

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Medicina

Utilidad de la bioimpedancia eléctrica en mujeres en edad pediátrica con anorexia nerviosa para monitorizar la evolución nutricional

Autores

Carlos Quintero Alemán
María del Pilar Ruiz Alcántara

Tutoras

Mercedes Murray Hurtado
Candelaria González Campo

Unidad de Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Canarias

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Objetivos	6
5. Metodología del estudio	6
A. Diseño del estudio	6
B. Sujetos del estudio	7
C. Variables del estudio	7
D. Recogida de datos	11
E. Recogida y manejo de muestras	11
F. Aspectos éticos	11
G. Análisis estadístico de los datos	12
6. Resultados	12
A. Caracterización de la muestra	12
B. Amenorrea en relación a otras variables analizadas a la inclusión	14
C. Seguimiento evolutivo de la muestra	15
D. Comparación BIA frente a DEXA	16
E. Correlación entre parámetros antropométricos y BIA	17
F. Relación densidad mineral ósea en DEXA y analítica y antropometría	18
G. BIA al inicio versus al final del periodo de estudio	20
7. Discusión	21
8. Limitaciones y puntos fuertes del estudio	26
9. Conclusiones	27
10. Qué he aprendido en este TFG	28
11. Agradecimientos	28
12. Abreviaturas	29
13. Bibliografía	30
14. Anexo	33

Resumen

Introducción: La anorexia nerviosa (AN) requiere un seguimiento estrecho para valorar el estado nutricional y las posibles complicaciones somáticas asociadas. La prueba gold standard para el estudio de la composición corporal es la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), pero en los últimos años la bioimpedancia eléctrica (BIA) aparece como una alternativa más accesible, barata, rápida y que no irradia. En este estudio pretendemos comparar ambas pruebas junto a otra información de interés.

Material y métodos: Se ha reclutado secuencialmente a 33 mujeres adolescentes (11,7 - 16,3 años) diagnosticadas de AN. Se han recogido parámetros clínicos, antropométricos y analíticos, y se ha realizado BIA y DEXA a la inclusión en el estudio y a la finalización del mismo con separación media de un año, mientras las pacientes estaban en tratamiento.

Resultados: Se objetivó mejoría significativa a nivel nutricional, reflejada en la composición corporal obtenida mediante BIA, si bien sus resultados no fueron acordes a los de la DEXA. Las pacientes en amenorrea presentaron un mayor porcentaje de pérdida ponderal inicial e hipoleptinemia.

Conclusiones: Se confirma la BIA como una herramienta útil para el seguimiento del estado nutricional de las pacientes con AN, si bien no presenta correlación directa con la DEXA. Además, se identificó el porcentaje de pérdida ponderal inicial como determinante en la presencia de amenorrea, sumado a la leptinemia, que también se relacionó con el grado de osteoporosis.

Palabras clave: anorexia nerviosa, BIA, DEXA, amenorrea, leptina.

Abstract

Introduction: Anorexia nervosa (AN) requires a strict follow up to assess the nutritional state and possible complications associated. The gold standard method to study body composition is dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). However, in the last few years bioelectrical impedance analysis (BIA) has come up as a more accessible, cheaper, faster and non-irradiating alternative. In this study we aim to compare both tests along with other information collected routinely.

Material and Methods: 33 adolescent women have been selected (ages 11,7 to 16,3 years old) with the diagnosis of AN. Clinical, anthropometric and analytical parameters have been collected, and the BIA and DEXA have been performed within a one year interval, while the patients were in treatment.

Results: Significant nutritional recovery was observed, which was reflected on the BIA results, although they were not in accordance with the DEXA results. Patients in amenorrhea presented a higher percentage of initial weight loss and hypoleptinemia.

Conclusion: BIA is confirmed to be a useful tool in the monitoring of nutritional state in patients with AN, even though it does not have a direct correlation with DEXA. In addition, the percentage of initial weight loss was identified as determinant in predicting the presence of amenorrhea, which added to the leptin levels, is related to the degree of osteoporosis.

Key words: anorexia nervosa, BIA, DEXA, amenorrhea, leptin.

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se caracterizan por alteraciones del comportamiento en relación con la ingesta de comida que suele influir de forma notable en la nutrición y el peso. Ello lleva consigo problemas físicos y psicológicos que repercuten gravemente sobre la vida del paciente. Si bien existen 8 tipos de TCA según la clasificación del DSM-5, nos vamos a centrar tan sólo en uno de ellos: la anorexia nerviosa (1).

La anorexia nerviosa (AN) se caracteriza por el infrapeso y el miedo intenso a la ganancia de peso junto a una alteración de la percepción de la imagen corporal. Suele conllevar una malnutrición proteico-energética debida a la pérdida de peso secundaria a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio físico intenso, sin atracones ni purgas (AN restrictiva) o bien puede acompañarse de episodios recurrentes de atracones o purgas (AN purgativa) (2).

A nivel epidemiológico la padecen mayoritariamente mujeres, sólo de un 3 a un 20% de los pacientes con AN son varones. Entre ellas, más de la mitad comienzan antes de los 20 años, concentrándose el 80 % en la etapa de la adolescencia, con una edad promedio de debut de 16-17 años. Actualmente entre el 1-2% de las niñas adolescentes padecen AN, lo que la convierte en la tercera patología más frecuente en esta etapa de la vida en España, después del asma y la obesidad (3).

Es una entidad con una incidencia y prevalencia al alza, predominantemente occidental, hecho explicado por factores socioculturales propios de estas regiones, lo cual sumado a factores biológicos, de la personalidad (perfeccionismo, baja autoestima, rigidez), genéticos y familiares, acaba desencadenando este comportamiento. La etiopatogenia propuesta explicaría en parte el predominio femenino, ya que en ellas tienen un mayor peso social los cánones de belleza en favor de una silueta delgada (4).

Podremos diagnosticar de AN a aquel paciente que cumplan estos 3 criterios:

A. Restricción de la alimentación en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.

B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual (4).

La Asociación Estadounidense de Psiquiatría ha modificado los criterios en la última actualización del DSM, omitiendo la amenorrea como criterio necesario para el diagnóstico. De esta manera se incluye a hombres, mujeres que consumen anticonceptivos orales y mujeres en periodo pre-menárquico o post-menopáusico (5).

Cabe destacar que la AN es la enfermedad psiquiátrica con mayor tasa de mortalidad asociada. Esto se debe tanto a las complicaciones médicas acompañantes, como al aumento del riesgo de suicidio, y es que tanto la depresión como la ansiedad entre otros, van aumentado en estos pacientes a medida que se pierde peso (2).

Además de los patrones de conducta ya mencionados, las pacientes pueden tender a mostrarse más solitarias, empeora el ambiente familiar y de amistades, se incrementa su rigidez y perfeccionismo, y manifiestan una falta de autopercepción de su enfermedad. Igual de preocupante resulta la comorbilidad orgánica asociada a este trastorno alimentario. La desnutrición crónica a la que conduce este patrón de comportamiento deriva en un aspecto demacrado, caída de cabello, uñas frágiles y extremidades frías y cianóticas, entre otros. Ante conductas purgativas como vómitos o abuso de diuréticos o laxantes, puede aparecer un desequilibrio electrolítico. A nivel óseo, una osteopenia impropia de sus edades (4).

El hipogonadismo hipotalámico es una de las anormalidades endocrinas secundarias observadas en la AN. Las pacientes tienen una secreción de GnRH deficiente, lo que conlleva niveles bajos de FSH, LH y estradiol. Como consecuencia no hay menarquia o hay supresión del ciclo menstrual (3), con las consecuentes repercusiones, principalmente a nivel óseo y a nivel de la maduración sexual. El restablecimiento de la menstruación no es únicamente un indicio de la recuperación de este equilibrio hormonal; también puede suponer un signo de buen pronóstico y un indicador de la adecuada progresión del tratamiento nutricional. Para esta recuperación hormonal se requiere alcanzar un límite de porcentaje graso en el análisis

de la composición corporal (6), que en ocasiones sólo se consigue al acercarse o regresar al peso previo al inicio del TCA.

En vista de la importancia del restablecimiento menstrual en el proceso de tratamiento y recuperación en pacientes con AN, interesa hallar parámetros disponibles en la práctica clínica diaria con capacidad para predecir este evento. El método idóneo ha de ser práctico, barato, fácilmente disponible en las consultas, reproducible y no invasivo.

