fundamentalmente en el periodo postprandial. Aun así, el comportamiento de las curvas (Figura 38) de secreción de este péptido intestinal no fue estadísticamente diferente en los diferentes grupos.

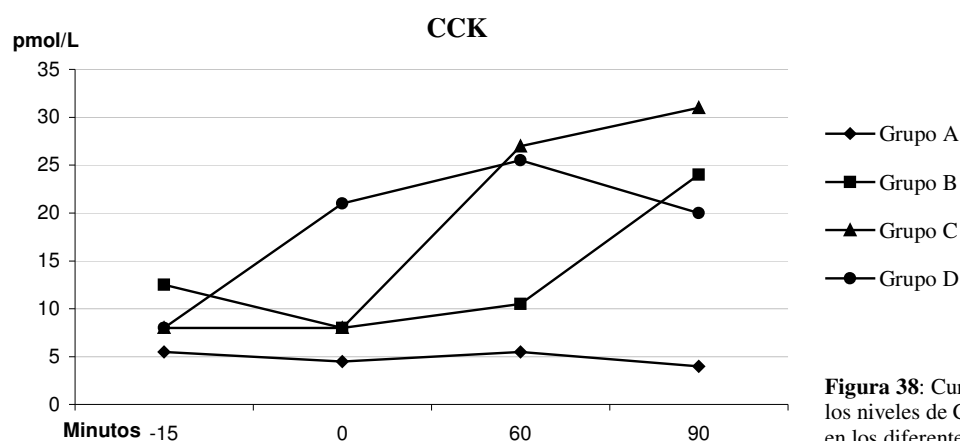


Figura 38: Curva de los niveles de CCK en los diferentes grupos estudiados

La proporción de macronutrientes de la dieta habitual de la muestra no pareció influenciar en los niveles basales de la CCK en ninguno de los grupos, excepto en el grupo D, cuyo valor basal (0 minuto) de esta hormona demostró una tendencia ($p = 0,07$) en relacionarse con el porcentaje de lípidos habitualmente consumidos.

Sin embargo, los niveles de CCK mostraron tener una importante relación con la percepción y motivación para comer de los pacientes del grupo C, principalmente a lo largo de la primera hora tras el desayuno. A medida que se incrementaban sus valores, los individuos referían estar más saciados (coeficiente de Rho de Spearman = 0,88) y, por el contrario, sentían menos deseo y menor placer por la comida, así como descendía a cantidad de comida que pensaban poder consumir (coeficiente de Rho de Spearman igual a -0,8; -0,93; -0,95, respectivamente). Además, tras una hora de la ingesta, los niveles de la CCK guardaban relación con la serotonina del grupo C y D (coeficiente de Spearman igual a 0,9 y 0,71, respectivamente).

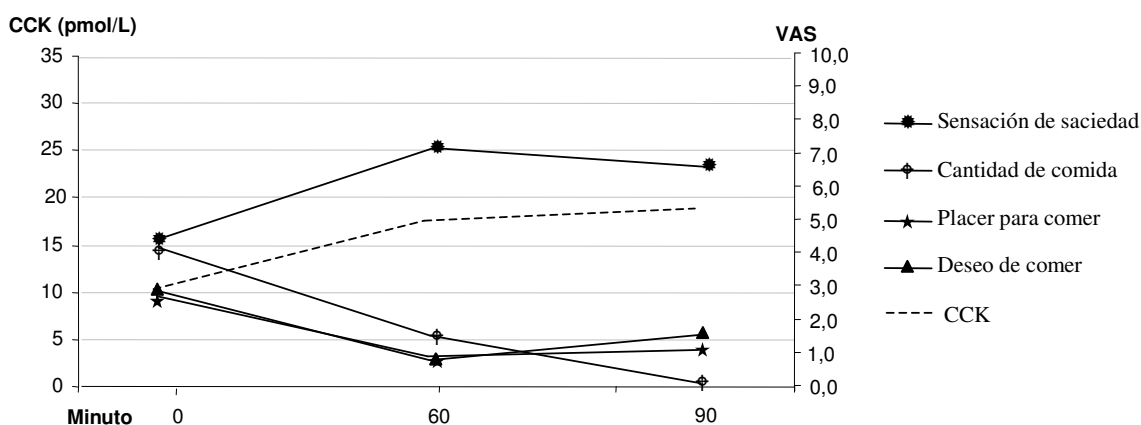


Figura 39: Correlación entre la liberación de CCK y la percepción y motivación del grupo C para comer obtenidas a través del Test VAS.

Sensación de hambre: $r=0,88$ y $p=0,008$; cantidad de comida: $-0,95$ y $p=0,001$; placer para comer: $-0,92$ y $p=0,03$; deseo de comer: $-0,79$ y $p=0,033$.

En cuanto a la leptina, las curvas de secreción no presentaron variaciones significativas entre los grupos estudiados (Figura 40). Los valores basales (-15 minutos) fueron inferiores en los grupos B y C comparados con el grupo A, siendo significativa la diferencia entre A y C en el tiempo 0. Sin embargo, los valores basales de todos los grupos se presentaban dentro del rango de normalidad.

Tabla 23: Niveles basales y tras estímulo de la leptina en los grupos estudiados

<i>Leptina (ng/mL)</i>	Grupo A	Grupo B	Grupo C
-15 minutos	6,5 (2-19)	4 (2,5-10)	3,5 (1,5-12)
0 minuto	7 (4-17)	5 (2-8,5)	2,5 (1,5-3,5)*
60 minutos	8 (4,5-18)	5,5 (1-12)	3 (1,5-17,5)
90 minutos	6,5 (4,5-17,5)	5 (2-10)	3,5 (1,5-6,5)

Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso ideal por encima y por debajo del 75% del peso ideal).

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.

* Los valores de leptina basal, correspondientes al tiempo 0, fueron significativamente más bajos respecto al grupo A.

Tras la ingesta del desayuno, los niveles de la leptina no han demostrado gran variación, manteniendo los mayores valores el grupo A, seguido del B y del C.

La leptina basal no se relacionó con el porcentaje de grasa corporal y tampoco con el porcentaje de adecuación ponderal en ningún grupo estudiado. No obstante, se relacionó directamente con el porcentaje de adecuación de la ingesta calórica del grupo B (Figura 41).

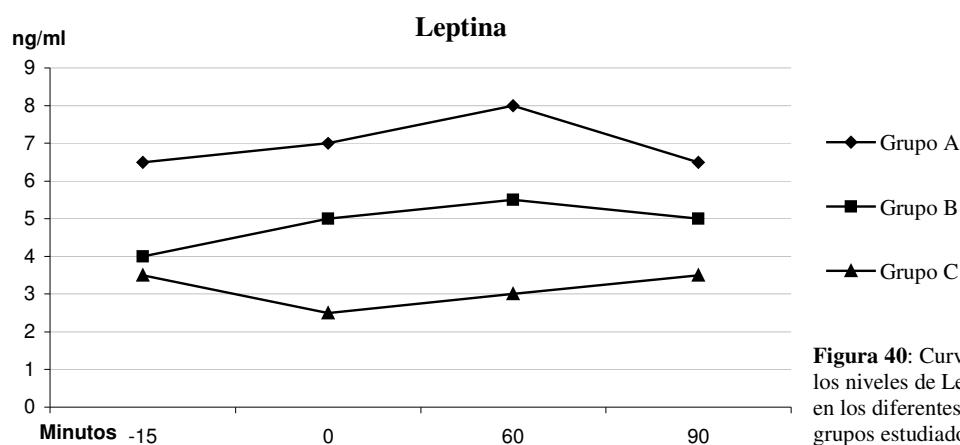


Figura 40: Curva de los niveles de Leptina en los diferentes grupos estudiados

Sorprendentemente, su liberación estuvo directamente relacionada (coeficiente de Rho de Spearman = 0,97) con el placer para comer, al mismo tiempo que variaba

inversamente (coeficiente de Rho de Spearman = -0,97) a la sensación de saciedad percibidos por el grupo B durante los 60 minutos que siguieron el desayuno. Por otro lado, y también de forma curiosa, en este mismo periodo se observó una correlación negativa (coeficiente de Rho de Spearman = -0,71) entre los niveles de leptina y la sensación de saciedad referida por los pacientes con AN.

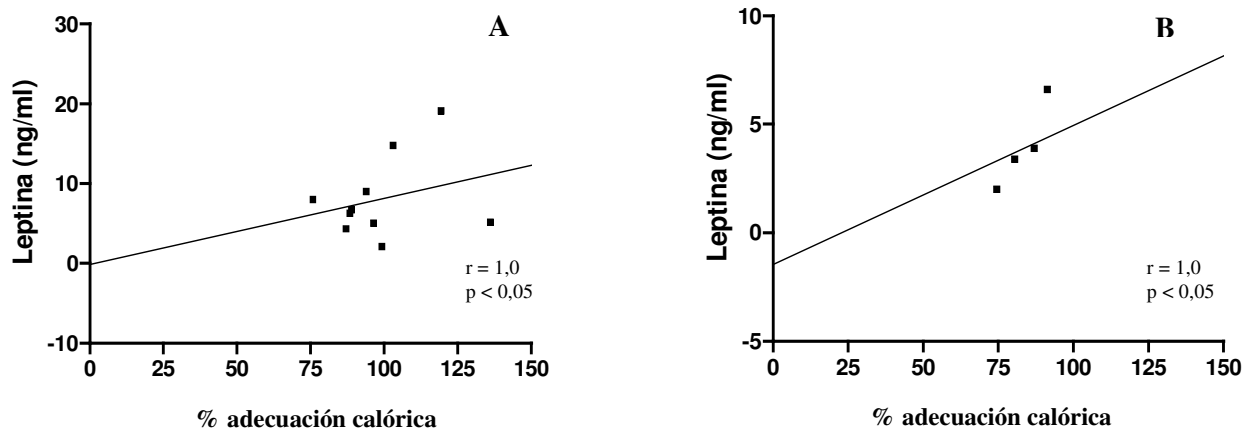


Figura 41: Correlación entre el porcentaje de adecuación de ingesta calórica del grupo B y los niveles basales de leptina.
A: Niveles basales de leptina en el tiempo -15 minutos.
B: Niveles basales de leptina en el tiempo 0 minuto.

Cuando se trata de valorar las citoquinas, todos los valores basales se encuentran dentro del rango de normalidad, a excepción de la IL-6 en los grupos A y C que se encuentran elevados. Asimismo, no se ha observado diferencias entre el comportamiento de las curvas de secreción de estas sustancias en ningún grupo. No obstante, los niveles del TNF- α del grupo A se encontraron significativamente más elevados ($p = 0,035$) que los del grupo B a lo largo del tiempo evaluado (Figura 42). También se podría esperar algo semejante respecto a la IL-6, ya que los valores de esta citoquina se presentaban más elevados en los grupos A y B frente al C, pero fundamentalmente se veía una diferencia entre los niveles de B frente al C (Figura 45). Sin embargo, esto no se documenta significación estadística.

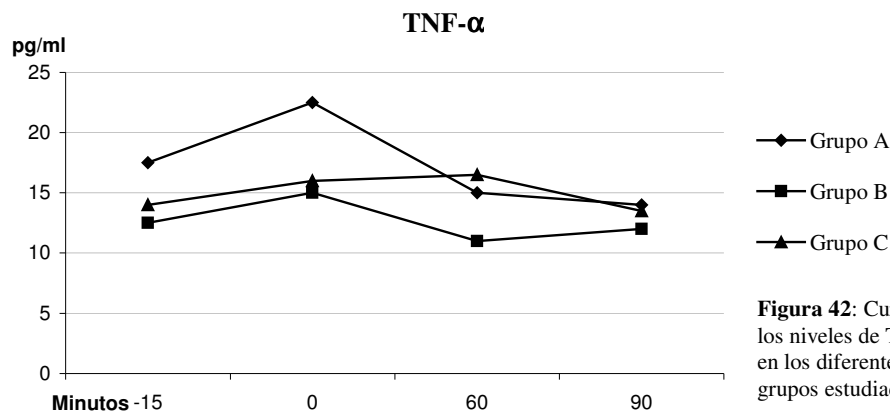
Tabla 24: Niveles basales y tras estímulo de citoquinas y receptores en los grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
<i>TNF-α</i> (pg/mL)			
-15 minutos	17,5 (3,5-116)	12,5 (3-15)	14 (3-43)
0 minuto	22,5 (13-27)	15 (13-25,5)	16 (9,5-30)
60 minutos	15 (3,8-25)	11 (3-26)	16,5 (11-29,9)
90 minutos	14 (3,5-35)	12 (3,5-14)	13,5 (3,7-18,1)
<i>TNF-r1</i> (ng/mL)			
-15 minutos	2 (0-4)	2,5 (0-4)	3,5 (2-4)
0 minuto	1,5 (0-3,4)	2,7 (0,2-3,4)	3,2 (2,2-3,5)
60 minutos	1,4 (0,3-3,3)	2,4 (0,3-3,3)	3,3 (2,3-3,9)
90 minutos	1,55 (0-3)	2,5 (0-4)	3,2 (2-4)
<i>TNF-r2</i> (ng/mL)			
-15 minutos	2 (0,8-5,7)	4,5 (1,4-70,2)	4 (2-68)
0 minuto	1,9 (1-6)	4,5 (1-63)	3,4 (2-64)
60 minutos	2 (1-6)	4,6 (1-65)	3,4 (2-67)
90 minutos	1,7 (0,8-1,8)	4,5 (1,1-64,3)	3,4 (1,9-72)
<i>IL-6</i> (pg/mL)			
-15 minutos	24 (11,2-51,6)	10,6 (1,4-55)	26,7 (2-55,2)
0 minuto	23,3 (11,8-38,4)	13,5 (1,2-52)	24,9 (8,1-56,4)
60 minutos	13,2 (9,8-28,5)	11,6 (1,2-37,4)	30,8 (19,2-58,3)
90 minutos	12,7 (4,8-28,5)	7,4 (1,1-37,1)	20,9 (4,3-107,9)
<i>IL-1</i> (pg/mL)			
-15 minutos	2 (1,5-3)	2,1 (2-3)	1,5 (1-3)
0 minuto	2,3 (2-3)	2,7 (1-4)	1,75 (1-4)
60 minutos	1 (1-3,9)	2,6 (1,5-3,9)	1,8 (1-2,5)
90 minutos	1 (1-3,1)	2,6 (2-3,9)	2 (1-4)

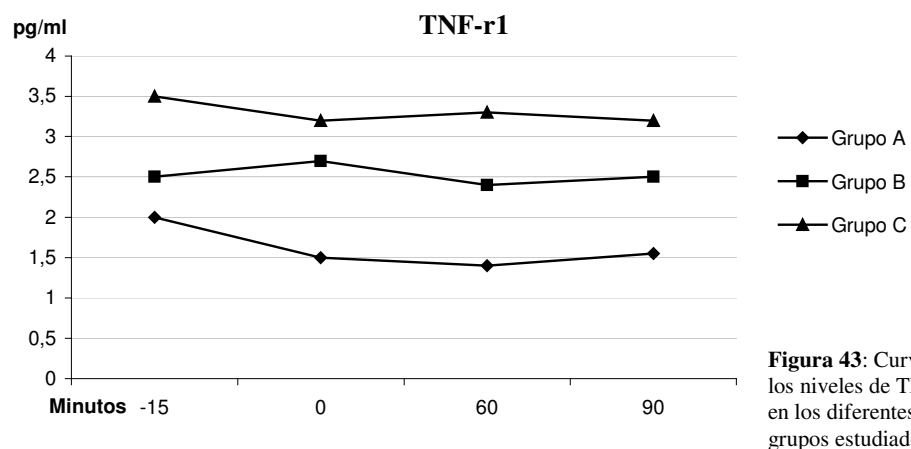
Grupo A (controles sanos con peso corporal normal); Grupo B (controles sanos con bajo peso constitucional); Grupo C (pacientes con AN con peso actual por encima y por debajo del 75% de su peso ideal);

Todos los resultados están presentados de la siguiente manera: mediana (rango).

Los tiempos -15 y 0 representan niveles basales, mientras los tiempos 60 y 90 minutos reflejan los niveles tras la ingesta del desayuno patrón.



Los valores correspondientes a los receptores de TNFr1 y TNFr2 estaban dentro del rango de normalidad en todos los grupos, excepto el TNFr2 del grupo A, el cual se encontraba reducido. Ambos receptores presentaron una correlación (coeficiente de Rho de Spearman = 0,84 y 0,88; respectivamente) con el NPY en los 90 minutos tras la ingesta del grupo A. Además, al valorar los niveles basales (-15 y 0 minutos) de estos receptores, se observó una variación inversamente proporcional (coeficiente de Rho de Spearman = -0,75 y -0,89; respectivamente a los tiempos -15 y 0 minutos) entre el TNFr2 y los valores basales de triglicéridos de este mismo grupo. Por otro lado, dicho receptor demostró relacionarse positivamente con el porcentaje de adecuación del peso corporal en los tiempos -15 y 0 (coeficiente de Rho de Spearman = 0,9; en ambos tiempos), pero en este caso del grupo B.



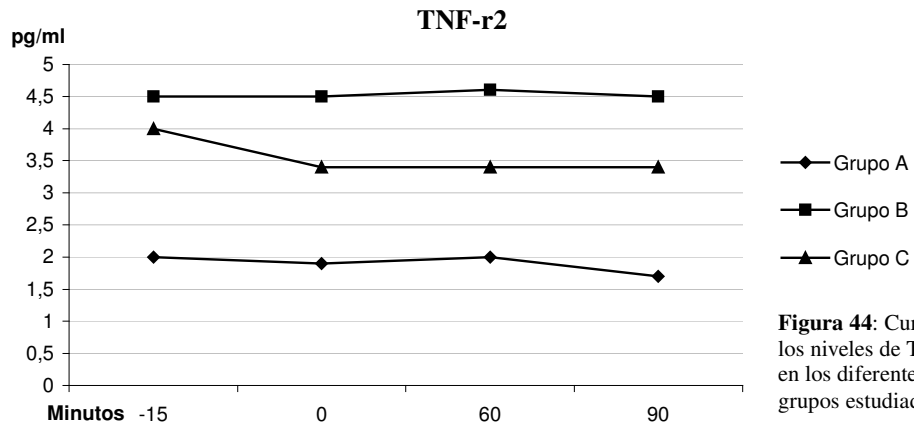


Figura 44: Curva de los niveles de TNF-r2 en los diferentes grupos estudiados

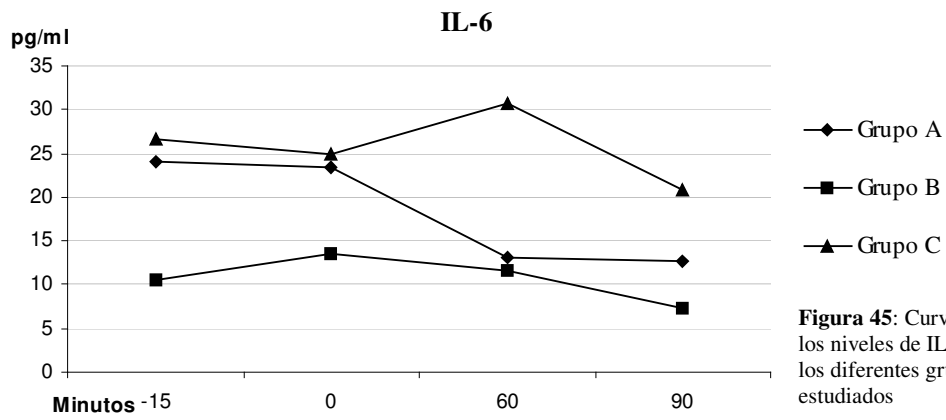


Figura 45: Curva de los niveles de IL-6 en los diferentes grupos estudiados

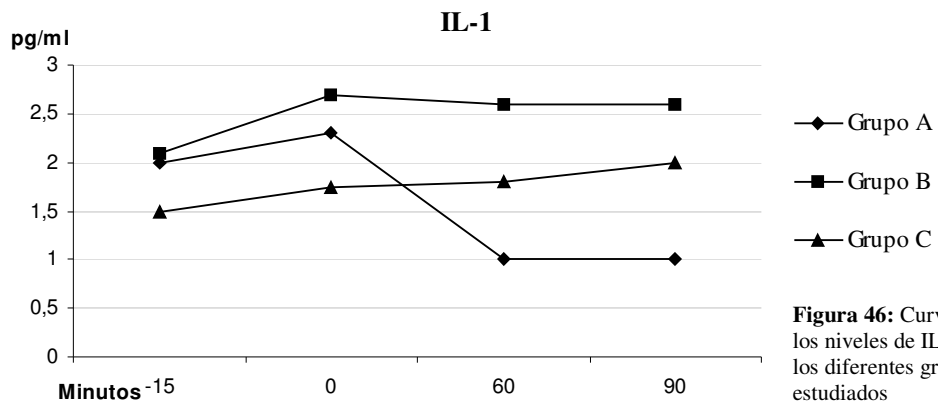


Figura 46: Curva de los niveles de IL-1 en los diferentes grupos estudiados

No se han observado diferencias significativas en los niveles de IL-1 entre los grupos y tampoco que hubiese cualquier relación de esta citoquina con el porcentaje de masa grasa de los individuos; pero sus concentraciones en el momento que antecedió el desayuno (tiempo 0) se correlacionaron inversamente (coeficiente de Rho de Spearman = -0,72; $p = 0,04$) con los niveles de leptina en el grupo C.

VI. DISCUSIÓN

Muchos factores biológicos y sociales afectan el comportamiento alimentario y, por ello, ninguno de ellos, por sí solo, induce un porcentaje de variación muy importante (195). En base a las evidencias presentadas hasta la actualidad, se acredita la existencia de diferentes de mecanismo de control, de tal forma que cuando uno falla, se pone en marcha algún otro para compensarlo. Sin duda es de mucho interés clínico la extraordinaria adaptabilidad biológica que sufren las personas sometidas a gastrectomías, las cuales, al cabo de cierto tiempo, pueden alimentarse con bastante normalidad percibiendo signos de saciedad semejantes a los previos a la intervención quirúrgica. A pesar de la importante función que el estómago juega en la regulación de la ingesta alimentaria y de la saciedad, se puede decir que su papel no es de todo imprescindible. Otro ejemplo es la hipótesis hipotalámica del control homeostático que es compatible con el descubrimiento de que algunas personas obesas tienen una mutación en el receptor-4 de la melanocortina, que es esencial en la aparición de la saciedad, aunque también esta mutación ha sido detectada en individuos con peso normal (102).

Está claro que todavía no se han determinado los mecanismos exactos que regulan nuestra alimentación y, quizá, la dificultad para hacerlo es consecuencia de los múltiples factores involucrados en el proceso, muchos de los cuales no se pueden controlar voluntariamente. Este mismo razonamiento puede justificar las limitaciones que tenemos para desvelar por completo los mecanismos etiopatogénicos que subyacen en los trastornos de la conducta alimentaria, debido a su ya conocida etiología multifactorial y sus diferentes subtipos. Por ello se requiere mucha rigurosidad y precisión en el diseño de protocolos de investigación cuando se quiere estudiar algún aspecto relacionado con esta patología. Determinar la duración del estudio y las condiciones ambientales, así como la metodología a utilizar, son fundamentales para el éxito del trabajo. No obstante, la especificidad de la muestra es clave para la fiabilidad de los resultados obtenidos, especialmente en los estudio de evaluación de características conductuales y neurobiológicas.

Cuando se desea estudiar comportamientos específicos en la Anorexia Nerviosa es recomendable considerar su subtipo, ya que existen evidencias sobre una peor evolución de los pacientes que presentan conductas purgativas frente a los que se

limitan a restringir alimentos. Los individuos diagnosticados de AN purgativa pueden presentar una calidad de vida inferior, con una densidad mineral ósea más reducida y con importantes reminiscencias neurobiológicas tras su recuperación como un número aumentado de receptores 5HT1A para la serotonina, posiblemente relacionado con un estado más continuado de ansiedad (127).

Existen evidencias de que los niveles del ácido homovanílico (principal metabolito de la dopamina) y del MHPG (metabolito de la noradrenalina) están significativamente más reducidos en el subtipo restrictivo comparado al purgativo, indicando que las alteraciones en el metabolismo de la dopamina pueden contribuir a una mayor vulnerabilidad para desarrollar AN del tipo restrictivo (90).

Asimismo, cuando se trata de estudios longitudinales, además de categorizar las muestras como AN-restrictiva o AN-purgativa, habría de estar atento a los cambios interindividuales que pueden suceder a lo largo de la enfermedad. Eddy y cols 2002, observaron una alta tasa de diferenciación diagnóstica entre los subtipos de AN a lo largo de 8 años de estudio. De las mujeres que iniciaron el estudio diagnosticadas de AN- restrictiva, el 62% pasó al subtipo purgativo (196).

La recogida de datos en los estudios relacionados con la Nutrición no es tarea fácil y puede generar informaciones imprecisas. En general, los individuos suelen subestimar la cantidad de comida ingerida, pero algunos grupos poblacionales lo hacen más que otros, principalmente individuos con exceso de peso actual o que ya lo tuvieron, y los que están sometidos a dietas restrictas (197).

Además, se pueden encontrar sujetos que sobrestiman su actividad física, siendo los individuos que subestiman su ingesta alimentaria los que más exageran la actividad desarrollada, motivo por el cual muy pocos estudios consideran la actividad física individual.

