

Factores psicobiológicos en la etiopatogenia de la anorexia nerviosa

Josep Toro
Universitat de Barcelona

La anorexia nerviosa es un trastorno multidimensional y multicausado. Los factores socioculturales son de gran importancia causal, pero los factores biológicos provocan la patología médica y son importantes agentes causales primarios y secundarios. Una revisión de la literatura concluye la existencia de factores biológicos predisponentes (genéticos, madurativos) y de mantenimiento (bioquímicos, gástricos, metabólicos, de crecimiento), todos ellos relacionados con la malnutrición.

Palabras clave: *anorexia nerviosa, etiología, biología, malnutrición.*

Anorexia nervosa is a multidimensional disorder, the causes of which are also numerous. Sociocultural factors play a key role in its etiology, though it is the biological factors that lead to the medical pathology and act as significant primary and secondary causal agents. A review of the literature reveals the existence of predisposing (genetic, of maturation) and maintaining (biochemical, gastric, metabolic and growth) biological factors, all of which are related to malnutrition.

Key words: *Anorexia nervosa, etiology, biology, malnutrition.*

Aun siendo un tópico bastante manido, conviene recordar que la anorexia nerviosa (AN) es un trastorno multicausado, en el que concurren permanente e interactivamente muy diversos factores biológicos, psicológicos y sociales. De hecho la AN puede considerarse como una especie de paradigma o modelo de lo que se ha dado en llamar enfermedad psicosomática.

Sin embargo, si se revisan los distintos trastornos reconocidamente psicosomáticos y todos cuantos se integran dentro de la psicopatología, no cabe duda que la anorexia nerviosa es el que, para su comprensión, más necesita de la toma en consideración de factores ambientales mediatos, más concretamente socioculturales. Es otro tópico, pero no por ello menos real, que el modelo estético corporal femenino vigente en nuestra cultura ha jugado, y sigue jugando, un trascendental papel en la difusión, predisposición, precipitación, mantenimiento e incluso conformación de la sintomatología de *nuestra* (no siempre ha sido igual) anorexia nerviosa (Toro, 1996).

Esa influencia cultural social, en estrecha interacción con otros factores como la personalidad previa –rigidez, perfeccionismo, obsesividad, baja autoestima...– o la existencia de psicopatología familiar, va a dar lugar a la inmensa mayoría de las alteraciones implicadas en la anorexia nerviosa y en otros trastornos alimentarios afines.

A pesar de la dramática influencia de los factores socioculturales y, en combinación con ella, la de otros factores ambientales, interpersonales, y psicológicos, tampoco es posible entender la aparición, y sobre todo el mantenimiento y agravación de la AN sin tener muy en cuenta el poderoso papel desempeñado por múltiples factores biológicos. Aquellos, los culturales y psicológicos, están sometidos permanentemente a debate y van siendo progresivamente conocidos y difundidos. Los segundos, los biológicos, son mucho menos conocidos y se habla bastante menos de ellos, pero su conocimiento es ineludible si se pretende conocer –y tratar– esa resultante dramática de las interacciones de unos y otros factores que denominamos anorexia nerviosa.

Al considerar la indudable importancia de los factores biológicos en la AN, estamos muy lejos de la época –décadas de los veinte y treinta– en que parecía haberse encontrado la explicación del enigma encarnado en los todavía escasos pacientes anoréxicos: aparentemente padecían la *enfermedad de Simmonds*. Este patólogo la había descrito en 1914, y consistía en un grave estado de caquexia asociado a la destrucción de la adenohipófisis. Puesto que los pacientes anoréxicos, en su camino hacia la inanición, pueden llegar a la caquexia y presentan importantes alteraciones de todos los ejes hormonales en los que interviene la hipófisis, se pensó que ya estaba localizada la causa de la anorexia nerviosa. Como tantas veces ocurre, y no sólo en medicina, se habían confundido ciertas consecuencias del trastorno con sus causas.

UN ANTECEDENTE

Hace 50 años se realizó un significativo estudio sobre las consecuencias de una alimentación hipocalórica, cuya relevancia para el conocimiento de los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) sólo empezó a valorarse bien entrada la década de los setenta. El mencionado estudio dió lugar a una interesantísima obra titulada *The biology of human starvation* (Keys, Brozek, Henschel *et al.*, 1950). Una vez releída y recuperada, se le ha reconocido su carácter de estudio pionero dentro del ámbito temático que aquí nos ocupa.

Con ocasión de la segunda guerra mundial, los investigadores participantes en el Experimento de Minnesota —así se denominó el estudio en cuestión— trabajaron con 36 varones, objetores de conciencia, seleccionados entre más de 100 voluntarios para participar en una experiencia de semi-inanición. Eran todos jóvenes, con una edad media de 25 años, sanos y de peso normal. Durante un periodo de adaptación de 12 semanas se les permitió comer cuanto desearan, lo que supuso un promedio de 3.400 calorías diarias. El estudio propiamente dicho se desarrolló a lo largo de las siguientes 24 semanas. Los voluntarios recibían dos comidas al día, totalizando unas 1.500 calorías según un menú que rotaba cada 3 días. Se pretendía simular así las condiciones alimentarias de un campo de concentración europeo durante la conflagración mundial.

Transcurridas algunas semanas, todos los participantes se sentían preocupados por los alimentos y el comer; bastantes manifestaron un notable interés por las recetas de cocina y por cocinar. Incrementaron notablemente el consumo de café, té, chiclés, tabaco y sal de mesa; algunos desarrollaron hábitos de comer extravagantes y combinaban los alimentos de forma inusual. Muchos señalaban que se sentían atrapados entre el deseo de engullir su comida para satisfacer el hambre y el de prolongar el placer de comer durante el máximo tiempo posible. Algunos soñaban comidas y alimentos (uno de ellos tenía sueños de canibalismo).

Todos ellos experimentaban una letargia progresiva, pérdida de interés sexual, creciente irritabilidad, alteraciones del humor e insomnio. Cuatro llegaron a estar muy deprimidos, y uno desarrolló lo que pareció ser un trastorno bipolar; éste último y otro de los participantes tuvieron que ser hospitalizados. Un tercero fue hospitalizado tras dos intentos de auto-mutilación, en uno de los cuales se cortó con un hacha tres dedos de su mano izquierda.

