

Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria

Neurobiology of eating disorders



Trabajo de Fin de Grado **ELIZABET GONZÁLEZ PEÑA**

Tutorizado por el Dr. José Antonio Pérez Pérez y Ana Galindo Giménez.
Grado en Biología. Junio de 2022.

SIGLAS

5-HIAA: Ácido 5-hidroxi-indolacético

5-HT: Serotonina

ACTH: Adrenocorticotropina

AN: Anorexia nerviosa

BN: Bulimia nerviosa

COMT: Catecol-o-metiltransferasa

CRH: Corticotropina

DA: Dopamina

DRD2: Dopamina D2

DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico
de los trastornos mentales versión 5

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GH: Hormona de crecimiento

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1

HHA: Hipotálamo-hipofisario-adrenal

IMC: Índice de masa corporal

MAO: Monoamino oxidasa

NA: Noradrenalina

NPY: Neuropeptido Y

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PYY: Péptido YY

RMF: Resonancia magnética funcional

SNC: Sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso parasimpático

TCA: Trastorno de la conducta alimentaria

TLP: Trastorno de límite de la
personalidad

VNTR: Polimorfismo de repetición en
tándem

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1.- INTRODUCCIÓN	2
1.1. ¿Qué es el trastorno de conducta alimentaria (TCA)?	2
1.2. Factores implicados en el desarrollo de los TCA	2
1.2.1. Factores Genéticos	2
1.2.2. Factores Biológicos	3
1.2.3. Factores socio-culturales.....	3
1.2.4. Factores emocionales.....	4
1.3. Tipos de TCA	4
1.3.1. Anorexia nerviosa (AN).....	4
1.3.2. Bulimia Nerviosa (BN).....	5
2.- OBJETIVOS	5
2.1. Objetivo general	5
2.2. Objetivos específicos	5
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	5
4.- FISIOPATOLOGÍA DE LOS TCA	6
4.1. Alteraciones fisiopatológicas en el metabolismo del TCA	6
4.1.1. Alteraciones fisiopatológicas de AN	6
4.1.2. Alteraciones fisiopatológicas de BN	6
4.2. Neurobiología de los TCA	7
4.2.1. Neurotransmisión y TCA.....	9
4.2.1.1. Sistema serotoninérgico	9
4.2.1.2. Sistema dopaminérgico	11
4.2.1.3. Sistema noradrenérgico.....	13
4.3. Eje hipotálamo-hipofisario	14
4.4. Neuropeptidos y TCA	15
5.-DISCUSIÓN	18
6.- CONCLUSIONES	22
CONCLUSIONS	22
7.- BIBLIOGRAFÍA	23
AGRADECIMIENTOS	31

RESUMEN

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son enfermedades mentales graves que afectan a millones de personas en el mundo. Existe un amplio consenso en que en el desarrollo de estos trastornos están implicados factores biológicos, psicológicos y socioculturales, entre otros. Pueden afectar a personas de cualquier edad, sexo, raza o nivel socioeconómico, aunque lo más frecuente es que se inicien en la adolescencia y en mujeres jóvenes. Los principales TCA son la bulimia nerviosa (BN) y la anorexia nerviosa (AN).

El objetivo del presente trabajo es revisar las características neurobiológicas de estas enfermedades, relacionando las entidades definidas clínicamente con los hallazgos imagenológicos, la neuroquímica de los sistemas de neurotransmisores implicados, la afectación de los ejes hipotálamo-hipofisario-adrenal y gonadal, y las características de la señalización mediada por neuropéptidos, tanto en su función hormonal como de neurotransmisores.

Palabras clave: Trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, bulimia, neurotransmisores, neuropéptidos.

ABSTRACT

Eating Disorders (EDs) are serious mental illnesses that arise in millions of people around the world. There is a broad consensus about biological, psychological and sociocultural factors, among others, being involved in the development of these disorders. They can affect people of any age, sex, race or socioeconomic level, although they are more common in adolescent women. The main EDs are bulimia nervosa (BN) and anorexia nervosa (AN).

The aim of this work is to review the neurobiological characteristics of EDs, including the clinically defined entities with imaging findings, the neurochemistry of the related neurotransmitter systems involved, the involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes, and the characteristics of neuropeptide-mediated signaling in both hormonal and neurotransmitter function.

Keywords: Eating disorders, anorexia, bulimia, neurotransmitters, neuropeptide.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué es el trastorno de conducta alimentaria (TCA)?

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son un conjunto de enfermedades mentales graves que afectan a millones de personas en el mundo. Se sabe que en su origen y desarrollo intervienen factores genéticos, biológicos, socioculturales y familiares. Los TCA pueden afectar a personas de cualquier edad, sexo, raza o nivel socioeconómico, aunque lo más frecuente es que se inicien en mujeres adolescentes (Balasundaram & Santhanam, 2022).

Este grupo de enfermedades se caracteriza por tener alteraciones persistentes en el hábito y comportamiento alimentario, con importantes repercusiones a nivel metabólico. Los TCA presentan características clínicas comunes como la excesiva preocupación por la alimentación y la percepción de una imagen corporal irreal, distorsionada, además del miedo a engordar y el intento de control del peso por medio de conductas no adaptativas como hacer dietas restrictivas, provocarse el vómito, tomar laxantes o realizar ejercicio físico intenso (Balasundaram & Santhanam, 2022).

Los TCA son un grupo de síndromes clínicos con características diferentes, aunque con frecuencia se solapan. Así, existen variantes clínicas definidas por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría. Los TCA más comunes son la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno de ingestión compulsiva (American Psychiatric Association, 2013).

1.2. Factores implicados en el desarrollo de los TCA

La causa de los TCA viene definida por múltiples factores, sin que se haya dilucidado la importancia relativa de cada uno de ellos. A continuación se comentan algunos de estos.

1.2.1. Factores Genéticos

Los estudios realizados en gemelos concluyen que los efectos genéticos y ambientales sobre los síntomas de los TCA varían según las edades y la etapa de madurez sexual (Jáuregui, 2013). Un estudio genético realizado por Hübel et al. (2021) usando una base de datos poblacional en Inglaterra encontró relaciones entre patrones genómicos de trastornos de la

alimentación y enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Estos patrones son diferentes para cada trastorno de la alimentación, lo que parece indicar que son entidades biológicamente diferentes.

1.2.2. Factores Biológicos

Diferentes estudios han demostrado una mayor susceptibilidad a sufrir estos trastornos por el sexo femenino. Una explicación propuesta es que las hormonas femeninas tipo estrógenos, tienden a ocasionar más inestabilidad emocional que las hormonas masculinas tipo testosterona (Bakker, 2022). Por otro lado, algunas alteraciones hipotalámicas pueden ser causa del mal funcionamiento de neurotransmisores, causando una disminución del metabolismo basal de serotonina, dopamina (DA) o noradrenalina (NA). Al estar estos neurotransmisores implicados en la regulación del apetito, su disfuncionalidad puede provocar una mayor tendencia a experimentar conductas compulsivas en la alimentación. Además, se han identificado diferentes factores prenatales como cardiopatías congénitas, bajo peso al nacer, anemia o diabetes mellitus maternas, que aumentan el riesgo de TCA, aunque sin conocer bien la causa (Sánchez, 2019). Por último, diversos estudios apuntan a una mayor probabilidad de desarrollar TCA en adolescentes que se encuentran a dieta (Cheng et al., 2019).

1.2.3. Factores socio-culturales

Las personas son seres sociales; la vida en sociedad afecta a la escala de valores y a la forma de enfermar. Se ha demostrado que determinados factores interpersonales, como los tipos de familia o amigos, pueden ser favorecedores o protectores con respecto a los TCA. Así, en familias desestructuradas se ha visto como la inestabilidad familiar favorece la aparición de estos trastornos (Sánchez, 2019). Los cambios sociales de las últimas décadas como el deseo de llevar una vida saludable o la idealización de unos estándares de belleza, que no se corresponden a la realidad, se han extendido ampliamente debido al poder de comunicación de las redes sociales, lo que parece haber influido en el aumento de estos trastornos (Saul & Rodgers, 2018).

1.2.4. Factores emocionales

Los factores emocionales en los TCA han demostrado ser determinantes (Rohde et al., 2015). Las personas con problemas alimentarios tienen mayores problemas al distinguir, explicar y especificar las emociones que sienten, tendiendo a usar conductas no adaptativas de evitación y negación. En un estudio realizado por Brockmeyer et al. (2012) en 41 mujeres enfermas y 35 mujeres control, se evaluó el manejo de emociones, dividiéndolas en cuatro grupos: mujeres con AN aguda, mujeres que habían superado AN, control de ansiedad y depresión y, controles sanas. Se demostró una asociación significativa entre las dificultades en la regulación de las emociones y la AN en fase aguda, de manera que un menor índice de masa corporal (IMC) se correlacionó con mayor dificultad en el control de las emociones.