El mayor peligro de estas equivocadas estimaciones en el momento de presentar resultados es la producción del fenómeno de la “causalidad reversa”. En general, los estudio epidemiológicos transversales son estudios observacionales, y por ello no se pueden establecer relaciones causa-efecto con los datos encontrados. Asimismo, hay que considerar que los resultados conseguidos sobre cualquier aspecto relacionado con el comportamiento alimentario debería proceder de una misma cultura, es decir, no conviene comparar las informaciones obtenidas en población americana cuando se está

estudiando individuos europeos, puesto que los comportamientos hacia los alimentos suelen diferir (197).

Por todo lo expuesto anteriormente, los resultados obtenidos en este trabajo han sido tratados con mucha prudencia, respetando las limitaciones de ser un estudio transversal, cuyas variables podrían ser tendenciosas a una sub o sobrevaloración de gran parte de los parámetros valorados. La muestra de pacientes con AN no ha sido dividida según el subtipo de la enfermedad (restrictiva o purgativa), sino en función del grado de desnutrición. Asimismo, se ha valorado su tipo de conducta alimentaria teniéndolo en cuenta en el momento de discutir cualquier información que pudiese haber sido influenciada por la peculiaridad de cada tipo. Vale la pena resaltar la dificultad encontrada para lograr conseguir una muestra más amplia, derivada fundamentalmente de la condición impuesta en los criterios de selección, que señalaba la administración de psicofármacos como un factor de exclusión. De hecho, el uso de los psicofármacos en esta enfermedad tiene una marcada presencia y las pacientes ya acuden medicadas en la primera visita de Nutrición, incluso por indicación del Médico de Familia. De acuerdo con un reciente estudio realizado en Estados Unidos, en una muestra de 60 pacientes diagnosticados de AN según el DSMV, el 62% hacía uso de por lo menos una medicación psiquiátrica, mientras un 14% utilizaba 2 o más fármacos de este género, a pesar de que la utilidad de los mismos es ampliamente cuestionable (198).

El estado nutricional

La valoración nutricional de un individuo es mucho más compleja de lo que se puede pensar, puesto que existen una infinidad de factores que influyen en su resultado y que se deben considerar: edad, momento biológico, talla, peso actual y su variación en los distintos momentos de la vida, distribución de la grasa, enfermedades asociadas, ingesta alimentaria habitual, intolerancias digestivas, conductas alimentarias (investigar posibles señales de alarma) y gasto calórico (ritmo de vida-trabajo-actividad física) (1).

Los resultados obtenidos en este trabajo, a través de la valoración antropométrica y algunas características individuales de la muestra, dejan claro la importancia de trabajar con la combinación de varios parámetros en el momento de determinar el estado nutricional de una persona. En el caso de utilizar el IMC y el % de

PI como parámetros exclusivos de valoración del estado nutricional, se podrían clasificar directamente el grupo de controles con bajo peso constitucional (grupo B) como mayoritariamente desnutridos, cuando en realidad esto no es del todo cierto. Al considerar otros parámetros como CMB y complexión corporal, la clasificación del estado nutricional de este grupo podría cambiar, puesto que la mayoría de sus individuos presentaban complexión pequeña, justificando en parte su peso más bajo. Aunque sus depósitos grasos se encontraban más reducidos que en el grupo A y C, se podía considerar dentro del rango de normalidad (177), mientras que las proteínas musculares se situaban en rango muy similar a los valores observados en los grupos con IMC y %PI mayores, con una adecuación de un 100%.

La complexión corporal puede jugar un papel muy importante en la cifra del %PI y en el porcentaje de adecuación energética de consumo. La utilización de la Tabla de Peso ideal para población Española (Anexo 1), elaborada en base a las características de la población local, que es mayoritariamente de complexión mediana, en este caso pudo haber contribuido a una sobrestimación de los cálculos de dichos parámetros en los individuos de complexión pequeña. De hecho, teniendo en cuenta que la fórmula para el cálculo de las necesidades energéticas utilizada mide como variables el peso teórico y la talla, y siendo la mediana de esta última igual en ambos grupos controles (A y B), así como el nivel de actividad física realizado por los mismos, se podría pensar que los individuos del grupo B pudieron tener sus pesos teóricos sobrestimados y, por consiguiente, los porcentajes de adecuación de peso y de ingesta calórica resultaron ser más bajos que en los del grupo A.

En definitiva, la caracterización del tipo de complexión corporal de un individuo, cuando se quiere evaluar su estado nutricional y calcular sus necesidades energéticas, podría ser fundamental para obtener resultados de mayor fiabilidad, adoptando la utilización de parámetros más específicos como la utilización de tablas de referencias que tuviesen en consideración el tamaño de la complexión de cada persona. Actualmente, no se dispone de una Tabla con este objetivo para la población Española, pero al utilizar la referencia americana, se ha podido observar que, a pesar de producir un aumento en el porcentaje de adecuación del peso y del consumo calórico de todos los grupos, hubo una reducción en la diferencia entre los dos grupos controles respecto ambos parámetros. De momento, la mejor opción para evitar posibles equivocaciones, por lo menos en el cálculo de las necesidades energéticas, de los individuos con bajo

peso constitucional sigue siendo la utilización del peso ajustado¹¹, el cual proporciona una corrección del peso ideal referido en la Tabla de Referencia para población española (Anexo 1) en función del peso actual.

En la AN, el tiempo de evolución de la enfermedad puede ser determinante de las condiciones nutricionales. Hay estudios que demuestran que existe una relación inversa entre el tiempo de evolución y el IMC, masa grasa y masa magra (198). Dicha asociación no se documenta en el presente estudio, muy probablemente porque el 50% las mujeres del grupo D, que cumplía el criterio de inclusión de no estar bajo tratamiento con psicofármacos, eran recién diagnosticadas (menos de 6 meses de evolución) de AN. Según la APA (American Psychiatry Association) 2000, los psicofármacos en las pacientes con AN tienen como principal objetivo favorecer la ganancia ponderal y atenuar determinados síntomas (199), motivo por el cual la mayoría de las mujeres que pesan menos de un 75% de su peso ideal y que llevan más tiempo diagnosticadas de AN, están sometidas a tratamientos con este tipo de fármacos y no han podido ser incluidas en la muestra estudiada.

Disponer de técnicas precisas y de fácil utilización en la práctica clínica, que proporcionen información acerca de la composición corporal para evaluar el estado nutricional en diferentes condiciones fisiopatológicas, ha generado un considerable despliegue de esfuerzos por parte de los investigadores. A pesar de que últimamente se viene atribuyendo a la Pletismografía los resultados más precisos para valorar la masa grasa o la masa libre de grasa, hay autores que confirman que las mediciones de los pliegues cutáneos y la impedancia bioeléctrica son técnicas de considerable validez científica (200). Asimismo, se reconoce el hecho de que dependiendo de la metodología aplicada, puede haber una variación de los resultados cuando se quiere valorar, por ejemplo masa grasa. En este trabajo se ha observado que los porcentajes de grasa total obtenidos por la sumatoria de los pliegues cutáneos no presentaba correlación con los valores conseguidos por la bioimpedancia, una vez que este último método detectó un 2,5%, 3,5% y 4,5% más de grasa en los grupos B, C y D, respectivamente. De hecho hay autores que señalan que la BIA sobreestima la grasa corporal total, tanto en individuos delgados como en sanos (201). Con esto no se puede decir que un método sea mejor que el otro, a pesar de que los valores obtenidos por los pliegues cutáneos

¹¹ Peso ajustado = peso ideal + $\frac{(\text{peso actual} - \text{peso ideal})}{4}$

parecen coincidir más con la realidad. Por otro lado, habría que considerar que los pliegues utilizados para valorar el porcentaje de masa grasa correspondían a regiones del tronco y miembros superiores, y que la distribución de la grasa corporal puede variar entre un individuo y otro, no solo en función del género, sino también en función de las dimensiones de los huesos (202). En este caso, conocer la complexión corporal cuando se quiere valorar la masa grasa utilizando los pliegues cutáneos también de comparar los resultados obtenidos por este método y las técnicas de bioimpedancia. A pesar de ello, hay autores que recomiendan tener precaución al utilizar pliegues cutáneos y técnicas de bioimpedancia para estimar la composición corporal de pacientes con anorexia con IMC por de bajo de 15kg/m^2 (203), una vez que cuando estas pacientes empiezan a recuperar su peso, este es fundamentalmente en forma de grasa y su redistribución por el cuerpo puede verse alterada. En general, la grasa se acumula preferencialmente en la región central (204, 205) y también triptal (206), aunque dicha afirmación no sea igualmente aceptada por todos los autores (207). En cambio, parece que la CMB sigue disminuida tras la recuperación temprana de las pacientes con AN en comparación con personas sanas (206), haciendo del pliegue triptal un buen indicador para el seguimiento de la recuperación nutricional. Esta afirmación puede ser corroborada con los resultado obtenidos en este trabajo, en que no solo el PCT demostró correlacionarse con el %PI, sino que también lo hizo la CB.

La impedancia bioeléctrica es una técnica considerada adecuada para estudios epidemiológicos, en cuyo contexto puede proporcionar estimaciones válidas sobre el estado de la población. También está indicada para estimar la adiposidad y el agua corporal total a nivel individual y puede tener gran utilidad en la clínica para cuantificar la composición corporal, pero en este ámbito, la exactitud de las estimaciones realizadas por esta técnica puede variar cuando existen factores capaces de inducir cambios en los compartimentos hídricos o en su composición electrolítica (208), requiriendo especial atención.

Cambios en el estado de hidratación, alteraciones en la distribución de los líquidos corporales y diferencias en la proporción de agua extracelular respecto a la intracelular, pueden alterar las medidas de impedancia. El aumento de agua en el tejido magro proporciona un buen conductor y genera valores de impedancia (valor que refleja el grado de resistencia para el flujo de la corriente en el cuerpo) menores. A su vez, el tejido graso es considerado un mal conductor y resulta en valores más elevados de

impedancia. Asimismo, cambios en los electrolitos séricos, en el hematocrito o en el flujo sanguíneo también pueden modificar las medidas de impedancia y la resistividad específica, independientemente del volumen de los fluidos. De hecho, en el presente trabajo, el valor del hematocrito ha demostrado variar en proporción directa al valor de la impedancia, motivo que puede haber contribuido a la medición sobrevalorada de la grasa corporal respecto a la obtenida por la sumatoria de los pliegues cutáneos. A esto se pueden añadir limitaciones del método o inherentes al propio equipo seleccionado como imperfecciones en la fuente de corriente o en el voltímetro de los impedanciómetros.

A pesar de ello, muchos estudios han demostrado una excelente correlación entre la técnica de impedancia bioeléctrica y el agua corporal total y la masa magra, pero son más bajas para la masa grasa (208). Además, parece que el error estándar de la BIA en la medición de la grasa corporal en paciente con AN es similar al descrito para la medida de los pliegues cutáneos (2,6 frente a 2,7%, respectivamente), por lo que no aportaría información adicional sobre este último método (201).

Es importante comentar que en los pacientes con AN está descrito que existe un aumento del contenido del agua corporal total y, en particular, del agua extracelular (201, 209). De esta forma, la utilización de la BIA puede dar resultados falsamente elevados de la masa libre de grasa, sobre todo en periodos de realimentación (201). Esto se debe a que la realimentación produce un aumento en la secreción de insulina, que a su vez induce la retención de sodio a través del incremento de la reabsorción de este ión en el túbulo distal (210).

El aumentado contenido de agua corporal del grupo B podría estar relacionado con su mejor adecuación de masa muscular frente a la masa grasa, pero los resultados demostraron una sorprendente y inexplicable relación inversa entre la CMB y el porcentaje de agua corporal en la muestra estudiada. Un aumentado consumo de sodio comparado a los grupo A y C también podría ser otra explicación, ya que la ingesta de líquidos de este grupo ha sido más baja que en los demás. Sin embargo, el agua corporal no presentó relación significativa con la cantidad de líquidos ingeridos o de sodio consumido en la dieta, y tampoco con la concentración sérica de este último o con los niveles de albúmina.

En cuanto al grupo D, cuya cantidad de agua corporal también estaba por encima de los valores de normalidad, cabe mencionar que los individuos podrían estar

atravesando un periodo de realimentación, una vez que presentaban mayor aporte calórico y mejor porcentaje de adecuación energética en comparación con el grupo C, además de tener un consumo aumentado de sodio, así como los controles bajopeso. A pesar de que el consumo de sodio de estos dos grupos se sitúa dentro del rango de normalidad y, aparentemente no es el responsable del mayor contenido hídrico corporal, hay que recordar que el valor que está presentado en la Tabla 8 no considera el sodio procedente de la sal añadida en la preparación de los alimentos y, siendo así, el aporte de dicho electrolito podría estar por encima del límite máximo de consumo recomendado (3 g/día).

Parámetros bioquímicos y hematológicos

A pesar de las severas restricciones alimentarias que suelen ser realizadas por paciente con AN, los parámetros bioquímicos suelen situarse dentro de los rangos de normalidad (201, 211), aunque la masa grasa y magra estén reducidas (158). Tanto es así que los resultados observados eran normales para todos los parámetros evaluados en los cuatro grupos estudiados.

No obstante, la valoración intragrupos ha demostrado algunos aspectos interesantes. Dentro del grupo D se ha visto que algunos individuos presentaban una discreta deficiencia en los niveles de proteínas totales y, algo más marcado en los de prealbúmina. De hecho, en la AN, el compartimiento proteico-visceral sólo parece estar afectado en situaciones muy extremas, siendo la hipoproteinemia excepcional y la albúmina generalmente se sitúa en rango de normalidad o incluso aumentada (158)

El desarrollo paulatino de la desnutrición en los pacientes con AN y su evolución, generalmente prolongada, permiten una adaptación del paciente que, con frecuencia, presenta niveles normales de las proteínas de vida media más corta (tranferrina, prealbúmina, Proteína Unida a Retinol), a pesar de situaciones extremas de malnutrición, por lo que la normalidad de estas proteínas no resta gravedad a la valoración nutricional a través de otros parámetros. En este sentido, estos parámetros marcadores de la síntesis proteica, no han demostrado hasta el momento ser de gran utilidad en la evaluación del estado nutricional de estas pacientes (158). No obstante, el descenso en los niveles de estas proteínas puede alertar de una situación extrema, quizás afectada por alguna enfermedad asociada. En la muestra estudiada, los reducidos niveles

de prealbúmina coincidieron con los más bajos valores de IMC, en pacientes exclusivamente restrictivas, por lo que podría estar representando un balance nitrogenado negativo de los últimos dos días (201). Asimismo conviene destacar que en todos los grupos han sido detectadas deficiencias de Proteína Unida a Retinol que, no solo afectaban a un mayor número de individuos de los grupos controles sino que eran más marcadas que en los grupos con AN, lo que nos hace suponer que en este caso no tendrían una relación exclusiva con el estado nutricional presentado por las pacientes con AN.

Es importante resaltar que, cuando se trata de adolescentes, por debajo de los 18 años, hay que tener más cautela, pues sería incorrecto comparar sus parámetros con datos obtenidos de adultos y, además, las complicaciones médicas pueden no ser completamente reversibles, principalmente cuando se trate de alteraciones de los parámetros que afectan al crecimiento, desarrollo puberal o la consecución del pico de masa ósea (198).

En los casos de anorexia con mayor grado de desnutrición, es importante mantener la alerta, porque puede haber una disminución de los fluidos corporales y, en consecuencia, un estado de hemoconcentración. Esto puede hacer con que algunos parámetros como el hematocrito y la hemoglobina se encuentren en rangos de normalidad, cuando en realidad pueden estar reducidos, enmascarando un cuadro de anemia (212). En realidad, en el 9 a 34% de los casos de AN se observan alteraciones hematológicas como la anemia, en el que la mayor prevalencia parece estar asociada con AN del tipo restrictivo (213), pero en la muestra estudiada no se ha observado ningún caso evidente, una vez que los valores de la hemoglobina eran muy similares a los de los grupos controles.

El estudio del estado de los micronutrientes en este tipo de pacientes puede mostrar deficiencias aisladas, no constantes y de interpretación variable (158).

La deficiencia de hierro no parece ser común en esta patología, especialmente cuando el grado de desnutrición es mayor, en que se puede observar un aumento en los depósitos de hierro. Tal situación es secundaria a la reducción del volumen sanguíneo y debido a unas pérdidas disminuidas por la frecuente ausencia de menstruaciones, ya que comúnmente se observa la presencia de amenorrea (214). De hecho, en el grupo D tenían mayores niveles de ferritina y el 100% presentaba amenorrea. La reducción en los depósitos de hierro (ferritina) durante el tratamiento es consecuencia de las

necesidades de la hematopoyesis para compensar el incremento del volumen sanguíneo asociado con el aumento ponderal. Esto también podría explicar los valores más bajos de ferritina del grupo C comparado con el D (214).

En este trabajo no se han valorado rutinariamente los niveles séricos de zinc, pero parecen estar afectados por los requerimientos de nutrientes para el proceso anabólico durante la recuperación nutricional (209). Por este motivo, y teniendo en cuenta que la mayoría de los AN, no cubren las recomendaciones de consumo para este oligoelemento, se hace importante la educación nutricional para garantizar las fuentes dietética y disponibilidad de este micronutriente en los alimentos, además de considerar la necesidad de una posible suplementación del mismo (215), una vez que su deficiencia puede limitar la recuperación nutricional y psicobiológica de los pacientes con AN, pues, como es sabido, influye en la percepción del gusto (36) y juega un papel muy importante en la neurotransmisión monoaminérgica y en los sistemas amino-acidérgicos (38).

Los valores de potasio se presentaron normales en todos los grupo. Pero de acuerdo con la literatura, aunque la mayoría de los minerales sean normales en gran parte de los pacientes con AN, el *pool* corporal puede estar disminuido, especialmente de fósforo y potasio, y los mecanismo homeostáticos del organismo parecen mantener estos valores hasta fases muy avanzadas de la enfermedad (201).

De manera general, también parece no haber alteraciones importantes en los niveles séricos de vitaminas en la AN, incluso se pueden encontrar valores más elevados de vitamina B12 en estos pacientes (211), coincidiendo con lo observado en el D, cuyos niveles de esta vitamina estaban significativamente más altos que en los demás grupos. A pesar de esto, existe evidencia de que el folato pueda estar reducido en este tipo de pacientes (215), aunque en la muestra estudiada no se ha comprobado.

Asimismo, se documentan niveles elevados vitamina A y vitamina E en estos pacientes, a diferencia de otras situaciones de malnutrición crónica. La causa de la alta concentración de la vitamina A es hasta el momento desconocida, pero se ha intentado justificar por la coexistencia de una necrosis hepática con liberación de los depósitos de vitaminas acumulados en el hepatocito. No obstante, no se ha demostrado correlación entre los niveles de vitamina A y enzimas hepáticas. La correlación entre hipercolesterolemia y niveles de vitaminas A y E, sugiere una alteración en el metabolismo lipídico de base (158). Tanto es así, que las medianas del grupo D, a

excepción de los niveles de vitamina A que se han visto muy parecidos a los demás grupos, la vitamina E y el colesterol fueron superiores, aunque dentro del rango de normalidad y sin significación estadística.

El perfil lipídico parece presentar con frecuencia alteraciones tanto de lípidos como de lipoproteínas plasmáticas, pero el espectro de sus manifestaciones no es muy amplio.

Los niveles plasmáticos de colesterol total suelen estar aumentados, sea por un incremento en su síntesis endógena o por una alteración de su eliminación. Entre los factores que interfieren en el metabolismo de los lípidos cabe resaltar una alimentación baja en calorías y con reducida ingesta de grasa (lo que reduciría la eliminación biliar de colesterol y ácido biliar¹²), que induce hipoglucemia mantenida e hipoinsulinemia, además del estrés, el cual favorece la secreción de catecolaminas y glucagón. Asimismo, se piensa que el eje HPA pueda participar en la regulación del colesterol y provocar un incremento de la síntesis de dicha molécula (213). De manera general, parece haber un aceleramiento en el metabolismo del colesterol en estas pacientes, el cual es reversible tras la recuperación de peso (216).

Sin embargo, debido a una gran variabilidad individual, algunos pacientes con AN pueden tener niveles de colesterol normales, como se ha observado en la muestra estudiada. Todos los grupos presentaban valores normales de colesterol total, a pesar de que en los grupos de anorexia, estos fueron mayores, fundamentalmente en el grupo D. Asimismo, cabe destacar que el tipo de la AN (restrictiva o purgativa) también puede influir en la síntesis del colesterol endógeno (213).

En cuanto a los valores de triglicéridos, habitualmente presentan valores normales (213), y corroboran los datos observados en este trabajo. Un dato curioso, a pesar de no ser significativo, fueron los menores niveles de triglicéridos en los controles sanos, en principio sin causa justificada.

Casi todas las funciones parecen resultar afectadas en los individuos desnutridos, pero los pacientes con AN mantienen considerablemente bien las funciones inmunológicas y la resistencia a las infecciones hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. Además, el número de linfocitos totales suele ser normal (201), lo que concuerda con los valores observados en la muestra estudiada.

¹² Una reducción en la excreción de colesterol y ácidos biliares puede conllevar a un aumento del colesterol LDL al reducir la captación hepática de las partículas plasmáticas circulantes de LDL, necesarias para la síntesis de ácidos biliares (217).

Los hábitos dietéticos

Las mujeres son más propensas que los hombres a pensar que necesitan bajar de peso, aún cuando este está en los rango de normalidad, y también a hacer dieta, algo que se sabe desde hace tiempo y que se ha corroborado en una nueva reciente publicación (217).

La importancia de la nutrición es percibida de manera diferente por hombres y mujeres, y sus bases van cambiando a lo largo de la vida. Pero independiente del sexo, es muy importante estar atento a la variación de sus características, buscando siempre patrones adecuados acorde a las necesidades individuales.

Conocer el número total de alimentos consumidos en el día constituye una información importante por su influencia en la adecuación de los nutrientes de la dieta, ya que cuando se añade un alimento diferente en el día, se aumenta la posibilidad de obtener más nutrientes. De esta manera, tanto la diversidad (presencia de los principales grupos de alimentos) como la variedad (diferentes alimentos del mismo grupo de alimentos) de la dieta juegan un importante papel en la adecuación de los nutrientes y, como consecuencia, en la salud. Sin embargo, aumentar la media de alimentos de la dieta puede no garantizar la adecuación nutricional si la densidad de nutrientes es baja, como es el caso del café y diferentes tipo de condimentos (188), o incluso de bollos y productos de pastelería.

La restricción de alimentos lleva a una reducción en la variedad de la dieta, la cual tiene gran impacto sobre el peso corporal. Algunos autores han observado que las personas que disponen de mayor variedad de alimentos suelen comer más y, de esta forma se la asocia con un incremento del peso corporal. De hecho, hay autores que afirman que la variedad de los macronutrientes a través del consumo de los diferentes grupos de alimentos, tienen gran impacto en el aumento de la energía total ingerida y la densidad energética (218, 219). Por ello, las dietas que restringen la ingesta de un macronutriente en particular, pueden ser útiles para la pérdida de peso, pero van a limitar la variedad y/o la diversidad de la dieta, proporcionando a su vez, aburrimiento y un abandono precoz del tratamiento (218).

Dicha información demuestra concordancia con los resultados obtenidos en el presente trabajo, una vez que se ha visto que las características de la dieta del grupo B, la cual demostró ser la más variada y, probablemente también la más equilibrada entre los grupos estudiados, se adecuaba mejor a las necesidades energéticas de los individuos

que lo componían frente a los grupos con anorexia. A pesar de que la variedad de la alimentación del grupo A no fuera tan buena como del grupo B, su adecuación energética ha sido superior cuando se ha comparado a este último grupo, probablemente por presentar un mayor porcentaje de lípidos en su alimentación.

En términos generales, el patrón de ingesta en la AN está profundamente alterado, tanto en el subtipo restrictivo como purgativo. Un análisis cualitativo de la dieta, puede mostrar un consumo de escasas cantidades de alimentos con una selección de los mismos en función de su aporte calórico. Se manejan preferencias y/o exclusiones de alimentos sin criterios racionales, configuran dietas caprichosas, utilizan de forma reiterada de 2 o 3 alimentos como única fuente, etc. Manipulan la alimentación olvidando la propia necesidad de nutrirse (158).

En nuestra muestra, la valoración del equilibrio de la alimentación a nivel individual, demostró que una gran mayoría de los individuos no hace una alimentación equilibrada y, por lo tanto, no cumplen las pautas mínimas de la dieta mediterránea. Quizás esto sea comprensible en los pacientes con AN, una vez conocido el papel de la enfermedad en el comprometimiento de los patrones alimentarios, y como consecuencia en la calidad de la dieta. No obstante, fue muy sorprendente detectar tantos fallos en la alimentación de los controles del grupo A, puesto que todos eran estudiantes universitarios o profesionales del área de la salud. Los resultados demostraron que los grupos con anorexia presentaban un porcentaje muy reducido de individuos con una alimentación equilibrada, pero los grupos de los controles, este dato era todavía más bajo. Sin embargo, al valorar el equilibrio de la dieta a través de la mediana de los grupos, se observaron resultados más alentadores, ya que por los menos el grupo B tenía una alimentación equilibrada.