Parámetros clásicos utilizados a la hora de valorar el estado nutricional han sido la antropometría básica (peso, altura, IMC, velocidad de crecimiento), las circunferencias (abdominal, braquial) y los pliegues subcutáneos (bicipital, tricípital). Sin embargo, a pesar de su utilidad y vigencia, presentan inconvenientes como la dificultad para diferenciar los componentes corporales (masa grasa, magra, agua corporal, etc). Además, el acto de medir los perímetros y pliegues puede ser incómodo y desagradable para este tipo de pacientes por sus peculiaridades a nivel psicológico.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es considerada el gold standard para el análisis de composición corporal, pudiendo aportar datos más allá de su uso cotidiano para determinar la densidad ósea en el diagnóstico de osteopenia. Sin embargo, interesa valorar la composición corporal de forma no invasiva y seriada en cada consulta, evitando la irradiación repetida que supondría realizar DEXA a menudo, motivo por el cual adquiere relevancia el análisis por bioimpedancia eléctrica (BIA).

A diferencia de la DEXA, la BIA no requiere de personal especializado, es barata, portátil, rápida y no irradia (7). Incluso presenta otras ventajas, y es que, por medio de sus diferentes parámetros como el ángulo de fase o el vector de bioimpedancia, podemos diferenciar distribución del agua intra y extracelular, y la ganancia/pérdida de masa celular al compararlos con percentiles de referencia (6), además de haberse demostrado el ángulo de fase como un útil parámetro predictivo de evolución y pronóstico (7).

La determinación de parámetros analíticos (nutricionales y hormonales) nos permitirá de forma añadida observar la progresión en el restablecimiento de la homeostasis corporal, pero requerirá extracciones sanguíneas frecuentes, método invasivo y no accesible en el día a día en consultas, por lo que sólo se realiza periódicamente, individualizando en cada caso. Dentro

de los parámetros bioquímicos, interesa valorar determinaciones con importancia a nivel nutricional (hemograma, bioquímica, proteínas séricas, micronutrientes, equilibrio ácido-base, etc), hormonas sexuales y tiroideas, entre otras. La leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo y relacionada con la función reproductiva, parece tener un papel importante en el mantenimiento del ciclo menstrual y en el restablecimiento de una mejoría en su estado nutricional (5).

Objetivos

- **Objetivo principal:**

- Estudiar la posible utilidad de la BIA para monitorizar la evolución en la recuperación de pacientes mujeres con anorexia nerviosa y desnutrición.
- Comparar la BIA con la DEXA, actual gold standard en la valoración de la composición corporal, además de con diferentes parámetros analíticos y antropométricos.

- **Objetivos secundarios:**

- Estudiar la composición corporal de mujeres en edad pediátrica afectas de anorexia nerviosa con un seguimiento medio de un año.
- Analizar las alteraciones analíticas más frecuentes en la anorexia nerviosa.
- Valorar el ángulo de fase en estas pacientes, y su correlación con parámetros antropométricos, analíticos, etc.
- Profundizar en el papel de la leptina como marcador analítico en pacientes con AN.
- Buscar el parámetro predictor que mejor se relacione con la restauración de la menstruación.

Metodología del estudio

A. Diseño del estudio:

Se plantea un estudio observacional descriptivo de cohorte con seguimiento medio a lo largo de 1 año, en el que participan pacientes con anorexia nerviosa atendidos en las consultas de Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias que cumplan los

criterios de inclusión y ninguno de exclusión, reclutadas consecutivamente en el periodo de octubre de 2020 a mayo de 2021.

B. Sujetos del estudio:

a. Criterios de inclusión

- Sexo biológico femenino.
- Edad pediátrica (menor a 18 años en el momento de la inclusión).
- Cumplir los criterios del DSM-V para AN.

b. Criterios de exclusión

- Incumplimiento de los criterios de inclusión.
- Comorbilidades orgánicas relevantes ajenas al cuadro de AN.
- Comorbilidades psiquiátricas relevantes ajenas al cuadro de AN.

C. Variables del estudio:

- Edad en años a la inclusión en el estudio.
- Presencia de:
 - Hiperactividad física.
 - Conductas purgativas.
 - Atracones.
- Menarquia, amenorrea y tiempo de amenorrea (meses).
- Restauración de la amenorrea.
- Analítica al inicio y fin del periodo de estudio o lo más cercano posible a estas fechas:
 - Hemograma.
 - Bioquímica básica.
 - Perfil del hierro.
 - Perfil lipídico: colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos.
 - Proteínas séricas: albúmina, prealbúmina, proteína fijadora del retinol.
 - Vitaminas: B12, ácido fólico, A, E, D.
 - Hormonas: tiroideas (TSH, T4 libre), FSH, LH, estradiol, leptina.
 - Equilibrio ácido-base venoso.

- Parámetros antropométricos al inicio y fin del periodo de estudio, utilizando báscula, tallímetro, plicómetro Holtain y cinta métrica; tomados en las consultas correspondientes a su seguimiento habitual sin condiciones de ayuno, sin control urinario y sin mantener la misma franja horaria en las tomas.
 - Peso, altura e IMC en valores brutos y desviaciones estándar para la edad y sexo según estándares españoles Hernández et al 1988.
 - Porcentaje de pérdida ponderal al diagnóstico respecto al máximo referido.
 - Pliegue subcutáneo tricípital y perímetro braquial (solo en la primera valoración).
 - Índice de Waterlow para el peso.
 - Índice de Shukla.
- Bioimpedancia al inicio y fin del periodo de estudio.

Técnica basada en el principio de que la conductividad del agua del cuerpo varía en los diferentes compartimentos. Mide la impedancia, es decir, la oposición a una corriente eléctrica alterna de bajo amperaje aplicada que pasa a través del cuerpo desde un electrodo emisor a uno receptor, y depende no sólo de la composición corporal sino también de factores como el estado de maduración, nivel de hidratación, la edad, el sexo, la raza y la condición física.

La masa libre de grasa presenta una buena conductividad eléctrica por poseer elevada concentración de agua y electrolitos, mientras que la masa grasa no es un buen conductor eléctrico, por lo que podemos decir que la impedancia es directamente proporcional a la cantidad de grasa corporal.

Los valores de impedancia bioeléctrica se convierten en valores que reflejan el agua corporal total o líquido extracelular para posteriormente, a través de ecuaciones, conocer la masa muscular (9).

Para nuestro estudio se utilizó un bioimpedanciómetro portátil (Akern 101) de cuerpo entero tetrapolar (4 electrodos). Todas las medidas fueron tomadas por el mismo explorador para reducir la variabilidad, en las consultas correspondientes a su seguimiento habitual, y por tanto dada la variabilidad propia de la actividad clínica, sin condiciones de ayuno, sin control urinario y sin mantener la misma franja horaria en las determinaciones. Se comprobó la situación de normotermia ambiental.

Se colocó al paciente en posición de decúbito supino durante al menos 2 minutos (según instrucciones del aparato), con ropa ligera y sin elementos metálicos que interfirieran en la medida, y con los brazos y piernas en posición de abducción formando una angulación de 30-45° respectivamente, con respecto al tronco. Los electrodos se colocaron en todos los casos en el hemicuerpo derecho, sobre la piel de las superficies dorsales de la mano-muñeca y el pie-tobillo, con una distancia mínima entre electrodos de 5 centímetros.

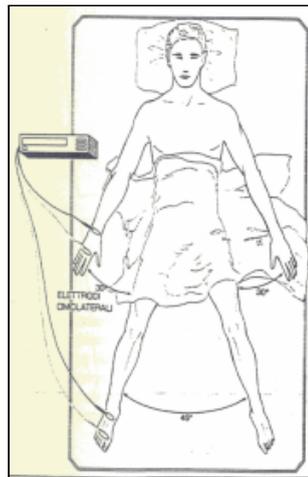


Figura 1: Modelo de colocación de electrodos en la BIA.

Se recogieron las siguientes variables:

- Resistencia.
- Reactancia.
- Ángulo de fase (PhA).
- Vector análisis de bioimpedancia.
- Índice de bioimpedancia.
- Índice de masa corporal (Body mass index: BMI).
- Agua corporal total (Total body water: TBW) y TBW percentil.
- Agua extracelular (Extracellular water: ECW) y ECW percentil.
- Agua intracelular (Intracellular water: ICW) y ICW percentil.
- Masa libre de grasa (Fat free mass: FFM) y FFM percentil, así como la masa extracelular (ECM: masa ósea, colágeno plasma y fluidos inter y transcelulares). La masa libre de grasa incluye la masa celular (masa muscular y parénquima).
- Masa grasa (Fat mass: FM) y FM percentil.

- Masa celular (Body cell mass: BCM)
- Índice de masa celular (Body cell mass index: BCMI)
- Intercambio sodio/potasio (NAK).