Varios de ellos admitieron haber roto su dieta restrictiva atracándose de comida fuera de la situación experimental; por lo menos uno realizó un atracón con comida procedente de los cubos de la basura y vomitó. A consecuencia de estos hechos, los investigadores establecieron un control mucho más riguroso para evitar las alteraciones de la dieta establecida.

Finalizadas las 24 semanas, los sujetos continuaron con un programa de rehabilitación: un tercio de ellos ingería 2.000 calorías diarias; otro tercio, 2.500; y el tercio restante 3.000 calorías. Después de 6 semanas siguiendo este nuevo régimen alimentario, se constató que los participantes no mejoraban ni en su estado de ánimo ni en su energía, por lo que se incrementaron las calorías a ingerir. Pese a ello, y aun habiendo transcurrido 12 semanas de rehabilitación nutricional, no se logró su recuperación total. Persistía la preocupación desmesurada por los alimentos, manoseaban la comida, y su comportamiento en la mesa dejaba mucho que desear, por ejemplo, lamían los platos.

Doce de estos hombres aceptaron voluntariamente prolongar su rehabilitación durante 6 semanas más. Durante los fines de semana de este segundo periodo se les permitió comer cuanto desearan, lo que hicieron de modo prácticamente continuo alcanzando hasta 10.000 calorías por día. Comían hasta quedarse completa y excesivamente llenos, pero en cierto modo no se sentían todavía saciados. Algunos de ellos empezaron a estar preocupados por la acumulación de grasa en sus abdómenes y nalgas.

Todos ellos fueron supervisados durante un año después de la experiencia; en ese momento ya se habían recuperado de sus alteraciones del humor y habían abandonado sus extravagantes hábitos alimentarios.

La experiencia había demostrado las consecuencias de una restricción alimentaria excesiva, hipocalórica, claramente insuficiente, desencadenando cogniciones y conductas relacionadas con la alimentación, empeorando el estado de ánimo, contribuyendo a la aparición de sintomatología obsesiva y compulsiva, reduciendo los intereses generales, etc. Sin olvidar la aparición de ingestiones compulsivas y episodios bulímicos, claramente descontrolados.

Todo ello se observa de modo parecido en la anorexia nerviosa. Pero con evidentes diferencias: el paciente anoréxico no está sometido a la voluntad de terceros en lo que a ingestión alimentaria se refiere; en principio hace lo que desea hacer. Los voluntarios del estudio de Minnesota colaboraban en un experimento, pero no deseaban estar delgados en absoluto. El paciente anoréxico desea ardentemente la delgadez, anhela la pérdida de peso, lo que le lleva a sentirse gratificado, aun sufriendo cada vez más, a medida que avanza hacia la inanición. Además, la restricción alimentaria de un anoréxico no se limita a 24 semanas; de hecho, puede durar toda una vida... Es lógico, pues, que las consecuencias negativas sean muchas más y mucho peores. Algunos de los eslabones fisiológicos que conducen a esas consecuencias han empezado a aclararse. Vamos a resumirlos en las líneas que siguen. Pero también bosquejaremos los factores biológicos de predisposición, preexistentes en el futuro paciente, y que pueden «pasar al acto» si el organismo sufre el embate de la malnutrición.

Para una mejor organización de un tema árido y complejo, dividiremos todos estos agentes biológicos en dos grandes grupos: factores *predisponentes* y factores de *mantenimiento* o agravación.

A. FACTORES PREDISPONENTES

A.1. Factores genéticos

Junto a los estudios de genética molecular, iniciados esperanzadoramente, la mayor parte de los trabajos de transmisión genética o heredabilidad de los trastornos psicopatológicos se basan en estudios de pedigrís familiares, de concordancia gemelar, y de adopciones. En relación con la anorexia nerviosa, hasta la fecha no se ha realizado, o cuando menos publicado, estudio alguno relacionado con adopciones, pero sí con los otros dos factores.

A.1.1. Polimorfismo 5-HT 2A

Tras algunos estudios de resultados contradictorios, una reciente investigación realizada con 77 anoréxicas y 107 mujeres jóvenes normales ha obtenido diferencias muy significativas en cuanto a la presencia de un determinado polimorfismo en la región promotora del gen 5-HT 2A (Sorbi, Nacmias, Tedde *et al.*, 1998). Concretamente hallaron el genotipo -1438A/A en el 41'86% de las

pacientes anoréxicas restrictivas, pero sólo en el 9'34% de las controles ($p < 0.0001$). Es interesante que la distribución del mencionado genotipo resultó ser similar entre anoréxicas purgativas y controles. La implicación del sistema serotoninérgico ya queda apuntada en estos datos.

A.1.2. Pedigríes familiares

Son bastantes los estudios de prevalencia de distintas patologías en familiares de pacientes con TCA, pero son escasos los que se han llevado a cabo incluyendo grupos de comparación constituidos por familiares de no pacientes. En la Tabla 1 se resumen los más significativos de estos últimos referidos a pacientes anoréxicos.

TABLA 1. PORCENTAJES DE FAMILIARES DE PACIENTES ANORÉXICOS CON TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO*

Autor (n)	% en familiares de pacientes	% en familiares de controles
Strober <i>et al.</i> , 1985 (n: 60)	AN: 1.1 BN: 1.5 Cualquier TCA: 5.3	AN: 0.2 BN: 0.5 Cualquier TCA: 0.7
Gershon <i>et al.</i> , 1984 (n: 24)	AN: 1.8 BN: 4	AN: 0 BN: 1.1
Strober <i>et al.</i> , 1990 (n: 97)	AN: 4 BN: 3	AN: 0 BN: 0.7
Halmi <i>et al.</i> , 1991 (n: 57)	BN: 2 TCANE: 1	BN: 0 TCANE: 0
Rastam 1990 (n: 51)	AN: 6 BN: 0	AN: 2 BN: 2
Treasure y Holland 1995 (n: 58)	AN: 3 BN: 3 TCANE: 7	- - -

* Adaptado de Treasure y Holland (1995).