Los hábitos alimentarios de las poblaciones son la expresión de sus creencias y tradiciones, y evolucionan a lo largo de los años en respuesta a los nuevos estilos de vida, a la aparición de nuevos alimentos, al contacto con culturas diferentes (220). Sin embargo, en los países más ricos donde la disponibilidad y el poder adquisitivo es elevado, se eligen dietas inadecuadas que dan lugar a grupos de población malnutridos (221). De hecho, la capacidad adquisitiva está permitiendo que alimentos de ocasiones especiales sean alimentos de diario. Si a esto asociamos el menor tiempo dedicado a todas las fases que comprenden el proceso de alimentación, desde la elección hasta el consumo, se observan importantes cambios en los hábitos dietéticos, que se caracterizan

por un aumento en el consumo de alimentos de origen animal ricos en proteínas y grasas, así como de productos precocinados ricos en azúcares refinados y grasas (222). Tales informaciones coinciden con el perfil de alimentación tanto del grupo A como del grupo B, fundamentalmente respecto a la presencia de los alimentos ricos en grasa, ya que excedían las recomendaciones de consumo del 80 y 100% de los individuos de ambos grupos, respectivamente,

La variedad y diversidad de la dieta viene siendo valorada por diferentes métodos, pero de acuerdo con Das y cols. 2007, las metodologías utilizadas presentan limitaciones y haría falta especificar mejor el contenido de nutrientes de cada alimento consumido, determinando el tipo predominante en cada uno de ellos (218, 219). La combinación de varios métodos pueden minimizar estas limitaciones, puesto que cada uno tiene sus peculiaridades. Conocer la proporción de los grupos de alimentos consumidos puede demostrar relación con la grasa corporal, pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo. Por otro lado, disponer de registros o de recordatorios dietéticos de algunos días permite conocer muchos tipos de alimentos consumidos, proporcionando una mejor aproximación sobre la variedad. Por ello, en este estudio se han utilizado la suma de las informaciones obtenidas en registros dietéticos, cuestionario de frecuencia de alimentos y las recomendaciones de consumo de los grupos de alimentos determinados por la SENC, con lo cual se esperaba obtener informaciones que fuesen más allá de la medición de la ingesta de macronutrientes. De hecho, cuando se evalúa toda la variedad de alimentos fuente de carbohidratos, no se observa una influencia en el IMC cuando estos no presentan una alta densidad calórica. Sin embargo, la variedad de los alimentos fuentes de grasa y proteínas, sí presentan una considerable correlación con este parámetro (218).

La combinación de varias técnicas para valorar los hábitos alimentarios también permite obtener informaciones acerca de la consistencia de los alimentos, cuya influencia en la energía total consumida es muy importante. Cuando los mismos alimentos son ofrecidos de forma sólida o líquida, esta última demuestra un efecto menos eficaz en la aparición de la saciedad por generar una menor sensación de recompensa alimentaria, conllevando a una mayor ingesta energética. De acuerdo con Morao y cols 2007, este aumento en la ingesta calórica puede verse potenciado cuando la bebida consumida presenta un porcentaje de grasa superior al de proteínas y carbohidratos, como especialidades de capuchinos con alto contenido en grasa (223).

Por muchos años las bebidas comercializadas eran principalmente azucaradas, pero en los días actuales vienen ganando popularidad las bebidas con diferentes fuentes de energía. De esta forma, conocer la influencia de los diferentes macronutrientes que componen las bebidas disponibles en el mercado sobre el metabolismo, es fundamental.

En la muestra estudiada, parece no haber mucha influencia de los nutrientes procedentes de las bebidas en el comportamiento alimentario y/o en la composición corporal, ya que las bebidas referidas como consumo habitual son fundamentalmente agua y refrescos no azucarados. Los refrescos azucarados, bebidas isotónicas y zumos de frutas, tanto comerciales como naturales, son consumidos mayoritariamente de 2 a 3 veces en la semana. Por otro lado, el volumen aportado por el agua y los refrescos no azucarados puede haber contribuido a una menor adecuación de calorías ingeridas por el grupo C, en que el consumo de por lo menos 500cc/día más de líquidos puede haber producido una sensación falsamente mayor de plenitud.

La frecuencia del número de comidas diarias es sin duda un factor importante en la regulación metabólica y por ello se debe garantizar que las necesidades nutricionales sean alcanzadas a través de 3 a 6 tomas diarias, en función del estilo de vida individual, para reducir los intervalos entre comidas. Está documentada la existencia de una relación negativa entre el número de tomas diarias y la masa grasa corporal, pues una menor frecuencia de comidas se asocia a una mayor ingesta de grasa, así como de proteínas, especialmente en el primero tercio del día. Parece ser que se produce una adaptación metabólica de la oxidación de la grasa, la cual se hace menos eficaz en respuesta a un aumento de la carga de lípidos (57). Además, cuando se trata de una frecuencia muy irregular de comidas, quizá no sea tan importante en la cantidad de calorías ingeridas en el día, pero sí en el gasto energético postprandial, debido a una reducción del efecto termogénico de los alimentos, el cual corresponde a 0-3% para lípidos, 5-10% para carbohidratos y 15-30% para proteínas. A la larga, esta disminución del gasto energético puede conllevar a una ganancia ponderal o a un mantenimiento del peso a pesar de bajas ingestas (224, 225).

En el presente trabajo, no se ha observado irregularidad en la frecuencia de las tomas diarias, pero en cuestión de número, los controles realizan entre 1 a 2 comidas más que los grupos con anorexia. En teoría, la frecuencia de comidas a lo largo del día está relacionada con una mayor proporción de carbohidratos, frente a los lípidos y las

proteínas (58). Sin embargo, los controles presentaban un mayor consumo de grasa, así como de proteínas.

Aumentar una toma diaria, redistribuyendo el consumo energético total para mantener un consumo adecuado acorde con las necesidades individuales, produce un reajuste en la concentración de glucosa en el momento que precede a las comidas, generando sensación de hambre. Además, se ha observado una reducción en las concentraciones de insulina (asociada con menor adiposidad) con una mejor tolerancia a la glucosa. Vale la pena recordar que los “snacks” o “picoteos” no son considerados comidas porque suceden en periodos normales de saciedad y son conductas que aportan energía “extra”, ya que el organismo no manifiesta la necesidad de las mismas a través de la sensación de hambre y, siendo así, es lo que va a contribuir al acumulo de grasa (57). Esto puede explicar, por lo menos en cierta medida, porque el grupo A presentaba una mayor masa grasa, a pesar de tener más repartida su alimentación a lo largo del día. Se ha visto que este grupo de individuos solía añadir un episodio de picoteo al día, lo que supondría un aporte extra de calorías, fundamentalmente a expensas de grasa y azúcar. Asimismo, es importante considerar que muchas personas no contabilizan el picoteo a la hora de recordar ingesta habitual en una consulta médica o de completar los registros dietéticos, generando informaciones imprecisas sobre sus conductas alimentarias y aporte diario de energía y nutrientes. De hecho, la tendencia a subestimar las cantidades de alimentos consumidos parece ser dependiente de una señal asociada a determinados tipos de alimentos, notablemente aquellos ricos en grasa y azúcar, ingeridos entre comidas.

Cuando se subestima la ingesta, se suele reportar una cantidad que no alcanza a los requerimientos energéticos individuales, siendo que esta discrepancia aumenta en proporción al peso corporal (197). De esta manera, resulta poco prudente querer asociar solamente la ingesta calórica de una persona a su peso corporal, puesto que además se conoce la existencia de otros factores que pueden influir de forma decisiva en su conformación.

No hay que confundir el ‘picoteo’ con las comidas entre horas o tentempiés. El numero ideal de comidas que se debería hacer al día sería entre tres y cinco, porque menos de tres comidas sería demasiado poco para una persona y mas de cinco podría ser excesivo. El numero ideal de tomas diarias depende de cada grupo de población y de sus características, pero el aspecto que prevalece es la importancia de no realizar un

ayuno prolongado o saltarse el desayuno, una medida a la que recurren algunas personas para perder peso. Lo que algunos individuos se resisten en entender es que la adaptación del organismo a la omisión de comidas puede producirse en tan solo 28 días, motivo que puede explicar los descontrolados metabólicos en personas que hacen dietas para adelgazar sin criterios y orientación médica. Además, omitir una comida en el día, no sólo puede producir un aumento de la masa grasa sino también de la concentración de leptina al final de la noche, lo que hace que algunos autores relacionen la masa grasa y los picos de leptina al final de la noche, aunque también estos incrementos puedan relacionarse con una alta concentración de glucosa debido a la ingesta elevada de carbohidratos (57).

En base a las informaciones presentadas anteriormente, las características de la alimentación del grupo C merecen dos consideraciones, las que conjuntamente podrían justificar al menos parte su comportamiento alimentario y una reducida adecuación del consumo energético. La monotonía observada en su alimentación puede haber limitado la motivación a comer y propiciado el desequilibrio de la dieta debido a la escasa variedad de alimentos. Por otra parte, el mayor consumo de líquidos que presentaban respecto a los demás, podría haber generado una seudosensación de plenitud resultante y facilitado la disminución de la ingesta de alimentos. Además, el consumo de Cho en su forma integral, asociado con el consumo de frutas y verduras, aunque sin alcanzar el número de raciones mínimas recomendadas, también contribuyó con el mayor aporte de fibras en su alimentación respecto a los demás grupos, pero no de forma significativa. Según numerosos estudios, la fibra juega un papel en la saciedad, bajando el índice glucémico de los alimentos (43, 44) y incrementando el volumen y/o aumentando el tiempo de permanencia de los alimentos en la cavidad gástrica (1), lo que propiciaría una menor ingesta de alimentos, aunque algunos investigadores no lo han podido demostrar.

Afortunadamente, el organismo tiende a adaptarse eficazmente a situaciones de escasez de alimentos mediante una disminución en el gasto energético basal. Pero cuando se procede a la realimentación de las pacientes con AN, en su fase inicial se observa un aumento del gasto energético, en posible relación con un paradójico aumento de la termogénesis inducida por dieta. Una desproporcionada pérdida de energía en la realimentación precoz puede ser un impedimento severo para la recuperación de los distintos compartimentos orgánicos (158).

De manera general, personas diagnosticadas de AN presentan una inadecuación dietética respecto a las recomendaciones de ingesta. Cuantitativamente, estos pacientes suelen tener una alimentación muy hipocalórica, en la que el aporte energético deriva fundamentalmente de la ingesta proteica, el consumo de hidratos de carbono es escaso y el de grasa muy restringido (158).

De hecho, al valorar la influencia de la alimentación de los grupos con AN sobre su reducida ingesta energética, conviene resaltar la distribución porcentual de los macronutrientes (Cho 48%, Lípidos 29%, Proteína 19%), ya que a expensas de una reducida ingesta de lípidos y Cho el grupo D, presentaba un consumo de proteínas por encima de las recomendaciones (12 – 15%) y también de la ingesta de los demás grupos, lo que conformaba un perfil favorecedor de la sensación de saciedad. La proteína no solo es el nutriente con mayor poder sacietógeno (41), sino que juega un importante papel en la termogénesis inducida por la dieta. Promueve un gasto energético de un 15 a 30% tras su consumo frente a tan solo un 0 a 3% de las grasas, de forma tal que la alimentación del grupo D propiciaría una mayor termogénesis comparada a los grupos controles, cuyo aporte calorico procedente de la grasa era mucho más elevado (225).

No obstante, cuando se trata de los Cho, se observaron informaciones que no corroboran en su totalidad con el perfil que se atribuye a la alimentación de personas diagnosticadas de AN. De acuerdo con los resultados, el consumo de Cho era más alto en los grupos con AN, casi alcanzando la proporción mínima recomendada (50%), lo que favorecía una cantidad de lípidos más cercana al rango de normalidad, aunque mucho más baja en el grupo D (29%) frente al C (36%), el cual incluso estaba 1% por encima del rango recomendado (30 a 35%). De esta forma, los grupos con AN consumían proporcionalmente menos grasa que los grupos controles y se documenta así una reducida densidad calórica de su alimentación, ya que cada gramo de grasa equivale a 9kcal frente a 4kcal procedentes de los hidratos de carbono. Asimismo, de acuerdo con Green y cols. 1998, la ingesta calórica de una comida puede relacionarse con la sensación de hambre y con la proporción de macronutrientes de la misma, por lo que estaría aumentada tras una comida con alimentos de mayor contenido lipídico. La proporción de grasa de la dieta puede ser determinante en la cantidad de alimentos consumidos en cada toma (saciación) y en la saciedad resultante. Existen evidencias de que los alimentos ricos en grasa aumentan más la ingesta calórica global que los

alimentos ricos en azúcar, no sólo por su valor energético, sino también porque sus calorías son probablemente menos eficaces en la supresión de la siguiente toma en mujeres sanas (226).

En la muestra estudiada se ha observado que la proporción de grasa en la alimentación de los dos grupos controles es mayor, siendo parte de esta grasa procedente de alimentos de baja calidad nutricional (bollos, embutidos y alimentos industriales precocinados). Es verdad que ambos grupos se adecuaban mejor a sus necesidades energéticas, pero existían algunas diferencias importantes entre ellos. En el grupo A el porcentaje de grasa representaba un 41% de las calorías consumidas, su adecuación energética era de 95%, pesaban más (95% del peso ideal) y presentaban un 26% de grasa corporal (según los pliegues cutáneos). Por otro lado, en el grupo B en que el porcentaje de la grasa de la dieta era un 3,5% menor (38,5%), consumían 6% menos energía respecto a sus necesidades (89%), el peso se adecuaba menos al valor ideal (76% del peso ideal) y la grasa corporal era un 8% más baja (pliegues cutáneos).

A pesar del importante papel de la grasa de la dieta en la composición corporal, existen algunos datos que sugieren que el consumo elevado de este nutriente puede no ser el responsable por el descontrol ponderal, puesto que algunos adictos a dietas ricas en este nutriente pueden presentar peso normal o, incluso, bajo peso. De hecho, a pesar de que el consumo de grasa del grupo B representaba un 38,5% de las calorías consumidas, su peso se mantenía por debajo de valores adecuados, con una masa grasa tirando a baja con relación a los rangos de normalidad, aunque su nivel de actividad física fuese semejante al del grupo A. Aunque este grupo se haya presentado mayoritariamente con una complexión corporal pequeña, pudiendo justificar en parte su menor peso corporal, no se ha identificado ninguna justificación concreta para que los individuos tuviesen menor porcentaje de grasa corporal.

A pesar de que se conozca la posibilidad de una influencia genética, los científicos siguen buscando explicaciones que evidencien los efectos de una misma dieta en diferentes organismos. En la actualidad, se especula sobre la efectividad de la absorción de los nutrientes en el intestino delgado y su relación con el peso corporal. De momento, los datos disponibles provienen de estudios en animales de experimentación, en los que, así como en humanos, se reconoce la importancia de los procesos fisiológicos de la digestión y absorción de nutrientes sobre el cambio ponderal. En algunos de estos animales, se tiene constatado un aumento en la actividad de las

enzimas digestivas y/o una considerable hipertrofia de la mucosa intestinal (227) que, al parecer, explicaría el hecho de que cuando dos personas consumen una misma dieta y tienen el mismo nivel de actividad física, la tendencia a coger peso puede variar entre ellas. De cualquier forma, en el caso del grupo B, quizá sea interesante investigar más a fondo su comportamiento, buscando parámetros que pudiesen identificar una alteración del metabolismo, como puede ser la hiperactividad del eje HPA.

Los estudios científicos acerca del impacto de los lípidos dietéticos sobre la salud, vienen promoviendo el consenso de que, más que una restricción en la cantidad de grasa, una dieta rica en ácidos grasos mono y poliinsaturados, acompañada de reducidos niveles de ácidos trans o saturados, conlleva a una mejoría de los perfiles lipídicos en plasma y puede prevenir enfermedades como las cardiovasculares (228) y en muchos casos prevenir la aparición de cáncer (229-231). En los últimos años el interés por la calidad de los lípidos de la alimentación viene cobrando mayor importancia, fundamentalmente respecto a las proporciones de ácido graso monoinsaturado, a las que se atribuyen un papel protector cuando son prioritariamente más elevadas que la de los demás ácidos grasos (232).

En vista de lo expuesto anteriormente y considerando las recomendaciones nutricionales (191) la muestra estudiada no presentaba un adecuado equilibrio entre los tipos de ácidos grasos. La elevada proporción de lípidos consumidos por los controles se caracterizaba fundamentalmente por una aumentada ingesta de ácidos grasos saturados, mientras los porcentajes de monoinsaturados y poliinsaturados se adecuaban a las recomendaciones. Algo semejante sucedía con el grupo C, el cual también sobrepasaba el porcentaje recomendado para los ácidos grasos saturados, pero se quedaba por debajo de los valores mínimos adecuados de mono y poliinsaturados.

Cuando se valora el equilibrio de la dieta (Tabla 14), es comprensible que haya una proporción mayor de ácidos grasos saturados en la alimentación de los grupos A, B y C, una vez los grupos de alimentos de origen animal han sido, si no los únicos, los que más se acercaban de las recomendaciones.

Por otro lado, el grupo D, cuyo porcentaje de lípidos de la dieta fue bajo (29% de las calorías consumidas), demostró valores por debajo del recomendado para los 3 tipos de ácidos grasos, pero en este caso, la relación entre ellos pareció la más adecuada.

En cuanto al aporte de micronutrientes, hay que destacar que los grupos A, B y C no cubren las recomendaciones de ácido fólico, calcio y hierro, mientras el grupo D

solo no alcanza los valores de este último mineral. Conociendo la importancia de estos nutrientes en la función cognitiva y en el metabolismo de los neurotransmisores, y que sus carencias pueden resultar de una ingesta insuficiente (29, 35, 37), levantan las alarmas acerca de un papel sostenedor de la enfermedad. Asimismo, en el caso de los controles, la carencia de estos nutrientes también podría representar la causa de algunos problemas de salud.

La realización de dietas de adelgazamiento influye en el desarrollo y la evolución de los estados carenciales de nutrientes. Se estima que más de un 90% de los casos de AN aparece tras el inicio de una dieta hipocalórica. A medida que la ingesta de nutrientes va disminuyendo, comienza a aparecer ansiedad, depresión, irritabilidad, dificultad para la concentración, disminución de la memorización y pérdida de interés por las relaciones sociales. Tales síntomas se observan en individuos con AN y pueden atribuirse directamente a los efectos de una ingesta dietética inadecuada, la cual debe ser reajustada para poder repercutir beneficiosamente en la recuperación de los pacientes, a través de cambios psicológicos y cognitivos (233).

La percepción y motivación para comer

Los estudios que emplean una valoración subjetiva en los pacientes con AN, demuestran claramente que existe una reducción en la percepción del hambre y el deseo para comer, paralelo a un aumento de la saciedad y sensación de plenitud en pacientes con AN. Asimismo, comparados con personas sanas, se observa una baja correlación entre el contenido gástrico y el hambre, sugiriendo una disminución de la percepción somática de este estado (151, 162). De hecho, los resultados observados en este trabajo tras la aplicación del test VAS, confirmaron que las pacientes con AN presentaban menos hambre, deseo y placer para comer, tanto antes como después de haber tomado la fórmula ofrecida igualmente a todas las participantes en el estudio. Por otro lado, la sensación de saciedad no pareció diferenciarse entre ellas.

A pesar de ello, es importante considerar que el probable miedo que sienten estas pacientes a ganar peso y hacerse obesas, induce a un aumento de la liberación de hormonas como el cortisol y catecolaminas en el momento de comer, provocando un aumento en el efecto térmico de los alimentos y alterando las sensaciones de hambre y de plenitud.

De acuerdo con Barkeling et al, de las variables utilizadas para medir la motivación a comer presentada en el test VAS, que miden el deseo de comer y el consumo prospectivo (¿Cuánta comida piensa usted que podría comer en este momento?) son más precisas para estimar la próxima comida que las variables que miden hambre o saciedad. De cualquier forma, la variable que mide el consumo prospectivo en la VAS es todavía mejor para predecir la siguiente ingesta que el deseo de comer, puesto que es la única pregunta de intención (que describen objetivos), mientras las demás son más bien cuestiones de actitud (que describen sentimientos) (234). Respecto a este consumo prospectivo, el test VAS también se ha demostrado un método sensible para diferenciar el grupo con AN de los demás, ya que los pacientes refirieron ser capaces de comer menos cantidad de alimentos.

Al aplicar un test neuropsicológico en pacientes con AN, se observa que ellos parecen entretenerse con temas relacionados con alimentación, considerando la comida como un estímulo sobresaliente. La mayoría de ellos insisten en pensamientos sobre alimentación casi constantemente, a pesar de comer pequeñas cantidades de alimentos (127). Tanta preocupación o interés por la comida puede tener relación con los niveles de NPY, pero al tener alterada la percepción para la comida, así como reducido su valor de recompensa (151, 162), presentan una menor motivación para comer como también se ha comprobado por el Test VAS. Es cierto que en el grupo D la media de los valores basales del NPY se ha demostrada aumentada en relación a los otros grupos, pero el grupo C no pareció diferir mucho.

Asimismo, hay que considerar que los pacientes refieren ignorar las sensaciones de hambre desde el inicio de la enfermedad, quizá debido al propio estado de inanición, incluyendo retraso del vaciamiento gástrico que puede producir mayor sensación de plenitud, la secreción de opioides endógenos que inducen el ayuno, el cortisol elevado, u otro procesos que pueden simultáneamente inducir la anorexia. Estos procesos no son exclusivos de la AN, pero serían universales y adaptativos en cualquier organismo que tiene que trabajar en un estado crónico de privación de alimentos.

Lo que diferencia los individuos con AN de personas sanas es la elección que hacen para evitar los alimentos en un contexto de gran oferta y disponibilidad de alimentos en su entorno (127). Es curioso que muchas veces se asocia a estos individuos una percepción distorsionada de la cantidad de comida ingerida, tendiendo a infravalorarla; no obstante, según algunos autores, esto no representaría un síntoma

inocente, sino que es una actitud de control con repercusión multidimensional en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad (235). Entre individuos sanos, se supone que el hecho de sobrestimar o subestimar las cantidades de comida no tendría mayores implicaciones en el balance energético, porque la regulación de la ingesta alimentaria se daría en base a las percepciones de hambre y saciedad y no a través de la evaluación de la cantidad de alimento (235).

Sensaciones de distensión abdominal, de plenitud postprandial, náuseas y molestias epigástricas son síntomas comúnmente referidos por los pacientes con AN, que son difíciles de combatir debido a que pueden derivar de una angustia psicopatológica o de un trastorno de la motilidad gástrica descritos en estos pacientes. Los estudios documentan que en la AN se puede observar un retraso en el vaciamiento gástrico para alimentos sólidos, pero no para líquidos. En situación de ayuno, el test VAS no identificó diferencias en cuanto a la sensación de saciedad entre los grupos. Tampoco lo hizo tras la ingesta de la fórmula, pero en este caso, el hecho de que fuera un alimento líquido, puede haber influenciado en la velocidad del vaciamiento gástrico de las pacientes y en las respuestas de las mismas. A pesar de ello, dentro de los tipos de AN (restrictiva o purgativa) resulta difícil diferenciar estos síntomas cuando las pacientes están bajo tratamiento con fármacos procinéticos (236).

En la fase de la realimentación también pueden aparecer un aumento de síntomas gastrointestinales y de angustia psicopatológica, pero estos efectos en la función gástrica siguen sin aclararse. Se carece de investigaciones acerca del efecto de la realimentación y de los programas de rehabilitación completa sobre estos trastornos y sus variaciones a lo largo del tratamiento, así como de las diferencias existentes en los subtipos de AN a este respecto. Con relación a este último interrogante, en el año de 2004 Benini y cols. publicaron datos muy interesantes, que explicaban la presencia de una mayor hipotonicidad de la región existente en la AN purgativa, ya que no solo presentaban una mayor dilatación postprandial de este área, sino que también alcanzaban los valores máximos de esta dilatación más rápidamente que en la AN restrictiva o los controles, manteniendo las dimensiones hasta el final de la comida. Los mecanismos que conllevan a esta situación todavía no pueden ser explicados, pero de acuerdo con lo relatado por las pacientes, en los que el deseo por perder peso se percibe previamente a los síntomas epigástricos, parece ser una consecuencia de la enfermedad y no el factor que determina la misma, y tampoco su subtipo. De cualquier forma, no se

piensa que guarde relación con la reducción del peso corporal o con la pérdida de fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal debido a la desnutrición. De hecho, cuando ambos subtipos recuperan al menos parte del peso corporal, adquiriendo valores semejantes, el vaciamiento gástrico de las restrictivas parece mejorar, pero no de las purgativas, sugiriendo una mayor afectación gástrica derivada de su comportamiento previo (236, 237).

A pesar de tantas dudas sobre el retraso del vaciamiento gástrico en la AN, su mejoría durante la realimentación puede estar relacionada con fenómenos centrales. Un supuesto mecanismo sería a través del eje HPA, debido a que el estrés llevaría a una mayor secreción de CRF. Esta hormona ha demostrado tener implicación en los síntomas y motilidad gastrointestinal de pacientes diagnosticados de Síndrome del Intestino Irritable (236) y siendo así podría actuar de forma similar en la AN.

Los niveles basales y tras ingesta del desayuno patrón de los neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas

En el SNC las neuronas del hipotálamo medio y lateral actúan como un sensor metabólico integrante que genera el envío de las señales responsables de dirigir los sistemas endocrino, autonómico y comportamental, controlando el consumo de energía y el gasto de la misma a través de un mecanismo coordinado (238).

Actualmente se conoce un complejo sistema de regulación por medio de unfeedback neural, capaz de garantizar a corto y a largo plazo la homeostasis energética, en el cual se destaca el papel de los neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores. Su mecanismo de acción viene siendo ampliamente estudiado en el intento de dilucidar las alteraciones que conllevan o derivan de los TCAs.

Los patrones alterados de ingesta y saciedad que presentan los pacientes con TCA llevan a pensar en posibles disfunciones de las moléculas que participan de los mecanismos reguladores del apetito. Sin embargo, como es un campo relativamente reciente, la bibliografía no es demasiada extensa y, en muchos casos, los resultados son contradictorios. Aunque los conocimientos acerca de algunos neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores en estos trastornos va creciendo cada día, queda por determinar si todas las alteraciones observadas son causa o consecuencia del propio desorden alimentario.