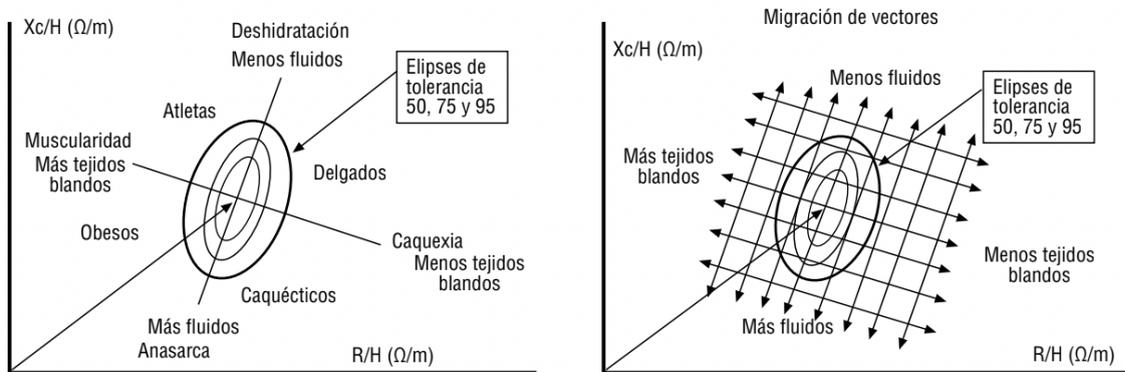


Figura 2: Vectores de impedancia y elipses de tolerancia.
Análisis de la migración de los vectores de impedancia (9).

- DEXA al inicio y fin del periodo de estudio o lo más cercano posible a estas fechas. Actualmente se considera el método de referencia en el estudio de la composición corporal en investigaciones clínicas.

Distingue tres tipos de componentes en el cuerpo según la atenuación de los fotones al atravesar los diferentes tejidos del cuerpo: masa grasa, masa muscular y masa mineral esquelética.

Los tejidos blandos por su alto contenido en agua y compuesto orgánico reducen de menor manera el flujo de fotones en comparación con el mineral del hueso y por ello, los píxeles que contienen hueso son mucho más fáciles de distinguir (9).

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Z-score columna.
- Z-score cuerpo entero.
- FFM.
- FM.
- Porcentaje de FM.

D. Recogida de datos:

Se recogieron datos de los sujetos a estudio procedentes de las siguientes fuentes:

- Historia clínica informatizada.
- Historia clínica en soporte físico (registros de enfermería, pruebas complementarias que se informan en papel, etc).
- Datos aportados verbalmente por los cuidadores directos de los sujetos participantes (padres o tutores).

Los parámetros clínicos, BIA y antropometría se recogieron sucesivamente en cada consulta de seguimiento de las pacientes (con cadencia aproximada mensual), si bien a efectos del estudio, tan sólo comparamos los datos en el momento de inclusión y al finalizar el periodo de seguimiento. La DEXA, por su complejidad e irradiación, sólo se realizó dos veces, con una separación aproximada de un año, intentando hacerla coincidir temporalmente de forma aproximada con la BIA de inclusión y de fin de estudio y con una analítica sanguínea cercana.

E. Recogida y manejo de muestras:

Se solicitaron las pruebas complementarias oportunas tras la valoración individual de cada paciente a criterio del médico responsable, tal y como es habitual en cualquier consulta médica. La realización de antropometría, analítica, bioimpedancia y DEXA a pacientes con anorexia nerviosa y desnutrición forma parte de la valoración rutinaria en esta patología a nivel ambulatorio o en régimen de hospitalización, por lo que no se realizó ningún procedimiento extra derivado del presente estudio ni se recogió material biológico añadido, resultando por tanto un estudio puramente descriptivo.

F. Aspectos éticos:

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004) y Seúl (2008); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

El estudio ha sido aceptado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias con el código “CHUC_2021_123”.

G. Análisis estadístico de los datos:

Las variables cuantitativas han sido descritas mediante media, desviación típica, mediana y cuartiles 25 y 75. Las variables cualitativas mediante recuento y porcentaje. Se ha realizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov a las medidas de resultado para evaluar la normalidad de las mismas. Para la mayoría de las variables, no se ha podido rechazar que sigan una distribución normal, pero debido al reducido tamaño de nuestra muestra y para mantener la homogeneidad en la exposición de resultados hemos optado por la opción más conservadora, métodos no paramétricos, para todas las variables. Como medida de sensibilidad también se aplicaron métodos paramétricos en los diferentes contrastes (no están incluidos en este informe) no encontrándose diferencias importantes con los resultados obtenidos en el análisis no paramétrico.

Para las comparaciones entre grupos independientes se ha usado el test de Mann-Whitney y para las comparaciones entre grupos dependientes el test de Wilcoxon. Para estudiar las correlaciones se ha usado la correlación de Pearson.

Se ha establecido como significativo un nivel de alfa de 0,05.

El paquete estadístico utilizado para realizar el análisis ha sido el programa IBM SPSS versión 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY).

Resultados

A. Caracterización de la muestra:

De un total de 33 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 27 tuvieron un seguimiento completo, mientras que 6 de las pacientes no completaron el periodo de seguimiento (cuatro por discontinuar sus visitas a consulta y las dos restantes porque no transcurrió suficiente tiempo desde su inclusión en el estudio y el cierre del periodo de seguimiento). El periodo de seguimiento medio fue de un año (8-15 meses).

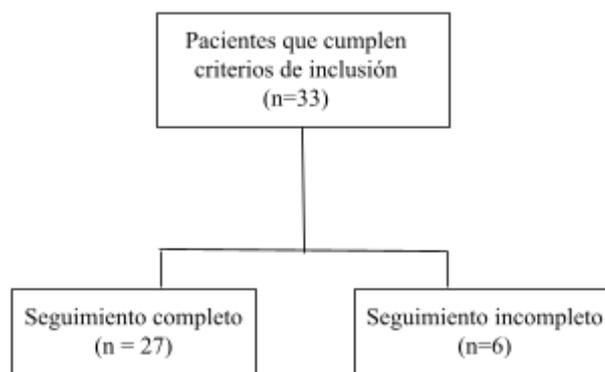


Figura 3: Diagrama de flujo sobre el seguimiento de la muestra.

La media de edad fue de 14,3 años (rango 11,7-16,3). El porcentaje de pérdida ponderal medio era del 21,9% (7-40%) respecto al peso máximo previo referido. El 100% de las pacientes presentaba restricción alimentaria, y se acompañaba de hiperactividad física en el 75,8% de ellas, de conductas purgativas en el 21,2% y de atracones en el 24,2%.

Al inicio del estudio el IMC medio de las pacientes era de $16,97 \pm 2,21$ con una desviación estándar media (SD) de $-1,07 \pm 0,64$. La SD media del peso era de $-0,7 \pm 0,63$ con una SD media de la altura de $0,25 \pm 0,77$. El índice de Waterlow para el peso medio era del $83 \pm 0,77$ y el índice de Shukla medio era de $85,07 \pm 10,71$.

Respecto a las alteraciones analíticas al inicio del estudio, teniendo en cuenta que 3 pacientes no cuentan con analítica inicial (n=30), el 46,7% presentaba déficit de vitamina D, el 31% dislipemia, el 23% déficit de proteínas plasmáticas, el 10% alteraciones del metabolismo del hierro y el 13,3% acidosis respiratoria. La FSH media era de $5,76 \pm 3,04$ (n=22) y la leptina media era de $9,93 \pm 11,5$ (n=17).

De las 33 pacientes, treinta habían tenido la menarquia antes de comenzar el estudio y las tres restantes la tuvieron durante el desarrollo de éste. El 73,3% presentó amenorrea (tiempo medio total 20 meses), y finalmente 13 (39,4%) recuperaron la menstruación durante el período de seguimiento.