AN: anorexia nerviosa; BN: bulimia nerviosa; TCANE: trastorno del comportamiento alimentario no especificado.

La conclusión que se alcanza tras analizar estos trabajos es que el porcentaje de personas afectadas por trastornos del comportamiento alimentario es significativamente superior en las familias de pacientes anoréxicos que en las de controles. Es interesante observar que esa mayor prevalencia se refiere por igual a anorexia nerviosa y a bulimia nerviosa, y que se da tanto en familiares de primer grado como de segundo. Cuando sólo se tienen en cuenta los familiares del sexo femenino, la conclusión es muy importante: las mujeres emparentadas bio-

lógicamente con pacientes anoréxicos tienen cinco veces más riesgo de desarrollar un TCA que la población control (Strober, Lampert, Morrell *et al.*, 1990).

Un estudio exclusivamente con las madres de un grupo de 56 pacientes anoréxicos determinó que el 27% de aquéllas contaban con antecedentes adolescentes de bajo peso, hábitos dietéticos «peculiares», o franca anorexia nerviosa (Kalucy, Crisp y Harding, 1977).

Un estudio de Treasure y Holland (1995), aun no utilizando población de comparación, llega a una serie de interesantes conclusiones. Al hallar igual número de casos en los parientes de segundo grado de las dos ramas de las familias, sugieren que el genotipo puede transmitirse tanto por línea paterna como materna. Por otro lado, en la mayoría de casos el fenotipo no se expresa; por ejemplo, se detectan casos en parientes de segundo y tercer grado en familias donde los parientes de primer grado no padecen ningún TCA. Por fin, la expresión del fenotipo se produce con mayor frecuencia en mujeres así como en miembros de la familia de la misma generación que el paciente, siendo las hermanas los parientes más afectados.

A.1.3. Estudios de gemelos

Los estudios de concordancia gemelar plantean importantes dificultades metodológicas, no siendo la menor de ellas la determinación de la zigosidad. Aun contando con algunas carencias e insuficiencias -entre éstas el volumen de las muestras- lo averiguado permite alcanzar conclusiones significativas. En 1983, Nowlin publicó una revisión de los datos disponibles hasta ese momento. Calculó una concordancia entre gemelos monocigotos del 43%, mientras en los dicigotos era del 0%. La influencia de la herencia genética parecía indiscutible.

Los estudios aparecidos desde entonces no han hecho sino confirmar esa conclusión. Sirva de ejemplo, el de Treasure y Holland (1995). De 31 pares de gemelos idénticos, 14 (45%) eran concordantes en AN. En cambio, de 28 pares de gemelos dicigotos sólo 2 (7%) coincidían en padecer ese trastorno. La diferencia entre gemelos monocigotos y dicigotos es tanto más acusada cuanto más estricto se es en los criterios para diagnosticar la AN.

Estos hechos dibujan un modelo de transmisión genética de la predisposición para la anorexia nerviosa. Ante ellos, ha solidado plantearse la duda de si la predisposición transmitida era específica para la anorexia nerviosa o constituía un factor inespecífico de vulnerabilidad para los trastornos emocionales o neuróticos en general. Intentando responder al interrogante, los propios Treasure y Holland (1995) han constatado que los sujetos no afectados, hermanos gemelos de pacientes anoréxicos, tienen significativamente menos morbilidad psiquiátrica general que éstos. Mientras en los anoréxicos abundan trastornos depresivos, crisis de angustia, abuso de alcohol, etc., en aquéllos no ocurre así. En cambio, los no afectados tienden a compartir con sus hermanos gemelos, monocigotos y dicigotos, esa relevante característica de personalidad que llamamos *perfeccionismo*.

En cualquier caso la agregación familiar de anorexia nerviosa puede implicar la heredabilidad, sea de una vulnerabilidad biopsicológica a la malnutrición, sea de rasgos de personalidad tales como obsesividad rígida y tendencia a la evi-

tación. Estos rasgos genotípicos facilitarían el desarrollo de mecanismos extremos de evitación ante acontecimientos estresantes. También se ha sugerido que estas tendencias pudieran asociarse a factores biológicos patógenos que facilitarían la adaptación metabólica a privaciones calóricas relevantes (Strober, 1992).

A.1.4. Factores asociados al sexo

No cabe duda que la extraordinaria mayor prevalencia de los TCA en el sexo femenino está muy determinada por distintos factores socioculturales que, actuando conjuntamente, determinan la interiorización colectiva, pero muy especialmente en niñas, muchachas y mujeres de toda condición, de un modelo estético corporal anormalmente delgado (Toro, 1997). Sin embargo hay datos indicativos de que también ciertos factores biológicos pueden decantar la balanza en tal sentido.

La serotonina (5-HT o 5-hidroxi-triptamina) es un neurotransmisor que desempeña un papel relevante en la regulación de múltiples funciones psicobiológicas, muy especialmente el humor y el apetito, ambas con indudables alteraciones en la anorexia nerviosa. Dos estudios «preliminares» habían apuntado en su día la probabilidad de que la restricción alimentaria afectara el sistema serotoninérgico de las mujeres pero no el de los varones (Goodwin, Fairburn y Cowen, 1987; Anderson, Parry-Billings, Newsholme *et al.*, 1990).

En 1995 el mismo grupo publicó un nuevo trabajo que probablemente sea definitivo (Walsh, Oldman, Franklin *et al.*, 1995). Durante tres semanas sometieron 14 mujeres y 12 varones a dieta hipocalórica: 1.000 kcal aquéllas y 1.200 éstos. Unas y otros carecían de antecedentes psicopatológicos personales o familiares. Transcurridas las tres semanas se les administró d-fenfluramina, un agente selectivo de liberación de serotonina e inhibidor de la recaptación de dicho neurotransmisor. Este efecto sobre la 5-HT puede verificarse determinando las modificaciones de prolactina plasmática, cuya liberación refleja cambios en la serotonina cerebral. El estudio en cuestión halló que, tras la dieta hipocalórica, las concentraciones basales de prolactina disminuían significativamente en las mujeres mientras se mantenían sin cambios significativos en los varones. Además, los niveles plasmáticos de triptófano, un precursor de la serotonina, también estaban disminuidos en las mujeres, pero no en los varones. Probablemente los niveles de triptófano plasmático son más susceptibles de ver alterada su regulación en el sexo femenino (Walsh *et al.*, 1995).