Debido a que no se consiguió una muestra muy amplia, fundamentalmente de pacientes con anorexia con peso corporal más bajo, asociado a la utilización de un estímulo (desayuno de 300 kcal) posiblemente insuficiente para observar diferencias muy significativas en las respuestas postprandiales entre los controles y los individuos con AN, no se logró observar diferencias estadísticamente significativas en las curvas de secreción, lo que no quiere decir que no haya alteración en los niveles de las sustancias estudiadas. De hecho, Rigaud y cols 2007, demostraron que en pacientes con AN con IMC medio igual a $13.5 \pm 1.2 \text{ Kg}^2$, el aporte de 300 kcal no fue suficiente para encontrar diferencias significativas en la liberación de catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y hormonas frente a las controles (IMC medio igual a $21.6 \pm 1.9 \text{ Kg}^2$). De hecho, el suministro de 700 kcal resultó en alteraciones más substanciales en los niveles de dichas sustancias que, según los autores, ha podido deberse al hecho de que este aporte energético se asemeja más a una comida real (85). Por razones prácticas, en nuestro estudio optamos por utilizar la administración de una fórmula de 300 Kcal para que pudiera equipararse nutricionalmente a un desayuno equilibrado

De acuerdo con los estudios realizados, existe una tendencia a relacionar la anorexia nerviosa en su forma restrictiva, con un aumento de la serotonina, mientras que los síndromes caracterizados por atracones como la AN del tipo purgativo, estarían relacionados con bajos niveles de este neurotransmisor. Sin embargo, las investigaciones acerca del sistema serotoninérgico en pacientes que presentan un trastorno de conducta alimentaria, solo coinciden en parte con estas suposiciones (95). De hecho, existen autores que consideran que los niveles de serotonina estarían reducidos en los pacientes con AN aguda, así como en los que se han recuperado desde hace tiempo (239).

Se han descrito alteraciones en la actividad de la serotonina cerebral y disminución de sus concentraciones en líquido cefalorraquídeo. La actividad serotoninérgica reducida en pacientes con AN de muy bajo peso podría deberse, en parte, a una dieta pobre en triptófano (precursor de la serotonina), ya que la restricción calórica persistente conduce a una depleción plasmática de este aminoácido y, de esta forma, constituir un mecanismo perpetuador de la enfermedad (240, 241).

En la muestra estudiada, la información obtenida respecto a la serotonina, difiere de la documentada en la literatura. Todos los grupos presentaban un consumo adecuado

de triptófano y, paradójicamente, el grupo C fue el que ingería las mayores cantidades de este nutriente, a pesar de su reducido consumo calórico frente a los demás. Su superior aporte de triptófano podría justificar los mayores niveles basales de serotonina en comparación con los controles, aunque estos valores no presentaron una correlación entre sí. De cualquier forma, es importante comentar que las diferencias observadas en los niveles basales (tiempos -15 y 0) de cada grupo, probablemente no resultaron significativas debido a la variación de los valores de este neurotransmisor intragrupos.

Respecto a la percepción y motivación hacia la comida, los niveles de serotonina del grupo B en el momento que antecedió la ingesta (tiempo 0), se correlacionaron directamente con el deseo de comer, la sensación de hambre y con la cantidad de comida que los individuos pensaban ser capaces de comer. En realidad, se esperaba que hubiese una correlación negativa, ya que existen evidencias de que los niveles de serotonina varían inversamente al apetito (242).

Hay estudios que demuestran un compromiso en la actividad serotoninérgica de los pacientes con AN. El principal argumento a favor de una alteración en la transmisión monoaminérgica (serotonina y noradrenalina) en la patogenia de los TCAs es la respuesta favorable a la administración de fármacos antidepresivos. Pero también está descrito que los niveles de triptófano plasmáticos suelen estar significativamente reducidos en la AN frente a individuos sanos (243), aunque no se crea que el déficit de serotonina, o de noradrenalina, *per se*, puedan provocar un TCA; lo que llevaría a pensar que estas alteraciones serían consecuencias de la enfermedad. Sin embargo, desde una perspectiva neurobiológica, se sabe que el sistema serotoninérgico tiene un papel fundamental en la fisiología y, quizás, en la etiopatogenia de los TCAs, ya que la serotonina modula la homeostasis entre dopamina, noradrenalina y GABA, los cuales median procesos como el pensamiento, la ansiedad y el ánimo, respectivamente. Cuando este proceso tiene un equilibrio alterado, se desencadenan cuadros depresivos y trastornos alimentarios en individuos vulnerables (239).

Considerando que el triptófano y la tirosina son precursores de la serotonina y dopamina, respectivamente, sería lógico pensar que garantizar un aporte aumentado de estos nutrientes podría evitar que dichas sustancias tuviesen afectada sus funciones. Si esto fuera tan sencillo como incrementar el aporte de proteínas para garantizar una cantidad extra de estos aminoácidos, no haría falta la administración de fármacos.

En el caso de la dopamina, el aumento de sus niveles estaría condicionado por la cantidad de enzima y del sustrato existente, por la disponibilidad de los llamados cofactores (como las vitaminas), que funcionan como "ayudantes" de las enzimas) y también por la intensidad y el patrón de la activación nerviosa. A pesar de esto, incrementar la ingesta de tirosina no tiene gran repercusión. Tanto es así que en enfermedades como el Parkinson, en la que la cantidad de dopamina disponible es fundamental para el adecuado funcionamiento motor, afectado en esta enfermedad, no se administra tirosina sino que, directamente, se hace uso de la L-DOPA (68). Por otro lado, cuando se trata de la serotonina, el aumento de las proteínas en la alimentación podría, en vez de ayudar, dificultar el paso de su precursor por la barrera hematoencefálica, ya que también se elevarían los niveles de otros aminoácidos considerados competidores del triptófano para alcanzar el SNC (97). No obstante, esto no restaría importancia a la alimentación en los niveles de serotonina. Se sabe que garantizar el mínimo de adecuación de Cho podría disminuir la proporción de los aminoácidos que compiten con el triptófano en el paso por la barrera hematoencefálica al SNC. Asimismo, en fase de realimentación, se ha observado que los valores de serotonina se incrementan e incluso se normalizan, confirmando la hipótesis de que existe un disturbio en la función de la serotonina en pacientes con AN (243)

A pesar de ser cada vez más estudiados, los neurotransmisores todavía no han aclarado su implicación sobre los desórdenes alimentarios. De hecho, en los últimos años, el mundo científico presta cada vez más atención al papel que juegan determinados neuropéptidos en los TCAs, especialmente la grelina, a la cual se viene asociando una importante función en la recuperación del peso corporal tras una restricción calórica considerable (244).

De acuerdo con los investigadores, la administración de grelina en roedores no solo estimula la secreción de hormona del crecimiento, sino que induce la adiposidad en estos animales, reduciendo la utilización de la grasa corporal (245). Esto podría haber contribuido al reducido porcentaje de grasa corporal identificado en el grupo B, ya que los valores de grelina, aunque no significativamente, fueron inferiores a los del grupo A. A pesar de ello, no se ha observado ninguna relación entre sus niveles basales y el porcentaje de grasa corporal de los grupos estudiados. Asimismo, también se podría pensar que los menores valores del NPY estarían contribuyendo a un incremento del gasto metabólico de los individuos del grupo B, ya que cuando los niveles de este

péptido están aumentados se relacionan con un balance energético positivo (100). Pero el hecho de que no se haya identificado una relación entre la grelina y el NPY con el peso o la grasa corporal, no resta la posibilidad de que exista una alteración neurobiológica en estos individuos.

Como ya se sabe, la delgadez constitucional está caracterizada por un IMC bajo y estable, sin alteraciones hormonales. En nuestros resultados hemos constatado que estos individuos, a pesar del bajo IMC, no presentan signos de desnutrición ni conductas de rechazo hacia la comida. Estos hallazgos son acordes con los presentados por Bossu y cols, quienes también han observado la presencia de un metabolismo basal y un gasto energético total elevados frente a la masa libre de grasa de estos individuos, favoreciendo la resistencia a ganar peso presentes en estos individuos (246), mientras en los pacientes con AN el gasto metabólico basal se encontraría reducido. En estos pacientes, resulta importante comentar que la edad, el sexo, la dieta y el nivel de actividad física desarrollada en el momento que antecede al inicio del trastorno alimentario necesita ser tenido en cuenta en el momento de evaluar cada individuo, ya que esto podría predisponer una situación de hiperactividad en situación aguda de AN (247).

Existen estudios en los que se detectan niveles basales aumentados de grelina en personas constitucionalmente delgadas, sin desórdenes alimentarios, comparadas con controles normopeso, no existiendo diferencias entre el cortisol, estradiol y hormona del crecimiento de estos individuos (248). A pesar de que no se hayan estudiado estas hormonas en nuestro trabajo, la información de que la grelina pudiese estar aumentada en estos sujetos no coincide con lo observado en el grupo B, así como tampoco en otro estudio recientemente publicado (246). Lo que encontramos fueron menores valores basales de grelina, los cuales estuvieron directamente relacionados con una mejor adecuación de las necesidades energéticas individuales en este grupo. Tras la ingesta, se produce una disminución de la sensación de hambre, pero esta vuelve a aumentar minutos después, juntamente con el deseo para comer, aunque los niveles de grelina sigan bajando y, por el contrario, los niveles de leptina tienden a ir aumentando. Merece la pena destacar que sus niveles basales demostraron correlacionarse positivamente en ese grupo, aunque los valores estaban siempre más bajos que los del grupo A. En cambio, se documenta que la grelina se relaciona negativamente con la leptina y también con el porcentaje de grasa corporal en individuos delgados y obesos (242),

aunque según Guillen y cols. tal correlación no se manifiesta en adolescentes con AN (249).

Según algunos autores, la grelina es el mayor determinante sensitivo del estado nutricional. En situaciones de escasez de comida y/o estado de malnutrición los valores de grelina aumentan. Además, su liberación no solo es capaz de contrarrestar el estado de déficit de energía sino también de estimular la búsqueda por la comida y de influenciar la memoria de información acerca de la alimentación (250).

Cuando se estudia la administración de grelina en pacientes con AN, se observa una deficiencia en la respuesta de secreción de la hormona del crecimiento, así como en la estimulación de la sensación de hambre (251). En nuestro estudio se ha observado que, además de que los controles (grupos A y B) no presentasen correlación entre los niveles de grelina basal y la sensación de hambre, el grupo C demostró una correlación negativa entre estos parámetros. Cabe destacar que en pacientes con AN, un exceso de factores anorexígenos y orexígenos puede producir una mezcla de señales y conllevar a un fallo en el sistema regulador hipotalámico. Además, existen estudios experimentales que sugieren que las mujeres diagnosticadas de AN pueden tener disturbios del flujo sanguíneo cerebral en determinadas regiones (252).

Asimismo, se ha observado que los niveles basales de grelina de individuos con AN están significativamente más elevados (245) comparados con sujetos sanos, ya que es considerado un potente orexígeno y puede estimular el hipotálamo para regular la ingesta alimentaria y aumentar el peso corporal (253). Sin embargo, parece ser que su papel orexígeno solo tiene importancia antes de iniciar tratamiento en estos pacientes, siendo capaz de informar al SNC sobre el déficit de energía cuando el IMC es bajo. No obstante, es esperado que los valores se reduzcan a medida que se vaya revirtiendo el comportamiento alimentario restrictivo de los pacientes y recuperando el peso corporal (254). De hecho, esto ha sido comprobado en una reciente publicación, en que se constató que un tratamiento intensivo compuesto de terapia cognitiva-comportamental y una ingesta alimentaria controlada, podía hacer bajar significativamente los valores de grelina en tan solo 3 meses, a niveles incluso inferiores a los de individuos sanos. Para los autores de este trabajo, la secreción de grelina en la AN no enviaría señales correctas al SNC sobre el estado nutricional en esta enfermedad, por lo menos en el subtipo restrictivo.

Si es cierto que la grelina se encuentra elevada en relación a los individuos sanos, en el subtipo purgativo la grelina estaría todavía más alta (255). De cualquier forma, los últimos datos publicados sobre este tema coinciden con la información de que los niveles de este péptido serían un mejor parámetro para reflejar el estado nutricional que para caracterizar el subtipo del desorden alimentario (248, 250, 256) y, aunque pudiese servir de alerta para la existencia de un estado de desnutrición, en la AN no actuaría como estimulante del apetito por lo menos en las que son sometidas a tratamiento, ya que no persistirían elevados sus valores (250).

En nuestro estudio se confirmó una relación negativa de los valores de grelina y el porcentaje de adecuación del peso corporal, además demostrar una tendencia en variar inversamente al IMC de las pacientes con AN, muy probablemente porque la alimentación de estas pacientes seguiría siendo insuficiente para generar un balance energético positivo, a pesar de estar bajo tratamiento. Los elevados valores basales observados en el grupo C, fundamentalmente en el momento que antecedió la ingesta (tiempo 0), podrían confirmar tal situación, aunque no se hayan detectado diferencias significativas cuando se compara con los demás grupos.

Sin embargo, la literatura todavía carece de informaciones sobre la respuesta de este neuropéptido tras una ingesta, pero parece ser que en sujetos normales la grelina aumenta de manera importante inmediatamente antes del inicio de la ingesta y va reduciéndose hasta pasadas dos horas del inicio de la misma, alcanzando valores normales ya en los primeros 60 minutos que la suceden (114, 250).

Los resultados observados por Otto B y cols. corroboran que la supresión de grelina postprandial de los grupos con AN no difiere significativamente de los grupos controles. Además, según estos autores, la grelina secretada tras una ingesta no tendría relación con la recuperación ponderal de estas pacientes. Hay que destacar que en el estudio que hicieron a este respecto fue utilizado un estímulo de 250 Kcal, lo cual podría haber limitado sus resultados postprandiales (257).

Ya se sabe que determinadas hormonas y neuropéptidos influyen de forma específica en la regulación neuroquímica del sueño, así como el NPY, considerado la principal señal de inicio del sueño, y la grelina, ambos favoreciendo este mecanismo (258). A pesar de ser un tema que todavía requiere más estudios (251), se postula que el ritmo circadiano de la grelina en personas constitucionalmente delgadas parece ser

similar al de individuos con peso normal, pero en AN se observa mayor una concentración nocturna (248).

En nuestro trabajo, el grupo B presentaba valores basales más bajos de grelina y NPY, así como un inferior tiempo de sueño en comparación con los demás grupos. Este tiempo presentó una correlación directa con los niveles de grelina, pero no con los de NPY. En este caso, se podría decir que, por lo menos la grelina, no justificaría el menor tiempo de sueño de este grupo. No obstante, se podría plantear una posible alteración en los niveles de cortisol de estos individuos, ya que puede afectar el patrón del sueño (117), pero que no se ha podido confirmar puesto que no disponía de datos referentes a esta hormona y tampoco del CRF. Asimismo, cabe recordar que, de acuerdo con algunos científicos, individuos con bajo peso constitucional no presentarían alteraciones en los niveles de cortisol, bajo condiciones normales (248, 251). Por otro lado, se ha visto que el grupo C era el que más tiempo dedicaba a dormir, pero en este caso, aunque presentase los mayores valores entre los grupos, la grelina no pareció influir.

En definitiva, los niveles de grelina serían inversamente proporcionales a situaciones de malnutrición con un balance energético negativo en los pacientes con AN, pudiendo jugar un papel orexígeno hasta que se comienza a revertir tal situación tras la instauración de un tratamiento intensivo de control dietético y de la psicopatología. Por otro lado, cuando se trata de individuos con bajo peso constitucional, los niveles basales de grelina podrían estimular una mejor adecuación del consumo de energía a pesar de sus reducidos niveles frente a los demás grupos, lo que haría sospechar que este péptido podría presentar mayor sensibilidad a nivel central en estos individuos.

Conocida desde hace más tiempo que la grelina, la leptina sigue cobrando mucha importancia en el mundo científico. Recientemente, las evidencias llevaron a sugerir que esta hormona podría actuar en concordancia con la grelina respecto a la señalización de la grasa corporal en el SNC (244).

Debido a su relación con la masa grasa, las concentraciones de leptina son menores en los individuos más delgados. Pero sus niveles también pueden oscilar en función del tiempo de ayuno, pudiendo bajar hasta un 75% en un periodo de dos días y medio bajo esta condición. Además, durante la recuperación ponderal en la AN, se puede observar cambios entre una situación de hipoleptinemia a hiperleptinemia en pocas semanas, aunque tal alteración no guardaría relación con una mejoría del IMC o

del porcentaje de grasa típicamente disminuidos (247), lo que se ha confirmado en nuestro trabajo. Lo mismo se ha observado en cuanto al NPY que, al tener disminuida sus concentraciones séricas no pareció relacionarse con esos parámetros antropométricos. Tales consideraciones, sumadas a algunas de las observaciones hechas anteriormente acerca de la grelina, podrían sugerir la presencia de un descontrol entre el apetito y el mecanismo de control del peso corporal en estas pacientes. De hecho, la correlación positiva identificada entre los niveles de leptina y la saciedad referida por el grupo C durante la primera hora después del desayuno, no demostró una lógica razonable conociendo el papel de dicha hormona como anorexígena. Vale la pena destacar que tanto la leptina como el NPY demostraron una correlación cuestionable acerca de la función anorexígena y orexígena, respectivamente, con la función que desempeñan sobre el apetito del grupo B respecto a la percepción de saciedad y el placer para comer, también durante la primera hora que siguió la ingesta. En el caso de los individuos con bajo peso constitucional, se conoce que los niveles de las hormonas y neuropéptidos orexígenos y anorexígenos difieren del perfil adaptativo observados en los pacientes con AN (246), pudiendo así justificar parte de sus discordancias hormonales y percepciones hacia la comida.

La pérdida de masa grasa debido a enfermedades como el cáncer, caquexia cardíaca o la AN, está asociada con un aumento de la grelina plasmática. Asimismo, se ha descrito que una dieta restricta en calorías que induce pérdida de peso, produce un descenso coordinado en los niveles plasmáticos de leptina y un incremento en los niveles de grelina. Estas alteraciones en las señales de adiposidad periférica podrían explicar el marcado aumento compensatorio del apetito (244). Por otro lado, cuando un individuo es sometido a una dieta hipolipídica *ad libitum* generalmente experimenta una reducción de la masa grasa, sin que con esto haya un incremento del hambre (259, 260). Es posible que la restricción de la grasa dietética produzca una pérdida de peso a través del aumento de la sensibilidad de la leptina en el SNC, permitiendo que la ingesta energética, el tejido adiposo y los niveles totales de leptina desciendan sin que se produzca un aumento compensatorio del apetito. En este caso, se postula que el aumento de la acción de la leptina central sería más bien debido al cambio en la cantidad de grasa de la dieta que a la pérdida de peso propiamente dicha.

Los cambios metabólicos de la leptina asociados a una dieta *ad libitum* baja en grasa ya se empiezan a notar a partir de la 12^a semana tras su inicio. A pesar de la

reducción de los niveles absolutos de leptina plasmática, se observa un incremento en la amplitud del perfil de secreción de esta hormona durante 24 horas, el cual tendría marcada relación con la pérdida de peso y masa grasa corporal. Algunos autores han sugerido que el cambio en la amplitud del ritmo de liberación diurno de leptina también podría ser sentido por el SNC y resultaría en un incremento de las señales de saciedad. No obstante, cuando parte de la grasa de la dieta es sustituida por Cho sin que se modifique el valor total de calorías, el efecto producido sobre los niveles de leptina podría ser transitorio, siendo visible solamente en los primeros días de haber empezado a tomarla, ya que dicho efecto no se ha observado a la segunda semana (244, 261).

Muchos estudios han demostrado que una alimentación rica en grasa atenúa la habilidad de la leptina administrada periféricamente. De hecho, parece que la resistencia a la leptina ya se deja notar a partir del quinto día del consumo de una dieta rica en grasa, antes de que ocurra un aumento ponderal (262). De esta manera, se puede decir que una alimentación baja en grasa aumentaría la sensibilidad de la leptina en el SNC y a nivel periférico.

En la actualidad, se recalca el papel del aumento de la de grelina plasmática cuando ocurre una disminución de la masa grasa corporal, siendo acompañada de un descenso en los niveles de leptina (245, 263). Estas alteraciones serían las responsables de un intenso mecanismo compensatorio, resultando en el aumento del apetito. Pero, cuando la pérdida de peso se da por una alimentación baja en grasa a costa de Cho, también fallaría en proporcionar un aumento en la liberación de grelina, en contraste con lo observado cuando se restringe calorías de la dieta, como los hacen pacientes con AN. Se especula que la grelina no sufre un aumento compensatorio en ese tipo de alimentación debido a la supuesta acción incrementada de la leptina (244).

En base a lo expuesto anteriormente, se pensó que este mecanismo podría ser la explicación de los menores niveles de leptina y grelina del grupo B, el cual presentaba un reducido peso y grasa corporal. Sin embargo, cuando se comparó su alimentación con los controles del grupo A, se constató que, a pesar de presentar un porcentaje de grasa menor (3% menos) a expensas fundamentalmente de más Cho (3,5 % más), su consumo calórico era de unas 10 kcals más por cada kg. Si fuera posible confirmar la existencia de la mayor sensibilidad de la leptina, estos individuos deberían presentar una sensación de saciedad postprandial más intensa, pero por el contrario, presentaban un incremento de la sensación de hambre y del deseo de comer, al mismo tiempo que los

de niveles de la grelina descendían. Por lógica, la relación entre la liberación de la leptina y de la grelina serían adecuadas, la primera aumentando y la segunda reduciendo tras la ingesta, pero en ningún caso corresponderían correctamente a la percepción de hambre y saciedad de estos individuos. Por otro lado, si valoramos los niveles basales de ambas sustancias, observamos una correlación positiva entre ellas, aunque las dos presentaban los menores valores cuando se las comparaban con los demás grupos. Esto podría estar atenuando la sensibilidad de percepción y motivación hacia la comida en los momentos que anteceden la ingesta respecto al grupo A. Asimismo, el hecho de que la grelina se relacionase directamente con la cantidad calórica ingerida por los individuos de este grupo, nos hace pensar que la función de este péptido podría estar prevaleciendo sobre los niveles de leptina. Si nos centramos en el buen estado general de nutrición que presentaban estos individuos, sin olvidar sus reducidos porcentajes de grasa corporal, se podrían justificar los niveles normales, pero tirando a bajo, de leptina y grelina comparados al grupo A.

Es cierto que quedan dudas acerca de los motivos que puedan justificar los niveles de las hormonas y su relación con la percepción y motivación para comer, pero a pesar de ello, se puede afirmar que la ingesta calórica no sería el motivo por el cual estos individuos del grupo B presentan bajo peso o reducida grasa corporal. Así como ya se ha descrito en la literatura científica, creemos en la posibilidad de que hubiese una alteración del gasto energético basal podría ser una explicación sensata, principalmente teniendo en cuenta que los niveles de las hormonas y neuropéptidos orexígenos y anorexígenos en estos individuos difieren del perfil adaptativo observado en los pacientes con AN (246).

En la AN, los bajos niveles de leptina podrían ser responsables por varias anomalías neuroendocrinas. La presencia de una alteración central de esta hormona, así como del NPY, puede contribuir con la persistencia de amenorrea, aún después de un aumento ponderal, cuando se parte de IMC muy bajos (264). Cuando los pacientes presentan niveles muy reducidos de leptina, se podría hablar de hasta unos 6 meses para lograr la normalización de su liberación como resultado del proceso de realimentación. A lo largo de este periodo, no sería de extrañar variaciones hormonales entre hipo e hiperleptinemia (247).

De acuerdo con algunos autores, la leptina sería el principal predictor de la recuperación de la función reproductiva en estas pacientes durante la normalización del

peso corporal (265), ya que en mujeres sanas se demuestra una importante asociación en la regulación de la hormona luteinizante y el estradiol (247). También se podría decir que es un condicionante de la amenorrea, siendo su normalización necesaria, pero no suficiente para la recuperación de la menstruación (151)

No existen dudas acerca de la importancia de esta hormona en la AN, tanto respecto a la sintomatología clínica como al curso de la enfermedad. Algunos estudios a corto plazo revelaron que cuando las alteraciones en los niveles de esta hormona no se extrapolan al rango de normalidad, no se manifiesta una afectación fisiológica en su función, lo que prueba el papel crítico del umbral de concentración de leptina para iniciar un proceso fisiológico adaptativo de un estado de semi-inanición. De hecho, en nuestra muestra, el grupo de anorexia es el que más bajos niveles de leptina presenta en el tiempo -15, los cuales bajan todavía más en el momento de la ingesta (tiempo 0), mientras en los controles los valores llegan incluso a aumentar en los momentos que anteceden la ingesta. Por ello, se apuesta por futuros trabajos de investigación que describan las medias y rangos de la concentración de leptina en pacientes con AN no tratada, demostrando las comorbilidades asociadas, para que se pueda utilizar como un parámetro de referencia en la clínica médica. Hebebrand y cols. hablan de un rango alrededor de $<0,1$ a $1,8\mu\text{g/L}$ que, según ellos, podría permitir que sanitarios e investigadores pudiesen ser capaces de acceder al grado de severidad del trastorno alimentario considerando la duración del estado de inanición. Cuanto más bajo los niveles de leptina, más ha progresado la inanición, menor es el porcentaje de masa grasa y, en función de ello, menor es la función leptinérgica ejercida en otros tejidos. En un futuro se podría incluso incluir la hipoleptinemia como un síntoma del diagnóstico de AN, ya que sería un medio precoz de detectar la enfermedad y/o patrones de restricción de TCA en individuos con bajo peso. Se podría considerar la leptina como un potente agente terapéutico para revertir algunos síntomas presentes en la AN, aunque fuera necesario extremar los cuidados para evitar que los pacientes perdiesen peso o desarrollasen otras complicaciones metabólicas. En cuanto a estos cuidados, todavía quedaría por desarrollar estudios que abordasen las precauciones terapéuticas a tener en cuenta en el uso de la leptina como terapéutica en la AN (247).