Las técnicas mediante resonancia magnética funcional (RMF) están aportando una visión innovadora a los estudios de los TCA y su relación con las emociones. Así, se ha descrito que en pacientes con TCA se activa con mayor frecuencia la amígdala y la ínsula cerebral, estructuras asociadas a las emociones, así como sus vías aferentes y eferentes. Estas vías se activan sobre todo ante respuestas negativas y son las mismas que se ven implicadas en la falta de regulación de los ciclos sueño-vigilia, el bienestar emocional y el incremento del estrés (Rosen & Levenson, 2009).

1.3. Tipos de TCA

De los TCA definidos por el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), solo se revisarán en el presente trabajo la AN y la BN. El trastorno por ingestión compulsiva tiene una fisiología y una evolución característica, que se salen de los objetivos de este trabajo, por lo que sólo se comentará ocasionalmente para entender mejor los otros trastornos.

1.3.1. Anorexia nerviosa (AN)

La AN es un trastorno alimenticio que se caracteriza por una percepción distorsionada de la imagen corporal, a pesar de un peso anormalmente bajo. El temor a ganar peso conlleva restringir la toma de alimentos (American Psychiatric Association, 2013). Las consecuencias de esta alimentación inadecuada son variadas, comprendiendo complicaciones cardíacas, digestivas, respiratorias, neurológicas, hematológicas, renales, hormonales, metabólicas,

cutáneas, óseas, además de sentirse con ánimo depresivo, ansiedad, insomnio, y preocupación excesiva por la alimentación. Se considera la enfermedad psiquiátrica con más alta mortalidad (Arcelus et al., 2011).

1.3.2. Bulimia Nerviosa (BN)

La BN se define como un TCA que se caracteriza por tener episodios incontrolados de toma de alimentos, en un periodo corto de tiempo, seguida del intento de expulsión mediante el vómito, la toma de laxantes o diuréticos, o la práctica de un excesivo e incontrolado ejercicio físico. Existe además, un miedo irracional al aumento de peso, aun presentando un peso normal o bajo. La BN suele cursar además con ansiedad, tristeza, sentimientos de culpa y pensamientos negativos (American Psychiatric Association, 2013).

2.- OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica crítica sobre los TCA, concretamente AN y BN, centrada en las características neurobiológicas.

2.2. Objetivos específicos

- Revisar los TCA y las alteraciones en la fisiología de la alimentación.
- Revisar la neurobiología de los TCA.
- Discutir las similitudes y diferencias entre los diferentes tipos de TCA desde el punto de vista neurobiológico.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de información se ha realizado en las bases de datos PubMed del National Institute of Health (NIH) y en la base de datos Scientific Electronic Library Online o Biblioteca ScieELO. Como herramienta de búsqueda se usó Google Scholar. Se utilizó el punto Q de la biblioteca de la Universidad de La Laguna cuando fue necesario.

Se usaron distintos descriptores según el apartado a desarrollar, tanto en inglés como en español. Algunos descriptores utilizados fueron: eating disorders, anorexia, bulimia, neurotransmitters, neuropeptides, entre otros.

En cuanto a la gestión de la bibliografía, la mayoría se realizó de manera manual o se exportó la cita y se revisó para cumplir con el formato APA, que se ha asignado para esta revisión.

4.-FISIOPATOLOGÍA DE LOS TCA

4.1. Alteraciones fisiopatológicas en el metabolismo del TCA

La alimentación es un proceso biológico complejo. Tras la ingestión de alimentos se produce su metabolización, a través de la cual se aprovechan los nutrientes y se eliminan los productos de desecho. Este proceso se repite de forma cíclica, es vital para la supervivencia y está regulado de forma compleja (Walter & Boulpaep, 2017). Los TCA producen alteraciones en el buen funcionamiento de todos los sistemas orgánicos, lo que contrasta con que las pruebas básicas de laboratorio pueden ser normales y en la exploración sólo destaca inicialmente la acusada delgadez, hasta que los déficits nutricionales se hacen evidentes (American Psychiatric Association, 2013).

4.1.1. Alteraciones fisiopatológicas de AN

Es difícil distinguir en las fases iniciales de la AN qué alteraciones fisiológicas son causa o consecuencia de la enfermedad. La AN es una enfermedad global, que afecta a todo el organismo y actúa en cascada, de manera que la afectación de un sistema orgánico actúa sobre los otros. Por ejemplo, la propia desnutrición provoca intestino irritable (Santonicola et al., 2012), además de afectar a la piel, que se vuelve seca y aparece acné (Strumia, 2007). Por otro lado, el sistema endocrino presenta alteraciones del metabolismo basal y del metabolismo del colesterol, con aumento de colesterol total y de colesterol LDL mientras que el colesterol HDL es normal. También se producen alteraciones en la función tiroidea, con niveles de T3 y T4 libres disminuidos y aumento de la T3 reversa. El corazón presenta mayor tendencia a las arritmias, que pueden empeorar por las alteraciones hidroelectrolíticas asociadas y llevar incluso a la muerte súbita. En el riñón, conduce a la disminución del filtrado glomerular y el fallo tubular produce hiponatremia, hipomagnesemia e hipofosfatemia (Walsh et al., 2000). Estas alteraciones son de tal gravedad que, en conjunto, conllevan a que la AN se constituya en la enfermedad psiquiátrica con mayor riesgo de muerte (Arcelus et al., 2011).

4.1.2. Alteraciones fisiopatológicas de BN

Las alteraciones fisiológicas de la BN se caracterizan por ser secundarias, sobre todo al ser consecuencia del vómito. Así, el aumento de la presión intracerebral puede provocar

hemorragias corticales, el ácido vomitado daña el esmalte dental aumentando el riesgo de caries y enfermedad periodontal (Tyler et al., 2001). Además, aparece el llamado esófago de Barret, donde se sustituye el epitelio escamoso por epitelio columnar en el tercio inferior del esófago, aumentando el riesgo de cáncer (Shinohara et al., 2007). La pérdida de líquidos y electrolitos, sobre todo cloro y potasio, se intenta compensar activando el eje renina-angiotensina-aldosterona que aumenta la reabsorción de sodio y bicarbonato a nivel renal, empeorando la deficiencia de cloro y potasio, lo que conlleva finalmente a una alcalosis metabólica, característica de esta enfermedad (Bahia, 2012). En ocasiones se han descrito episodios de dilatación gástrica aguda, un cuadro clínico potencialmente mortal (Panach-Navarrete et al., 2015).

La BN presenta una menor mortalidad que la AN, siendo la causa más frecuente de muerte una mayor probabilidad de suicidio, más que las complicaciones de la propia enfermedad (Arcelus et al., 2011; Balasundaram & Santhanam, 2022).

Finalmente, el trastorno de ingestión compulsiva, es más común en la población que la AN y la BN, pero tiene menor gravedad (Kessler, 2013). La principal consecuencia de esta enfermedad es la obesidad, y su morbilidad y mortalidad es la propia de dicha obesidad, pues aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión, o enfermedad cardiovascular, entre otros (Olguin, 2017).

4.2. Neurobiología de los TCA

En general, las regiones implicadas en los TCA se localizan en el sistema límbico y los ganglios basales, entre otros. Los órganos afectados del sistema límbico son la amígdala, caracterizada por potenciar la agresividad, y el hipocampo, cuya función principal es la memoria espacial. También se ve implicada el área septal, que se distingue por la regulación del estrés. Por otro lado, los órganos de los ganglios basales son el núcleo accumbens, relacionado con la recompensa, y el núcleo caudado, relacionado con el control de la impulsividad. Las otras regiones implicadas en la integración de sensaciones, la atención y la organización de las emociones hacia la conducta y actividad física, son la ínsula, la corteza prefrontal y orbitofrontal, y el córtex cingulado (Fox, 2016).

En algunos estudios de resonancia magnética se ha demostrado que las personas con AN presentan una disminución de la sustancia gris y la sustancia blanca, además de un aumento

del líquido cefalorraquídeo, con lo que existe un cambio volumétrico tanto en fase aguda como crónica de la enfermedad (Gaudio et al., 2011; Guido, 2015). Para algunos autores, los cambios morfológicos son proporcionales a la gravedad de la enfermedad y se revierten cuando las personas afectadas se van recuperando (Guido et al., 2013). Diversos estudios han correlacionado modificaciones anatómicas con alteraciones psicopatológicas, por ejemplo la reducción de la sustancia gris del hipocampo con la falta de atención y memoria, y la reducción de las conexiones del córtex estriado con la distorsión de la imagen corporal (Gaudio et al., 2011).