Así pues, restricciones alimentarias, incluso moderadas y de muy corta duración, parecen dar lugar a alteraciones en la función serotoninérgica cerebral, pero exclusivamente —o muy mayoritariamente— en mujeres. Por supuesto, que la lógica invita a pensar que unas dietas restrictivas más intensas y más prolongadas que las establecidas en los estudios antes citados, debieran afectar también a los varones. Pero lo importante es que, siendo el sexo femenino el más susceptible de iniciar tales dietas, también sea el más susceptible de experimentar rápidamente una serie de consecuencias biopsicológicas capaces de acelerar, precipitar y o mantener la anorexia nerviosa.

A.2. Factores madurativos

La anorexia nerviosa puede iniciarse en casi cualquier edad o etapa evolutiva. Sin embargo, es la adolescencia la fase del desarrollo que implica el mayor riesgo del trastorno. El momento de la *pubertad*, en gran parte determinado genéticamente, y de modo muy especial los cambios fisiológicos que implica, suele ser determinante para la preparación o precipitación de muchos de estos trastornos. Los cambios puberales determinan la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, incluyendo el trascendente cambio de la silueta corporal. Esto afecta especialmente a las muchachas, puesto que tal cambio es más rápido y más dramático que en los chicos. El nuevo cuerpo conlleva cambios en la percepción del mismo, en la percepción de la imagen corporal —la representación mental del cuerpo—, y en la evaluación estética de aquél. Las reacciones de los demás ante el nuevo cuerpo, las comparaciones subjetivas y objetivas, la influencia del actual modelo estético corporal delgado, van a determinar esa evaluación. Si es negativa, si el cuerpo es o se percibe sobredimensionado, si se teme una silueta asociada a peso excesivo, la insatisfacción (ansiedad) consiguiente puede determinar la decisión de adelgazar y, por tanto, iniciar el camino que conduce a la AN.

Así pues, la pubertad biológica es un factor de riesgo para la anorexia nerviosa. Su inicio requerirá, entre otras cosas, la necesaria influencia de factores sociales y culturales, como se demuestra al multiplicarse dicho riesgo en los casos de pubertad femenina temprana, es decir cuando los cambios puberales hacen que la muchacha en cuestión se sienta ineludiblemente distinta (más «gorda») que sus compañeras (Graber, Lewinsohn, Seeley y Brooks-Gunn, 1997).

Sin embargo, los cambios biológicos puberales, especialmente en el sexo femenino, determinan un notable incremento del riesgo de aparición de sintomatología y patología emocionales, especialmente trastornos depresivos y de ansiedad, cualquiera que sea la edad en que se produzcan (Rosen, 1996). Todo ello permite sugerir que la pubertad femenina implica una serie de cambios neuroendocrinos que ponen de manifiesto posibles disposiciones a patologías emocionales (vulnerabilidad) probablemente determinadas genéticamente —son ya las propias de la mujer adulta— y evidenciadas en la etapa madurativa correspondiente. En el contexto de los TCA, la mayor labilidad emocional puede facilitar una evaluación negativa de la imagen corporal, y ésta conducir a la restricción alimentaria que dé lugar a una AN. Pero cabe la hipótesis de que el sustrato neurobioquímico —p. ej., el sistema serotoninérgico— responsable en su disfunción del mayor riesgo psicopatológico emocional puberal y postpuberal sea el mismo que determina ciertas alteraciones del humor, el apetito o los impulsos cuando se perturba definitivamente a causa de la malnutrición, tal como se ha expuesto en el apartado anterior.

B. FACTORES DE MANTENIMIENTO Y/O AGRAVACIÓN

Así como en el orden psicopatológico el fenómeno central de la AN es el miedo fóbico al peso y a su posible aumento, en el terreno de lo biológico, más

concretamente de lo biopsicológico, el hecho sustantivo es la malnutrición y/o desnutrición. Por definición, un déficit nutricional debe alterar todas las células del organismo y por consiguiente todas las funciones. Se resumirán aquí aquellas que guardan relación, aunque sea indirecta, con la propia etiopatogenia y curso evolutivo del trastorno anoréxico. Así pues, no se hará referencia a las innumerables alteraciones, incluyendo las que llevan a la muerte, que afectan a la salud somática general de estos pacientes. (Los interesados por esta temática pueden consultar, p. ej., Kaplan y Garfinkel, 1993.)

B.1. Alteraciones bioquímicas

La malnutrición modifica, entre muchas otras cosas, el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión. Es éste un hecho lógico, fácil de pronosticar, y cada vez más verificado, aunque a veces los resultados de distintos estudios resulten contradictorios. En cualquier caso sus consecuencias van a constituir una parte significativa de las manifestaciones clínicas de la anorexia nerviosa, y en general van a contribuir a la perpetuación del trastorno.

B.1.1. Sistema noradrenérgico

El *turnover* de la noradrenalina cerebral (hipotálamo) está disminuido tanto en la inanición severa como en la moderada (Pirke y Spyra, 1982). En la anorexia nerviosa, la actividad reducida del sistema nervioso simpático se manifiesta a través de las consabidas hipotensión arterial, bradicardia e hipotermia. Tanto la noradrenalina como sus metabolitos están disminuidos en este trastorno. Sin embargo, la hiperactividad tiende a incrementar el *turnover* noradrenérgico (Fichter y Pirke, 1995).

B.1.2. Sistema dopaminérgico

La malnutrición reduce la actividad del sistema dopaminérgico, pero la hiperactividad inducida por inanición da lugar a un aumento de los metabolitos de la dopamina (Brooks, Liu y Pirke, 1989). Es más, la acción de la dopamina sobre el hipotálamo probablemente es, junto con el funcionamiento del sistema opioide, uno de los mecanismos biológicos reforzadores de la actividad física (Pierce y Epling, 1996). Y el incremento del ejercicio físico es uno de los fenómenos propios del trastorno anoréxico que facilitan la perpetuación del cuadro.