Cuando se trata de valorar los niveles basales de cortisol, se documentan aumentos significativos en las pacientes con AN en comparación con individuos controles normo peso o con bajo peso constitucional, mientras la leptina se encuentra

reducida (251). En este trabajo observamos que los elevados valores de CRF solo correspondían a los individuos con AN cuyo peso corporal estaba por debajo del 75% de peso ideal (grupo D), aunque las diferencias no fuesen significativas frente a los demás grupos, debido posiblemente a la amplitud del rango referente a sus valores. De cualquier forma, podrían ser los valores del CRF incrementados de este grupo los responsables del aumento del cortisol basal descrito en la literatura, ya que, a pesar de un aparente correcto funcionamiento del eje HPA en la AN, parece haber un fallo en su sistema de feedback negativo (266). La mayor concentración de cortisol también explicaría el NPY aumentado en el grupo D.

En general, la alimentación ocurre por diferentes motivos, incluyendo déficits tras un periodo de ayuno o de la práctica de ejercicio físico, cuando se presenta una comida agradable o tras una situación de estrés por razones sociales y/o por dolores físicos. Cada uno de estos motivos estaría mediado por la acción de diferentes señales y mecanismos hormonales para la regulación de la ingesta alimentaria. Estas señales y mecanismos que sirven para mantener el peso corporal estable y dentro de la normalidad por un determinado periodo, cuando se altera la cantidad de calorías consumidas y la demanda metabólica de energía y nutrientes, pueden ser dividida en control a corto-plazo (de ingesta a ingesta) y a largo plazo (control neuro-hormonal).

Se documenta que el centro de la alimentación está crónicamente activado y que su estimulación puede ser transitoriamente inhibida tras una ingesta. Las señales de saciedad pueden derivar de múltiples sitios en el sistema gastrointestinal, incluyendo el estómago, intestino delgado proximal y distal, colon y páncreas. Está confirmado que una simple distensión gástrica con un balón reduce temporalmente el deseo de comer debido a la estimulación del centro de la saciedad y a la inhibición del centro del hambre en el NPV del hipotálamo, pero la ingestión de varios nutrientes, fundamentalmente Cho y grasas reducen el hambre más eficazmente e induce la saciedad aún cuando el alimento ingerido no haya sido totalmente digerido y absorbido por el intestino. De esta forma, las señales procedentes de la parte alta del tracto gastrointestinal demuestran su importancia sobre la saciedad postprandial, pudiendo explicar el control a corto-plazo de la ingesta de alimentos, limitando el tamaño de la ingesta individual y permitiendo además, controlar la cantidad de comida para que no se sobrepase la capacidad del intestino para la digestión de la misma (267).

La ingesta de una comida produce saciedad a través de dos efectos primarios sobre el tracto gastrointestinal: distensión gástrica y liberación de péptidos procedentes de células endocrinas (268). La CCK es el péptido de la parte alta del intestino (duodeno y yeyuno) que mejor se asocia a la mediación de la inhibición de la ingesta alimentaria a corto-plazo, enviando señales al centro de la saciedad en el SNC. Este péptido actuaría sobre el tamaño de la comida pero no influiría en la ingesta total de caloría, ya que los reguladores a largo-plazo se superpondrían sobre sus efectos (77). De hecho, en la actualidad se descarta su uso como medida terapéutica ya que su efecto anorexígeno tiene corta duración, disipándose pasadas 24 horas de su infusión continua (268). Existen evidencias que relacionan la liberación de la CCK en el intestino predominantemente a través de la digestión de grasas y proteínas, actuando principalmente por vía de reflejos vagales que directamente actúan en el órgano diana, como el páncreas, hígado o centro de la saciedad en el SNC (267).

En nuestro estudio verificamos que los niveles basales (tiempo -15) de CCK eran iguales en los dos grupos de anorexia, pero se encontraban más altos que en los controles del grupo A. Aunque las diferencias no fueron significativas, se podría pensar que las pacientes con AN ya se sienten más saciadas antes de empezar a comer. Cuando se investigó la posible influencia de los macronutrientes de la dieta sobre los niveles basales de la CCK de la muestra, no se encontró relación con el porcentaje de grasa y proteína, y tampoco con la cantidad de fibra y el número de tomas.

Así como ya se había observado en otras ocasiones (269), los niveles postprandiales de los grupos con AN (C y D) permanecieron muy elevados respecto a los controles del grupo A hasta pasada una hora y media de la ingesta, lo que podría justificar la menor ingesta presentada por los pacientes con AN. Asimismo, a los 60 minutos de la ingesta, los niveles de la CCK estaban directamente relacionados con la serotonina de estos grupos, reforzando la sensación de saciedad percibida por los mismos. De acuerdo con la literatura, la serotonina estimularía la secreción de CCK (110).

Al contrario de algunos datos presentes en la literatura, los cuales documentan que los niveles de percepción de saciedad valorados a través de la utilización de escalas visuales, se encuentran reducidos para AN (73), nuestros datos revelaron que la percepción de saciedad postprandial no solo evolucionó de forma similar a los controles sino que fue directamente proporcional a los niveles de la CCK. De hecho, a nuestro

parecer, la CCK ha sido el péptido que mejor representó la percepción y motivación hacia la comida en el grupo con AN, siendo sus valores directamente proporcionales a la sensación de saciedad, así como propuso Konturek y cols., y la inversa cuando se valoró el deseo y el placer para comer (267). Sin embargo, es fundamental considerar el tipo de alimento utilizado como estímulo para valorar la percepción y motivación hacia la comida a través de escalas visuales, puesto que un alimento tomado en forma líquida (como zumo o batido) puede producir una menor sensación de saciedad frente a su forma sólida, aun cuando se mantiene la composición nutricional muy similar (223).

A pesar de la discrepancia encontrada en la literatura acerca del papel de la CCK en la etiología de la AN, se ha revelado que el subtipo purgativo podría relacionarse con una menor secreción de CCK postprandial, mientras el restrictivo tendría valores incrementados (73).

En cuanto a los niveles plasmáticos del TNF α , IL-6 y IL-1, parecen ser normales o estar incrementado en pacientes con AN, con una normalización de los valores de la IL-6 tras la recuperación de estos individuos (270).

Desde que fue demostrado que el TNF- α y la IL-6 son producidos y liberado en el tejido adiposo y en los depósitos de grasa visceral, y que existe una correlación positiva entre el IMC y los niveles plasmáticos de la IL-6, la marcada reducción del IMC y de la masa grasa en la AN resultaría en una reducción en la concentración de IL-6 y TNF- α (270). Nuestros datos no confirman la relación de estas citoquinas con el IMC y tampoco con el porcentaje de masa grasa de los grupos estudiados. No obstante, los valores basales de TNFr2 demostraron una correlación positiva con el porcentaje de adecuación del peso corporal del grupo B.

Hace un tiempo, se pensaba que la mayoría de las respuestas biológicas del TNF- α eran mediadas por el TNFr1, pero en los últimos años el TNFr2 ha sido relacionado con la mediación de la supresión de respuestas inflamatorias del TNF- α (271). De hecho, parece que los receptores del TNF son capaces de neutralizar la actividad del mismo cuando sus niveles están muy elevados. Además, también parecen poder estabilizar la bioactividad de esta citoquina, incrementando sus efectos (272). De acuerdo con Brambilla y cols., cuando los niveles de TNFr2 se encuentran aumentados, puede ser a consecuencia de elevados niveles de TNF- α (270). Si es cierto que la parte soluble de este receptor se relaciona con la activación del sistema del TNF- α (137), quizá esta podría ser la causa que contribuye con el reducido peso corporal de este

grupo. Los mayores niveles del TNFr2 del grupo B, fundamentalmente frente al grupo A, podrían justificar la diferencia estadística observada entre los niveles del TNF- α de estos dos grupos, una vez que la mayor disponibilidad de este receptor posiblemente estaría suprimiendo los efectos de dicha citoquina, la cual era inferior en todos los momentos evaluados en el grupo B. El gen del TNFr2 ha sido asociado como probable participante del mecanismo de control de peso en el caso de personas obesas. Según los autores de dicha información, cuando este receptor presenta el alelo A2 podría predisponer estos individuos a un exceso de peso y a la resistencia a insulina.

Respecto a nuestro estudio, es importante considerar que probablemente no se haya encontrado significación estadística entre los valores del TNFr2 del grupo A y B debido al tamaño de la muestra. Hay autores que creen que puede existir una marcada variación interindividual y esto dificulta muchas veces alcanzar una $p < 0,05$. (132). La técnica aplicada para la determinación de las citoquina también puede ser un factor condicionante de los resultados, implicando en variaciones de un estudio a otro (270).

En 1999 se ha revelado que los niveles de receptores del TNFr1 eran normales en pacientes con AN, mientras los de TNFr2 eran significativamente más elevados (273), aunque todos los investigadores concuerdan con estos datos (270). En este estudio, nuestros pacientes presentaban valores normales, aunque superiores a los del grupo A en ambos parámetros.

Asimismo, resulta interesante comentar que los niveles basales del TNFr2 del grupo A demostraron tener una correlación negativa con los valores de triglicéridos, contrariamente a la información descrita en la literatura (89, 139). Curiosamente, en este grupo, los triglicéridos estaban visiblemente más reducidos que en los demás grupos, aunque sin significación estadística y probablemente esto puede haber influenciado en la relación observada. El impacto de esta relación sobre la salud todavía requiere más estudios, aunque parece estar claro que su papel difiere del observado en las personas obesas (272).

Según los estudios, la IL-6 promueve la reducción de la grasa corporal, el aumento del consumo de oxígeno y de dióxido de carbono y la disminución de la ingesta de alimentos, y de hecho esto podría justificar la restricción calórica del grupo C, ya que esta citoquina se encontraba por encima del rango de normalidad. Esta situación podría tener importante impacto en las pacientes con AN, puesto que los elevados niveles de la IL-6 podrían resultar de una alteración en la producción de los

estrógenos y así contribuir en la aparición de osteopenia. No obstante, los niveles de estas citoquinas también estaban elevados en el grupo A, aunque sus efectos no caracterizaban la situación observada en el mismo, ya que no había reducción de la ingesta de alimentos y/o de la masa grasa. Cabe destacar que en el grupo C las pacientes con AN presentaban un peso corporal por encima del 75% de su adecuación y que no tenían muy comprometidos los depósitos de grasa corporal, con lo cual los niveles aumentados de la IL-6 solo podrían estar afectando la ingesta alimentaria. Por otro lado, los niveles de esta interleucina se encontraban reducidos en el grupo B y tampoco parecieron justificar la conducta alimentaria, que en este caso era normal, o el menor porcentaje de masa grasa del mismo (274).

Está documentado que en individuos sanos o malnutridos existe una estricta relación entre la secreción de las tres citoquinas anteriormente comentadas y la actividad neuroendocrina, metabólica y el SNC. Pero se especula que este sistema esté desconectado en presencia de AN (270).

Con respecto a las informaciones disponibles acerca de los factores que pueden influenciar los niveles de leptina circulante y, por consiguiente, su papel en la regulación del balance energético, se especula sobre la participación de las citoquinas en la liberación de esta hormona en situaciones de anorexia. Sin embargo, nosotros solamente observamos una probable relación de los valores basales de la IL-1 (en el momento 0) con la leptina del grupo C, aunque sorprendentemente esa haya sido negativa.

En condiciones normales, los niveles de IL-1 aumentarían la leptina circulante (135). No obstante, en una reciente publicación, se demostró que la señalización hipotalámica de esta citoquina sería esencial para lograr efectos farmacológicos a través de la leptina, pero si este mecanismo fallase a nivel central, no afectaría el papel fisiológico de regulación de esta hormona en el balance energético, por lo menos en animales de experimentación (275).

En definitiva, muchos de los resultados obtenidos acerca de los neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores todavía son contradictorios entre sí y necesitan seguir siendo estudiados para concretar mejor las hipótesis sugeridas por los investigadores y definir un prototipo de dieta que pudiese optimizar la regulación hormonal de la ingesta

alimentaria, manteniendo el equilibrio adecuado entre las sustancias orexígenas y anorexígenas.

Dietas restrictivas en grasa mejorarían la sensibilidad a la leptina en el SNC, mientras que suprimiría la liberación de grelina. Dietas con mayor proporción de Cho también producirían una supresión de grelina durante la restricción energética.

La fibra dietética podría aumentar la secreción de CCK, la cual prolongaría la sensación de saciedad.

Ante estas observaciones, no cabe duda de que la dieta puede jugar un papel fundamental en la recuperación de las pacientes con AN. En nuestro estudio quizás no se hayan registrado muchos resultados significativos, asimismo, se ha podido observar que la alimentación llevada a cabo por los pacientes con AN presenta un valor calórico menor, con menos grasa, más Cho y una cantidad relativamente mayor de proteína y también de fibra, comparando con el grupo de controles sanos (grupo A). Los parámetros antropométricos y bioquímicos del grupo C estaban dentro de los valores de normalidad, pero el perfil de los neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores caracterizaban su enfermedad. A su vez, la alimentación del grupo B, aparte de la proporción de proteínas que era igual al del grupo A, presentó un valor intermedio de lípidos y Cho entre este último grupo y los de AN.

Las características dietéticas de los grupos podrían justificar parte de las alteraciones neurobiológicas de los grupos B, C y D frente al grupo A, pero creemos que el perfil de macronutrientes *per se* no sería la principal causa del desarrollo del desorden alimentario, aunque sí podría jugar un importante papel en la extensión de la enfermedad, así como un insuficiente consumo de determinadas vitaminas y minerales. Por otro lado, la restricción calórica no solo podría prolongar el problema, sino también ser uno de los factores fundamentales en la etiología de la AN.

Como ya se ha comentado anteriormente, en individuos con bajo peso constitucional (grupo B), no se observa que el perfil de los neuropéptidos, hormonas y neurotransmisores sea compensatorio a la situación de bajo peso corporal, con lo cual, cuando se le comparó con el grupo A, se observó:

- a) una concentración basal inferior de leptina debido a la reducida grasa corporal y al menor porcentaje de grasa en la dieta. Sin embargo, pensamos que la diferencia presentada en la ingesta de grasa no era tan marcada como para que se produjera una intensificación de la sensibilidad de esta hormona a nivel central

y, siendo así, sentirían más hambre y comerían proporcionalmente más kcal por kg de peso corporal;

- b) la supresión de la grelina basal que, juntamente con la reducida concentración del NPY podrían contribuir para un balance energético negativo, principalmente si se confirmase que estos individuos presentan un mayor metabolismo basal, de tal forma que dificultaría la ganancia ponderal y/o un aumento de la masa grasa. Pero el hecho de que los niveles basales de grelina podrían estimular una mejor adecuación del consumo de energía, a pesar de sus reducidos niveles frente a los demás, llevaría a sospechar que podría existir una mayor sensibilidad a nivel central en estos individuos para compensar la acción de la leptina y, en este caso, la grelina no tendría importancia en la resistencia a ganar peso presentada por individuos constitucionalmente delgados.

Por otro lado, la comparación de los grupos C y D con el grupo A, mostraría que:

- a) la leptina basal estaría reducida por su menor consumo de lípidos en la dieta (en el grupo D esta disminución también sería consecuencia de la menor masa grasa), y su acción posiblemente presentaría una mayor sensibilidad a nivel central;
- b) la grelina basal estaría aumentada para estimular la recuperación del balance energético positivo (en el grupo D los niveles basales del NPY también estarían elevados por el mismo motivo);
- c) la elevada concentración basal de CCK justificaría una menor motivación para comer, en el grupo D

Las comidas con alta densidad calórica, elevado contenido en grasa y azúcares y bajo en fibra, además de una alta palatabilidad, vienen contribuyendo a los desequilibrios y carencias en el aporte de determinados nutrientes. Existe una fuerte tendencia a realizar dietas muy ricas en proteínas y grasas, en detrimento del aporte de carbohidratos, que son los que contribuyen enormemente a equilibrar la alimentación. En muchas ocasiones se observa una escasez de carbohidratos procedentes de las frutas, verduras y granos integrales, y de proteínas de origen vegetal, así como un desequilibrio entre los tipos de ácidos grasos presentes.

Nuestro estudio confirmó en la valoración del grupo A, las características alarmantes de una alimentación inadecuada, desequilibrada y de alto contenido lipídico que viene consumiendo la población adolescente y adulto-joven en las últimas décadas, la cual está contribuyendo al aumento de la obesidad en la edad adulta o a la aparición de trastornos de la conducta alimentaria, fundamentalmente en mujeres, la cuales aspiran alcanzar su ideal de imagen corporal restringiendo la ingesta calórica, saltándose comidas o practicando conductas purgativas.

VI CONCLUSIONES

1. La alimentación de los individuos controles sanos reflejó una inadecuación de consumo propio de la población adolescente de este país. Es marcada la ausencia de diversidad y equilibrio en la dieta: un aumento de la ingesta de alimentos grasos en semana contribuye con a más de un 40% de la energía consumida.
2. En las pacientes con AN, la carencia de variedad en la alimentación podría ser un importante limitante del aporte energético. La escasez de carbohidratos complejos y la deficiencia de Ca, Fe y Zn son características en la alimentación de esta población y necesita mejorar.
3. La dieta tiene efectos más negativos sobre el deterioro de los parámetros antropométricos en las pacientes con AN que el nivel excesivo de actividad física.
4. Solo cuando el peso corporal está por debajo del 75% del peso ideal se documentan depleciones en la composición corporal: la masa grasa está reducida y, en algunos casos, se observa una discreta disminución de la masa muscular.
5. La utilización de la bioimpedancia eléctrica para valorar la composición corporal de los pacientes con AN, estaría indicada solo para hacer el seguimiento del estado hidratación, fundamentalmente en los periodos de realimentación, pudiendo predecir la mejoría del estado nutricional a medida que se vaya normalizando la cantidad de agua corporal total.
6. La circunferencia braquial y circunferencia muscular del brazo se confirman como parámetros adecuados para el seguimiento de la recuperación nutricional, siendo la sumatoria de los pliegues cutáneos un buen método para evaluar la grasa corporal total en esta población.
7. Los parámetros bioquímicos y hematológicos no demostraron alteraciones significativas en los pacientes estudiados, salvo en el caso de pacientes con AN con

muy bajo peso corporal (<75% del peso ideal), en los cuales aproximadamente un tercio presentaban un decremento de algunas proteínas séricas.

8. El Test VAS ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad para diferenciar la motivación hacia la comida de los pacientes con AN frente a individuos sanos. Además, parece reflejar bien los efectos inducidos por los niveles de CCK sobre la percepción y motivación para comer de estas pacientes.

9. Los individuos con bajo peso constitucional dedican menos tiempo para dormir y tienen un reducido porcentaje de masa grasa. Para estos individuos sería adecuado adoptar un protocolo diferenciado de cálculo de necesidades nutricionales, medición del metabolismo basal y de valoración antropométrica, incluyendo parámetros de complexión corporal.

10. Los niveles de las hormonas y neuropéptidos orexígenos y anorexígenos en individuos con bajo peso constitucional difieren del perfil adaptativo observado en los pacientes con AN. En estos pacientes, el estado de malnutrición asociado a la restricción alimentaria perpetuaría un comportamiento patológico con un manteniendo las alteraciones neuroquímicas.

11. En la actualidad, los neuropéptidos y hormonas estudiados en este trabajo podrían servir como biomarcadores evaluables para distinguir los individuos de bajo peso constitucional de los que presentan AN.

12. La serotonina sería una de las pocas sustancias que no se normalizan tras la recuperación ponderal en las pacientes con AN puesto que sus niveles parecen seguir elevados; lo que podría propiciar una recaída posterior.

13. Los niveles más elevados de CCK observados en las pacientes con AN se relacionan con la sensación de saciedad, propia de esta enfermedad. Debido a que su efecto sobre el apetito es de corta duración, su utilidad terapéutica en los trastornos de la conducta alimentaria es inexistente.

14. La medición de la leptina plasmática no demuestra correlación con el estado nutricional de las pacientes con AN, pero su determinación basal como parámetro de referencia en el protocolo de evaluación diagnóstica podría añadir una valiosa información sobre el compromiso del estado fisiológico de las pacientes, teniendo en cuenta además el tiempo de evolución de la inanición.

15. El aumento del CRF parece tener más trascendencia en las pacientes con AN con un mayor compromiso del peso corporal. Se cree en la existencia de un fallo en el sistema de retroalimentación negativo del eje Hipotálamo Pituitario Adrenal y esto justificaría el aumento del NPY hasta que hubiese una recuperación del estado nutricional.

16. Los valores de la grelina son inversamente proporcionales a la situación de malnutrición en los pacientes con AN con un balance energético negativo, pudiendo jugar un papel orexígeno hasta la instauración del tratamiento, cuando se inicia la mejoría

17. El papel de las citoquinas no parece ser esencial en los trastornos de la AN, al menos cuando estas tienen un peso corporal por encima del 75% de su peso ideal. Sin embargo, parece existir una posible relación entre el TNFr2 y el reducido peso corporal en los individuos constitucionalmente delgados.

VIII BIBLIOGRAFÍA

1. Torresani MS, MI Lineamento para el cuidado nutricional. . 2ª ed. ed. Buenos Aires Editorial Universitaria de Buenos Aires; 2005.
2. Garcia Gabarra A. [Nutrient intake: concepts and international recommendations (first part)]. *Nutr Hosp.* 2006 May-Jun;21(3):291-9.
3. Garcia Gabarra A. [Nutrient intakes: concepts and international recommendations (part two)]. *Nutr Hosp.* 2006 Jul-Aug;21(4):437-47.
4. Escobar Jiménez L, Espinosa Rosso J.R. Regulación de la ingesta. Control del apetito. In: Monereo Megias S, Moreno Esteban B, Alvarez Hernandez J editor. *Obesidad, La Epidemia del Siglo XXI.* Madrid; 2000. p. 493.
5. Intitute of Medicine of de National Academies. . : The Complete Set. Food and Nutrition Board 2004 01/06/2007 [cited 01/06/2007]; Available from: <http://www.iom.edu/CMS/3788/21370.aspx>
6. Louis-Poiroux J. Food frequency and the fourth meal: impact on metabolism and body weight. *Nutriviews - Danone Vitapole.* August, 2001:13.
7. Chapelot D, Aubert R, Marmonier C, Chabert M, Louis-Sylvestre J. An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2):421-31.
8. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord.* 1994 Dec;16(4):363-70.
9. Striegel-Moore RH, Wilfley DE, Pike KM, Dohm FA, Fairburn CG. Recurrent binge eating in black American women. *Arch Fam Med.* 2000 Jan;9(1):83-7.
10. Beglin SJ, Fairburn CG. What is meant by the term "binge"? *Am J Psychiatry.* 1992 Jan;149(1):123-4.
11. Zegman MA. Errors in food recording and calorie estimation: clinical and theoretical implications for obesity. *Addict Behav.* 1984;9(4):347-50.
12. Lauderdale DS, Rathouz PJ. Body mass index in a US national sample of Asian Americans: effects of nativity, years since immigration and socioeconomic status. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Sep;24(9):1188-94.
13. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol.* 2001 Oct;30(5):1129-36.
14. Dohm FA, Striegel-Moore RH. The food amount rating scale: development, reliability, and validity. *Obes Res.* 2002 Nov;10(11):1173-9.
15. Parker BA, Sturm K, MacIntosh CG, Feinle C, Horowitz M, Chapman IM. Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Feb;58(2):212-8.
16. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jan;24(1):38-48.
17. Cornell CE, Rodin J, Weingarten H. Stimulus-induced eating when satiated. *Physiol Behav.* 1989 Apr;45(4):695-704.
18. Marcelino AS, Adam AS, Couronne T, Koster EP, Sieffermann JM. Internal and external determinants of eating initiation in humans. *Appetite.* 2001 Feb;36(1):9-14.