Con respecto a la BN los estudios han aportado datos contradictorios (Guido et al., 2013). Así, mediante la metodología de morfometría basada en vóxeles (técnica de análisis en neuroimagen que permite la investigación de diferencias focales en la anatomía del cerebro usando una aproximación estadística paramétrica) se han confirmado alteraciones en áreas específicas de la sustancia gris en personas con AN, pero no en personas con BN. Sin embargo, estas alteraciones morfológicas distinguían muy bien entre personas afectadas de TCA cuyo rasgo fisiopatológico principal es el deseo de estar delgadas con respecto a personas normales, más de lo que distinguen entre personas afectas de TCA pero cuyo rasgo fisiopatológico principal es el desacuerdo con su imagen corporal con respecto a personas sanas, con lo cual se establece una relación de mayor potencia estadística entre una alteración morfológica con un rasgo psicopatológico que con la propia enfermedad (Joos et al., 2010). Vidal et al. (2021) en una revisión sistemática, sin diferenciar el tipo de TCA, concluyen que en general hay alteraciones descritas en la sustancia gris de la corteza cerebral, las más referidas son en la corteza frontal, la cingulada y la orbitofrontal derecha, el precúneo y la ínsula derecha.

Algunos autores, con esta misma técnica de la morfometría basada en vóxeles, han intentado relacionar las alteraciones morfológicas con las alteraciones psicopatológicas características en vez de con el subtipo de TCA. Así, Joos et al. (2010), relacionan el deseo de estar delgados con las alteraciones en el lóbulo parietal, y Amianto et al. (2015), describieron que las alteraciones en el núcleo caudado, caracterizado por su implicación en los mecanismos de recompensa, tienen que ver con reducir el estrés que provoca la ingesta compulsiva de alimentos y la satisfacción que produce el vómito.

4.2.1. Neurotransmisión y TCA

Los neurotransmisores implicados en la fisiopatología de los trastornos de la alimentación son principalmente la serotonina y la DA. Se cree que la NA también está implicada, aunque en menor grado.

4.2.1.1. Sistema serotoninérgico

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una amina que funciona como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC), sobre todo en los núcleos del tronco cerebral, aunque también se sintetiza en el sistema gastrointestinal. La 5-HT tiene diversas funciones, como la regulación del apetito, de la ingesta y el control de las emociones y de la agresividad (Walter & Boulpaep, 2017).

La síntesis de 5-HT se lleva a cabo a partir del aminoácido triptófano. En el SNC actúa como neurotransmisor y en el sistema gastrointestinal actúa como hormona. En el SNC se encuentra en los núcleos del rafe dorsal, que proyectan ampliamente al resto del cerebro, y su función global es regular el estado de ánimo. De forma llamativa, la mayor parte de la 5-HT en el organismo está en el sistema gastrointestinal, haciendo funciones de coordinación de la actividad digestiva (Walter & Boulpaep, 2017). El catabolismo de la 5-HT se lleva a cabo mediante la enzima monoamino oxidasa (MAO), dando lugar a su metabolito principal, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (Gershon et al., 1990). La 5-HT se une a receptores localizados en la membrana celular, de los que se han identificado ocho tipos. Estos receptores actúan activando una cascada de segundos mensajeros que median respuestas excitatorias o inhibitorias (Nichols & Nichols, 2008).

La 5-HT es un neurotransmisor que se ha relacionado con muchas funciones fisiológicas, entre ellas la regulación del peso corporal y de la conducta alimentaria, por lo que cada vez hay más evidencias de su implicación en la AN. Inicialmente, se sospechó esta asociación porque las ratas desnutridas tienen menos serotonina hipotalámica que ratas bien alimentadas (Haleem & Haider, 1996). En humanos, Smith et al. (2018) han comprobado que mujeres con dietas restrictivas tenían niveles de triptófano reducidos, lo que se supone que disminuye la 5-HT hipotalámica con un consiguiente efecto anorexígeno, con lo cual se forma un circuito de retroalimentación negativa sobre la ingesta de alimentos. También se ve reforzada la asociación entre niveles bajos de serotonina hipotalámica y AN en diversos estudios realizados con pacientes con AN y BN, en los que se encontró un aumento del ácido 5-HIAA,

principal metabolito de la 5-HT, en el líquido cefalorraquídeo. Ese es un rasgo que comparten los pacientes afectos de TCA y conducta impulsiva con pacientes afectos de otras enfermedades en los que también aparece conducta impulsiva, violenta o suicida (Kaye et al., 1998). En pacientes con comportamientos impulsivos, independientemente de su enfermedad de base, tanto la actividad plaquetaria de la MAO como el índice cerebral de la 5-HT se hallan disminuidos. Ambos parámetros se consideran marcadores de desactivación o disminución de función de los sistemas serotoninérgicos (Carrasco et al., 1999).

Además, niveles bajos de 5-HT, y altos del ácido 5-HIAA, se han asociado a otras enfermedades que tienen en común con los TCA determinadas alteraciones del ánimo y de las conductas vegetativas, como la ansiedad, depresión, evitación del daño, impulsividad, hiperactividad o trastorno obsesivo compulsivo (Kaye et al., 1998).

En los últimos años se ha intentado relacionar patrones determinados de polimorfismos de genes implicados en el metabolismo de la 5-HT con los TCA. El gen que codifica el transportador de la serotonina (SLC6A4) es el más estudiado. Dentro de sus polimorfismos, el más estudiado es el conocido como 5-HTTLPR (“5-HTT linked polymorphic region”). Este transportador es el encargado de la recaptación de la 5-HT, al reintroducir en la neurona la 5-HT liberada a la hendidura sináptica, con lo cual modula su efecto y también la recicla para volver a ser usada. El gen tiene dos variantes alélicas llamadas L y S, según tenga (L) o no (S) un determinado fragmento de ADN. La variante S recupera menos 5-HT de la hendidura y hay menos disponible para reciclar, con lo que cuando se activa la sinapsis serotoninérgica se libera menos 5-HT y se activa menos la neurona postsináptica. Ese dato es congruente con que en algunos estudios se ha visto que las personas portadoras del alelo S responden peor a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (Hernández-Muñoz & Camarena-Medellin, 2014; Wielandt et al., 2022). Es sabido que la variante S del 5-HTTLPR es un factor de riesgo, o se encuentra con más frecuencia, en personas con AN y también se relaciona con algunas de las características de este trastorno (IMC bajo, impulsividad, ansiedad y depresión). Con respecto a la BN no se ha encontrado asociación con los polimorfismos del gen 5-HTTLPR (Hernández-Muñoz & Camarena-Medellin, 2014).

En un estudio llevado a cabo por Hernández et al. (2016) se analizaron tres polimorfismos del gen que codifica el receptor de serotonina 1D β (HTR1B) en 245 pacientes y sus progenitores. Se observó que el alelo A-161 se transmitía más en familias con probado afecto de BN.

También se encontró asociación entre otro alelo, el C861, con las escalas de gravedad de la ansiedad en pacientes con AN. Estos polimorfismos no se asociaron con la gravedad de los síntomas depresivos, medidos con la escala Hamilton “Scales for Anxiety and Depression”, ni con la puntuación de la escala para preocupación y rituales según la “Yale Brown-Cornell Eating Disorders Scale”.

Un polimorfismo encontrado en la región promotora del gen receptor 5HT2A, el MspI-1438A/G, se ha asociado con algunas de las características clínicas comunes a los TCA y al trastorno límite de la personalidad (TLP). En un estudio realizado con 182 pacientes japoneses con trastornos alimentarios y 374 controles, se observó que el alelo A se elevaba con frecuencia en la AN mientras que el G se elevaba en la BN. Así, se comprobó que existía una mayor frecuencia de presentación del alelo G en pacientes con comportamientos purgativos y atracones, además del TLP (Nishiguchi et al., 2001).

Es muy probable que, en el futuro, aumente el número de polimorfismos debido a los numerosos genes que se implican en la conducta alimentaria.

4.2.1.2. Sistema dopaminérgico

La DA es una catecolamina con capacidad neurotransmisora. La mayor parte de la DA sintetizada en el SNC lo hace en la sustancia negra, un núcleo mesencefálico que forma parte del sistema de los ganglios basales (Kandel et al. 2013; Walter & Boulpaep, 2017). La DA es sobre todo conocida por su función de control del movimiento voluntario, actuando desde los ganglios de la base del cerebro, y por ser la causante de la enfermedad de Parkinson cuando el sistema de los ganglios basales no funciona correctamente (Young, 1999). La DA también es el principal neurotransmisor implicado en los sistemas mesolímbicos o de recompensa, estos sistemas se activan mediante refuerzos naturales como la ingesta de agua o comida y la conducta sexual; aunque también se activan en situaciones no fisiológicas, como la adicción o los TCA (Carlezon & Thomas, 2009).

En un estudio realizado con 90 mujeres japonesas con TCA y 115 controles femeninos, se extrajo ADN y mediante técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se halló asociación entre el polimorfismo de repeticiones en tándem de la región no codificante del gen transportador de la DA (DAT1) y los trastornos alimentarios con atracones. Así, parece haber una asociación entre los comportamientos de atracón y una menor captación de DA,

pudiendo ser este el mecanismo de origen y desarrollo de TCA con comportamiento de atracón, y también de trastornos relacionados con la drogadicción (Shinohara et al., 2004), con los que comparte características comunes.