B. Amenorrea en relación a otras variables analizadas a la inclusión:

	No amenorrea (n=8)			Amenorrea (n=22)			p-valor (Mann-Whitney)
	Media (SD)	Mediana	Q25-Q75	Media (SD)	Mediana	Q25-Q75	
SD peso	-0,32 (0,66)	-0,25	-0,8; 0,25	-0,63 (0,41)	-0,60	-0,97; -0,36	0,152
IMC (kg/m ²)	19,23 (1,87)	18,8	17,87; 20,84	17,71 (1,99)	17,28	16,16; 19,01	0,083
SD del IMC	-0,50 (0,61)	-0,65	-1,11; 0,15	0,96 (0,54)	-0,99	-1,32; -0,63	0,067
% pérdida ponderal	15,34 (5,11)	14	11,40; 21	23,27 (8,63)	20,50	16,75; 30,44	0,025
Waterlow para el peso	94,14 (8,25)	95,30	87,13; 97,16	83,90 (15,46)	83,72	76,17; 91,45	0,028
Shukla	93,49 (10,87)	92,81	86,63; 104,47	86,35 (7,52)	86,30	81,41; 93,11	0,075
FFM BIA	35,36 (3,37)	37,10	31,28; 38,05	34,98 (3,08)	35,30	32,33; 37,3	0,707
TBW BIA	28,65 (2,01)	28,70	26,63; 30,45	28,19 (1,75)	28,35	26,95; 29,30	0,589
ECW BIA	11,613 (1,26)	11,55	10,63; 12,95	12,02 (1,30)	12,10	11,18; 12,98	0,511
BCM BIA	18,18 (2,11)	7,95	16,18; 20,38	17,17 (2,22)	17,20	15,38; 18,98	0,313
FM BIA	12,88 (4,49)	12,85	8,85; 17,63	10,59 (3,65)	9,95	7,48; 13,33	0,250
Ángulo de fase BIA	5,56 (0,61)	5,55	5,30; 6,00	5,16 (0,63)	5,05	4,80; 5,63	0,105
NAK BIA	1,08 (0,15)	1,05	0,93; 1,20	1,18 (0,15)	1,20	1,07; 1,30	0,104
percentil FM BIA	26,18 (6,51)	26,60	19,08; 32,70	22,81 (6,05)	21,50	19,70; 28,08	0,241
percentil FFM BIA	73,83 (6,51)	73,40	67,30; 80,93	77,19 (6,05)	78,50	71,93; 80,30	0,241
percentil TBW BIA	59,99 (6,12)	59,40	54,15; 65,43	62,42 (6,02)	60,75	58,88; 67,00	0,325
percentil ECW BIA	4,85 (16,55)	-1,00	-1,00; -1,00	10,45 (21,65)	-1,00	-1,00; 10,63	0,481
percentil ICW BIA	59,49 (3,07)	60,40	57,03; 62,00	57,31 (4,25)	-58,90	55,48; 60,30	0,189
BCMI BIA	7,29 (0,75)	7,45	6,73; 7,90	6,73 (0,92)	6,60	6,07; 7,33	0,121
FSH	4,29 (2,46)	5,30	1,78; 6,31	6,30 (3,31)	6,87	3,23; 8,57	0,176
LH	5,32 (2,69)	4,13	3,11; 8,12	4,70 (3,68)	3,90	1,32; 7,76	0,709
Estradiol	119,10 (96,57)	92,55	45,50; 219,25	35,84 (43,33)	14,00	10,00; 53,25	0,027
Leptina	19,00 (15,46)	16,70	5,55; 34,75	7,13 (8,99)	4,00	1,70; 9,65	0,054

Tabla 1: Relación entre amenorrea y parámetros antropométricos y de la BIA en el momento de inclusión en el estudio.

Las pacientes en amenorrea tenían una pérdida ponderal significativamente mayor ($p=0,025$) y un índice de Waterlow para el peso menor ($p=0,028$) respecto al grupo que conservaba sus ciclos menstruales. Existen además diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de estradiol entre ambos grupos ($p=0,027$), como es lógico, sin demostrarse diferencias con el resto de parámetros analíticos hormonales, ni con ningún parámetro de la BIA o la DEXA, si bien los niveles de leptina mostraron diferencias cercanas a la significación ($p=0,054$).

C. Seguimiento evolutivo de la muestra:

A la hora de comparar los resultados iniciales con los finales, se han tomado los datos de las pacientes que tenían ambas medidas, ya que bien por pérdida de algunas pacientes durante el estudio o por tiempo de seguimiento insuficiente, no todas poseían las medidas inicial y final.

En la siguiente tabla de estadísticos descriptivos, podemos ver las características de parámetros antropométricos y analíticos en media, SD, mediana y cuartiles.

	n	INCLUSIÓN			FIN DEL ESTUDIO			P-Valor (Wilcoxon)
		Media (SD)	Mediana	Q25-Q75	Media (SD)	Mediana	Q25-Q75	
SD peso	26	-0,6 (0,47)	-0,58	-0,92;-0,27	-0,31 (0,6)	-0,26	-0,66; 0,01	0,004
IMC	26	17,97 (2,03)	18,11	16,22; 19,11	19,86 (1,7)	19,45	18,63; 21,30	0,000
SD IMC	26	-0,89 (0,57)	-0,93	-1,27; -0,44	-0,45 (0,54)	-0,53	-0,87; 0,02	0,000
Índice de Waterlow	26	86,5 (15,11)	85,48	78,52; 95,35	97,76 (10,96)	96,88	87,79; 107,37	0,000
Índice de Shukla	26	87,35 (8,41)	86,69	82,59; 94,93	93,47 (9,09)	95,19	86,63; 99,93	0,000
FSH	12	6,61 (3,3)	6,17	3,04; 7,61	6,24 (2,38)	6,18	4,92; 8,51	0,754
LH	10	5,26 (7,69)	3,78	1,87; 7,45	7,69 (7,99)	4,37	2,33; 8,08	0,249
Leptina	12	5,23 (5,22)	4,60	1,88; 15,15	10,33 (7,57)	7,80	6,23; 16,93	0,123

Tabla 2: Comparativa de variables en el evolutivo clínico de las pacientes.

Observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores iniciales y finales ($p\text{-valor}<0,05$) de la mayor parte de parámetros antropométricos (IMC y su desviación estándar, la desviación estándar de peso, el índice de Waterlow para el peso y el índice de

Shukla), como reflejo de la mejoría a nivel nutricional durante el periodo de seguimiento, sin que apreciemos diferencias en los parámetros analíticos hormonales.

D. Comparación BIA frente a DEXA:

Se compararon los resultados obtenidos con ambos métodos, en cuanto a parámetros determinados por ambas técnicas con iguales unidades de medida. Además, se correlacionaron el ángulo de fase y el z-score de la BIA y DEXA respectivamente, dado que ambos podían comportarse como adimensionales.

Así, comparando los resultados obtenidos mediante BIA y DEXA, encontramos que muchos parámetros presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambas, lo cual supondría que estas formas de medir la composición corporal no obtienen resultados tan similares como podría esperarse, a pesar de que las correlaciones en masa magra y grasa inicial sean significativas y en masa grasa final también. En cambio al analizar la masa grasa al final del periodo de estudio no hay diferencias significativas entre los valores medidos mediante DEXA y BIA, mostrando una correlación alta (0,86) y con un p-valor significativo (<0,001).

	n	BIA			DEXA			P-Valor (Wilcoxon)	Correlación	P-Valor (Correlación)
		Media (SD)	Mediana	Q25-Q75	Media (SD)	Mediana	Q25-Q75			
FFM (masa magra) inicial	23	34,69 (3,31)	35,4	32,25 - 37,55	32,62 (3,14)	33,11	29,73 - 35,68	<0,001	0,77	<0,001
FM (masa grasa) inicial	23	10,61 (3,54)	11,10	7,80-13,35	11,12 (4,52)	10,11	6,65-14,67	0,362	0,86	<0,001
FFM (masa magra) final	10	38,36 (4,26)	38,40	34,30-41,55	33,06 (5,21)	32,43	30,06 -36,98	0,005	0,452	0,189
FM (masa grasa) final	10	13,78 (5,35)	12,90	10,23-15,95	16,70 (8,78)	13,30	11,34 -21,54	0,013	0,896	<0,001

Tabla 3: Comparación FM y FFM en BIA y DEXA al principio y final del estudio.

Al analizar el ángulo de fase obtenido mediante BIA con los parámetros de la DEXA las únicas correlaciones significativas que se hallaron fueron: el z-score de cuerpo entero con el ángulo de fase al final del periodo de estudio (correlación de 0,738, p-valor = 0,015) y la masa magra medida mediante DEXA con el ángulo de fase al inicio del periodo (correlación de 0,438, p-valor = 0,037).

	Correlaciones de muestras relacionadas		
	N	Correlación	Sig.
DEXA z-score columna - ángulo fase BIA inicial	23	0,171	0,434
DEXA z-score cuerpo entero- ángulo fase BIA inicial	23	0,246	0,258
DEXA z-score columna - ángulo fase BIA final	10	0,453	0,188
DEXA z-score cuerpo entero - ángulo fase BIA final	10	0,738	0,015
DEXA FFM - ángulo fase BIA inicial	23	0,438	0,037
DEXA FM - ángulo fase BIA inicial	23	-0,116	0,597
DEXA FFM - ángulo fase BIA final	10	0,301	0,399
DEXA FM - ángulo fase BIA final	10	-0,066	0,856

Tabla 4: Comparación PA con FM, FFM y Z-score de cuerpo y columna medidas por DEXA.