19. Pedrazzi P, Cattaneo L, Valeriani L, Boschi S, Cocchi D, Zoli M. Hypothalamic neuropeptide Y and galanin in overweight rats fed a cafeteria diet. *Peptides*. 1998;19(1):157-65.
20. Barkeling B, Linne Y, Melin E, Rooth P. Vision and eating behavior in obese subjects. *Obes Res*. 2003 Jan;11(1):130-4.
21. Linne Y, Barkeling B, Rossner S, Rooth P. Vision and eating behavior. *Obes Res*. 2002 Feb;10(2):92-5.
22. Salbe AD, DelParigi A, Pratley RE, Drewnowski A, Tataranni PA. Taste preferences and body weight changes in an obesity-prone population. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):372-8.
23. Levitsky DA, Youn T. The more food young adults are served, the more they overeat. *J Nutr*. 2004 Oct;134(10):2546-9.
24. Rolls B, Rowe E, Rolls ET, Kingston B, Megson A, Gunary R. Variety in a meal enhances food intake in man. *Physiol Behav*. 1981 Feb;26(2):215-21.
25. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1 Suppl):236S-41S.
26. Labanca R MJC. Patogenia de la obesidad. In: C MJ, editor. *Obesidad en el Adulto*. Buenos Aires; 1997.
27. de Castro JM. Physiological, environmental, and subjective determinants of food intake in humans: a meal pattern analysis. *Physiol Behav*. 1988;44(4-5):651-9.
28. Stroebele N, De Castro JM. Effect of ambience on food intake and food choice. *Nutrition*. 2004 Sep;20(9):821-38.
29. Bodnar LM, Wisner KL. Nutrition and depression: implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol Psychiatry*. 2005 Nov 1;58(9):679-85.
30. Bacy W, Fleitlich, M A L, Cobelo A, Cordás T A. . Anorexia nervosa na adolescência. *J Pediatr*. 2000;76(Supl.3):s323-s9.
31. Association AP. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales(DSM-IV)*. 4ª ed. Barcelona; 1995.
32. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9.
33. Berlin I, Lavergne F. Relationship between body-mass index and depressive symptoms in patients with major depression. *Eur Psychiatry*. 2003 Mar;18(2):85-8.
34. Bottigliery T. Folate, vitamine B12 and neuropsychiatry disorders. *Nutr Rev*. 1997;54:382.
35. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition*. 2000 Jul-Aug;16(7-8):544-6.
36. Gómez Candela C, Mateo Lobo R, González Fernández B Minerales. In: Vázquez C DCA, López-Nondedeu C. , editor. *Alimentación y Nutrición: Manual teórico-práctico*. Madrid; 2005. p. 45-62.
37. García Lorda P. Dieta controlada en hierro. In: Sala-Salvadó J BA, Trallero R, Engracia Saló M, editor. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona; 2000. p. 377-91.
38. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol*. 2003 Nov-Dec;55(6):1143-7.
39. Rubio C, Gonzalez Weller D, Martin-Izquierdo RE, Revert C, Rodriguez I, Hardisson A. [Zinc: an essential oligoelement]. *Nutr Hosp*. 2007 Jan-Feb;22(1):101-7.

40. Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. Hypozincemia in depression. *J Affect Disord.* 1994 Jun;31(2):135-40.
41. Hall WL, Millward DJ, Long SJ, Morgan LM. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *Br J Nutr.* 2003 Feb;89(2):239-48.
42. Rossi L, Tirapegui J. [Serotonergic system and its implications on physical exercise]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Apr;48(2):227-33.
43. Burley VJ, Paul AW, Blundell JE. Influence of a high-fibre food (myco-protein) on appetite: effects on satiation (within meals) and satiety (following meals). *Eur J Clin Nutr.* 1993 Jun;47(6):409-18.
44. Jimenez-Cruz A, Manuel Loustaunau-Lopez V, Bacardi-Gascon M. The use of low glycemic and high satiety index food dishes in Mexico: a low cost approach to prevent and control obesity and diabetes. *Nutr Hosp.* 2006 May-Jun;21(3):353-6.
45. Mattes RD, Hollis J, Hayes D, Stunkard AJ. Appetite: measurement and manipulation misgivings. *J Am Diet Assoc.* 2005 May;105(5 Suppl 1):S87-97.
46. Blundell JE, Green S, Burley V. Carbohydrates and human appetite. *Am J Clin Nutr.* 1994 Mar;59(3 Suppl):728S-34S.
47. Vásquez Martínez C, Calañas Continente, A J Grasa alimentaria y su papel en la regulación de peso corporal. *Rev Esp Obes* 2004;1:5-25.
48. De Cos A, Gómez Candela C, González Fernández B. Lípidos. In: Vázquez C DCA, López-Nondedeu C. eds., editor. *Alimentación y Nutrición: Manual teórico-práctico.* Madrid; 2005. p. 13-23.
49. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003 Aug;13(4):267-71.
50. Assies J, Lok A, Bockting CL, Weverling GJ, Lieveise R, Visser I, et al. Fatty acids and homocysteine levels in patients with recurrent depression: an explorative pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Apr;70(4):349-56.
51. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev.* 2003 Nov;8(4):410-25.
52. Burley VJ GD, Cade J. Characteristics of women with high and low eating frequency: dietary analysis of the UK Women's Cohort Study. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:140A.
53. Volatier JL MJ, Gausseres N. Meal pattern and fourth meal in France (abstract). *Ann Nutr Metab* 2001;41 (Suppl.1):585.
54. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jan;81(1):16-24.
55. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Effects of macronutrient content and energy density of snacks consumed in a satiety state on the onset of the next meal. *Appetite.* 2000 Apr;34(2):161-8.
56. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Metabolic and behavioral consequences of a snack consumed in a satiety state. *Am J Clin Nutr.* 1999 Nov;70(5):854-66.
57. Chapelot D, Marmonier C, Aubert R, Allegre C, Gausseres N, Fantino M, et al. Consequence of omitting or adding a meal in man on body composition, food intake, and metabolism. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Feb;14(2):215-27.

58. Ruidavets JB B, Bataille V, Gourdy P, Ferrieres J. . Eating frequency and body fatness in middle-age men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1476-83.
59. Basdevant A CC, Guy-Grand B. Snacking patterns in obese french women. *Appetite*. 1993;21:17-23.
60. Summerbell CD, Moody RC, Shanks J, Stock MJ, Geissler C. Sources of energy from meals versus snacks in 220 people in four age groups. *Eur J Clin Nutr*. 1995 Jan;49(1):33-41.
61. Hill AJ, Rogers PJ, Blundell JE. Techniques for the experimental measurement of human eating behaviour and food intake: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 Jun;19(6):361-75.
62. Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Hum Reprod*. 1997 Jun;12(6):1142-51.
63. Stellar E. The physiology of motivation. *Psychological Review*. 1954;61:5-22.
64. Ferrari E, Magri F, Pontiggia B, Rondanelli M, Fioravanti M, Solerte SB, et al. Circadian neuroendocrine functions in disorders of eating behavior. *Eat Weight Disord*. 1997 Dec;2(4):196-202.
65. Morley JE, Levine AS. The central control of appetite. *Lancet*. 1983 Feb 19;1(8321):398-401.
66. Morley J, Mitchell JE. Neurotransmitter / Neuromodulator Influences on Eating. In: Ferrari E, Brambilla F., editor. *Disorders of eating behaviour: a psychoneuroendocrine approach*. Pergamon Press ed. Italy; 1985.
67. Anand BK BJ. Hypothalamic control of food intake. . *Journal of Biology and Medicine* 1951;24:123-40.
68. Brailowsky S. *Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología*. Fondo de Cultura Económica 1995 [cited; Available from: <http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/lasusta.html>
69. Hetherington AW RS. Experimental hypothalamohypophyseal obesity in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1939;41: 465-66.
70. Teitelbaum P, Stellar E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science*. 1954 Nov 26;120(3126):894-5.
71. Powley TL, Keeseey RE. Relationship of body weight to the lateral hypothalamic feeding syndrome. *J Comp Physiol Psychol*. 1970 Jan;70(1):25-36.
72. Cooper PE. Disorders of the hipothalamus and pituitary gland. In: Baker AB, editor. *Clinical Neurology*. Philadelphia: Harper & Row; 1985.
73. Mateo Silleras B, Miján de la Torre M. Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria. In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria*. Barcelona; 2004. p. 93-121.
74. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*. 1997 Oct;138(10):4489-92.
75. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661-71.
76. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides*. 2006 Dec;40(6):375-401.
77. Orr J, Davy B. Dietary influences on peripheral hormones regulating energy intake: potential applications for weight management. *J Am Diet Assoc*. 2005 Jul;105(7):1115-24.

78. Harris RB, Kasser TR, Martin RJ. Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats. *J Nutr.* 1986 Dec;116(12):2536-46.
79. Pasquet P, Apfelbaum M. Recovery of initial body weight and composition after long-term massive overfeeding in men. *Am J Clin Nutr.* 1994 Dec;60(6):861-3.
80. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953 Jan 15;140(901):578-96.
81. Connan F SS. Biology of appetite and weight regulation. In: Treasure J SU, Furth E V, editor. *The handbook of eating disorders.* 2^a ed; 2003.
82. Kishi T, Elmquist JK. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatry.* 2005 Feb;10(2):132-46.
83. Chin-Chance C, Polonsky KS, Schoeller DA. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2685-91.
84. Serna F. *Insuficiencia Cardíaca Crónica.* 2^a ed. Argentina; 2003.
85. Rigaud D, Verges B, Colas-Linhart N, Petiet A, Moukkaddem M, Van Wymelbeke V, et al. Hormonal and psychological factors linked to the increased thermic effect of food in malnourished fasting anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar 6.
86. Pirke KM, Kellner M, Philipp E, Laessle R, Krieg JC, Fichter MM. Plasma norepinephrine after a standardized test meal in acute and remitted patients with anorexia nervosa and in healthy controls. *Biol Psychiatry.* 1992 May 15;31(10):1074-7.
87. Toro Tallero J, Castro Fornieles J. . Consecuencias psicopatológicas de la malnutrición. In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria.* Barcelona; 2004. p. 123-33.
88. Kaye WH, Jimerson DC, Lake CR, Ebert MH. Altered norepinephrine metabolism following long-term weight recovery in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 1985 Apr;14(4):333-42.
89. Fernández-Real JM. Introducción a la fisiología del tejido adiposo. *Rev Esp Obes.* 2004;Suppl 1:38-44.
90. Zwaan M. Basic Neuroscience and Scanning. In: Treasure J, Schimdt U, Furth E V, editor. *The handbook of eating disorders.* 2^a ed. England; 2003. p. 89-101.
91. Cabranes J, Santos JL, Almoguera I, Hidalgo I, Rubio ME, Fuentenebro F. Anorexia nervosa: un estado de hiperactividad dopaminérgica. *Endocrinología.* 1985;32(1).
92. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry.* 1999 Nov 1;46(9):1167-80.
93. Martinez M, Hernanz A, Gomez-Cerezo J, Pena JM, Vazquez JJ, Arnalich F. Alterations in plasma and cerebrospinal fluid levels of neuropeptides in idiopathic senile anorexia. *Regul Pept.* 1993 Dec 10;49(2):109-17.
94. Insel TR, Winslow JT. Serotonin and neuropeptides in affiliative behaviors. *Biol Psychiatry.* 1998 Aug 1;44(3):207-19.
95. Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 Jan;29(1):20-9.
96. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med.* 1995 Sep;20(3):160-88.
97. Weltzin TE, Fernstrom MH, Kaye WH. Serotonin and bulimia nervosa. *Nutr Rev.* 1994 Dec;52(12):399-408.

98. Fernstrom JD. Dietary amino acids and brain function. *J Am Diet Assoc.* 1994 Jan;94(1):71-7.
99. Nelson D L CMM. *Lehninger principles of biochemistry.* 3rd Ed ed. New York; 2000.
100. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev.* 2005 Oct;85(4):1131-58.
101. Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C. A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 1999 Mar-Apr;33(2):139-52.
102. Sodersten P, Bergh C, Ammar A. Anorexia nervosa: towards a neurobiologically based therapy. *Eur J Pharmacol.* 2003 Nov 7;480(1-3):67-74.
103. Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A. Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Apr;292(4):E1062-8.
104. De Souza EB, Grigoriadis DE, Webster EL. Role of brain, pituitary and spleen corticotropin-releasing factor receptors in the stress response. *Methods Achiev Exp Pathol.* 1991;14:23-44.
105. Dautzenberg FM, Hauger RL. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol Sci.* 2002 Feb;23(2):71-7.
106. Richard D, Lin Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol.* 2002 Apr 12;440(2-3):189-97.
107. Sanchez de Medina Contreras F. Tomo I: Bases fisiológicas y Bioquímicas en Nutrición In: Gil A, editor. *Tratado de Nutrición.* 1ª ed. Barcelona; 2005.
108. Moran TH. Gut peptide signaling in the controls of food intake. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Aug;14 Suppl 5:250S-3S.
109. Soriano Guillén S, Barrios V, Argente J. Implicaciones clínico-diagnósticas del péptido ghrelin. *An Pediatr.* 2004;60(Supl 2):30-5.
110. Rubio M, Moreno C.. Regulación del apetito y la saciedad por péptidos gastrointestinales y obesidad. *Supl Rev Esp Obes* 2004;1:29-37.
111. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Aug;287(2):E297-304.
112. Aguilera A, Cirugeda A, Amair R, Sansone G, Alegre L, Codoceo R, et al. Ghrelin plasma levels and appetite in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2004;20:194-9.
113. Seoane LM, Tovar SA, Caminos, JE, Nogueiras R, Diéguez C. Ghrelina: un péptido regulador de la ingesta. *Rev Esp Obes.* 2004;II(1):31-41.
114. Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Dieguez C, Casanueva FF. [Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behaviour]. *Rev Med Univ Navarra.* 2004 Apr-Jun;48(2):11-7.
115. Kobelt P, Tebbe JJ, Tjandra I, Stengel A, Bae HG, Andresen V, et al. CCK inhibits the orexigenic effect of peripheral ghrelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Mar;288(3):R751-8.
116. Rubio M A MC. Regulación del apetito y la saciedad por péptidos gastrointestinales y obesidad. *Supl Rev Esp Obes* 2004;1:29-37.
117. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav.* 2007 Jan 30;90(1):43-53.

118. Lovallo WR, Farag NH, Vincent AS, Thomas TL, Wilson MF. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006 Mar;83(3):441-7.
119. Guijarro A, Laviano A, Meguid MM. Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Prog Brain Res.* 2006;153:367-405.
120. 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.* 2001 Aug;145(2):165-71.
121. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5.
122. Dagogo-Jack S, Selke G, Melson AK, Newcomer JW. Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3230-3.
123. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1480-3.
124. Flier J M-FE. Obesity and the hipothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* 1998(92):437-40.
125. Cowley MA, Cone RD, Enriori P, Louiselle I, Williams SM, Evans AE. Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Jun;994:175-86.
126. Herpertz S, Wagner R, Albers N, Blum WF, Pelz B, Langkafel M, et al. Circadian plasma leptin levels in patients with anorexia nervosa: relation to insulin and cortisol. *Horm Res.* 1998;50(4):197-204.
127. Klein DA, Walsh BT. Eating disorders: clinical features and pathophysiology. *Physiol Behav.* 2004 Apr;81(2):359-74.
128. Schwartz MW, Seeley RJ. The new biology of body weight regulation. *J Am Diet Assoc.* 1997 Jan;97(1):54-8; quiz 9-60.
129. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr.* 1998 Oct;68(4):794-801.
130. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):3861-3.
131. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, Ziegler A, Lubbert H, Emons G, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry.* 1997 Jul;2(4):335-40.
132. Herpertz S, Albers N, Wagner R, Pelz B, Kopp W, Mann K, et al. Longitudinal changes of circadian leptin, insulin and cortisol plasma levels and their correlation during refeeding in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2000 Apr;142(4):373-9.
133. Miján de la Torre A, Mateo Silleras B. Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria. Mecanismos Bioquímicos Reguladores de la Ingesta. . In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria.* Barcelona; 2004. p. 93-121.
134. Tébar Massó FJ, García Prieto M A. Obesidad y PPARs-y (TNF-a, adiponectina, resistina, y resistencia a la insulina). *Rev Esp Obes.* 2004(Suppl 1):86-93.

135. Martínez Hernández JA, Sanchez A M, Moral A A. Efectos y acciones de la malnutrición inducida por trastornos de la alimentación sobre la respuesta inmunológica. In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria*. Barcelona; 2004. p. 93-121.
136. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Dec;16(8):513-23.
137. Pestka JJ, Zhou HR. Effects of tumor necrosis factor type 1 and 2 receptor deficiencies on anorexia, growth and IgA dysregulation in mice exposed to the trichothecene vomitoxin. *Food Chem Toxicol*. 2002 Nov;40(11):1623-31.
138. Deckert-Schluter M, Bluethmann H, Rang A, Hof H, Schluter D. Crucial role of TNF receptor type 1 (p55), but not of TNF receptor type 2 (p75), in murine toxoplasmosis. *J Immunol*. 1998 Apr 1;160(7):3427-36.
139. Fernandez-Real JM, Vendrell J, Ricart W, Broch M, Gutierrez C, Casamitjana R, et al. Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha receptor 2 gene is associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 Jun;23(6):831-7.
140. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998 Jan 15;128(2):127-37.
141. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):305-11.
142. Pottratz ST, Bellido T, Mocharla H, Crabb D, Manolagas SC. 17 beta-Estradiol inhibits expression of human interleukin-6 promoter-reporter constructs by a receptor-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 1994 Mar;93(3):944-50.
143. de Vernejoul MC, Cohen-Solal M, Orcel P. Bone cytokines. *Curr Opin Rheumatol*. 1993 May;5(3):332-8.
144. Gery I, Waksman BH. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *J Exp Med*. 1972 Jul 1;136(1):143-55.
145. Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GW, Le HV, Nagabhushan TL, Hamilton NC, et al. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest*. 1984 Sep;74(3):906-13.
146. Dinarello CA, Rosenwasser LJ, Wolff SM. Demonstration of a circulating suppressor factor of thymocyte proliferation during endotoxin fever in humans. *J Immunol*. 1981 Dec;127(6):2517-9.
147. Ebisawa M, Bochner BS, Georas SN, Schleimer RP. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. I. Role of endothelial and eosinophil adhesion molecules in IL-1 beta-induced transendothelial migration. *J Immunol*. 1992 Dec 15;149(12):4021-8.
148. Dinarello CA, Endres S, Meydani SN, Meydani M, Hellerstein MK. Interleukin-1, anorexia, and dietary fatty acids. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;587:332-8.
149. Utsunomiya I, Nagai S, Oh-ishi S. Sequential appearance of IL-1 and IL-6 activities in rat carrageenin-induced pleurisy. *J Immunol*. 1991 Sep 15;147(6):1803-9.
150. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):40-5.

151. Connan F, Stanley S. Biology of appetite and weight regulation. In: Treasure J, Schimdt U, Furth E V, editor. *The handbook of eating disorders*. 2ª ed; 2003. p. 63-88.
152. Price RA. Genetics human obesity. *Ann Behav Med*. 1987;9:9-14.
153. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C. Antecedentes históricos y epidemiología nutricional de los trastornos alimentarios. In: A MdlT, editor. *Nutrición y metabolismo en Trastornos de las Conducta Alimentaria* Barcelona; 2004. p. 39-55.
154. Morgana CM, Vecchiattia I R, Negrão A B. Etiologia dos transtornos alimentares: aspectos biológicos, psicológicos e sócio-culturais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(Supl III):18-23.
155. Hoeken D V, Seidell J, Hoek H W. Epidemiology. In: Treasure J, Schimdt U, Furth E V, editor. *The handbook of eating disorders*. 2ª ed ed. England; 2003. p. 11-34.
156. Román EF. Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes. *Diagnostico* 2003; 42(3) [cited; Available from: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/>]
157. Palmer B. Concepts of eating disorders. In: Treasure J, Schimdt U, Furth E V, editor. *The handbook of eating disorders*. 2ª ed. England; 2003. p. 1-10.
158. De Cos A, Gómez Candela C, Muñoz Octavio de Toledo. Nutrición en los Trastornos de la Conducta Alimentaria. In: Gil Hernández A, editor. *Tratado de Nutrición* Madrid; 2005. p. 494-.
159. Lim SL, Sinaram S, Ung EK, Kua EH. The pursuit of thinness: an outcome study of anorexia nervosa. *Singapore Med J*. 2007 Mar;48(3):222-6.
160. Velasco Vallejo JL, Martín de la Torre E. Clasificación de los trastornos de la alimentación - La Obesidad como trastorno de la alimentación. In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y metabolismo en los trastornos de la conducta alimentaria* Barcelona; 2004. p. 57-70.
161. Association AP. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders*. 2ª ed. Arlington; 2000.
162. Casper RC. The 'drive for activity' and "restlessness" in anorexia nervosa: potential pathways. *J Affect Disord*. 2006 May;92(1):99-107.
163. Yoshihara T, Honma S, Honma K. Effects of restricted daily feeding on neuropeptide Y release in the rat paraventricular nucleus. *Am J Physiol*. 1996 Apr;270(4 Pt 1):E589-95.
164. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1999 Dec 1;46(11):1509-22.
165. Steckler T, Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. *Biol Psychiatry*. 1999 Dec 1;46(11):1480-508.
166. Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr Rev*. 1992 May;13(2):164-91.
167. Lanfranco F, Gianotti L, Picu A, Giordano R, Daga GA, Mondelli V, et al. Effects of free fatty acids on ACTH and cortisol secretion in anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2006 May;154(5):731-8.
168. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. 1998 Jun;19(3):269-301.
169. Invitti C, Redaelli G, Baldi G, Cavagnini F. Glucocorticoid receptors in anorexia nervosa and Cushing's disease. *Biol Psychiatry*. 1999 Jun 1;45(11):1467-71.
170. Iglesias Rosado C, Gómez Candela C, Cos Blanco AI, Castillo Rabaneda R. Papel del Médico Nutriólogo en las unidades de trastorno de la conducta alimentaria. In: A MdlT, editor. *Nutrición y Metabolismo en Trastornos de la Conducta Alimentaria*. Barcelona; 2004. p. 493-505.

171. Alastrue Vidal A, Sitges Serra A, Jaurrieta Más E, Sitges Creus A. Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clin* 1982;78:407-15.
172. Grant JP. *Handbook of TPN*. Philadelphia, PA; 1980.
173. Heyward VH, Wagner D R *Applied Body Composition Assessment*. USA; 1996.
174. Urrejola NP, Hodgson B M I, Icaza N M G. Evaluación de la composición corporal en niñas usando impedanciometría bioeléctrica y pliegues subcutáneos. *Rev chil pediatr*. 2001;72(1):26-33.
175. Durnin JV, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr*. 1967 Aug;21(3):681-9.
176. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974 Jul;32(1):77-97.
177. Heymsfield SB, Waki M. Body composition in humans: advances in the development of multicompartiment chemical models. *Nutr Rev*. 1991 Apr;49(4):97-108.
178. FAO/WHO/UNU. National Research Council. Raciones dietéticas recomendadas: Necesidades de energía y proteínas. Ginebra: WHO; 1991. Report No.: 1ª ed Española de la 10ª ed original: Recommended Dietary Allowances (1989).
179. FAO/WHO/UNU. Report of a FAO/WHO/UNU Joint Expert Consultation: Energy and protein requirements Ginebra: WHO; 1985. Report No.: 724.
180. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*. 1969 Oct;27(4):531-4.
181. Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1996 Sep;64(3 Suppl):449S-52S.
182. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutr Rev*. 1994 Apr;52(4):123-31.
183. TAYLOR Rea, . Validity of serial bioelectric impedance analysis (BIA) in acutely ill hospitalized patients as a method of nutritional assessment. *Bioelectrical Impedance User's Manual: A Review of Body Composition Techniques* -RJL. Islas Británicas; 2003.
184. Moore FD, Boyden CM. Body Cell Mass and Limits of Hydration of the Fat-Free Body: Their Relation to Estimated Skeletal Weight. *Ann N Y Acad Sci*. 1963 Sep 26;110:62-71.
185. Reilly JJ, Wilson J, McColl JH, Carmichael M, Durnin JV. Ability of bioelectric impedance to predict fat-free mass in prepubertal children. *Pediatr Res*. 1996 Jan;39(1):176-9.
186. Fuller NJ, Jebb SA, Goldberg GR, Pullicino E, Adams C, Cole TJ, et al. Inter-observer variability in the measurement of body composition. *Eur J Clin Nutr*. 1991 Jan;45(1):43-9.
187. Guo SM, Roche AF, Chumlea WC, Miles DS, Pohlman RL. Body composition predictions from bioelectric impedance. *Hum Biol*. 1987 Apr;59(2):221-33.
188. Krebs-Smith SM, Smiciklas-Wright H, Guthrie HA, Krebs-Smith J. The effects of variety in food choices on dietary quality. *J Am Diet Assoc*. 1987 Jul;87(7):897-903.
189. Fanelli MT, Stevenhagen KJ. Characterizing consumption patterns by food frequency methods: core foods and variety of foods in diets of older Americans. *J Am Diet Assoc*. 1985 Dec;85(12):1570-6.

190. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Rosner BA, Hu FB, Hunter DJ, et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5):1214-22.
191. SENC. (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria): Guías Alimentarias para la Población Española. Madrid; 2001.
192. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Ortega H, Martin-Moreno JM, Lasuncion MA, Garces C, et al. Greater dietary variety is associated with better biochemical nutritional status in Spanish children: the Four Provinces Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003 Dec;13(6):357-64.
193. FAO/WHO/UNU. Report of a FAO/WHO/UNU Joint Expert Consultation: Energy and protein requirements
Ginebra: WHO; 1987. Report No.: 724.
194. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. . Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and colin. Washington DC; 1998.
195. de Castro JM, Plunkett S. A general model of intake regulation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 Aug;26(5):581-95.
196. Eddy KT, Keel PK, Dorer DJ, Delinsky SS, Franko DL, Herzog DB. Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord.* 2002 Mar;31(2):191-201.
197. Blundell JE La, Marmonier C, Gausseres N. Eating frequency and health. UK; 2004.
198. 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.* 2004 Dec;114(6):1574-83.
199. APA. (American Psychiatric Association). Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. *Am j Psychiatry.* 2000;157((suppl. 1):1-39.
200. Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, Poli M, Romagnoli E, De Cristofaro P, et al. A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Jun;17(5):338-43.
201. Martín Peña G, Rodríguez García A, Calvo Sanchez, M. Estado nutricional y su valoración en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria. Tipo y grados de malnutrición. In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y Metabolismo en Trastornos de la Conducta Alimentaria.* Barcelona; 2004. p. 225-75.
202. Novotny R, Going S, Teegarden D, Van Loan M, McCabe G, McCabe L, et al. Hispanic and asian pubertal girls have higher android/gynoid fat ratio than whites. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Jun;15(6):1565-70.
203. Piccoli A, Codognotto M, Di Pascoli L, Boffo G, Caregato L. Body mass index and agreement between bioimpedance and anthropometry estimates of body compartments in anorexia nervosa. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 May-Jun;29(3):148-56.
204. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Pitts S, Herzog D, Klibanski A. Changes in regional fat redistribution and the effects of estrogen during spontaneous weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2001 May;73(5):865-9.
205. Mayer L, Walsh BT, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB, Gallagher D, Wang J, et al. Body fat redistribution after weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jun;81(6):1286-91.