En un estudio con pacientes italianos, afectados por obesidad (71 pacientes), AN (28), BN (20) y un grupo control (54); que tenía como objetivo evaluar el alelo A1 del polimorfismo Taq1A del gen receptor de la DA, D2 (DRD2) en TCA y personas obesas, se confirmó la relación entre el alelo A1 y la disminución del peso corporal en AN y BN. Sin embargo, este alelo también está implicado en el incremento de padecer obesidad en los pacientes con trastorno de ingestión compulsiva (Nisoli et al., 2007).

La enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT) es la enzima encargada de degradar la DA. El polimorfismo más estudiado para su gen codificante es el de un solo nucleótido Val158Met, que aumenta la concentración de DA sináptica. Esta mutación se considera implicada en trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, abuso de alcohol y sustancias, y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (Lachman et al., 1996). Un estudio realizado con el gen COMT y el polimorfismo Val158Met en personas con TCA sugiere que los gemelos homocigóticos para este polimorfismo, que confiere más actividad que el no tenerlo, tienen un riesgo mayor a desarrollar este tipo de trastornos (Frisch et al., 2001).

Mikolajczyk et al. (2010) ofrecen una explicación alternativa para esta discrepancia. Realizaron un estudio de investigación con mujeres adultas que padecían TCA, 61 mujeres con AN, 42 mujeres con BN, y un grupo control de 108 personas. Así, se determinaron dos polimorfismos, el rs4633 (his102his) y el rs4680 (Val158Met) para el gen codificador de la COMT. De sus resultados extrajeron la propuesta de que la asociación del alelo Val158Met con la BN sólo se produce cuando está asociado a su vez al polimorfismo rs4633.

Los estudios de imagen también apoyan la importancia de los circuitos dopaminérgicos para comprender los TCA. Se ha visto que las adolescentes con AN tienen alterados los circuitos de recompensa que se cree que son principalmente dopaminérgicos, sobre todo se ha visto hiperactivación de la cabeza del núcleo caudado, el núcleo accumbens y la ínsula (Guido et al., 2018)

4.2.1.3. Sistema noradrenérgico

El sistema noradrenérgico participa en el control de los ciclos de sueño-vigilia, además del sistema de alerta. Este sistema no actúa de forma difusa sino específica, filtrando la información distractora. Influye en la respuesta física que presenta el organismo ante un estímulo de alto contenido personal: emociones (tanto aversivas, como la ira o la agresión, como gratificantes como el afecto) o estímulos estresantes. También participa en la regulación de los procesos de alimentación, como el hambre y la sed (Flórez et al., 2014). La NA es una catecolamina, y al igual que todas ellas, deriva del aminoácido tirosina (Kandel et al. 2013). Esta modula la recompensa, el aprendizaje y la memoria, funciones que suelen involucrar a otro neurotransmisor (Van Moffaert & Dierick, 1999). La mayor parte de las neuronas noradrenérgicas tienen sus cuerpos en el locus ceruleus desde donde proyectan a casi todo el prosencéfalo, especialmente la corteza y al hipocampo. La NA también es el neurotransmisor de las neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático. La síntesis de NA se produce a partir del aminoácido tirosina mediante la tirosina hidroxilasa, que convierte tirosina en L-DOPA. Esta es posteriormente descarboxilada a DA para posteriormente convertirse en NA. Por tanto la L-DOPA es el factor limitante para la síntesis tanto de DA como de NA (Kandel et al. 2013).

La NA está generalmente disminuida en las personas que padecen TCA y se cree que es la responsable, al menos en parte, de la hipotensión arterial, la bradicardia, la hipotermia y el ánimo depresivo (Pirke, 1996). En este sentido, los trabajos de Pirke (1996) demostraron su disminución tanto en la AN como en la BN; en diversos fluidos corporales (líquido cefalorraquídeo, orina y plasma), indicando una baja actividad de los sistemas noradrenérgicos tanto en el SNC como en el sistema nervioso parasimpático (SNP).

La NA tiene como efecto neto favorecer la ingesta de alimentos. La NA tiene cuatro receptores, dos son postsinápticos, β_1 y β_2 , y dos autoreceptores, α_1 y α_2 . Se piensa que el efecto orexígeno de la NA se ejerce principalmente a través de la activación de los receptores α_2 presentes en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Así, incrementa la apetencia de la ingesta de carbohidratos, por lo que el subtipo de pacientes en los que predomina la activación noradrenérgica tiene más riesgo de obesidad y de padecer trastorno de ingestión compulsiva (Leibowitz, 1988). Es por eso que hay lesiones hipotalámicas que provocan obesidad e hiperfagia en ratones (Walter & Boulpaep, 2017). Aunque esta hipótesis no ha podido ser aún

comprobada en humanos, el estudio realizado por Bartak et al. (2004), con 10 mujeres con AN y 10 controles, encontró una mayor concentración de NA en el tejido adiposo en las mujeres con AN. Por el contrario, la estimulación de los receptores β -adrenérgicos del núcleo paraventricular del hipotálamo disminuye la ingesta alimentaria al favorecer la actividad catabólica como la disminución de la secreción gástrica, el aumento de los niveles de ácidos grasos y el glucagón, y la activación de la glucogenolisis.

4.3. Eje hipotálamo-hipofisario

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) controla el proceso de digestión, el sistema inmune, las emociones, regula las reacciones de estrés, la conducta sexual y el metabolismo basal (Walter & Boulpaep, 2017). Este eje se estructura a partir de una red de circuitos neurohormonales, que mandan señales moleculares (los neurotransmisores o las hormonas) de origen central o periférico y de duración larga o corta. Todo el sistema está modulado por factores sensoriales, cognitivos o mecánicos (Walter & Boulpaep, 2017).

El eje HHA es un sistema jerárquico. La liberación pulsátil de corticotropina (CRH) desde el núcleo paraventricular del hipotálamo, se lleva a cabo hacia el sistema venoso portal y llega a la adenohipófisis donde, a su vez, induce la liberación de la adrenocorticotropina (ACTH). Esta estimula la corteza suprarrenal, concretamente su zona fascicular, encargada de la síntesis y liberación de glucocorticoides (sobre todo cortisol pero también corticosterona). La corticosterona es menos abundante, pero es fundamental como precursor del eje renina-angiotensina-aldosterona que regula la tensión arterial. Los glucocorticoides ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa, afectando a la liberación de CRH y ACTH, siendo el más importante su efecto hipotalámico (Walter & Boulpaep, 2017). Se distinguen tres tipos de retroalimentación negativa: la retroalimentación rápida, intermedia o lenta. La retroalimentación rápida se inicia a los pocos minutos de la liberación de los glucocorticoides, lo que implica que debe haber receptores de membrana sensibles, que se cree que son receptores de los canales de cloro para GABA/benzodiazepinas. Por otro lado, la retroalimentación intermedia implica pocas horas de duración y reduce la secreción de CRH y hormonas antidiuréticas del hipotálamo. Por último, la retroalimentación lenta, que tiene una duración de días, disminuye la síntesis de ACTH en la hipófisis, y de CRH y hormonas antidiuréticas en el hipotálamo (Berczi, 2014; Walter & Boulpaep, 2017).

El cortisol facilita las respuestas adaptativas al estrés, aumentando la eficacia del sistema inmunitario y también el control de la tensión arterial. Cuando el estrés es crónico y se mantiene elevado de forma permanente, provoca una ausencia de liberación de CRH y ACTH, y la glándula suprarrenal no podrá reaccionar adecuadamente ante los estímulos, además de desregular a los sistemas serotoninérgicos (Rantala et al., 2019). La retroalimentación intermedia y lenta, implica a dos tipos de receptores: uno más selectivo para los mineralocorticoides, que tiene gran afinidad por la aldosterona y por los glucocorticoides, y otro selectivo para los glucocorticoides con baja afinidad para los mismos glucocorticoides y más baja aún para la aldosterona. Los receptores para los mineralocorticoides se encuentran distribuidos por el sistema límbico, mientras que los de los glucocorticoides tienen una amplia distribución por el SNC. Cuando los niveles de estrés son elevados de forma permanente, el receptor para glucocorticoides inhibe la producción de CRH y ACTH; en cambio los receptores de mineralocorticoides controlan la inhibición de la secreción basal de glucocorticoides (Berczi, 2014). En este mismo sentido, las mujeres con AN aunque tengan peso normal, tienen alteraciones permanentes en el eje HHA tanto en su funcionamiento basal como en la respuesta al estrés (Mortola et al., 1989). El estrés crónico provoca una respuesta anormal al estrés, predisponiendo a la depresión. Esto también ocurre en el caso de personas con TCA y antecedentes de experiencias traumáticas en la infancia (Tagay et al., 2014).