Por otro lado, la dopamina también interviene en la disminución del apetito, aunque al parecer no lo hace directamente, sino a través de sus efectos sobre el neuropéptido Y hipotalámico (ver más adelante): la dopamina neutraliza la respuesta alimentaria suscitada por el neuropéptido Y (Pierce y Epling, 1996).

B.1.3. Sistema serotoninérgico

La serotonina (5-HT), entre muchas otras funciones, interviene en la regulación del apetito tanto en los seres humanos como en los animales experimentales, inhibiendo la ingestión alimentaria. Además, diversas investigaciones con animales señalan que el papel de la serotonina en la reducción del apetito es mucho más pronunciado en las hembras que en los machos (Treasure y Campbell, 1994).

Pero la inanición, consecuencia de la restricción alimentaria, incrementa el *turnover* de la serotonina (Brooks *et al.*, 1989). También la activación emocional y el estrés aumentan la producción central de serotonina (Dunn y Welch, 1991), especialmente en los animales hembras. Y no cabe duda que la AN entraña una situación estresante y disforizante prolongada y habitualmente intensificada con el paso del tiempo.

Asimismo, la hiperactividad, tan frecuente en la anorexia nerviosa, potencia este efecto, comprobándose un aumento de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en los animales con malnutrición inducida por hiperactividad (Fichter y Pirke, 1995). En consecuencia cabe sugerir que la actividad excesiva de la mayoría de los pacientes anoréxicos, junto a la posibilidad de que esté parcialmente causada/mantenida por los cambios sobrevenidos en otros factores, p. ej., el sistema opioide, puede a su vez determinar una mayor restricción alimentaria al incrementar la actividad serotoninérgica.

Sin embargo, el incremento de la disponibilidad de serotonina a causa de la actividad física no sería adaptativo en el trastorno anoréxico, pues no es precisamente la reducción del apetito lo que precisa la supervivencia del individuo afectado. Al parecer el efecto positivo del aumento de serotonina cerebral radicaría en que este neurotransmisor mitiga o reduce la pérdida de peso producida por la actividad física excesiva en situación de malnutrición. En caso contrario, se produciría una depleción de serotonina cerebral que resultaría perjudicial por sus efectos sobre el peso (Aravich, 1996). Pero no sólo por estos efectos.

Sin embargo, las disfunciones del sistema serotoninérgico están implicadas en bastantes más anomalías que en la estrictamente alimentaria, algunas de las cuales son relevantes para la anorexia nerviosa. Una de ellas es la patología obsesiva compulsiva, cuya asociación a la disfunción serotoninérgica está suficientemente documentada, y que encarna una parte importante de la sintomatología cognitiva y conductual del paciente anoréxico. En los pacientes obsesivos se ha comprobado que la administración de meta-clorfenilpiperacina (metaCPP), un agonista serotoninérgico parcial, incrementa los síntomas obsesivos y disminuye la secreción de prolactina y/o cortisol en comparación con los controles (p. ej., Pigott, Hill, Grady, *et al.*, 1993).

Comparando las respuestas a la mCPP en pacientes anoréxicos, antes y después de la recuperación de peso, y en controles sanos, se ha hallado que son los pacientes con peso bajo quienes experimentan mayor aparición o empeoramiento de sintomatología obsesiva, crisis de angustia y sintomatología depresiva, así como la disminución de las respuestas de prolactina y cortisol (Hadigan, Walsh, Buttinger y Hollander, 1995). Estos resultados, por un lado, justifican

concebir la AN en términos afines al trastorno obsesivo compulsivo. Pero, por otro, constituyen una prueba más de la agravación de la sintomatología emocional y obsesiva compulsiva en el trastorno anoréxico a consecuencia de la malnutrición, siendo esa sintomatología un ingrediente relevante en el mantenimiento del cuadro, sintomatología que tiende a no producirse cuando el peso se ha recuperado ya.

B.1.4. Opioides endógenos

Los agonistas opioides incrementan la ingestión de alimentos tanto en el animal como en el hombre, mientras los antagonistas la reducen. En consecuencia, los opioides endógenos deben funcionar como importantes reguladores del apetito. Las investigaciones dedicadas a verificar la situación de las endorfinas en pacientes anoréxicos son sumamente ambiguas y confusas. Hay estudios que señalan niveles por debajo de lo normal, mientras otros obtienen determinaciones significativamente elevadas. Sin embargo, parece dominar la opinión de que las tasas de beta-endorfinas estarían disminuidas. El descenso de actividad del sistema opioide que esto supondría contribuiría, pues, a la reducción del apetito, y por consiguiente de la ingestión alimentaria en pacientes anoréxicos claramente desnutridos (Kaye, 1992).

En el caso de estar aumentados los opioides endógenos, se produciría una evolución bifásica de su efecto sobre el apetito, y, en consecuencia, sobre la ingestión alimentaria: en la primera fase el apetito estaría aumentado y posteriormente, al agravarse la inanición, disminuiría y se extinguiría. En la primera fase se potenciaría la ansiedad y la disforia en general a consecuencia del hambre permanente, facilitándose la ideación obsesiva; en la segunda se produciría la adaptación a la ingestión hipocalórica sistemática propia de la anorexia cronicada o en proceso de agravación.

En las experiencias con ratas de la llamada *anorexia por actividad* se ha comprobado que los animales sometidos a dieta hipocalórica, si se les concede la oportunidad de practicar ejercicio físico, tienden a incrementar éste a medida que disminuye el peso de modo que la mayoría de las ratas mueren exahustas entregadas a esa actividad «compulsiva» (Epling y Pierce, 1988). Se ha demostrado que el ejercicio físico produce liberación de beta-endorfina plasmática. En consecuencia se supone que la actividad física en cuestión se mantiene merced al efecto reforzante de tal liberación de opioides, requiriéndose cada vez más actividad física para alcanzar niveles eficaces de beta-endorfina (Pierce y Epling, 1996).