206. Scalfi L, Polito A, Bianchi L, Marra M, Caldara A, Nicolai E, et al. Body composition changes in patients with anorexia nervosa after complete weight recovery. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Jan;56(1):15-20.
207. Orphanidou CI, McCargar LJ, Birmingham CL, Belzberg AS. Changes in body composition and fat distribution after short-term weight gain in patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 1997 Apr;65(4):1034-41.
208. Alonso Franch M, Redondo del Río M P. El cuerpo humano: técnicas de estudio de la composición corporal. In: Miján de la Torre A, editor. *Técnicas y métodos de investigación en nutrición humana.* Barcelona; 2002. p. 135-60.
209. Nova E, Lopez-Vidriero I, Varela P, Toro O, Casas JJ, Marcos AA. Indicators of nutritional status in restricting-type anorexia nervosa patients: a 1-year follow-up study. *Clin Nutr.* 2004 Dec;23(6):1353-9.
210. Yucel B, Ozbey N, Polat A, Yager J. Weight fluctuations during early refeeding period in anorexia nervosa: case reports. *Int J Eat Disord.* 2005 Mar;37(2):175-7.
211. Van Binsbergen CJ, Odink J, Van den Berg H, Koppeschaar H, Coelingh Bennink HJ. Nutritional status in anorexia nervosa: clinical chemistry, vitamins, iron and zinc. *Eur J Clin Nutr.* 1988 Nov;42(11):929-37.
212. Caregario L, Di Pascoli L, Favaro A, Nardi M, Santonastaso P. Sodium depletion and hemoconcentration: overlooked complications in patients with anorexia nervosa? *Nutrition.* 2005 Apr;21(4):438-45.
213. López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Pérez Jiménez F. Alteraciones lipídicas y hematológicas en los Trastornos de la Conducta Alimentaria. In: A. MdlT, editor. *Nutrición y Metabolismo en Trastornos de la Conducta Alimentaria.* Barcelona; 2004. p. 439-47.
214. Kennedy A, Kohn M, Lammi A, Clarke S. Iron status and haematological changes in adolescent female inpatients with anorexia nervosa. *J Paediatr Child Health.* 2004 Aug;40(8):430-2.
215. Castro J, Deulofeu R, Gila A, Puig J, Toro J. Persistence of nutritional deficiencies after short-term weight recovery in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2004 Mar;35(2):169-78.
216. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2006 Nov;39(7):598-601.
217. Davy SR, Benes BA, Driskell JA. Sex differences in dieting trends, eating habits, and nutrition beliefs of a group of midwestern college students. *J Am Diet Assoc.* 2006 Oct;106(10):1673-7.
218. Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, Pittas AG, Fuss PJ, Cheatham RA, et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):1023-30.
219. Rolls BJ, Rowe EA, Rolls ET, Kingston B, Megson A, Gunary R. Variety in a meal enhances food intake in man. *Physiol Behav.* 1981 Feb;26(2):215-21.
220. Lopez Nomdedeu C. VC. *Manual de alimentación y nutrición para educadores.* Madrid; 1992.
221. Cruz Cruz J. *Alimentación y Cultura: Antropología de la conducta alimentaria.* Pamplona: EUNSA; 1990.
222. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B. . *Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España. 2. Estilo de vida. Estado de salud. Modelo dietético.*

- Hábitos alimentarios. Valoración de la ingesta. . *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993;28:209-29.
223. Mourao DM, Bressan J, Campbell WW, Mattes RD. Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jun 19.
224. Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Decreased thermic effect of food after an irregular compared with a regular meal pattern in healthy lean women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 May;28(5):653-60.
225. Bretón I, de la Cuerda C, Camblor M, García-Peris P. Balance Energético. *Supl Rev Esp Obes*. 2004;1(94):94-106.
226. Green SM, Blundell JE. Effect of fat- and sucrose-containing foods on the size of eating episodes and energy intake in lean dietary restrained and unrestrained females: potential for causing overconsumption. *Eur J Clin Nutr*. 1996 Sep;50(9):625-35.
227. Sefcikova Z, Hajek T, Lenhardt L, Racek L, Mozes S. Different functional responsibility of the small intestine to high-fat/high-energy diet determined the expression of obesity-prone and obesity-resistant phenotypes in rats. *Physiol Res*. 2007 May 30.
228. St-Onge MP, Aban I, Bosarge A, Gower B, Hecker KD, Allison DB. Snack chips fried in corn oil alleviate cardiovascular disease risk factors when substituted for low-fat or high-fat snacks. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1503-10.
229. Borgquist S, Wirfalt E, Jirstrom K, Anagnostaki L, Gullberg B, Berglund G, et al. Diet and body constitution in relation to subgroups of breast cancer defined by tumour grade, proliferation and key cell cycle regulators. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R11.
230. Kimura Y, Kono S, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Moore MA, et al. Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci*. 2007 Apr;98(4):590-7.
231. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):451-62.
232. Stamatiou K, Delakas D, Sofras F. Mediterranean diet, monounsaturated: saturated fat ratio and low prostate cancer risk. A myth or a reality? *Minerva Urol Nefrol*. 2007 Mar;59(1):59-66.
233. Martinez Faedo C, Gómez Enterría P. Tratamiento dietético en los Trastornos de la Conducta Alimentaria. In: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición y Metabolismo en Trastornos de la Conducta Alimentaria*. Barcelona; 2004. p. 289-303.
234. Barkeling B, Rossner S, Sjoberg A. Methodological studies on single meal food intake characteristics in normal weight and obese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 Apr;19(4):284-90.
235. Vinai Pea. Visual evaluation of food amount in patients affected by Anorexia Nervosa. *Eating Behaviors*. 2006;doi:10.1016/j.eatbeh..11.004.
236. Benini L, Todesco T, Dalle Grave R, Deiorio F, Salandini L, Vantini I. Gastric emptying in patients with restricting and binge/purging subtypes of anorexia nervosa. *Am J Gastroenterol*. 2004 Aug;99(8):1448-54.
237. Zipfel S, Sammet I, Rapps N, Herzog W, Herpertz S, Martens U. Gastrointestinal disturbances in eating disorders: clinical and neurobiological aspects. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1-2):99-106.

238. Berthoud HR. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Aug;14 Suppl 5:197S-200S.
239. Sancho Sanchez C, López Rico M. Medicación psicotrópica. Farmacología e interacciones en los Trastornos de la Conducta Alimentaria. . In: Miján d, la Torre A., editor. *Nutrición y Metabolismo en Trastornos de la Conducta Alimentaria*. Barcelona: Glosa; 2004. p. 135-66.
240. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):171-6.
241. Mauri MC, Rudelli R, Somaschini E, Roncoroni L, Papa R, Mantero M, et al. Neurobiological and psychopharmacological basis in the therapy of bulimia and anorexia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996 Feb;20(2):207-40.
242. Emul HM, Serteser M, Kurt E, Ozbulut O, Guler O, Gecici O. Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31(6):1270-4.
243. Attia E, Wolk S, Cooper T, Glasofer D, Walsh BT. Plasma tryptophan during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 15;57(6):674-8.
244. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1577-86.
245. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):669-73.
246. Bossu C, Galusca B, Normand S, Germain N, Collet P, Frere D, et al. Energy expenditure adjusted for body composition differentiates constitutional thinness from both normal subjects and anorexia nervosa. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jan;292(1):E132-7.
247. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2007 Jan;12(1):23-35.
248. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):109-16.
249. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr*. 2004 Jan;144(1):36-42.
250. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Malinowska-Kolodziej I, Lewin-Kowalik J. Total ghrelin plasma level in patients with the restrictive type of anorexia nervosa. *Regul Pept*. 2007 Apr 5;140(1-2):43-6.
251. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, et al. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1491-5.
252. Palasz A. [Functional disturbances of the hypothalamus in patients with anorexia nervosa]. *Psychiatr Pol*. 2004 Nov-Dec;38(6):1001-9.
253. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med*. 2003;54:453-71.
254. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasik-Krotki J. [Total plasma ghrelin level in anorexia nervosa female]. *Wiad Lek*. 2006;59(5-6):311-6.

255. Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tatebe Y, Nagai N, Shiiya T, et al. Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Oct;28(7):829-35.
256. Troisi A, Di Lorenzo G, Lega I, Tesauro M, Bertoli A, Leo R, et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology*. 2005;81(4):259-66.
257. Otto B, Tschop M, Fruhauf E, Heldwein W, Fichter M, Otto C, et al. Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Jul;30(6):577-81.
258. Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res*. 2007 Oct;41(7):537-52.
259. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H, et al. Body weight and low-density lipoprotein cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *Jama*. 1995 Nov 8;274(18):1450-5.
260. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Dec;24(12):1545-52.
261. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes*. 1999 Feb;48(2):334-41.
262. Lin L, Martin R, Schaffhauser AO, York DA. Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Feb;280(2):R504-9.
263. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1623-30.
264. Oswiecimska J, Ziora K, Pluskiewicz W, Geisler G, Broll-Waska K, Karasek D, et al. Skeletal status and laboratory investigations in adolescent girls with anorexia nervosa. *Bone*. 2007 Jul;41(1):103-10.
265. Cetkovic A, Djurovic M, Milic N. [Leptin and inhibin B as predictors of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during weight gain]. *Srp Arh Celok Lek*. 2006 Nov-Dec;134(11-12):492-7.
266. Walsh BT, Roose SP, Katz JL, Dyrenfurth I, Wright L, Vande Wiele R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal-cortical activity in anorexia nervosa and bulimia. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(2):131-40.
267. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol*. 2004 Mar;55(1 Pt 2):137-54.
268. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):13-23.
269. Phillip E, Pirke KM, Kellner MB, Krieg JC. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci*. 1991;48(25):2443-50.
270. Brambilla F, Monti D, Franceschi C. Plasma concentrations of interleukin-1-beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, and of their soluble receptors and receptor antagonist in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2001 Sep 20;103(2-3):107-14.
271. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol*. 1998 Jan 15;160(2):943-52.
272. Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Adamska A, Karolczuk-Zarachowicz M, Karczewska-Kupczewska M, et al. Plasma levels of soluble tumor

necrosis factor-alpha receptors are related to total and LDL-cholesterol in lean, but not in obese subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:14.

273. Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, Taniguchi A, Kurimoto F. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1226-8.

274. Jansson JO, Wallenius K, Wernstedt I, Ohlsson C, Dickson SL, Wallenius V. On the site and mechanism of action of the anti-obesity effects of interleukin-6. *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug;13 Suppl A:S28-32.

275. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, Williams DL, Schwartz MW. Central interleukin-1 (IL1) signaling is required for pharmacological, but not physiological, effects of leptin on energy balance. *Brain Res*. 2007 May 4;1144:101-6.

Figura 1: Relación entre el apetito y la saciedad.....	2
Figura 2: Localización del hipotálamo e hipófisis en el diencefalo.....	21
Figura 3: Corte transversal del hipotálamo.....	22
Figura 4: Poblaciones de neuronas localizadas en el Núcleo Arcuato, responsables de las respuestas a los estímulos de hambre y saciedad.....	25
Figura 5: Vías neuronales implicadas en el control del apetito.....	26
Figura 6: Interacción entre las señales periféricas y el Sistema Nervioso Central.....	27
Figura 7: Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera noradrenalina o norepinefrina.....	31
Figura 8: Sinapsis Serotonérgica.....	35
Figura 9: Papel de los carbohidratos en la producción de la serotonina en el Sistema Nervioso Central	37
Figura 10: Sinapsis peptidérgica.....	39
Figura 11: El eje hipotálamo-pituitario-adrenal.....	44
Figura 12: Mecanismo de acción de la leptina a nivel periférico y central.....	55
Figura 13: Regulación de la secreción y acción endocrina de la IL-6.....	61
Figura 14: Posicionamiento homolateral de los electrodos en mano y pié.....	94
Figura 15: Caracterización de la conducta alimentaria en los 2 grupos con AN.....	107
Figura 16: Correlación entre el %PI y el Pliegue Cutáneo Triceptal.....	109
Figura 17: Correlación entre el %PI y la Circunferencia Braquial.....	109
Figura 18: Correlación negativa entre el porcentaje de agua corporal y el porcentaje de adecuación de la circunferencia muscular del brazo.....	111
Figura 19: Correlación entre el hematocrito y el valor de la impedancia.....	112
Figura 20: Porcentaje de grasa corporal de los grupos estudiados, según pliegues cutáneos y bioimpedancia, frente al rango de normalidad indicados para esta población....	112
Figura 21: Número de tomas diarias en cada uno de los grupos estudiados.....	115
Figura 22: Porcentaje de picoteos diarios en cada uno de los grupos estudiados.....	115
Figura 23: Pirámide de la alimentación según ingesta habitual de cada grupo estudiado...118	
Figura 24: Cantidad (en litros) de agua ingerida por cada uno de los grupos estudiados...119	
Figura 25: Distribución porcentual de los macronutrientes de los grupos estudiados.....	122

Figura 26: Porcentajes de la ingesta de los diferentes ácidos grasos en los diferentes grupos frente a la ingesta recomendada.....	122
Figura 27: Porcentaje de individuos de cada grupo estudiado que <u>no cubre</u> las recomendaciones de algunos minerales.....	123
Figura 28: Porcentaje de individuos de cada grupo estudiado que no cubre las recomendaciones de vitaminas hidrosolubles.....	124
Figura 29: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto a la <u>intensidad del deseo de comer</u>	125
Figura 30: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto a la <u>sensación de hambre</u>	126
Figura 31: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto a la <u>sensación de saciedad</u>	127
Figura 32: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto a la <u>cantidad de comida que se podría</u>	127
Figura 33: Percepción y motivación para comer entre los grupos, respecto al <u>placer por comer</u>	128
Figura 34: Curva de los niveles de Serotonina en los diferentes grupos estudiados..	130
Figura 35: Curva de los niveles de NPY en los diferentes grupos estudiados.....	131
Figura 36: Curva de los niveles de Grelina en los diferentes grupos estudiados.....	132
Figura 37: Correlación entre el porcentaje de adecuación de ingesta calórica del grupo B y los niveles basales de grelina.....	134
Figura 38: Curva de los niveles de CCK en los diferentes grupos estudiados.....	135
Figura 39: Correlación entre la liberación de CCK y la percepción y motivación para comer obtenidas a través del Test VAS.....	136
Figura 40: Curva de los niveles de Leptina en los diferentes grupos estudiados.....	137
Figura 41: Correlación entre el porcentaje de adecuación de ingesta calórica del grupo B y los niveles basales de leptina.....	138
Figura 42: Curva de los niveles de TNF- α en los diferentes grupos estudiados.....	140
Figura 43: Curva de los niveles de TNF-r1 en los diferentes grupos estudiados.....	140
Figura 44: Curva de los niveles de TNF-r2 en los diferentes grupos estudiados.....	141
Figura 45: Curva de los niveles de IL-6 en los diferentes grupos estudiados.....	142
Figura 46: Curva de los niveles de IL-1 en los diferentes grupos estudiados.....	143

Tabla 1: Descripción de las diferencias entre hambre y apetito.....	2
Tabla 2: Señales generadas por la comida en los diferentes tramos del tracto digestivo	3
Tabla 3: Volumen de secreción gástrica producida por algunos alimentos.....	16
Tabla 4: Tiempo de permanencia gástrica de algunos alimentos.....	17
Tabla 5: Local de liberación y función de las sustancias que influyen en la ingesta alimentaria.....	28
Tabla 6: Parámetros bioquímicos, hematológicos y vitaminas valorados y respectivos valores de referencia.....	85
Tabla 7: Clasificación de la constitución corporal según género.....	90
Tabla 8: Características de filiación y de la enfermedad de los grupos con Anorexia Nerviosa.....	106
Tabla 9: Nivel de actividad física cotidiana y tiempo dedicado al sueño en los grupos estudiados.....	108
Tabla 10: Características antropométricas de los grupos estudiados.....	109
Tabla 11: Pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal de los grupos estudiados	110
Tabla 12: Porcentaje de grasa y agua corporal de los grupos estudiados obtenidos por la técnica de bioimpedancia eléctrica.....	111
Tabla 13: Parámetros bioquímicos y hematológicos de los grupos estudiados.....	114
Tabla 14: Características cualitativas de la dieta consumida por los grupos estudiados.....	116
Tabla 15: Porcentaje de individuos que excedían las recomendaciones de consumo de alimentos representados en el ápice de la pirámide alimentaria.....	119
Tabla 16: Características cuantitativas de la dieta consumida en los grupos estudiados.....	121
Tabla 17: Puntuación media del test de percepción y motivación para comer de cada grupo, en los diferentes tiempos valorados.....	124
Tabla 18: Niveles basales y tras estímulo de Serotonina en los grupos estudiados....	129
Tabla 19: Niveles basales y tras estímulo del CRF en los grupos estudiados.....	130
Tabla 20: Niveles basales y tras estímulo del NPY en los grupos estudiados.....	131
Tabla 21: Niveles basales y tras estímulo de la grelina en los grupos estudiados.....	132

Tabla 22: Niveles basales y tras estímulo de la CCK en los grupos estudiados.....	135
Tabla 23: Niveles basales y tras estímulo de la leptina en los grupos estudiados.....	137
Tabla 24: Niveles basales y tras estímulo de citoquinas y receptores en los grupos estudiados.....	139

ANEXO 1: Tabla de referencia de peso para población española

Tabla de peso (kg) en relación a una determinada altura en mujeres , según subgrupos de edad. Pesos que prevalecen en la población española (media) y su desviación estándar

Talla (m)	Subgrupos de edad							
	16-19 (n=857)	20-24 (n=1887)	25-29 (n=1342)	30-39 (n=1298)	40-49 (n=787)	50-59 (n=755)	60-69 (n=331)	>70 (n=249)
1.45	49.75	49.85	51.94	51.71	61.03	59.50	59.50	47.94
	4.46	4.22	6.14	4.86	8.63	8.46	7.18	7.71
1.475	49.75	50.11	54.34	56.35	62.73	60.96	56.04	51.59
	3.58	3.58	7.59	6.78	9.57	7.17	15.99	10.10
1.50	49.37	50.11	54.13	56.33	62.19	59.85	57.28	58.00
	4.02	8.55	4.57	10.92	8.30	8.91	9.79	6.87
1.51	50.93	51.33	54.30	56.23	63.29	60.69	58.9	57.33
	5.39	5.09	6.87	9.99	8.66	7.53	6.43	1.13
1.52	51.16	51.85	54.94	56.42	63.84	61.90	60.46	58.88
	9.15	6.45	6.17	6.66	9.34	5.44	9.2	10.21
1.53	51.78	52.11	54.23	58.05	64.50	61.87	61.62	58.20
	5.24	4.51	11.44	7.24	7.46	7.26	8.2	10.55
1.54	52.54	53.29	55.27	58.22	64.17	62.25	63.81	61.20
	6.68	6.68	8.28	7.95	10.93	6.82	12.74	12.04
1.55	53.29	54.25	55.41	58.40	64.77	62.37	63.00	61.40
	6.94	7.10	9.05	5.28	6.01	4.99	9.07	3.61
1.56	53.20	54.63	55.47	58.86	65.30	62.27	62.57	60.50
	7.26	7.67	6.73	8.57	7.41	8.71	7.63	6.52
1.57	55.54	55.08	55.88	59.40	65.31	64.79	64.25	60.33
	4.30	9.17	7.45	6.26	9.12	9.00	8.04	9.46
1.58	55.89	55.09	55.97	59.76	66.25	65.12	66.61	62.80
	5.99	6.81	7.80	9.29	8.72	8.69	9.29	13.07
1.59	56.54	55.37	57.06	60.02	66.66	65.00	67.30	63.42
	6.51	6.33	6.59	7.91	4.39	7.94	8.24	5.52
1.60	57.15	55.83	58.46	59.44	67.80	68.83	67.00	64.00
	5.84	7.61	6.90	5.37	10.15	6.82	4.00	3.03
1.61	57.39	54.82	58.96	60.85	66.66	70.52	67.15	
	5.15	5.72	6.36	7.63	9.52	10.66	7.87	
1.62	57.46	55.94	58.96	60.80	66.82	70.23	67.00	
	6.00	8.27	6.45	7.11	5.27	4.20	6.80	
1.63	57.72	57.78	59.62	59.88	67.37	70.80	69.60	
	4.73	6.96	6.62	6.94	10.14	8.51	9.15	
1.64	58.50	58.17	59.18	61.30	69.18	71.16		
	7.25	5.62	13.82	7.70	6.39	8.29		
1.65	58.92	58.86	59.92	62.00	69.58	72.83		
	3.09	6.13	6.58	7.23	6.33	9.47		
1.66	59.00	66.31	60.69	62.66	69.62	73.42		
	2.87	9.58	9.05	13.59	6.63	7.70		
1.67	59.57	61.38	61.18	63.44	70.00	72.33		
	2.55	5.29	16.34	8.22	3.26	2.86		
1.68	60.25	63.20	63.58	66.00	70.33	73.00		
	7.32	5.89	6.38	5.41	7.67	1.00		
1.69	60.44	65.90	64.20	69.63	71.91	73.66		
	3.37	12.34	6.30	6.96	7.95	5.24		
1.70	61.12	65.33	67.65	69.8	71.66	76.33		
	6.06	4.92	12.33	9.41	9.10	3.68		
1.71	61.25	65.11	66.00	71.00	71.75			
	2.16	5.30	10.04	0.81	6.21			
1.72		65.33	68.00	72.60	71.66			
		4.56	6.83	9.66	3.09			
1.73		65.60	70.65	72.33	72.33			
		3.92	8.52	3.09	6.01			
1.74		66.50	71.20	72.25				
		3.20	6.07	2.27				
1.75			71.50					
			1.11					

Alastrue Vidal A, Sitges Serra A, Jaurrieta Más E, Sitges Creus A. Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. Med Clin 1982;78:407-15.

ANEXO 2: Composición nutricional de la fórmula utilizada para el desayuno patrón

Meritene Complet (*Novartis Medical Nutrition*): Dieta oral completa hiperproteica

Presentación: botellas de cristal de 250ml

Característica Nutricionales: Cada frasco proporciona 16,5g de proteína, 305 calorías y 1/6 de los requerimientos diarios en vitaminas, minerales y oligoelementos. Está exento de lactosa, colesterol, purinas y gluten.

Cada envase de 250 ml contiene:

- * Agua: 205 ml
- * Distribución calórica: P/CHO/G = 22/49/29
- * Osmolaridad: 350mOsm/l
- * Valor energético: 305 Kcal
- * Concentración calórica: 1,22 Kal/ml
- * Proteína: 16,7 g
 - 100% caseína
- * Carbohidrato: 37 g
 - 78% maltodextrina, 22% sacarosa
- * Grasas: 10 g
 - Ácidos grasos esenciales: 3,35 g
 - Ácidos grasos de cadena media: 1,75g (MCT: 17,6% del total de los ácidos grasos)
- * Micronutrientes: cada frasco cubre 1/6 de los requerimientos diarios en vitaminas y minerales y oligoelementos. Está suplementado con selenio, molibdeno y cromo.

ANEXO 3: Tabla de referencia de peso basada en la complejión corporal

Peso Ideal (en kg) según la talla, en adultos						
cm	Varones			Mujeres		
	<i>Constitución pequeña</i>	<i>Constitución mediana</i>	<i>Constitución grande</i>	<i>Constitución pequeña</i>	<i>Constitución mediana</i>	<i>Constitución grande</i>
142				41.8	45.0	49.5
143				42.3	45.3	49.8
144				42.8	45.6	50.1
145				43.2	45.9	50.5
146				43.7	46.6	51.2
147				44.1	47.3	51.8
146				44.6	47.7	52.3
149				45.1	48.1	52.8
150				45.5	48.1	53.2
151				46.2	49.3	54.0
152				46.8	50.0	54.5
153				47.3	50.0	55.0
154				47.8	51.0	55.5
155	50.0	53.6	58.2	48.2	51.4	55.9
156	50.7	54.3	58.8	48.9	52.3	56.8
157	51.4	55.0	59.5	49.5	53.2	57.7
158	51.8	55.5	60.0	50.0	53.6	58.3
159	52.2	56.0	60.5	50.5	54.0	58.9
160	52.7	56.4	60.9	50.9	54.5	59.5
161	53.2	56.8	61.5	51.5	55.3	60.1
162	53.7	57.2	62.1	52.1	55.1	60.7
163	54.1	57.7	62.7	52.7	56.8	61.4
164	55.0	58.5	63.4	53.6	57.7	62.3
165	55.9	59.5	64.1	54.5	58.6	63.2
166	56.5	60.1	64.8	55.1	59.2	63.8
167	57.1	60.7	65.6	55.7	59.8	64.4
168	57.7	61.4	66.4	56.4	60.5	65.0
169	58.6	62.3	67.5	57.3	61.4	65.9
170	59.5	63.2	68.6	58.2	62.2	66.8
171	60.1	63.8	69.2	58.8	62.8	67.4
172	60.7	64.4	69.8	59.4	63.4	68.0
173	61.4	65.0	70.5	60.0	64.1	68.6
174	62.3	65.9	71.4	60.9	65.0	69.8
175	63.2	66.8	72.3	61.8	65.9	70.9
176	63.8	67.5	72.9	62.4	66.5	71.7
177	64.4	68.2	73.5	63.0	67.1	72.5
178	65.0	69.0	74.1	63.6	67.7	73.2
179	65.9	69.9	75.3	64.5	68.6	74.1
180	66.8	70.9	76.4	65.5	69.5	75.0
181	67.4	71.7	77.1	66.1	70.1	75.6
182	68.0	72.5	77.8	66.7	70.7	76.2
183	68.6	73.2	78.6	67.3	71.4	76.8
184	69.8	74.1	79.8			
185	70.9	75.0	80.9			
185	71.5	75.8	81.7			
187	72.1	76.6	82.5			
188	72.7	77.3	83.2			
189	73.3	78.0	83.8			
190	73.9	87.7	84.4			
191	74.5	79.5	85.0			

Esta tabla corrige los criterios de 1969 de Metropolitan Life Insure Co., según la talla, sin zapatos y con el sujeto desnudo. {Según Grant JP.: Handbook of Total Parenterat Nutrition. Filadelfia. WB Saunders,1980}

ANEXO 4: Especificaciones del lipocalibrador utilizado para la medición de la masa grasa

Whitehouse Skinfold Caliper Holtain Tanner: Este instrumento fue específicamente diseñado para medir con precisión los pliegues sub cutáneos. Fue desarrollado en colaboración con el *London University Institute of Child Health*.