Por otro lado, las mujeres que presentan AN, tienen disminuidos sus niveles basales de la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante, además de tener también niveles bajos en estradiol y testosterona. Así, parece haber una alteración a nivel del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. Sin embargo, con la recuperación de peso aumentan los niveles de las gonadotropinas. Ya que la AN provoca un hipogonadismo hipogonadotropo, en adolescentes se aprecia un retraso de la pubertad y de la menarquia, mientras que en caso de que la menstruación esté establecida, suele desaparecer. Los caracteres sexuales secundarios o no aparecen o se retrasan en el tiempo. La causa de este hipogonadismo parece estar en una respuesta defensiva por la ausencia de alimentos (Layman, 2007), similar al que aparece en otras enfermedades consuntivas.

4.4. Neuropeptidos y TCA

Las hormonas insulina y leptina actúan en el SNC como reguladores de la homeostasis energética en el hipotálamo. Ambas inducen la saciedad modulando la función de los

neurotransmisores y los circuitos neuronales implicados en la recompensa alimentaria (Walter & Boulpaep, 2017). La leptina es secretada por los adipocitos y desempeña un papel importante en la regulación del peso corporal, por sus efectos en el apetito y el gasto energético. La insulina es una hormona hipoglucemiante, cuya principal función es disminuir la glucosa en sangre, aunque también se ve implicada en la disminución de la ingesta alimentaria (Kullmann et al., 2014). La vía principal por la que actúan ambas hormonas en sus efectos neuroendocrinos se cree que es por la inhibición de la secreción del neuropéptido Y (NPY). El NPY estimula la capacidad orexígena del núcleo paraventricular del hipotálamo (Akabayashi et al., 1994), aumentando la ingesta de alimentos, disminuyendo la termorregulación, el efecto de la insulina y los corticosteroides. Hay modelos animales de una enfermedad humana (la obesidad), en los que una mutación genética provoca una alteración en una proteína, provocando que no inhiba la secreción del NPY y se produzca obesidad (Halaas et al., 1995). En ratas delgadas, la administración de insulina disminuye la ingesta de alimentos pero en las ratas obesas se produce resistencia a la insulina (Carvalho et al., 2003). Por su parte, la leptina está reducida en las personas con AN (Monteleone & Maj, 2013) y sus valores se correlacionan con la gravedad de los síntomas, incluyendo restricción alimentaria, vómitos, atracones, preocupaciones por la imagen y el peso, ansiedad y depresión (Eddy et al., 2015).

Los niveles de insulina, al igual que sucede con la leptina, están en proporción a la cantidad de tejido adiposo. Sin embargo, los estudios realizados con personas afectadas de AN han mostrado resultados contradictorios (Terra et al., 2013). Estudios más recientes han demostrado que las personas con alta sensibilidad a la insulina requieren menos hormona para disminuir los niveles de glucosa. Las mujeres con AN y bajo peso presentan mayor sensibilidad a la insulina. Sin embargo, teniendo en cuenta el IMC, la asociación se atemperaba, lo que parece indicar que la pérdida de peso es la causante de esa diferencia (Ilyas et al., 2019).

Aunque la leptina y la insulina deberían disminuir en las pacientes con BN comparado con controles cuando se emparejan por IMC, los resultados no son consistentes (Bodell & Keel, 2015).

La grelina es un péptido intestinal y cerebral. A nivel periférico tiene propiedades orexígenas y eleva la hormona del crecimiento (GH; del inglés *Growth Hormone*) (Asakawa et al., 2001).

Sin embargo, sus valores son más bajos en personas obesas que en personas delgadas, por lo que no parece que sea una de las causantes de la obesidad. La grelina aumenta antes de las comidas, estimulando el apetito y la ingesta. Los receptores para la grelina están principalmente en el núcleo arcuato y en las aferencias del sistema vagal que llegan al núcleo del tracto solitario (Wren et al., 2000; Walter & Boulpaep, 2017). La grelina actúa aumentando la NA en el núcleo arcuato, que a su vez estimula receptores α -1 y β -2 noradrenérgicos (Date et al., 2006). La grelina ejerce su efecto fisiológico estimulando la secreción del NPY (Zhang et al., 2012), vía común con la leptina y la insulina.

Al depender los valores de grelina del peso, es muy difícil determinar una relación entre su concentración y la AN, ya que sus valores podrían ser una característica de la AN o una respuesta a la desnutrición. Los estudios realizados no han obtenido resultados concluyentes. Otros factores que influyen es que la grelina tiene dos isoformas que se comportan de forma diferente y que los diferentes subtipos de AN pueden tener diferentes niveles de grelina. Así, niveles altos de grelina en mujeres con AN no inducen la conducta fisiológica normal de aumento de la ingesta. Esto indica que en la AN hay una alteración en los mecanismos neuronales de la alimentación, tanto en los que mantienen la homeostasis (hipotálamo) como en los mecanismos que afectan al componente hedonístico o emocional de la alimentación (estriado, amígdala o ínsula) (Holsen et al., 2014).

La BN, presenta entre sus características los episodios de ingesta alimentaria descontrolada. Estos deberían verse favorecidos por unos valores altos de grelina, pero los resultados obtenidos por diversos autores han sido contradictorios (Tanaka et al., 2003).

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1; del inglés *Glucagon-Likepeptide 1*) es una hormona que se libera tras la toma de alimentos, sintetizada a partir del gen del proglucagon (Holst, 2007). Este gen se localiza en el tracto digestivo, en el SNC (tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e hipocampo) y en el núcleo del tracto solitario (Maniscalco & Rinaman, 2017). El GLP-1 se libera en el hipotálamo, donde aumenta la liberación de CRH. Este péptido es un potente anorexígeno (Müller et al., 2019) pero no ha sido implicado en la génesis de la AN. En la actualidad ya se encuentran comercializados varios agonistas del GLP-1 que regulan la concentración de glucosa, lo que se ha postulado como una vía fisiopatológica alternativa a los tratamientos farmacológicos actuales para tratar los episodios de atracones descontrolados de los TCA (Lyseng-Williamson, 2019).

El péptido YY (PYY) es un péptido intestinal anorexígeno, que es secretado por las células L intestinales. Actúa como señal periférica de la vía de señalización intestino-hipotálamo inhibiendo a las neuronas productoras del NPY, responsables de la sensación del hambre. Además, activa las neuronas productoras de proopiomelanocortina cuyo efecto es anorexigénico. También se ha visto que el PYY está elevado en la AN, aunque se ha postulado que podría ser una adaptación a la desnutrición, ya que su mecanismo fisiopatológico se desconoce (Schorr & Miller, 2018).

El NPY es un neuropéptido de 36 aminoácidos, siendo el estimulante endógeno más potente en el comportamiento alimentario del SNC. El NPY se encuentra en el hipotálamo, desempeña un papel principal en la regulación de la homeostasis energética del organismo, los hábitos alimentarios y las funciones sexuales y reproductivas (Kaye, 1996). Kaye et al. (1990) encontraron que en personas con AN, las concentraciones de NPY en el SNC eran elevadas en comparación con personas sanas. También observaron que estos niveles se normalizaron después de la recuperación del peso, pero se duda sobre si puede ser una adaptación a la desnutrición. Los pacientes con AN tienen una obsesión por no ingerir alimentos, por lo que no se puede descartar que un aumento de NPY pueda contribuir a mantener una conducta no adaptativa.

5.-DISCUSIÓN

La importancia de estudiar los TCA se justifica por su alta incidencia y prevalencia, además de por el gasto sanitario y, sobre todo, el sufrimiento personal y familiar que llevan aparejados. En un estudio poblacional español (Pérez Martín et al., 2021), la prevalencia global de los TCA fue del 17,5%. Un estudio similar llevado a cabo entre adolescentes de Gran Canaria (Álvarez-Malé et al., 2015) arrojó una prevalencia del 4,11%, (0,19% para AN, 0,57% para BN y 3,34% para TCA no especificado). Según Lin et al. (2021), los trastornos alimentarios se han aumentado un 20% durante la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, debido al confinamiento impuesto y el aumento del uso de las redes sociales.