Por otro lado, en el control de la conducta de «búsqueda de alimento», y por tanto en la actividad física (correr) del animal malnutrido, parecen estar implicados opioides como la beta-endorfina y la dinorfina. En concreto, la actividad física produciría más beta-endorfina y también daría lugar a tasas más elevadas de dinorfina por reducir su captación por el receptor correspondiente. En consecuencia, la suma de los efectos de ambos opioides explicaría, por lo menos parcialmente, el incremento de actividad física durante la restricción alimentaria (Morley y Blundell, 1988).

La aplicación de todo ello al paciente anoréxico típico supondría que la restricción alimentaria, la malnutrición, tendería por sí sola, decisiones conscientes aparte, a incrementar la actividad física. Esta hiperactividad elevaría las tasas de opioides, lo que potenciaría el ejercicio físico, que dejaría de ser funcional para convertirse en compulsivo, al tiempo que disminuiría el apetito. Se establecería así un círculo vicioso constituido en importante factor de mantenimiento y agravación de la anorexia nerviosa.

B.1.5. Neuropéptido Y

El neuropéptido Y (NPY) es uno de los más potentes estimulantes endógenos del apetito, especialmente en lo que concierne a los hidratos de carbono. Es uno de los péptidos más abundantes en el sistema nervioso central, especialmente en el hipotálamo. En los pacientes anoréxicos, con infrapeso, sus concentraciones en el líquido céfalorraquídeo son significativamente superiores a las halladas en voluntarios sanos (Kaye, Berrettini, Gwirtsman *et al.*, 1990). Se trataría de una de tantas respuestas del organismo de intención reguladora o compensadora de la malnutrición.

En consecuencia, el paciente anoréxico debe sentirse más hambriento gracias al incremento del NPY. Pero este paciente experimenta el incremento de apetito como un aumento de ansiedad, es decir del miedo al peso, lo que conlleva una mayor restricción alimentaria voluntaria. Es más, se ha dicho que su preocupación obsesiva permanente por el peso —incluso superior a la que tiene por el cuerpo— puede estar determinada por sufrir el incremento de apetito en cuya génesis coinciden diversos factores.

Sin embargo, también se ha sugerido que el aumento de NPY en la anorexia nerviosa pudiera estar asociado a una regulación a la baja de los receptores NPY (Kaye, 1992). Esta sería una explicación más inmediata de la negativa a comer y de la evitación de alimentos dulces típica de los anoréxicos, factores cognitivos aparte.

En la «anorexia por actividad», el NPY está aumentado. Sin embargo, se produce una progresiva reducción de la ingestión alimentaria, conducente a la inanición grave o a la muerte del animal. Se han dado dos tipos de explicación. Una de ellas sugiere que en el animal hiperactivo se produce una reducción de la sensibilidad al NPY, quizás mediante la modulación del sistema de recompensa para la conducta ingestiva (Lewis, Shellard, Koeslag *et al.*, 1993). La otra explicación apunta que el incremento de NPY estaría compensado o neutralizado por la liberación de dopamina a causa del ejercicio físico, y este neurotransmisor actuaría antagónicamente respecto a la captación de NPY (Pierce y Epling, 1996).

B.1.6. Oxitocina y vasopresina

La oxitocina es un neuropéptido generado en el hipotálamo que promueve las contracciones del útero durante el parto y la secreción láctea posteriormente. La vasopresina también es un neuropéptido de ubicación inicial hipotalámica, y es responsable parcial de la producción de orina. Pero la investigación con ani-

males ha evidenciado que la administración de oxitocina puede afectar procesos de recuperación y consolidación mnémicas, mientras la administración de vasopresina mejora el funcionamiento de la memoria.

En la AN, los niveles de vasopresina están significativamente elevados (Gold, Kaye, Robertson *et al.*, 1983). En cambio las tasas de oxitocina están por debajo de lo normal (Demitrack, Lesem, Listwak *et al.*, 1990). Aunque el planteamiento puede resultar bastante especulativo, se ha sugerido que la coincidencia de ambas disfunciones pudiera facilitar que los pacientes anoréxicos mejoren o incrementen la retención de distorsiones cognitivas relacionadas con las consecuencias aversivas de comer, determinando el mantenimiento de preocupaciones perseverativas (Demitrack *et al.*, 1990).

B.2. Vaciado gástrico

A igualdad de cantidad de alimento ingerido, un paciente anoréxico promedio, comparado con un sujeto control normal, tarda alrededor del doble de tiempo en vaciar su estómago. La secreción de líquidos gástricos también está disminuida, lo que hace más lenta la digestión. No puede descartarse que cuando se enfrentan a una comida, todavía haya en su estómago restos de la anterior. Sin embargo, cuando los pacientes son capaces de seguir una dieta alimentaria correcta, la normalización del vaciado se produce con relativa rapidez (Robinson, Clarke y Barrett, 1988).

La sensación de plenitud que toda anoréxica tiene cuando come, fruto de su ansiedad y consiguiente sobrevaloración del alimento ingerido, va a quedar incrementada y prolongada en el tiempo gracias a esta disfunción, lo que suele conducirla a reducir todavía más su comida.

B.3. Cambios metabólicos (gasto energético)

Cuando una persona come en exceso, es decir por encima de sus necesidades calóricas, el peso aumentado no corresponde exactamente al volumen calórico «excesivo». De hecho es muy difícil identificar los factores que correlacionan con el número de kilocalorías que un individuo cualquiera necesita para aumentar 1 kg de peso (Salisbury *et al.*, 1995). Por otro lado, parece establecido que las personas con escaso tejido graso queman más calorías «excesivas» que las personas con más abundancia de tal tejido (Dalloso y James, 1984).

El paciente anoréxico está necesitado de incrementar peso, siendo éste el objetivo central de su tratamiento. ¿Qué volumen calórico requiere un paciente anoréxico para ir aumentando su peso? Una revisión de cinco trabajos dedicados a este tema señala que el paciente anoréxico medio para ganar 1 kg de peso necesita ingerir de 5.300 a 9.800 kilocalorías *además* de las necesarias para mantenerse (Salisbury *et al.*, 1995). Durante el proceso de realimentación del pa-

ciente, aumenta paulatinamente el número de calorías necesario para ganar peso. Ello supone que el gasto energético en reposo (metabolismo basal) de una anoréxica en el momento de iniciar su realimentación es habitualmente muy bajo, guardando probablemente relación con el volumen de su tejido magro (Platte, Pirke, Trimborn *et al.*, 1994), pero va aumentando a medida que se incrementa el peso.