E. Correlación entre parámetros antropométricos y BIA:

Al analizar la correlación entre parámetros antropométricos y aspectos obtenidos mediante la BIA en el momento de inclusión en el estudio, se observa correlación significativa entre la mayoría de parámetros, como puede observarse en la siguiente tabla:

	N	Correlación	Sig.
IMC en relación a ángulo de fase inicial	32	0,387	0,028
SD de IMC en relación a ángulo de fase inicial	32	0,422	0,016
SD Peso en relación a ángulo de fase inicial	32	0,214	0,240
IMC en relación a masa grasa en BIA inicial	32	0,773	<0,001
IMC en relación a percentil de masa grasa en BIA inicial	32	0,680	<0,001
SD de IMC en relación a masa grasa en BIA inicial	32	0,649	<0,001
IMC en relación a masa magra en BIA inicial	32	0,427	,015
IMC en relación a percentil de masa magra en BIA inicial	32	-0,680	<0,001
SD de IMC en relación a masa magra en BIA inicial	32	0,275	0,127

Tabla 5: Correlación entre parámetros antropométricos y BIA al comienzo del estudio.

Esta correlación entre parámetros antropométricos y variables obtenidas mediante BIA pierde su significación tras la mejoría a nivel nutricional en la relación del ángulo de fase con el IMC y el SD del IMC, pero se mantiene significativo en el resto de parámetros como puede observarse en la siguiente tabla:

	N	Correlación	Sig.
IMC en relación a ángulo de fase final	23	0,219	0,316
SD de IMC en relación a ángulo de fase final	23	0,208	0,340
SD Peso en relación a ángulo de fase final	23	0,019	0,933
IMC en relación a masa grasa en BIA final	23	0,796	<0,001
IMC en relación a percentil de masa grasa en BIA final	23	0,694	<0,001
SD de IMC en relación a masa grasa en BIA final	23	0,670	<0,001
IMC en relación a masa magra en BIA final	23	0,331	0,122
IMC en relación a percentil de masa magra en BIA final	23	-0,694	<0,001
SD de IMC en relación a masa magra en BIA final	23	0,250	0,250

Tabla 6: Correlación entre parámetros antropométricos y BIA al final del estudio.

F. Relación densidad mineral ósea en DEXA y analítica y antropometría:

A continuación, con el objetivo de establecer una relación entre la densidad mineral ósea promedio (DPH) y parámetros analíticos y antropométricos, determinando la relación entre el z-score (desviaciones estándar frente a la DPH para su edad, sexo y etnia) y las siguientes variables:

- Z-score columna y cuerpo entero inicial con:
 - SD IMC inclusión.
 - % de pérdida ponderal al diagnóstico.
 - Estradiol inicial.
 - Leptina inicial.
 - Tiempo de amenorrea a fecha de la BIA de inclusión.
 - Presencia de déficit de vitamina D.

- Z-score columna y cuerpo entero final con:
 - SD IMC final.
 - Estradiol final.
 - Leptina final.
 - Tiempo de amenorrea a fecha de BIA final.
 - Presencia de déficit de vitamina D.

A la inclusión en el estudio:

	N	Correlación	Sig.
Z-score columna - SD IMC	22	-0,059	0,794
Z-score columna - % pérdida de peso	23	-0,419	0,047
Z-score columna - estradiol	12	-0,210	0,512
Z-score columna - leptina	13	-0,576	0,039
Z-score columna - tiempo de amenorrea	20	0,157	0,509
Z-score cuerpo entero - SD IMC	22	-0,120	0,594
Z-score cuerpo entero - % pérdida de peso	23	-0,381	0,073
Z-score cuerpo entero - estradiol	12	-0,210	0,512
Z-score cuerpo entero - leptina	13	-0,736	0,004
Z-score cuerpo entero - tiempo de amenorrea	20	0,060	0,803

Al final del periodo de estudio:

	N	Correlación	Sig.
Z-score columna - SD IMC	10	0,297	0,405
Z-score columna - estradiol	9	-0,095	0,808
Z-score columna - leptina	10	-0,127	0,726
Z-score columna - tiempo de amenorrea	9	-0,449	0,225
Z-score cuerpo entero - SD IMC	10	0,191	0,597
Z-score cuerpo entero - estradiol	9	-0,095	0,808
Z-score cuerpo entero - leptina	10	0,116	0,749
Z-score cuerpo entero - tiempo de amenorrea	9	-0,246	0,524

Tablas 7 y 8: Correlación entre parámetros analíticos/antropométricos con el z-score de la DEXA al comienzo y final del estudio.

Podemos establecer que hay una relación significativa negativa ($p < 0.05$) entre el Z-score de columna en la DEXA inicial y el porcentaje de pérdida ponderal al diagnóstico, el Z-score de columna y las cifras de leptina, así como entre las cifras de leptina y el Z-score de cuerpo entero. La densidad mineral ósea no guarda relación con las variables analíticas y antropométricas analizadas al final del periodo de estudio.

G. BIA al inicio versus al final del periodo de estudio:

Finalmente, se valoraron todos los parámetros que aporta la BIA para observar en qué valores se aprecian diferencias a lo largo del curso clínico de la AN, comparando los valores iniciales y finales.

	INICIO (n=33)			FINAL (n=24)			Correlación (p-valor)	p-valor (Wilcoxon)
	Media (SD)	Mediana	Q25-Q75	Media (SD)	Mediana	Q25-Q75		
Masa libre de grasa (FFM)	34,85 (3,18)	35,40	32,25; 37,55	38,13 (4,06)	38,40	34,30; 41,55	0,582 0,003	0,000
Agua corporal total (TBW)	28,22 (1,82)	28,10	26,90; 29,65	29,40 (2,63)	28,75	27,30; 31,55	0,506 0,012	0,004
Agua extracelular (ECW)	11,84 (1,27)	11,80	10,90; 12,85	12,88 (1,67)	13,10	11,35; 13,83	0,530 0,008	0,003
Masa celular (BCM)	17,22 (2,26)	17,10	15,65; 19,05	19,66 (2,54)	19,55	17,80; 21,43	0,550 0,005	0,000
Masa grasa (FM)	11,05 (3,86)	11,10	7,80; 13,35	13,29 (4,00)	12,90	10,23; 15,95	0,674 0,000	0,001
Ángulo de fase (PA)	5,22 (0,64)	5,20	4,80; 5,70	5,60 (0,60)	5,45	5,12; 6,00	0,733 0,000	0,001
Intercambio sodio/potasio (NAK)	1,17 (0,16)	1,20	1,00; 1,30	1,06 (0,13)	1,00	1,00; 1,00	0,637 0,001	0,001
Percentil masa grasa (FMpct)	23,59 (6,03)	22,60	19,90; 28,75	25,52 (5,23)	25,80	21,15; 30,03	0,758 0,000	0,021
Percentil masa libre de grasa (FFMpct)	76,41 (6,03)	77,40	71,25; 80,10	74,48 (5,23)	74,20	69,98; 78,85	0,758 0,000	0,021
Percentil agua corporal total (TBWpct)	62,13 (5,99)	60,60	58,75; 66,85	57,62 (5,13)	58,15	53,20; 60,30	0,773 0,000	0,000
Percentil agua extracelular (ECWpct)	8,05 (19,54)	-1,00	-1,00; -1,00	21,18 (24,72)	-1,00	-1,00; 46,53	0,632 0,001	0,168
Percentil agua intracelular (ICWpct)	58,02 (3,87)	59,00	57,05; 60,60	56,18 (4,26)	56,20	53,48; 59,88	0,649 0,001	0,157
Índice de masa celular (BCMI)	6,75 (0,95)	6,70	6,00; 7,60	7,58 (0,77)	7,50	7,10; 8,15	0,530 0,008	0,000

Tabla 9: Comparación entre las medidas de la BIA al comienzo y final del estudio.

Comprobamos que existen diferencias significativas entre la mayor parte de parámetros de la BIA medidos al inicio y al final del periodo de seguimiento, como reflejo de la mejoría a nivel nutricional de las pacientes.

Discusión

El objetivo primordial a nivel médico en el tratamiento de la AN consiste en un restablecimiento del adecuado estado nutricional, con recuperación antropométrica, bioquímica y de las funciones corporales, con el fin de evitar comorbilidades, secuelas o incluso la muerte en estas pacientes. De ahí que resulte de gran interés estudiar la posibilidad del uso de técnicas no invasivas para valorar la composición corporal como ayuda en la monitorización del curso clínico. En nuestro estudio se demuestra la utilidad de la BIA para monitorizar la mejoría a nivel nutricional de las pacientes pediátricas afectadas de AN durante la fase de rehabilitación nutricional, en un periodo medio de seguimiento ambulatorio de un año.