La clarificación nosológica precisa no tiene sólo interés académico sino que también permitirá mejorar la asistencia. Los métodos de estudio actuales de los TCA están limitados porque no distinguen claramente que alteraciones biológicas son causa y cuales consecuencia. Así, las alteraciones descritas por algunos autores se encuentran en zonas tradicionalmente no relacionadas con el control de la alimentación o de las emociones y, además, las alteraciones

observadas podrían ser explicadas por la propia desnutrición, la deshidratación o el ejercicio excesivo (Guido, 2015). Los trabajos científicos que intentan buscar alteraciones morfológicas en el SNC de pacientes con TCA son prometedores, pero no todos los autores encuentran resultados congruentes y, por lo tanto, aún no se tiene una teoría unificada de cómo los diferentes TCA afectan a la estructura cerebral (Joos et al., 2010). Así mismo, las alteraciones bioquímicas analíticas con frecuencia no son constantes ni específicas para una determinada entidad o para una determinada alteración psicopatológica, y con frecuencia son el resultado de las alteraciones metabólicas secundarias a la desnutrición (American Psychiatric Association, 2013). Las medidas en sangre de hormonas del eje HHA parece una aproximación demasiado amplia ante un sistema tan complejo y con numerosas aferencias y eferencias inhibitorias y excitatorias desde el sistema endocrino y el nervioso. La desnutrición en estos pacientes es común, produciéndose por alteraciones metabólicas como hipotermia, hipoglucemia o resistencia a la insulina, independientemente de la causa. Así, es difícil demostrar que los valores analíticos hormonales de cortisol, insulina, leptina, grelina y resto de péptidos no dependan de la propia desnutrición. Por tanto, este tipo de análisis no ha demostrado una clara utilidad para el diagnóstico, aunque pueden ser útiles para indicar respuesta al tratamiento, ya que se normalizan al ganar peso (Akabayashi et al., 1994; Berczi, 2014; Walter & Boulpaep, 2017).

Los métodos de diagnóstico genéticos parecen estar ofreciendo resultados prometedores, ya que se entiende que cualquier alteración a este nivel siempre será causal. Así, los ratones con obesidad mórbida que presentan la mutación ob/ob (deficientes en leptina), responden a la administración exógena de leptina, al contrario de los que presentan la mutación db/db (deficientes en el receptor de la leptina) (Münzberg & Morrison, 2015). Esta mutación existe también en humanos, que, aunque es rara, permite un tratamiento con leptina a las personas obesas portadoras de la mutación ob/ob. Esta aproximación genética es de utilidad para mutaciones genéticas muy bien identificadas o para alteraciones genéticas frecuentes. Sin embargo, también tienen sus propias limitaciones, ya que en general, los estudios se hacen buscando mutaciones o variantes alélicas de un gen o unos pocos genes, cuando los genes implicados en el control de la alimentación y la conducta alimentaria pueden estar por el orden de miles (Münzberg & Morrison, 2015; Walter & Boulpaep, 2017).

Es probable que los polimorfismos genéticos, solos o en asociaciones entre ellos y con otras alteraciones biológicas sí que delimiten cuadros nosológicos precisos. Esto explicaría la situación en que hay polimorfismos genéticos, como el A-161 presente en un grupo de personas con BN, pero que no correlaciona con síntomas clínicos, o la situación opuesta con el polimorfismo 5-HTTLPR, que correlaciona tanto con una enfermedad como con síntomas clínicos de AN y otros TCA. La aplicación práctica de distinguir entre cuadros clínicos diferentes pero que tienen una presentación similar, sería la de diseñar tratamientos más efectivos, llegando incluso a los tratamientos personalizados como los que ya se ofrecen en algunos tipos de cáncer o enfermedades genéticas raras. Así, la farmacogenética y su capacidad para predecir respuestas a fármacos según las características genéticas del individuo, sería de mucha utilidad. En la actualidad ya hay laboratorios que ofrecen test genéticos para encontrar el antidepresivo o el antipsicótico personalizado a cada individuo (Laboratorio Echevarne, 2022), aunque las presiones comerciales todavía no se corresponden con una verdadera utilidad clínica (Martínez-Romero & Llanos-Méndez, 2013). La búsqueda de una explicación genética es una vía de investigación prometedora, pero que aún presenta deficiencias. Primero, el estrés perinatal y las experiencias traumáticas en la infancia aumentan la propensión a padecer TCA (Tagay et al., 2014), sin que se les pueda atribuir un origen genético. Segundo, se ha visto como las alteraciones de los neuropéptidos podrían explicar algunas de las características de los TCA, aunque podría ser un mecanismo filogenético adaptativo a las situaciones de hambruna porque se recuperan cuando mejora la nutrición (Kaye, 1996). Así, en situaciones de falta de alimento, es una señal adaptativa enviar señales al SNC para que disminuya la actividad física y mental. Tercero, la alteración del microbioma intestinal puede provocar péptidos defectuosos que alteran la señalización que el intestino envía al SNC (Smitka et al., 2021), pero, una vez más, no parecen ser la causa porque la recuperación del peso en personas con AN también normaliza la microbiota (Kleiman et al., 2015). Cuarto, la enfermedad psiquiátrica puede “per se” ser la causa inicial del TCA. Por ejemplo, cuando la función de la 5-HT en el cerebro se ve alterada, como es el caso de la depresión, contribuye a la disminución del apetito, del estado de ánimo y del control de los impulsos, al igual que en pacientes con AN y BN. Además, los estudios de imagen utilizando el ligando específico de la 5-HT, muestran que esta alteración de la 5-HT se encuentra tanto en personas enfermas como en personas recuperadas de AN y BN. Esto podría indicar que es una alteración primaria y no consecuencia de la desnutrición, lo que

explicaría algunos de los síntomas de los TCA como la ansiedad y la obsesión (Kaye, 2008). Otro apoyo a este punto de vista es que los TCA suelen comenzar en la adolescencia y que los esteroides gonadales femeninos participan en la regulación de los circuitos serotoninérgicos (Mikhail et al., 2019).

Por último, para explicar cómo las presiones sociales y culturales influyen en la conducta personal, se debe tener en cuenta que el hecho de comer es principalmente una respuesta adaptativa a un factor estresor como es el hambre, pero que tiene una gran trascendencia social hasta el punto de demostrarse que las personas que comen en grupo son más felices, un mecanismo que conecta los factores socioculturales con el estrés y los sistemas de recompensa y adicción, afectados en los TCA (Piccolo et al., 2019). También contribuye a entender esta conexión el saber que las personas que disminuyen su ingesta tienen menos triptófano en plasma lo que contribuye a su estado de ánimo disfórico (Kaye, 2008).

En el futuro, los TCA se beneficiarán de los estudios de secuenciación genómica con grandes series de pacientes, representativas de alteraciones patógenas pero de baja incidencia. El seguimiento longitudinal de cohortes de pacientes y controles, podría ser clave para aclarar cuándo las alteraciones biológicas encontradas son causa o consecuencia de la enfermedad.

6.- CONCLUSIONES

1. Los TCA representan entidades nosológicas en proceso de definición más exacta.
2. La investigación mediante técnicas de imagen confirma que existen alteraciones morfológicas del cerebro en los TCA.
3. Las nuevas técnicas como el análisis estadístico basado en voxels, la tractografía o la RMF pueden contribuir a aclarar el espectro de alteraciones descritas en los TCA.
4. Los neurotransmisores NA, 5-HT y DA están claramente implicados en la génesis y el mantenimiento de los TCA.
5. Las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y de la respuesta al estrés participan en la fisiopatología de los TCA.
6. Los neuropéptidos intestinales, bien sea mediante su efecto hormonal o como neurotransmisores, explican algunas de las conductas observadas en los TCA, sin que se les pueda atribuir un papel etiológico.

CONCLUSIONS

1. TCAs represent nosological entities in the process of more exact definition.
2. Research using imaging techniques confirms that there are brain morphological alterations in the TCA.
3. New techniques such as statistical analysis based on voxels, tractography or functional MRI can contribute to clarify the spectrum of alterations described in eating disorders.
4. The neurotransmitters NA, 5-HT and DA are clearly involved in the genesis and maintenance of TCAs.
5. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and in the stress response are also involved in the pathophysiology of eating disorders.
6. Intestinal neuropeptides, either through their hormonal effect or as neurotransmitters, explain some of the behaviors observed in eating disorders, without being able to attribute an etiological role to them.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Akabayashi, A., Wahlestedt, C., Alexander, J. T., & Leibowitz, S. F. (1994). Specific inhibition of endogenous neuropeptide Y synthesis in arcuate nucleus by antisense oligonucleotides suppresses feeding behavior and insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol*, 21(1-2), 55-61. [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(94\)90377-8](https://doi.org/10.1016/0169-328X(94)90377-8)
- Álvarez-Malé, M.L, Bautista-Castaño, I. & Serra-Majem. (2015). Prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes de Gran Canaria. *Nutr-Hosp*, 31, 5. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8583>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5): American Psychiatric Pub; 2013. 338-353
- Amianto, F., Caroppo, P., D'Agata, F., Spalatro, A., Lavagnino, L., Caglio, M., Righi, D., Bergui, M., Abbate-Daga, G., Rigardetto, R., Mortara, P., & Fassino, S. (2013). Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, 213(3), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.010>
- Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales, J., & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 724–731. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.74>
- Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Ueno, N., et al. (2001). Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 120(2), 337–345. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22158>
- Bahia, A., Mascolo, M., Gaudiani, J. L., & Mehler, P. S. (2011). PseudoBartter syndrome in eating disorders. *Int J Eat Disord*, 45(1), 150–153. <https://doi.org/10.1002/eat.20906>
- Bakker J. (2022). The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *J Neuroendocrinol*, 34(2), e13050. <https://doi.org/10.1111/jne.13050>
- Backholm, K., Isomaa, R., & Birgegård, A. (2013). The prevalence and impact of trauma history in eating disorder patients. *Eur J Psychotraumatol*, 4(1), 22482
- Balasundaram, P., & Santhanam, P. (2022). Eating Disorders. In StatPearls. StatPearls Publishing
- Bartak, V., Vybiral, S., Papezova, H., Dostalova, I., Pacak, K., & Nedvidkova, J. (2004). Basal and exercise-induced sympathetic nervous activity and lipolysis in adipose tissue of patients with anorexia nervosa. *European Eur J Clin Invest*, 34(5), 371–377. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01344.x>
- Berczi, I. (2014). An update of neural regulators of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Advances in Neuroimmune Biology*, 5(4), 217-228
- Bodell, L. P., & Keel, P. K. (2015). Weight suppression in bulimia nervosa: Associations with biology and behavior. *J Abnorm Psychol*, 124(4), 994–1002. <https://doi.org/10.1037/abn0000077>