Esta progresión del gasto calórico parece resultar de combinarse la mayor ingestión calórica, la síntesis de tejidos nuevos, y el aumento de peso corporal. En consecuencia, cuanto más peso alcanza una persona —en nuestro caso, un paciente—, tanto más difícil le resulta aumentar de peso y por consiguiente tantas más calorías requerirá para conseguirlo. Este fenómeno suele ser vivido con gran ansiedad por muchos pacientes anoréxicos. Enfrascados en su permanente sobrevaloración de la comida, contemplan horrorizados cómo deben ingerir cantidades cada vez más voluminosas. Por supuesto que la contrapartida es ir verificando que su peso no se dispara al alza a pesar de lo que están comiendo. Pero esta cognición lenitiva es en todo caso posterior a la extinción de la ansiedad ante el volumen de lo que debe ingerirse.

El problema suele complicarse porque alrededor del 50% del peso recuperado corresponde a tejido graso. Por otro lado, a medida que la paciente se acerca a su peso normal, el incremento de peso está más determinado por el aumento de tejido graso que por el de tejido magro (Salisbury, Levine, Crow y Mitchell, 1995). Pero, claro está, el tejido graso se va a ubicar en las zonas corporales que le corresponde, es decir, las que más han preocupado y preocupan a la anoréxica. En consecuencia, las decisiones de interrumpir un proceso que le angustia pueden ser frecuentes.

B.4. Alteraciones en el crecimiento y la talla

Todo cuanto obliga a fijar la atención en el cuerpo, obligando a evaluarlo estéticamente (psicosocialmente), puede facilitar la aparición de un trastorno del comportamiento alimentario. El riesgo se incrementa cuando tal cosa ocurre a una muchacha adolescente. En la práctica clínica, se observa con alguna frecuencia que chicas de baja estatura reconocen haber decidido su dieta adelgazante a partir del descontento que les provocaba esa característica corporal. Parecen haber querido compensar ese «defecto» buscando el cuerpo que, en su opinión, pudiera mejorar su autoestima. El problema puede agravarse cuando las consecuencias de la anorexia nerviosa así iniciada detienen el crecimiento e incluso pueden llegar a disminuir la altura.

Porque eso es precisamente lo que sucede. Las alteraciones hormonales consiguientes a la malnutrición producen, entre otras cosas, una notable perturbación del conjunto de factores que intervienen en el crecimiento. Hay estudios que hallan un incremento de la hormona de crecimiento (GH), mientras en otros aparece como deficitaria. Pero cualquiera que sea la tasa de GH, se han constatado niveles bajos en los otros factores que determinan la actuación de esa hor-

mona: GHBP (proteína ligada a la hormona de crecimiento), IGF-I (factor I de crecimiento insulino-like), e IGFBP (proteína-3 ligada al factor de crecimiento insulino-like) (Golden, Kreitzer, Jacobson *et al.*, 1994). Los niveles de GHBP son bajos en todos los pacientes anoréxicos, incluso en los que tienen una secreción adecuada de hormona del crecimiento.

Pero hay más, la *osteoporosis* determinada por la malnutrición, básicamente por las disfunciones hormonales, a menudo da lugar a desviaciones de la columna vertebral e incluso a cierto aplastamiento de algunas vertebras, todo lo cual redunda en modificaciones de la talla.

Obsérvese que en un número de casos indeterminado no está asegurada la reversibilidad de este trastorno, especialmente si la anorexia nerviosa se mantiene durante todo el desarrollo adolescente. Es decir, que una posible insatisfacción corporal provocada por una talla baja puede dar lugar a un trastorno alimentario a consecuencia del cual aquella talla puede hacerse todavía más baja (en relación con otras personas de la misma edad que han seguido un desarrollo normal). Es uno de tantos problemas que hacen imprescindible la rehabilitación nutricional.

CONCLUSIONES

En la génesis de la anorexia nerviosa intervienen múltiples factores: genéticos, neurohormonales, viscerales, sexuales (sexo femenino), evolutivos (adolescencia), de personalidad, cognitivos, emocionales, conductuales, psicopatológicos (otras psicopatologías), familiares, sociales y culturales. Para que se desarrolle una AN es preciso que concurran en mayor o menor medida todos o casi todos ellos. La mayoría de estos factores, especialmente los psicológicos, psicopatológicos y aun los evolutivos y genéticos se encuentran como factores de predisposición o riesgo para la mayoría de los trastornos que se denominan «neuróticos». En consecuencia son *inespecíficos*. Los *específicos* para la AN sólo pueden ser aquéllos que determinen la restricción ingestiva voluntaria. Y esos, como se ha dicho en un principio, son fundamentalmente los de carácter socio-cultural, contando con la frecuente apoyatura de una actividad física excesiva. Es la interacción de unos y otros factores lo que ha de dar lugar al trastorno.

Pero sin olvidar nunca que *sin malnutrición no hay anorexia nerviosa*. Es el fenómeno biológico-biopatológico de la malnutrición el que crea las principales condiciones de mantenimiento y agravación del trastorno que conduce a quienes lo sufren al infeliz, deteriorante, y absorbente círculo vicioso en que se convierten sus vidas.

REFERENCIAS

- Anderson, I. M., Parry-Billings, M., Newsholme, E. A. *et al.* (1990). Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychological Medicine*, 20, 785-791.