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio presentaba una importante afectación a nivel nutricional, mostrando inicialmente una pérdida ponderal grave, incluso extrema en algunos casos, alteraciones bioquímicas frecuentes, y amenorrea secundaria en más del 70% de ellas, siendo éstas quienes mayor porcentaje de pérdida ponderal presentaban (se ha demostrado que la amenorrea secundaria es frecuente a partir de pérdidas de peso del 10-15%) (10).

Mediante la BIA podemos estudiar la composición corporal de las pacientes tras el diagnóstico de AN y valorar los cambios a nivel nutricional de forma evolutiva. Demostramos en nuestra población una correlación significativa entre los parámetros antropométricos determinados al inicio y fin del periodo de estudio y los componentes corporales determinados mediante BIA. Cabe remarcar además que la correlación entre medidas de BIA iniciales y finales es positiva en todos los componentes corporales en nuestra muestra, lo cual supone un hallazgo consonante con la ganancia ponderal registrada.

Que exista una progresión en los parámetros de BIA en relación con la recuperación ponderal coincide con hallazgos de la literatura acerca del tema, donde se remarca sobre todo el papel del ángulo de fase (7,11), como dato de gran interés obtenido de la BIA vectorial, guardando

relación con las membranas celulares e interfases tisulares, por lo que ha sido propuesto como indicador de pronóstico y parámetro para monitorizar la progresión de diversas enfermedades. Es importante señalar que el ángulo de fase no indica únicamente delgadez o bajo IMC, sino que se ve afectado cuando este bajo IMC es a costa de una baja masa celular, metabólicamente activa (12). Con la ganancia de peso en la fase de renutrición, la impedancia decrece, y el ángulo de fase aumenta de forma inversa a la pérdida de agua contenida en tejidos libres de grasa. (8). Actualmente contamos con valores de referencia obtenidos de población española sana con edad comprendida entre 4 y 18 años (13).

En nuestro estudio el ángulo de fase mostró una correlación significativa con el IMC y sus desviaciones estándar en la BIA inicial, perdiéndose la significación con la BIA final. El ángulo de fase en ascenso refleja una mejoría en la masa celular y la distribución de los diferentes componentes corporales, mientras que la mejoría en el peso o el IMC de forma aislada no pueden discriminar a costa de qué componente se ha producido el cambio, como señalan otros trabajos previos. (14).

En cuanto al componente hídrico medido mediante BIA, cabe reseñar que en estudios previos se han detectado alteraciones en el mismo en pacientes afectados de AN; se ha hipotetizado que las posibles alteraciones en el volumen de fluidos corporales pueden deberse a varios factores: la función renal de concentración dañada, secreción anormal de hormona antidiurética (7), la tendencia de algunas pacientes a beber excesiva cantidad de agua para conseguir un efecto saciante, mientras que otras no la beben para no aumentar de peso (15) o por los edemas en miembros inferiores que ocurren a causa de la hipoalbuminemia, entre otros (11). En nuestra muestra no se detectaron diferencias significativas en la evolución del componente hídrico registrado mediante BIA durante el periodo de estudio.

Por otra parte, nos planteamos valorar si la BIA podía ser un instrumento que arrojara datos sobre la composición corporal con una fiabilidad similar a la DEXA como gold estándar, con la ventaja de su inocuidad y la posibilidad de obtener datos seriados en cada consulta. En trabajos previamente publicados, no existen diferencias entre los resultados obtenidos mediante DEXA y BIA al estimar masa grasa y masa magra en mujeres sanas, por lo que en éstas se podría considerar que la BIA es una herramienta igualmente válida respecto al gold standard. Sin embargo, en mujeres con AN no se ha podido demostrar que DEXA y BIA sean equivalentes, lo cual puede asociarse en parte al bajo porcentaje de grasa corporal que

presentan, ya que las ecuaciones de la BIA han sido diseñadas con muestras poblacionales con un IMC normal y sus correspondientes rangos de masa grasa y masa magra (16).

En nuestro estudio ambas técnicas mostraron datos significativamente diferentes para la mayor parte de parámetros, lo cual podría interpretarse a priori como una escasa precisión de la BIA. Estos resultados, sin embargo, deben ser interpretados con cautela, dado que por una parte, ambas técnicas no se realizaron simultáneamente, ni bajo las mismas condiciones de ayuno, ingesta de alimentos o líquidos, lo cual acarrea un sesgo que impide la comparación fiable de ambas técnicas. Trabajos previos han estudiado en qué medida estos factores afectan a la precisión en los valores obtenidos mediante BIA (9). Además, el hecho de que existan diferencias a nivel estadístico no siempre lleva aparejadas diferencias significativas a nivel clínico. Por último, hay que tener en cuenta que no se realizó DEXA a todas las pacientes incluidas en el estudio, o en algunos casos tan sólo se realizó al inicio del periodo de seguimiento, dado que no todas tenían indicación clínica para solicitarla o monitorizar su evolución, y al tratarse de pacientes en edad pediátrica, y dado el riesgo demostrado de la irradiación repetida a estas edades, no parecía éticamente aceptable solicitar una prueba diagnóstica innecesaria.

Vistos los datos previos, se podría concluir que la DEXA continúa siendo el método indicado si se desea obtener una valoración más precisa de la composición corporal en la AN, al menos hasta que el porcentaje de grasa corporal aumente a un nivel más aceptable tras el proceso de rehabilitación nutricional, aceptando que no es el más adecuado a nivel logístico y que sólo debe solicitarse cuando existe indicación expresa, como cualquier técnica diagnóstica no inocua. Podría ser interesante desarrollar ecuaciones específicas a la población con AN, para aumentar la precisión y validez de la BIA en esta población, y diseñar en el futuro estudios dirigidos expresamente a comparar BIA y DEXA, corrigiendo todas las posibles fuentes de error.

En cuanto a los aspectos bioquímicos estudiados en nuestra muestra, cabe destacar que un importante porcentaje de las pacientes presentaba alteraciones analíticas, siendo la más prevalente el déficit de vitamina D, seguido de la dislipemia y el déficit de proteínas séricas.

La alta prevalencia de déficit de vitamina D podría explicarse en parte por la escasa exposición solar a la que suelen someterse las personas con distorsión de la imagen corporal,

que tienden a mantener cubierto el cuerpo, además de las posibles carencias a nivel alimentario; sin embargo, este hallazgo pierde peso al observarse que en otros estudios con una población control respecto a las pacientes con AN, se encontraron valores semejantes entre ambas muestras (17), y más aún si se tiene en cuenta que en la población canaria existe una prevalencia elevada de déficit de vitamina D per se, a pesar de la elevada irradiación solar que se recibe en este territorio (18).

En cuanto a la dislipemia, hallazgo descrito de forma frecuente en pacientes con AN, se ha observado que hasta la mitad de ellas presentan hipercolesterolemia, con elevación de LDL y niveles normales de TG. Se ha sugerido que los niveles plasmáticos de colesterol están aumentados en la AN debido a una excreción fecal reducida de esteroides, a una tasa de transporte hepático de colesterol disminuida y una excreción biliar reducida de colesterol y ácidos biliares (19). Además, en otro estudio se halló que la relación lathosterol:colesterol es significativamente menor en la AN respecto a la población general. Esto supone un indicio de que la hipercolesterolemia no es secundaria a un aumento en la síntesis, dado que el lathosterol, un intermediario de este proceso, se ha demostrado como un marcador validado de la síntesis endógena de colesterol (20).

Por otro lado, reseñar que en 3 de nuestras pacientes pudimos objetivar el denominado “síndrome de T3 baja” caracterizado por un descenso de triyodotironina (T3), valores dentro del rango de referencia o levemente disminuidos de tiroxina (T4) y niveles normales de tirotrófina basal (TSH). Los bajos niveles de T3 se atribuyen en primer lugar a una monodesyodación periférica disminuida de T4 y a un aumento de formación simultánea del metabolito inactivo T3 reversa (T3r) (21).

Respecto a la leptina, se trata de una hormona secretada por el tejido adiposo que se relaciona con la regulación del balance energético y la función reproductora. La cantidad de masa grasa corporal total se correlaciona con la concentración de leptina, de forma que la leptinemia aumenta con la ganancia ponderal (22).