Brockmeyer, T., Holtforth, M. G., Bents, H., Kämmerer, A., Herzog, W., & Friederich, H.-C. (2012). Starvation and emotion regulation in anorexia nervosa. *Compr Psychiatry*, 53(5), 496–501. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.09.003>

Carlezon, W. A., Jr, & Thomas, M. J. (2009). Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.075>

Carrasco, J. L., Sáiz-Ruiz, J., Díaz-Marsá, M., César, J., & López-Ibor, J. J. (1999). Low platelet monoamine oxidase activity in sensation-seeking bullfighters. *CNS Spectr*, 4(12), 21–24. <https://doi.org/10.1017/s1092852900006787>

Carvalho, J.B.C., Ribeiro, E.B., Araújo, E.P. et al (2003). Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia* 46, 1629–1640. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1246-x>

Cheng, Z. H., Perko, V. L., Fuller-Marashi, L., Gau, J. M., & Stice, E. (2019). Ethnic differences in eating disorder prevalence, risk factors, and predictive effects of risk factors among young women. *Eat Behav*, 32, 23–30

Date, Y., Shimbara, T., Koda, S., Toshinai, K., Ida, T., et al. (2006). Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metabolism*, 4(4), 323–331. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.09.004>

Eddy, K. T., Lawson, E. A., Meade, C., Meenaghan, E., Horton, S. E., et al. (2015). Appetite regulatory hormones in women with anorexia nervosa: Binge-eating/purging versus restricting type. *J Clin Psychiatry*, 76(1), 19–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08753>

Endo, T., Minami, M., Hirafuji, M., Ogawa, T., Akita, K., et al. (2000). Neurochemistry and neuropharmacology of emesis—the role of serotonin. *Toxicology*, 153(1-3), 189-201

Flórez, J. & Pazos, A. (2014). Neurotransmission in the central nervous system- Human Pharmacology. Flórez, J. Human Pharmacology, 6° ed. 25, 405-428

Fox, I, S. (2016). Central Nervous System. Fox, I, S. Human physiology (4thEd, Vol 8). McGraw Hill Medical

Frisch, A., Laufer, N., Danziger, Y. Michaelovsky, E., Leor, S., CCarel, Stain, Fenning, S., et al. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Mol Psychiatry* 6, 243–245 (2001). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000830>

Gaudio, S., Nocchi, F., Franchin, T., Genovese, E., Cannatà, V., Longo, D., & Fariello, G. (2011). Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 191(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.007>

Gershon, M. D., Sherman, D. L., & Pintar, J. E. (1990). Type-specific localization of monoamine oxidase in the enteric nervous system: Relationship to 5-hydroxytryptamine, neuropeptides, and sympathetic nerves. *J Comp Neurol*, 301(2), 191–213. <https://doi.org/10.1002/cne.903010205>

- Guido. K.W.F. (2015). Recent advances in neuroimaging to model eating disorder neurobiology. *Curr Psychiatry Rep*, 17, 22. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0559-z>
- Guido. K.W. F., DeGuzman, M. C., Shott, M. E., Laudenslager, M. L., Rossi, B., & Pryor, T. (2018). Association of brain reward learning response with harm avoidance, weight gain, and hypothalamic effective connectivity in adolescent anorexia nervosa. *JAMA psychiatry*, 75(10), 1071–1080. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2151>
- Guido. K.W. F., Shott, M. E., Hagman, J. O., & Mittal, V. A. (2013). Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1152–1160. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101294>
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., et al. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269(5223), 543-546. [10.1126/science.7624777](https://doi.org/10.1126/science.7624777)
- Haleem, D. J., & Haider, S. (1996). Food restriction decreases serotonin and its synthesis rate in the hypothalamus. *Neuroreport*, 7(6), 1153–1156. <https://doi.org/10.1097/00001756-199604260-00011>
- Hernández-Muñoz, S., & Camarena-Medellín, B. (2014). El papel del gen del transportador de serotonina en los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev.Colomb.Psiquiatr*, 43(4), 218–224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2014.08.003>
- Hernández, S., Camarena, B., González, L., Caballero, A., Flores, G., & Aguilar, A. (2016). Un estudio de asociación familiar del gen HTR1B en los trastornos alimentarios. *Revista Brasileira de Psiquiatria* (Sao Paulo, Brasil: 1999), 38 (3), 239–242. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1936>
- Holsen, L. M., Lawson, E. A., Christensen, K., Klibanski, A., & Goldstein, J. M. (2014). Abnormal relationships between the neural response to high-and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 223(2), 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.015>
- Holst J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 87(4), 1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- Hübel, C., Abdulkadir, M., Herle, M., Loos, R. J. F., Breen, G., et al. (2021). One size does not fit all. Genomics differentiates among anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*, 54(5), 785–793. <https://doi.org/10.1002/eat.23481>
- Ilyas, A., Hubel, C., Stahl, D., Stadler, M., Ismail, K., et al. (2019). The metabolic underpinning of eating disorders: A systematic review and meta-analysis of insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol*. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.10.005>. Epub ahead of print
- Jáuregui, I. (2013). La heredabilidad de los trastornos de la conducta alimentaria. *Trastorno de la Conducta Alimentaria*. 18, 1968-1980

- Panach-Navarrete, J., Moro-Valdezate, D., Garcés-Albir, M., Barreda-Estuardo, L., Bosca-Watts, M.M., Ortega-Serrano, J. (2015). Acute gastric dilatation in the context of bulimia nervosa. *Rev Esp Enferm Dig.*, 107, pp. 580-581
- Joos, A., Klöppel, S., Hartmann, A., Glauche, V., Tüscher, O., et al. (2010). Voxel- based morphometry in eating disorders: Correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 182, 146-151
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2013). *Principles of Neural Science* 4, 1227-1246. New York: McGraw-Hill
- Kaye W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*, 94(1), 121–135. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.037>
- Kaye, W. H. (1996). Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 62(1), 65-74
- Kaye, W. H., Berrettini, W., Gwirtsman, H., & George, D. T. (1990). Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*, 47(6), 548–556
- Kaye, W., Gendall, K., & Strober, M. (1998). Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*, 44(9), 825–838. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00195-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00195-4)
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., et al. (2013). The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*, 73(9), 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
- Kleiman, S. C., Watson, H. J., Bulik-Sullivan, E. C., Huh, E. Y., Tarantino, L. M., Bulik, C. M., & Carroll, I. M. (2015). The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment. *Psychosom Med*, 77(9), 969–981. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000247>
- Kullmann, S., Kleinridders, A., Small, D. M., Fritsche, A., Häring, H. U., Preissl, H., & Heni, M. (2020). Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(6), 524-534
- Laboratorio Echevarne. (2022). Test Genético de Fármacos DrugChip. Echevarne., <https://laboratorioechevarne.com/pruebas/test-genetico-de-farmacos-drugchip/>
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243–250. <https://doi.org/10.1097/00008571-199606000-00007>
- Layman, L. C. (2007). Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 36(2), 283-296