- Aravich, P. F. (1996). Adverse effects of exercise stress and restricted feeding in the rat: theoretical and neurobiological considerations. En W. F. Epling y W. D. Pierce (Eds.), *Activity anorexia. Theory, research, and treatment* (pp. 81-97). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Broocks, A., Liu, J. & Pirke, K. M. (1989). Influence of hyperactivity on the metabolism of central monoaminergic neurotransmitters and reproductive function in the semistarved rat. En K. M. Pirke, W. Wuttke y U. Schweiger (Eds.), *The menstrual cycle and its disorders* (pp. 88-96.) Berlin: Springer Verlag
- Dalosso, H. M. & James, W. P. T. (1984). Whole-body calorimetry studies in adult men. *British Journal of Nutrition*, 52, 49-64.
- Demitrack, M. A., Lesem, M. D., Listwak, S. J. et al. (1990). CSF oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: clinical and pathophysiological considerations. *American Journal of Psychiatry*, 147, 882-886.
- Dunn, A. J. & Welc, J. (1991). Stress and endotoxin-induced increases in brain tryptophan and serotonin metabolism depend on sympathetic nervous system activation. *Journal of Neurochemistry*, 57, 1615-1622.
- Epling, W. F. & Pierce, W. D. (1988). Activity-based anorexia: a biobehavioral perspective. *International Journal of Eating Disorders*, 7, 475-485.
- Fichter, M. M. & Pirke, K. M. (1995). Starvation models and eating disorders. En G. Szukler, C. Dare, & J. Treasure (Eds.), *Handbook of eating disorders* (pp. 83-107). New York: Wiley.
- Gershon, E. S., Schreiber, J. L., Hamovit, J. R. et al. (1984). Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1419-1422.
- Gold, P. W., Kaye, W., Robertson, G. L. et al. (1983). Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *New England Journal of Medicine*, 308, 1117-1123.
- Golden, N. H., Kreitzer, P., Jacobson, M. S. et al. (1994). Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *Journal of Pediatrics*, 125, 655-660.
- Goodwin, G. M., Fairburn, C. G. & Cowen, P. J. (1987). Dieting changes serotonergic function in women, not men: implications for the aetiology of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 17, 839-842.
- Graber, J. A., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R. & Brooks-Gunn, J. (1977). Is psychopathology associated with the timing of pubertal development? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 12, 1768-1776.
- Hadigan, C. M., Walsh, B. T., Buttinger, C. y Hollander, E. (1995). Behavioral and neuroendocrine responses to metaCPP in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 37, 504-511.
- Halmi, A. K., Eckert, E., Marchi, P. et al. (1991). Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 48, 712-718.
- Kalucy, R.S., Crisp, A. H. & Harding, B. (1877). A study of 56 families with anorexia nervosa. *British Journal of Medical Psychology*, 50, 381-395.
- Kaplan, A. S. y Garfunkel, P. E. (1993). *Medical issues and the eating disorders*. New York: Brunner/Mazel.
- Kaye, W. H. (1992). Neuropeptide abnormalities. En K. A. Halmi (Ed.), *Psychobiology and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa* (pp. 169-191). Washington: American Psychiatric Press.
- Kaye, W. H., Berrettini, W., Gwirtsman, H. et al. (1990). Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 47, 548-556.
- Keys, A., Brozek, J., Henschel, A. et al. (1950). *The biology of human starvation: vol. I*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Morley, J. E. & Blundell, J. E. (1988). The neurobiological basis of eating disorders: some formulations. *Biological Psychiatry*, 23, 53-78.
- Nowlin, N. S. (1983). Anorexia nervosa in twins: case report and review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44, 101-105.
- Pierce, W. D. & Epling, W. F. (1996). Theoretical developments in activity anorexia. En W.F. Epling & W. D. Pierce (Eds.), *Activity anorexia. Theory, research, and treatment* (pp. 23-41). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Pigott, T. A., Hill, J. L., Grady, T. A. et al. (1993). A comparison of the behavioral effects of oral versus intravenous mCCP administration in OCD patients and the effect of metergoline prior to IV mCCP. *Biological Psychiatry*, 33, 3-14.
- Pirke, K. M. & Spyra, B. (1982). Catecholamine turnover in the brain and the regulation of luteinizing hormone y corticosterone in starved male rats. *Acta Endocrinológica*, 100, 168-176.
- Platte, P., Pirke, K. M., Trimborn, P. et al. (1994). Resting metabolic rate and total energy expenditure in acute and weight recovered patients with anorexia nervosa and in healthy young women. *International Journal of Eating Disorders*, 16, 1, 45-52.
- Rastam, M. (1990). *Anorexia nervosa in Swedish urban teenagers*. Gotenbörg.
- Robinson, P. H., Clarke, M. & Barrett, J. (1988). Determinants of gastric emptying in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Gut*, 29, 458-464.

- Rosen, K. (1996). The principles of developmental psychopathology: illustration from the study of eating disorders. En L. Smolak, M. P. Levine & R. Striegel-Moore (Eds.), *The developmental psychopathology of eating disorders* (pp. 59-76). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Salisbury, J. J., Levine, A. S., Crow, S. J. & Mitchell, J. E. (1995). Refeeding, metabolic rate, and weight gain in anorexia nervosa: a review. *International Journal of Eating Disorders*, 17, 4, 337-345.
- Sorbi, S., Nacmias, B., Tedde, A. et al. (1998). 5-HT 2A promoter polymorphism in anorexia nervosa. *The Lancet*, 351, 1785.
- Strober, M. (1992). Family-genetic studies. En K. H. Halmi (Ed.), *Psychobiology and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa* (pp. 61-76). Washington: American Psychiatric Press.
- Strober, M., Morrell, W., Burroughs, J. et al. (1985). A controlled family study of anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 19, 239-246.
- Strober, M., Lampert, C., Morrell, W. et al. (1990). A controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 9, 239-253.
- Toro, J. (1997). *El cuerpo como delito*. Barcelona: Ariel.
- Treasure, J. & Campbell, I. (1994). The case for biology in the aetiology of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 24, 3-8.
- Treasure, J. & Holland, A. (1995). Genetic factors in eating disorders. En G. Szumkler, C. Dare & J. Treasure (Eds.), *Handbook of eating disorders* (pp. 65-81). New York: Wiley.
- Walsh, A. E. S., Oldman, A. D., Franklin, M. et al. (1995). Dieting decreases plasma tryptophan and increases the prolactin response to d-fenfluramine in women but not men. *Journal of Affective Disorders*, 33, 89-97.