Según trabajos previos, el grado de hipoleptinemia es un indicador de la severidad de la AN, demostrando que la adaptación neuroendocrina al estado de semi-inanición es máxima. A mayor grado de hipoleptinemia, menor cantidad de masa corporal y menor el efecto leptinérgico sobre otros tejidos, condicionando una hipofunción del eje

hipotálamo-hipófiso-gonadal y una tasa metabólica basal baja (22). La leptina también se asocia a una de las complicaciones a largo plazo más importantes de la AN, la osteoporosis, debido a su relación con el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Se ha demostrado que la leptina es un factor predictor de la densidad mineral ósea en columna en pacientes con AN, y a su vez se describe una correlación positiva con los niveles de estradiol en sangre, hecho que confirma la relación entre tejido óseo, tejido graso y hormonas sexuales (24).

En nuestra población pudimos demostrar una correlación entre los niveles de leptina al inicio del periodo de estudio y la densidad mineral ósea tanto a nivel lumbar como corporal total, así como una relación tendente a la significación en relación a la presencia de amenorrea, si bien no se demostró un aumento significativo de los niveles de leptina durante el período de seguimiento de nuestras pacientes, a pesar de la mejoría a nivel nutricional demostrada por la antropometría y BIA. Esto podría explicarse porque el período de seguimiento fuera escaso para demostrar estos cambios, requiriéndose más tiempo para la normalización de los niveles de leptina; además, hay que tener en cuenta que el número de pacientes en las que se determinó evolutivamente este parámetro analítico en nuestra muestra fue escaso, aspecto a mejorar de cara a investigar el papel de la leptina en esta patología en futuros trabajos (23). Por tanto, sería de interés asociar rangos de concentración de leptina con grados de severidad de AN, de forma que la leptinemia pudiera utilizarse como un parámetro predictor de recuperación metabólica más exacto que la ganancia ponderal, pues unos adecuados niveles de leptina son necesarios para una función neuroendocrina normal. Existe además una correlación positiva entre los niveles de leptina y de hormonas sexuales, demostrándose que durante la ganancia ponderal la LH y la leptina aumentan de forma paralela. La normalización de los niveles de leptina parece indispensable para la recuperación de la menstruación, lo cual explicaría que si a pesar de haber logrado un peso aceptable la hipoleptinemia persistente, la paciente continúe en amenorrea. En nuestra muestra prácticamente la totalidad del grupo sin amenorrea presentaba unos valores de leptina normales (24).

Debemos reseñar que no hemos podido determinar en base a nuestros resultados un parámetro bioquímico, antropométrico o de composición corporal que prediga la restauración de la menstruación, si bien dado que las pacientes en amenorrea presentaban una pérdida ponderal significativamente mayor, podemos pensar que la recuperación ponderal hasta

valores cercanos al peso previo al inicio del TCA puede ser un objetivo a conseguir para facilitar la recuperación del equilibrio hormonal.

En relación a la determinación de parámetros bioquímicos en investigación en población con AN, sería interesante plantearse en futuras investigaciones la medición de otras hormonas como la adiponectina o la grelina. En pacientes con AN los niveles de adiponectina sintetizada en el pániculo adiposo son altos y vuelven a la normalidad una vez se produce la recuperación ponderal, incluso con pequeños aumentos en el IMC. La concentración plasmática de adiponectina se correlaciona negativamente con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la concentración de insulina en ayunas y los triglicéridos (25).

La grelina entre otras funciones activa las señales de hambre. En pacientes con un balance energético negativo, como en las pacientes con AN, las concentraciones de grelina están aumentadas. Se ha observado una disminución en sus niveles una vez se realiza la intervención dietética, por lo que la concentración de grelina en sangre puede ser un buen marcador del estado nutricional (25).

Limitaciones y puntos fuertes del estudio

Se trata de un trabajo que incluye un número relativamente pequeño de pacientes, con un periodo de seguimiento quizá insuficiente para demostrar ciertas diferencias, y con la limitación de haber solicitado pruebas complementarias (analítica, DEXA) a criterio clínico, sin determinar a priori intervalos reglados, sin haber podido coordinar la realización simultánea de DEXA, BIA y analítica para poder así comparar y correlacionar de manera más fiable los parámetros obtenidos, como sería deseable con fines de investigación.

Sin embargo, consideramos que se trata de un trabajo con un planteamiento novedoso en la edad pediátrica, donde no se ha estudiado de manera tan amplia la composición corporal y su relación con la amenorrea en pacientes con AN, habiéndose obtenido resultados interesantes, que nos animan a plantear futuras investigaciones en torno al tema.

Conclusiones

- Nuestra población afecta de AN presenta una pérdida ponderal grave, con alteraciones analíticas y amenorrea secundaria frecuentes, mostrando una recuperación a nivel nutricional significativa durante el periodo de seguimiento.
- Existe una buena correlación entre la antropometría y los componentes de la composición corporal obtenidos mediante BIA; además, la BIA es capaz de reflejar la evolución en el proceso de recuperación nutricional de las pacientes con AN.
- El uso de la BIA en la AN ha demostrado gran utilidad a la hora de diferenciar masa magra y masa libre de grasa, pero limitaciones en la medición del agua corporal extra- e intracelular.
- El ángulo de fase no se correlaciona con la presencia de amenorrea, ni con la mayoría de parámetros analíticos o antropométricos o de la DEXA, si bien es menor en aquellas con menor IMC al debut, y mejora significativamente durante la evolución, correlacionándose con la mejoría a nivel nutricional.
- El análisis del grado de osteopenia a través del z-score, demuestra que a mayor porcentaje de pérdida ponderal y menor leptinemia, mayor es la disminución de la DMO, parámetros que podrían por tanto orientar para seleccionar a qué pacientes se les solicita una DEXA.
- El análisis de la composición corporal mediante BIA y DEXA no parece ser equiparable, pudiendo ser de interés la implementación de ecuaciones específicas para la desnutrición extrema que pudiesen corregir esta imprecisión, así como estandarizar las condiciones de medida.
- Un mayor porcentaje de pérdida ponderal al diagnóstico es clave en cuanto a la aparición de amenorrea, no identificándose un parámetro predictor de la recuperación de la menstruación en nuestras pacientes.
- Las cifras de leptina fueron menores en pacientes en amenorrea, mostrando además una relación significativa con la densidad mineral ósea.

Qué he aprendido en este TFG

A lo largo de estos 2 años de trabajo en el desarrollo longitudinal de este estudio, desde el planteamiento y elaboración del diseño, hasta la recogida y análisis de los resultados, hemos aprendido de primera mano el esfuerzo que implica cada proyecto de investigación, además del valor de cada paso que se da en él.

Asimismo, nos ha otorgado numerosas habilidades que requeríamos desarrollar de cara a un futuro profesional, donde podamos fomentar la investigación desde el ámbito hospitalario: buscar y reconocer fuentes de información fidedignas, conocer los protocolos científicos y éticos a seguir de cara a estudios con pacientes, así como hacer uso de programas informáticos como el SAP del Hospital Universitario de Canarias. Incluso nos ha servido de recordatorio en nuestras destrezas sobre conocimientos impartidos en los inicios de la carrera, como son la bioestadística y su consecuente uso del Excel y del programa estadístico SPSS.

Por último, nos ha otorgado experiencia en el ámbito del trabajo en equipo y coordinado, fundamental en cualquier ámbito al que acabemos dedicándonos. Terminamos por encontrarlo indispensable de cara a afrontar los problemas e inconvenientes que surgiesen, y para impulsarnos siempre en aras de una mejora continua mediante críticas constructivas.

Agradecimientos

Queríamos agradecer en primer lugar a nuestra tutora, la Dra. Mercedes Murray, por recibirnos para el desarrollo de este estudio y por su gran implicación y trabajo a lo largo del mismo, su guía ha sido fundamental para nosotros. Además, destacar la ayuda de la Dra. Candelaria González, aportándonos su experiencia en el campo de la Pediatría, y a Yolanda Campos, sin cuya colaboración no habríamos podido realizar el análisis estadístico al que aspirábamos.

Finalmente, destacar el apoyo y labor de nuestros padres, amigos y parejas sin quienes no habríamos podido llegar hasta tan lejos.