- Rango de medidas: 0 mm a 48 mm.
- Presión constante : 10 gr/mm².
- Peso neto: 0 4 kg
- Dial Graduation: 0 2 mm.
- Se acompaña con estuche de piel, peso : 0.5kg aprox.
- Precio : 471,30 Euros + IVA



La valoración de la adiposidad a partir de los pliegues cutáneos se asienta en varias suposiciones que hacen que el uso de las ecuaciones de estimación se restrinjan a las poblaciones de las que se derivaron, y se ha cuestionado la precisión de este parámetro para estudiar la composición corporal^{1,2}.

1. Frerichs RR, Horsha DW, Berenson GS.. Equations for estimating percentage body fat in children 10-14 years old. *Pediatr Res* 1979;13:170-4.
2. Davies PSV, Lucas A.. The prediction of body fatness in early infance. *Early Hum Dev* 1989;21:193-8.

ANEXO 5: Tabla de referencia por percentiles para la circunferencia braquial, circunferencia muscular del brazo y pliegue cutáneo tricipital

CMB

Pth	Rangos de Edad							
	16-.19	20-24	25-29-	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
5	15,72	15,05	15,22	15,21	16,41	16,65	15,22	15,84
10	16,2	15,65	15,82	15,92	17,03	17,29	16,23	16,79
50	17,85	17,69	17,91	18,36	19,18	19,53	19,73	20,07
90	19,5	19,73	20,01	20,81	21,34	21,76	23,23	23,35
95	19,99	20,33	20,61	21,52	21,96	22,41	24,24	24,3

CB

Pth	Rangos de Edad							
	16-.19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
5	21,05	20,92	21,22	21,66	22,52	23,8	20,12	18,15
10	21,85	21,71	22,1	22,6	23,63	24,8	21,66	19,74
50	24,63	24,7	25,24	25,8	27,46	27,98	27,0	25,24
90	27,41	27,6	28,36	29,7	31,29	31,16	32,3	30,73
95	28,21	28,5	29,26	30,01	32,4	32,08	33,87	32,32

PCT

Pth	Rangos de Edad							
	16-.19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
5	11,53	11,69	11,94	13,25	14,69	16,99	11,52	4,34
10	13,78	14,08	14,49	15,61	17,30	19,21	14,12	7,06
50	21,57	22,36	23,32	23,78	26,33	26,91	23,12	16,44
90	29,36	30,63	32,14	31,95	35,36	34,60	32,11	25,82
95	31,61	33,02	34,69	34,31	37,97	36,83	34,71	28,54

ANEXO 6: Tabla de referencia del porcentaje de masa grasa basado en la sumatoria de cuatro pliegues cutáneos (bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco)

Σ 4 PLIEGUES (mm)	HOMBRES (Edad en años)				MUJERES (Edad en años)			
	17-29	30-39	40-49	50+	16-29	30-39	40-49	50+
15	4.8				10.5			
20	8.1	12.2	12.2	12.6	14.1	17	19.8	21.4
25	10.5	14.2	15	15.6	16.8	19.4	22.2	24
30	12.9	16.2	17.7	18.6	19.5	21.8	24.5	26.6
35	14.7	17.7	19.6	20.8	21.5	23.7	26.4	28.5
40	16.4	19.2	21.4	22.9	23.4	25.5	28.2	30.3
45	17.7	20.4	23	24.7	25	26.9	29.6	31.9
50	19	21.5	24.6	26.5	26.5	28.2	31	33.4
55	20.1	22.5	25.9	27.9	27.8	29.4	32.1	34.6
60	21.2	23.5	27.1	29.2	29.1	30.6	33.2	35.7
65	22.2	24.3	28.2	30.4	30.2	31.6	34.1	36.7
70	23.1	25.1	29.3	31.6	31.2	32.5	35	37.7
75	24	25.9	30.3	32.7	32.2	33.4	35.9	38.7
80	24.8	26.6	31.2	33.8	33.1	34.3	36.7	39.6
85	25.5	27.2	32.1	34.8	34	35.1	37.5	40.4
90	26.2	27.8	33	35.8	34.8	35.8	38.3	41.2
95	26.9	28.4	33.7	36.6	35.6	36.5	39	41.9
100	27.6	29	34.4	37.4	36.4	37.2	39.7	42.6
105	28.2	29.6	35.1	38.2	37.1	37.9	40.4	43.8
110	28.8	30.1	35.8	39	37.8	38.6	41	43.9
115	29.4	30.6	36.4	39.7	38.4	39.1	41.5	44.5
120	30	31.1	37	40.4	39	39.6	42	45.1
125	31	31.5	37.6	41.1	39.6	40.1	42.5	45.7
130	31.5	31.9	38.2	41.8	40.2	40.6	43	46.2
135	32	32.3	38.7	42.4	40.8	41.1	43.5	46.9
140	32.5	32.7	39.2	43	41.3	41.6	44	47.2
145	32.9	33.1	39.7	43.6	41.8	42.1	44.5	47.7
150	33.3	33.5	40.2	44.1	42.3	42.6	45	48.2
155	33.7	33.9	40.7	44.6	42.8	43.1	45.4	48.7
160	34.1	34.3	41.2	45.1	43.3	43.6	45.8	49.2
165	34.5	34.6	41.6	45.6	43.7	44	46.2	49.6
170	34.9	34.8	42	46.1	44.1	44.4	46.6	50
175	35.3	44.8	47	50.4
180	35.6	45.2	47.4	50.8
185	35.9	45.6	47.8	51.2
190	45.9	48.2	51.6
195	46.2	48.5	52
200	46.5	48.8	52.4

ANEXO 7: Registro de actividad física semanal

	Actividad	Duración (minutos)	Horario del día
Ejemplo	Sueño	480	23:00 – 7:00
	Estudio	300	9:00 – 14:00
	Siesta	30	15:00
	Paseo	40	17:30
	Deporte: <u>Musculación</u>	60	18:30
	Otra actividad: <u>Planchar</u>	40	22:00
Lunes			
Martes			
Miércoles			
Jueves			
Sábado			

Como hacer el registro de actividad física

Si suele tener hábitos diarios muy regulares durante la semana, apunte todas las actividades practicadas a lo largo de una semana. Pero si tus actividades cambian mucho de una semana a otra, intente apuntar tus actividades a lo largo de dos semanas (4 días consecutivos de lunes a viernes y 1 día del fin de semana).

Debes apuntar todo lo que haces, por cuanto tiempo y en que momento lo haces a lo largo del día, tal como está demostrado en el ejemplo que figura en la hoja del registro. Esto debe de incluir además el tiempo de sueño, el tiempo que usas para trabajar o estudiar; lavar vajillas; ver la tele; ir al gimnasio, salir a pasear, etc.,

Es importante apuntar al final del registro si sueles moverte en coche, transporte público o a pié.

ANEXO 8: Especificaciones del analizador de bioimpedancia BODYSTAT 1500 utilizado para la valoración de la composición corporal



La unidad de monitoramento de la composición corporal BODYSTAT 1500 mide el valor de la bioimpedancia del cuerpo con una frecuencia fija de 50 quiloherz (KHz). Es un producto extensivamente utilizado en muchos proyectos de investigación, a través de los cuales se ven demostrando su eficacia.

El aparato dispone de electrodos autoadhesivos, desechables, puestos 2 en la mano derecha y otros dos en el pié derecho.

Los electrodos distales o señal se sitúan en la superficie proximal dorsal de

las manos y pies, próximos a las articulaciones metacarpo y metatarsfalángicas, y los sensores se localizan por debajo de una línea imaginaria que pasará por las carillas articulares del cúbito y radio y por la línea intermaleolar.

Los datos personales del individuo a ser valorado, como el sexo, edad, talla, peso y actividad practicada es incorporado usando 3 pantallas. El aparato funciona transmitiendo una señal generada a través del cuerpo y midiendo la impedancia en una frecuencia fija de 50 KHz. Una vez ejecutado el test, un análisis completo de la composición corporal sale indicada en la pantalla en apenas 3 segundos, que abarcan la masa grasa, la masa magra (incluye músculos, huesos, órganos, sangre, etc) y el agua total corporal, además de los valores de referencia. La tasa metabólica y el IMC son también indicados en la pantalla.

En resumen, las medidas calculadas por Bodystat 1500 son:

- % de masa grasa y peso graso corporal *
- % de masa magra y peso magro corporal *
- Peso corporal total
- % de agua y peso de agua corporal *
- Niveles normales positivos
- Tasa de metabolismo basal (BMR) *
- Tasa metabólica basal/Peso corporal
- Exigencia de caloría media diaria *
- Índice masa corporal
- Valores de la impedancia en 50kHz

* Valores Estimados

Protocolo a seguir en las 24 horas que anteceden la realización de la bioimpedancia

Evitar ingerir café, té, chocolate y refresco.

No hacer ningún ejercicio físico intenso.

Evitar tomar diuréticos.

Estar sin comer por menos 4 horas

Evitar llevar pendientes, pulseras reloj... o otros accesorios de metal

No estar en el periodo menstrual ni en los 3 días que lo anteceden.

ANEXO 9: Registro Alimentario de 3 días y Frecuencia de Consumo

Registro Alimentario

Día: _____

Comida	Alimentos	Cantidad	Lugar
Desayuno Horario: _____			
Media Mañana Horario: _____			
Comida Horario: _____			
Merienda Horario: _____			
Cena Horario: _____			
Antes de acostarse Horario: _____			

Registro de picoteos entre comidas

Día: _____

	Alimentos	Cantidad	Lugar
Horario: _____			
Horario: _____			
Horario: _____			

Como hacer el registro alimentario

Tienes que elegir tres días habituales de tu alimentación, (siendo 2 días entre semana y uno del fin de semana), apuntando todos los alimentos ingeridos a lo largo del día. Detallar lo máximo posible cada toma o picoteos entre comidas (en hoja a parte), en cuanto al tipo de alimento, cantidad y tipo de preparación.

Ejemplo:

Desayuno	Café con leche azucarado Pan con mantequilla	½ vaso de leche <i>semidesnatada</i> (120 ml) ½ vaso café (120ml) 1 cucharilla de azúcar 1 trozo de pan <i>integral</i> (1/4 de barra) 1 cucharilla de mantequilla	En casa
Media mañana	1 manzana	1 unidad pequeña	Trabajo
Comida	Guisantes con patatas Huevos <i>fritos</i> con pisto Tarta de fresa	1 plato de postre 2 huevos 5 cucharadas de pisto Un trozo de tarta (3 dedos de largo)	Restaurante
Merienda			
Cena	Ensalada de lechuga con tomate aliñada con aceite y sal Berenjena <i>rebozada</i> Salmón con espárragos <i>a la plancha</i>	2 hojas grande de lechuga ½ tomate 1 ½ cucharada de aceite 3 rodajas de berenjena Un filete mediano (120g) 2 unidades de espárragos	En casa

Frecuencia de Consumo de Alimentos

ALIMENTOS	CONSUMO		FRECUENCIA		
	Sí	No	D	S	M
LACTEOS					
Leche					
Yogur					
Queso curado/semicurado					
Queso fresco					
Otros					
HUEVOS					
CARNES					
Vacuno					
Pollo					
Pescado					
Cerdo					
Cordero					
Otras					
FIAMBRES					
Jamón York					
Jamón Serrano					
Chorizo					
Morcilla					
Otros					
VERDURAS COCIDAS					
Acelgas/ Espinacas					
Coliflor/ Brócolis					
Calabaza					
Berenjena /Calabacín					
Otras					
VERDURAS CRUDAS					
Lechuga/endibia					
Zanahoria					
Tomate					
Pimientos					
Otras					

LEGUMBRES					
Lentejas					
Judías secas					
Garbanzos					
Guisantes secos					
FRUTAS					
Manzana					
Melocotón					
Pera					
Plátano					
Cítricos					
Otras					
PATATAS					
FARINACEOS					
Arroz					
Pastas					
Galletas					
Pan					
BOLLERIAS					
AZUCARES					
ACEITES					
Aceite Oliva (en crudo)					
Margarina					
Mantequilla					
Fritos					
BEBIDAS					
Agua					
Refrescos azucarados					
Bebidas azucaradas					
Zumos Naturales					
Otras					
FRUTOS SECOS					

ANEXO 10: Conceptos de raciones utilizados para valorar la dieta

Grupos de alimentos	Frecuencia recomendada	Peso de cada ración (en crudo y neto)	Medidas caseras
Patatas, arroz, pan, pan integral y pasta	4-6 raciones al día + formas integrales	60-80 g de pasta, arroz 40-60 g de pan 150-200 g de patatas 30g cereales desayuno Galletas "María"	1 plato normal 3-4 rebanadas o un panecillo 1 patata grande o 2 pequeñas ½ taza 5-6 unidades
Verduras y hortalizas	> 2 raciones al día	150-200 g	1 plato de ensalada variada 1 plato de verdura cocida 1 tomate grande, 2 zanahorias
Frutas	> 3 raciones al día	120-200 g	1 pieza mediana, 1 taza de cerezas, fresas..., 2 rodajas de melón
Aceite de oliva	3-6 raciones al día	10 ml	1 cucharada sopera
Leche y derivados	2-4 raciones al día	200-250 ml de leche 200-250 g de yogur 40-60 g de queso curado 80-125 g de queso fresco	1 taza de leche 2 unidades de yogur 2-3 lonchas de queso 1 porción individual
Pescado	3-4 raciones a la semana	125-150 g	1 filete individual
Carnes magras, aves y huevos	3-4 raciones de cada a la semana. Alternar su consumo	100-125 g	1 filete pequeño, 1 cuarto de pollo o conejo, 1-2 huevos
Legumbres	3-4 raciones a la semana	60-80 g de secas 150 – 200g cocidas	Un plato normal individual
Frutos secos	3-7 raciones a la semana	20-30 g	Un puñado o ración individual
Embutidos y carnes grasas	Ocasional y moderado		
Dulces, snacks y refrescos	Ocasional y moderado		
Mantequilla, margarina y bollería	Ocasional y moderado		
Agua de bebida	4-8 raciones al día	200 ml aprox.	1 vaso o copa
Cerveza o vino	Consumo opcional y moderado en adultos	Vino: 100 ml Cerveza: 200 ml	1 vaso o botellín
Práctica de actividad física	Diario	> 30 minutos	Caminar a buen ritmo

Fuente: SENC 2004

INFORMACIÓN ADICIONAL DE RACIONES

Lácteos

Equivale a 1 ración:

- 1 Natillas comerciales (180 g)
- 2 flanes comerciales (80 g)

Verduras

Equivalen a media ración:

- Ensalada como guarnición
- Verdura para un sofrito
- Salsa de tomate
- Verduras para una tortilla
- Verduras como guarnición

Fruta

Equivale a 1 ración: aproximadamente 170 cc de zumos de frutas naturales

- Para los zumos de cartón hay que considerar la NO adición de azúcar y si dice 100% natural. Si no es así, hay que considerar una cantidad mayor para que represente una ración, sin olvidar contabilizar el consumo de azúcar.

Carnes

Carnes magras – equivale a 1 ración:

- Fiambres de pavo p jamón york: 3-4 lonchas medianas (60-75 g)

Carnes grasas - equivale a 1 ración:

- Salchichas: 2 unidades (70-80 g); jamón serrano, lomo: 3-4 lonchas finas (50-60 g)

Embutidos - equivale a 1 ración:

- Embutidos: salchichón, chorizo, morcilla, etc. (40-60 g)

Grasas

• Aceite de maíz, girasol, ... 10 cc (1 cucharada sopera)

• Mantequilla o margarina 12 g (1 cucharada sopera rasa)

• Aceitunas 50 g

• Mayonesa 30 g (1 cucharada sopera)

• Cocinado de alimentos (estofado, rustido, frito, rebozado, sofrito, aliñado en crudo, salsas, guisos, etc.): contar de media a una ración de grasa por ración de alimento condimentado

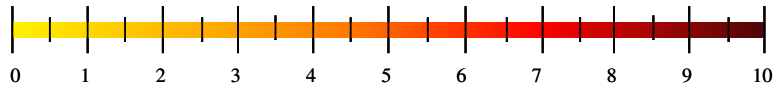
Alimentos extras: El consumo diario de estos alimentos debe ser ocasional (no sobrepasar 4 – 5 veces/semana.

- 1 pasta grande (croissant, ensaimada etc)
- Galletas de chocolate (dobles) 3-4 un.
- Patatas chips y snacks (1 bolsa pequeña)
- Helado cremoso (1 unidad)
- Chocolate (1 onza)

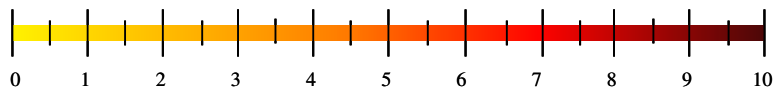
ANEXO 11: Test VAS (Escala Analógica Visual) para evaluar la percepción y motivación a comer

I. Inmediatamente antes de comer (con el plato de comida enfrente)

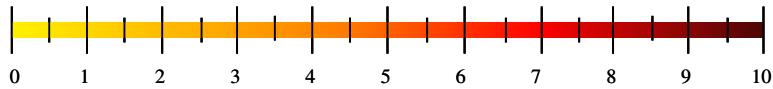
1. ¿Cuan intenso es su deseo de comer en este momento?



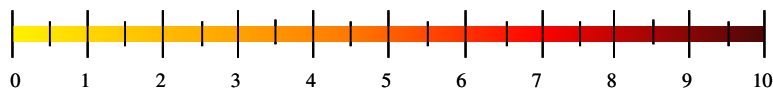
2. ¿Cuánta hambre siente en este momento?



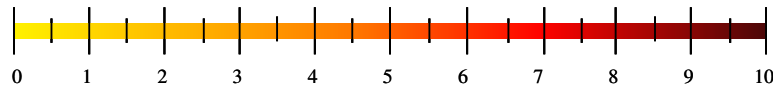
3. ¿Cuan saciado se siente en este momento?



4. ¿Cuánta comida piensa usted que podré comer en este momento?

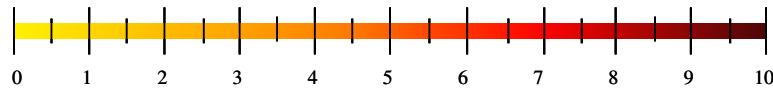


5. ¿Cuán placentero sería para usted comer ahora?

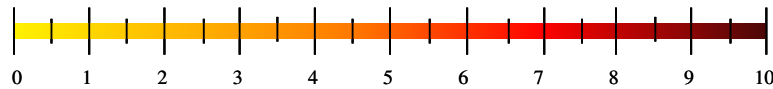


II. Inmediatamente después de comer

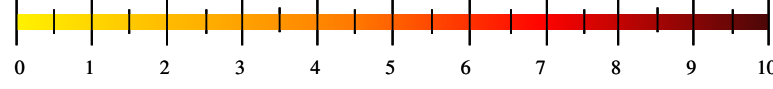
6. ¿Cuan intenso es su deseo de comer después de haber comido?



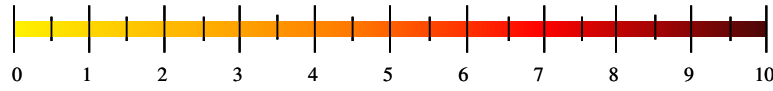
7. ¿Cuánta hambre siente después de haber comido?



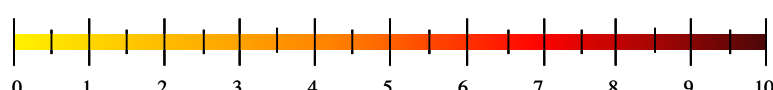
8. ¿Cuan saciado se siente después de comer?



9. ¿Cuánta comida piensa usted que podría comer después de comer?

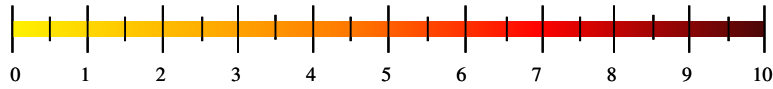


10. ¿Cuan placentero sería para usted comer ahora?

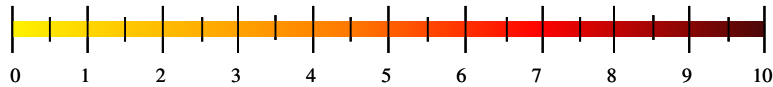


III. Tras 60 minutos de haber empezado a comer

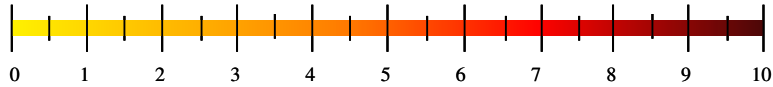
11. ¿Cuan intenso es su deseo de comer en este momento?



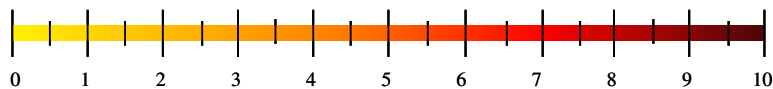
12. ¿Cuánta hambre siente en este momento?



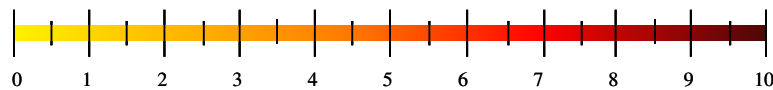
13. ¿Cuan saciado se siente en este momento?



14. ¿Cuánta comida piensa usted que podrí comer en este momento?

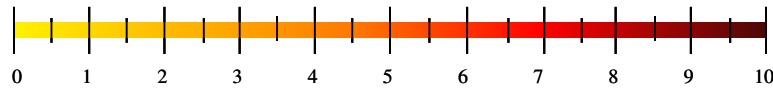


15. ¿Cuán placentero seria para usted comer ahora?

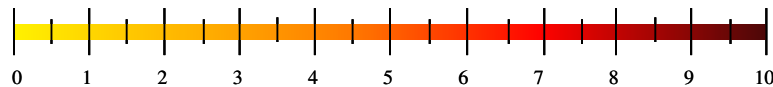


IV. Tras 90 minutos de haber empezado a comer

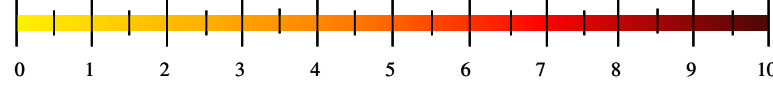
16. ¿Cuan intenso es su deseo de comer después de haber comido?



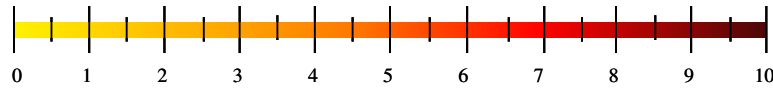
17. ¿Cuánta hambre siente después de haber comido?



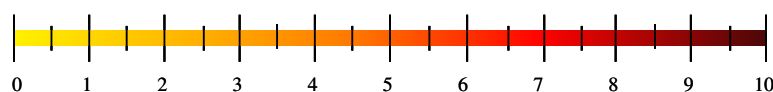
18. ¿Cuan saciado se siente después de comer?



19. ¿Cuánta comida piensa usted que podría comer después de comer?



20. ¿Cuan placentero sería para usted comer ahora?



Como utilizar la Escala Análoga Visual para evaluar la motivación a comer

*Como requisito indispensable, hay que estar en ayunas de al menos 4 horas

** Deberá hacerlo en la comida de uno de los días en que harás el registro alimentario, en 4 momentos distintos:

- Justo antes de comer y, ya con el plato de comida enfrente, contestar a las 5 primeras preguntas de acuerdo con el deseo de tienes para comer, marcando con una rayita en la escala de cero a diez.
- Justo después de comer, contestar las preguntas de 6 a 10, de acuerdo con el deseo que sigues teniendo en comer, marcando con una rayita en la escala de cero a diez.
- Después de exactos 60 y 90 minutos tras haber empezado a comer, volver a contestar las preguntas de 6 a 10, de acuerdo con el deseo que sigues teniendo en comer, marcando con una rayita en la escala de cero a diez.