- Leibowitz, S. F. (1988). Hypothalamic paraventricular nucleus: Interaction between α 2-noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosci Biobehav Rev*, 12(2), 101–109. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(88\)80002-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(88)80002-2)
- Lin, J. A., Hartman-Munick, S. M., Kells, M. R., Milliren, C. E., Slater, W. A., et al. (2021). The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Number of Adolescents/Young Adults Seeking Eating Disorder-Related Care. *The J Adolesc Health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 69(4), 660–663. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2021.05.019>
- Lyseng-Williamson K. A. (2019). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogues in Type 2 Diabetes: Their Use and Differential Features. *Clin Drug Investig*, 39(8), 805–819. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00826-0>
- Maniscalco, J. W., & Rinaman, L. (2017). Interoceptive modulation of neuroendocrine, emotional, and hypophagic responses to stress. *Physiology & Behavior*, 176, 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.01.027>
- Martínez-Romero, B., & Llanos-Méndez, A. (2013). Test genéticos para la predicción de la respuesta al tratamiento en la depresión mayor. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- Mikhail, M. E., Culbert, K. M., Sisk, C. L., & Klump, K. L. (2019). Gonadal hormone contributions to individual differences in eating disorder risk. *Curr Opin Psychiatry*, 32(6), 484–490. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000543>
- Mikołajczyk, E., Grzywacz, A., & Samochowiec, J. (2010). The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Research*, 1307, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.035>
- Monteleone, P., & Maj, M. (2013). Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: Beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology*, 38(3), 312–330. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.10.021>
- Mortola, J. F., Rasmussen, D.D., & Yen, S.S.C. (1989). Alterations of the Adrenocorticotropin-Cortisol Axis in Normal Weight Bulimic Women: Evidence for a Central Mechanism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 68(3), 517–522. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-3-517>
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., et al. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*, 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2015). Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, 64(1), 13–23. [doi:10.1016/j.metabol.2014.09.010](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010)
- Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin receptors. *Chemical Reviews*, 108(5), 1614–1641. <https://doi.org/10.1021/cr078224o>

- Nishiguchi, N., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Shirakawa, O., & Higuchi, S. (2001). Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biol Psychiatry*, 50(2), 123–128. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01107-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01107-0)
- Nisoli, E., Brunani, A., Borgomainerio, E., Tonello, C., Dioni, L., et al. (2007). D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord- Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 12(2), 91–96. <https://doi.org/10.1007/BF03327583>
- Olguin, P., Fuentes, M., Gabler, G., Guerdjikova, A. I., Keck, P. E., Jr, & McElroy, S. L. (2017). Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eat Weight Disord: EWD*, 22(1), 13–26. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0313-5>
- Pérez-Martín, P.S., Martínez, J.A., Valecillos, A.J., García, G., Galán Berasaluce, M., & Checa Díaz, P. (2021). Detección precoz y prevalencia de riesgo de trastorno de la conducta en atención primaria en Guadalajara capital. *Medicina de Familia-SEMERGEN*. 47 (4), 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.01.007>
- Piccolo, M., Martin-Soelch, C., de Cássia Araujo, J., & Estanislau, C. (2019). A anorexia nervosa e os sistemas neurobiológicos que regulam o consumo de alimentos. En J. C Luzia, J. Gamba, N. Kienen & S. R. S. A. Gill (Eds), *Psicologia e Análise do Comportament; Pesquisa e Intervenção* (35-43). Universidade Estadual de Londrina
- Pirke, KM. (1996). Central and peripheral noradrenaline regulation in eating disorders. *Psychiatry Research*. 62, 43-49. Elsevier
- Rantala, M. J., Luoto, S., Krama, T., & Krams, I. (2019). Eating disorders: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Front Psychol*, 10, 2200. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02200>
- Rohde, P., Stice, E., & Marti, C. N. (2015). Development and predictive effects of eating disorder risk factors during adolescence: Implications for prevention efforts. *International Journal of Eating Disorders*, 48(2), 187-198
- Rosen, H. J., & Levenson, R. W. (2009). The emotional brain: Combining insights from patients and basic science. *Neurocase*, 15(3), 173–181. <https://doi.org/10.1080/13554790902796787>
- Saul, J. S., & Rodgers, R. F. (2018). Adolescent eating disorder risk and the online world. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 27(2), 221-228
- Sánchez García, A. (2019). Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes: etiología y actuación enfermera. [Grado de Enfermería, Universidad Autónoma de Madrid]. Repositorio institucional de la Universidad Autónoma de Madrid. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/687947/sanchez_garcia_almudenatfg.pdf?sequence=1

- Santonicola A, Siniscalchi M, Capone P, Gallotta S, Ciacci C, Iovino P. (2012). Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol*; 18(32):4379-4385 <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4379>
- Schorr, M., & Miller, K. K. (2016). The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*, 13(3), 174–186. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.175>
- Shinohara, E. T., Swisher-McClure, S., Husson, M., Sun, W., & Metz, J. M. (2007). Esophageal cancer in a young woman with bulimia nervosa: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-160>
- Shinohara, M., Mizushima, H., Hirano, M., Shioe, K., Nakazawa, M., et al. (2004). Eating disorders with binge-eating behaviour are associated with the s allele of the 3'-UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *J Psychiatry Neurosci*, 29(2), 134–137
- Smith, K., Williams, C., & Cowen, P. (2018). Impaired regulation of brain serotonin function during dieting in women recovered from depression. *British Journal of Psychiatry*, 176(1), 72-75. <https://doi/10.1192/bjp.176.1.72>
- Smitka, K., Prochazkova, P., Roubalova, R., Dvorak, J., Papezova, H., et al. (2021). Current Aspects of the Role of Autoantibodies Directed Against Appetite-Regulating Hormones and the Gut Microbiome in Eating Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 613983. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.613983>
- Strumia, R., Manzato, E., & Gualandi, M. (2007). Is there a role for dermatologists in eating disorders? *Expert Rev. Dermatol.* 2(2), 109–112. <https://doi.org/10.1586/17469872.2.2.109>
- Tagay, S., Schlottbohm, E., Reyes-Rodriguez, M. L., Repic, N., & Senf, W. (2014). Eating disorders, trauma, PTSD, and psychosocial resources. *Eat Disord*, 22(1), 33-49
- Tanaka, M., Naruo, T., Nagai, N., Kuroki, N., Shiiya, T., et al. (2003). Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37(1), 17–22. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00067-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00067-5)
- Terra, X., Auguet, T., Agüera, Z., Quesada, I. M., Orellana-Gavaldà, J. M., et al. (2013). Adipocytokine levels in women with anorexia nervosa. Relationship with weight restoration and disease duration. *International Journal of Eating Disorders*, 46(8), 855–861. <https://doi.org/10.1002/eat.22166>
- Tyler, I., & Birmingham, C. L. (2001). The interrater reliability of physical signs in patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 30(3), 343–345. <https://doi.org/10.1002/eat.1094>
- Van Moffaert, M., & Dierick, M. (1999). Noradrenaline (norepinephrine) and depression. *CNS Drugs*, 12(4), 293-305
- Vidal, L., Ortega, M. A., Alvarez-Mon, M. A., Álvarez-Mon, M., & Lahera, G. (2021). Volumetric Alterations of the Cerebral Cortex in Eating Disorders. *J Clin Med*, 10(23), 5480. <https://doi.org/10.3390/jcm10235480>

Walsh, J. M., Wheat, M. E., & Freund, K. (2000). Detection, evaluation, and treatment of eating disorders. *J Gen Intern Med*, 15(8), 577-590

Walter F. B., & Boulpaep, E. (2017). *Medical Physiology*, 3rd Edition. Elsevier

Wielandt N., A. M., Moreno C.M., & Ortiz L. L. (2022). Uso de la farmacogenética como herramienta de precisión en psiquiatría: hacia una medicina personalizada. *Revista Médica Clínica las Condes*. 33, 163-173

Wren, A. M., Small, C. J., Ward, H. L., Murphy, K. G., Dakin, C. L., et al. (2000). The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141(11), 4325–4328. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7873>

Young, R. (1999). Update on Parkinson's disease. *Am Fam Physician*, 59(8), 2155

Zhang, L., Yagi, M., & Herzog, H. (2012). The Role of NPY and ghrelin in anorexia nervosa. *Current Pharmaceutical Design*, 18(31), 4766–4778. <https://doi.org/10.2174/138161212803216988>

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de estos años, este grado ha marcado un antes y un después en mí, ha hecho superarme como persona, afrontando mis mayores miedos, poniendo a prueba mis límites, e incluso valorando el esfuerzo y la dedicación que he empleado en este tiempo.

Me gustaría agradecer, en primer lugar a mis padres, por su cariño, por enseñarme a superarme cada día, por inculcarme que el esfuerzo y trabajo tiene su recompensa.

Agradecer a mis hermanas, por el apoyo incondicional que siempre me han dado, por confiar en mí y a mis sobrinos por darme la energía necesaria.

Agradecimiento especial a mi pareja por estar a mi lado cuando más lo he necesitado.

Quisiera agradecer también al Dr Lorenzo Dionisio Martín Fumero por enseñarme a comentar de manera crítica este trabajo y a su familia por cuidarme y apoyarme.

Agradecer a mi cotutora Ana Galindo Giménez, por su gran dedicación, y su disponibilidad.

A mi tutor el Dr José Antonio Pérez Pérez, por su profesionalidad, por su involucración, pero ante todo su confianza en mí y en este tema, es una excelente persona.

Ahora quisiera resaltar a mi hermana Daniela, siendo una persona afectada por esta enfermedad, ella sembró en mí la inquietud de querer indagar y conocer más a fondo el tema, el cual me ha aportado mayor conocimiento sobre esta enfermedad. Comprendiendo que tú lucha es la mía y la de nuestra familia.