Abreviaturas

- AN: anorexia nerviosa.
- BIA: análisis por bioimpedancia eléctrica.
- BCM: body cellular mass (masa celular corporal)
- BCMI: body cellular mass index (índice de masa celular corporal).
- BMI: body mass index (índice de masa corporal).
- DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual.
- DPH: densidad mineral ósea.
- DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales).
- EAB: equilibrio ácido-base.
- ECM: extracellular mass (masa extracelular).
- ECW: extracellular water (agua extracelular).
- FFM: fat free mass (masa magra).
- FM: fat mass (masa grasa).
- FSH: hormona folículo estimulante
- GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.
- HDL: lipoproteínas de alta densidad.
- ICW: intracellular water (agua intracelular)
- IMC: índice de masa corporal.
- LDL: lipoproteínas de baja densidad.
- LH: hormona luteinizante.
- NAK: intercambio sodio/potasio.
- PhA: ángulo de fase.
- R: resistencia.
- TBW: total body water (agua corporal total).
- TCA: trastornos de la conducta alimentaria.
- TSH: hormona estimulante de la tiroides.
- T3: triyodotironina.
- T3r: triyodotironina reversa.
- T4: tiroxina.
- Xc: reactancia.
- Z: impedancia.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5. Buenos Aires Etc.: Editorial Médica Panamericana; 2018.
2. Marra M, Sammarco R, De Filippo E, Caldara A, Speranza E, Scalfi L, et al. Prediction of body composition in anorexia nervosa: Results from a retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2018 Oct;37(5):1670–4.
3. Niño D. Protocolos clínicos. Las Rozas, Madrid: Siglo, Imp; 2010.
4. Pedro Farreras Valenti, A Von Domarus, C Rozman, F Cardellach. *Medicina interna*. V. II. Barcelona: Elsevier; 2016.
5. Winkler LA-D, Frølich JS, Schulpen M, Støving RK. Body composition and menstrual status in adults with a history of anorexia nervosa-at what fat percentage is the menstrual cycle restored? *International Journal of Eating Disorders*. 2016 Aug 29;50(4):370–7.
6. Tokatly Latzer I, Kidron-Levy H, Stein D, Levy AE, Yosef G, Ziv-Baran T, et al. Predicting Menstrual Recovery in Adolescents With Anorexia Nervosa Using Body Fat Percent Estimated by Bioimpedance Analysis. *Journal of Adolescent Health*. 2019 Apr;64(4):454–60.
7. Piccoli A, Codognotto M, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Body Mass Index and Agreement Between Bioimpedance and Anthropometry Estimates of Body Compartments in Anorexia Nervosa. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005 May;29(3):148–56.
8. Marra M, Filippo ED, Signorini A, Silvestri E, Pasanisi F, Contaldo F, et al. Phase angle is a predictor of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *Physiological Measurement*. 2005 Mar 30;26(2):S145–52.
9. Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta i Manzañido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal, normas prácticas de utilización. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* [Internet]. 2011 Oct 1;4(4):167–74. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-andaluza-medicina-del-deporte-284-articulo-la-bioimpedancia-electrica-como-metodo-X1888754611937896>
10. Ugarte F, García P, Martini AM, González C. Endocrinología de la anorexia nerviosa. *Medwave*. 2002 May 1;2(4).

11. Moreno MV, Djeddi D-D, Jaffrin MY. Assessment of body composition in adolescent subjects with anorexia nervosa by bioimpedance. *Medical Engineering & Physics*. 2008 Jul;30(6):783–91.
12. Marra M, Sammarco R, De Filippo E, De Caprio C, Speranza E, Contaldo F, et al. Resting Energy Expenditure, Body Composition and Phase Angle in Anorectic, Ballet Dancers and Constitutionally Lean Males. *Nutrients*. 2019 Feb 27;11(3):502.
13. Redondo-del-Río MP, Camina-Martín MA, Marugán-de-Miguelsanz JM, de-Mateo-Silleras B. Bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in a Spanish child and adolescent population. *American Journal of Human Biology*. 2017 Feb;e22978.
14. Marra M, Filippo ED, Signorini A, Silvestri E, Pasanisi F, Contaldo F, et al. Phase angle is a predictor of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *Physiological Measurement*. 2005 Mar 30;26(2):S145–52.
15. Haas V, Riedl A, Hofmann T, Nischan A, Burghardt R, Boschmann M, et al. Bioimpedance and Bioimpedance Vector Analysis in patients with Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review*. 2012 Jan 24;20(5):400–5.
16. Abbaspour A, Reed KK, Hübel C, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, Bulik CM, et al. Comparison of Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analysis in the Assessment of Body Composition in Women with Anorexia Nervosa upon Admission and Discharge from an Inpatient Specialist Unit. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Oct 29;18(21):11388.
17. Título, Ghoch E, Grave D. Contrapuntos científicos Original comentado (Resumen escrito por el Comité de Redacción Científica de SIIC) Comentario 1. *Ciencia* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 28];22:749–51. Available from: <https://siicsalud.com/dato/sic/228/contrapuntos.pdf>
18. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M del V, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2022 May 28];58(6):267–73. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-elevada-prevalencia-hipovitaminosisd-los-estudiantes-S1575092211001136>

19. COBICO. Publicación Científica | Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba [Internet]. COBICO. 2012 [cited 2022 May 28]. Available from: <https://cobico.com.ar/publicacion-cientifica-21/>
20. Preedy VR, Watson RR. The Mediterranean diet: an evidence-based approach. Amsterdam: Academic Press, An Imprint Of Elsevier; 2015.
21. Rosa C, García M. Estudio clínico y evolutivo de la anorexia nerviosa. [Internet]. Curso. 1996. Available from: https://sid-inico.usal.es/idocs/F8/FDO21199/estudio_clinico_y_evolutivo_anorexia_nerviosa.pdf
22. Roatta L, Moguilevsky A, Leiderman S, Tatti S, Carbone S. Leptina y su relación con factores endocrino-metabólicos y reproductivos en mujeres con Anorexia Nerviosa. *Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 2008;15(2469-0252):vol. 15 p. 49 - 55.
23. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2007 Jan 1;12(1):23–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/4001909>
24. Legroux-Gérot I, Vignau J, Biver E, Pigny P, Collier F, Marchandise X, et al. Anorexia nervosa, osteoporosis and circulating leptin: the missing link. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2021 Jun 1];21(10):1715–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052458/>
25. Meier U. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry*. 2004 Sep 1;50(9):1511–25.

Anexo

Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE MAYOR DE 12 AÑOS (Versión 1, 9/02/22)

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Utilidad de la bioimpedancia eléctrica en mujeres en edad pediátrica con anorexia nerviosa para monitorizar la evolución nutricional.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra Mercedes Murray Hurtado. Médico Adjunto de Pediatría

COLABORADORES:

- Dra Candelaria González Campo, Médico Adjunto de Pediatría.
- Estudiantes de Medicina de la Universidad de la Laguna, implicados en este proyecto como parte de su Trabajo de Fin de Grado.
 - Carlos Quintero Alemán.
 - María del Pilar Ruiz Alcántara.

CENTRO:

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

INTRODUCCIÓN

Te invitamos a participar en un estudio realizado por el Servicio de Pediatría de este hospital.

Lee esta hoja informativa con atención y te podremos aclarar cualquier duda que tengas.

Tu participación en este estudio es voluntaria y puedes decidir no participar o cambiar de decisión en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con tu médico ni se produzca perjuicio alguno en tu tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por alteraciones del comportamiento en relación con la ingesta de comida que suele influir de forma notable en la nutrición, el peso y la composición corporal. Ello lleva consigo problemas físicos y psicológicos que repercuten sobre la salud del paciente.

Entre las pruebas que se pueden utilizar durante la valoración y seguimiento de los pacientes en la consulta de Nutrición se encuentra la bioimpedancia eléctrica (BIA), un método que valora la composición corporal, de forma inocua, rápida y sin irradiar. También suele valorarse la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), que valora la densidad de los huesos, además de otros compartimentos del cuerpo.

En este estudio queremos valorar la utilidad de la BIA en el seguimiento de niñas y adolescentes con anorexia nerviosa y correlacionar sus resultados con la DEXA y con diferentes parámetros clínicos y analíticos como predictores del curso de la enfermedad.

El estudio consistirá en recoger y analizar estos datos, sin que sea necesario realizar ninguna prueba añadida a las que normalmente solicitamos en consulta.

CONFIDENCIALIDAD

Todos tus datos personales (nombre, edad, enfermedades, etc) son confidenciales, es decir, se tratarán de manera anónima y no los podrá conocer nadie que no sean los investigadores y colaboradores que se nombran al inicio de este documento.

Con la aplicación de la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), es importante que conozcan la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conocen (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos y los de su hijo/a, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se

pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

- Tanto el Centro como el Promotor y el Investigador son responsables respectivamente del tratamiento de los datos de su hijo/a y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarlo/a, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con su hijo/a y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de salud de su hijo/a y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para participar tanto tú como tu padre/madre o tutor deberán firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es la Dra Mercedes Murray Hurtado. Si tienes alguna duda, puedes consultar con la Dra Murray, pediatra del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, en los teléfonos 922-678000 o 922-678853.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con la Dra Murray.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre

Fecha

Firma del padre/madre/tutor legal:

Nombre

Fecha

Firma del investigador:

Nombre

Fecha