

GRADO EN MEDICINA



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA
VITAMINA D, EL CALCIO Y EL SODIO SOBRE LA
PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES CON
TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA.**

**EVALUATION OF THE INFLUENCE OF VITAMIN
D, CALCIUM AND SODIUM ON BONE LOSS IN
PATIENTS WITH EATING DISORDERS.**

Autor: Diana Gutiérrez Buendía

Director/es: Andrés Gómez del Barrio

Santander, Junio 2015

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción	4
1.1. Prevalencia	4
1.2. Clasificación.....	4
1.3. Complicaciones	6
1.3.1. Psiquiátricas	7
1.3.2. Médicas	7
1.4. Metabolismo óseo.....	14
3. Objetivos e hipótesis	19
3.1. Objetivos	19
3.2. Hipótesis.....	19
4. Material y métodos	20
5. Resultados y discusión	21
6. Conclusiones.....	29
7. Bibliografía	30

1. RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) constituyen una enfermedad de prevalencia y gravedad considerable, con una gran cantidad de complicaciones médicas asociadas, de las cuales la pérdida de masa ósea constituye una de las más importantes debido a sus consecuencias, tanto a corto como a largo plazo. Por ello, parece necesario esclarecer los mecanismos que producen esta pérdida de masa ósea, y así, poder hacer una buena aproximación diagnóstica y terapéutica.

Entre los factores que afectan a la formación y remodelación del hueso, algunos considerados importantes como la vitamina D, el calcio y el sodio podrían estar disminuidos debido a su pobre ingesta en la dieta o por las conductas purgativas en los pacientes con un TCA. El objetivo del trabajo es dar respuesta a esta pregunta mediante una revisión sistemática.

Tras la revisión de los diferentes artículos relacionados con el tema en cuestión, no fue posible determinar una relación sólida entre dichos factores y la disminución de densidad mineral ósea, poniendo en evidencia la necesidad de realizar más estudios al respecto.

Palabras clave: Trastornos de la conducta alimentaria. Vitamina D. Calcio. Sodio. Densidad mineral ósea.

ABSTRACT

Eating disorders (ED) constitute a significant disease with high prevalence and severe associated medical complications, being the loss of bone density one of the most important, both a short as a long term. Therefore, it would be needed to clarify the mechanisms underlying this loss of bone mass, and thus, to be able to make a good diagnostic and therapeutic approach.

Among the factors affecting the formation and remodeling of bone, vitamin D, calcium and sodium may be decreased due to their poor intake in the diet or by the purgative behaviours in eating disorders. The aim of this study, through a systematic review of the scientific literature published, is try to answer this question.

After reviewing different articles in relation to this topic, it was not possible to determinate a strong relationship between these factors and the loss of bone mineral density, highlighting the necessity of further investigations.

Keywords: Eating disorders. Vitamin D. Calcium. Sodium. Bone mineral density.

2. INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria constituyen un conjunto de enfermedades de origen psiquiátrico, que comparten una serie de características: el desarrollo de hábitos alimentarios alterados, una necesidad de controlar el peso y una distorsión de la imagen corporal. Estos trastornos pueden provocar importantes problemas de salud tanto a corto como a largo plazo, conllevando, entre otras, consecuencias a nivel de los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, reproductivo y óseo, e incluso aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes afectados con este tipo de enfermedades (1).

Ya en 1868, un médico inglés llamado William Gull, describió un síndrome mediante la observación de mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 23 años que presentaban una desnutrición severa sin causa orgánica subyacente. Fue en 1874 cuando acuñó el término anorexia nerviosa como una patología de origen psiquiátrico y definió sus características principales: bradicardia, hipotermia y amenorrea, la cual se revertía con la recuperación de la alimentación. El propio William Gull se dio cuenta de que este trastorno existía desde hacía siglos y además, descubrió que no era una enfermedad que presentaran únicamente las mujeres, pudiendo padecerla también los hombres (2).

1.1. Prevalencia

Los TCA son enfermedades frecuentes en la población general, sobre todo entre los adolescentes y los adultos jóvenes, con una prevalencia similar a la estimada para los trastornos de control de impulsos y la adicción a drogas ilegales; A su vez, aparecen con mucha más frecuencia en mujeres que en hombres (10:1) (3). Un meta-análisis reciente concluye que el TCA específico más frecuente es el trastorno de atracones, seguido de la bulimia nerviosa y de la anorexia nerviosa. Además, algunos estudios sugieren un aumento de la prevalencia de los TCA a lo largo del tiempo. Se cree que este aumento puede ser debido a la inclusión del trastorno de atracones en las clasificaciones actuales y, a su vez, a que los criterios de las diferentes enfermedades son menos restrictivos (4).

La anorexia nerviosa es la 3ª enfermedad crónica más frecuente entre las jóvenes adolescentes con una prevalencia del 0.3-3% en mujeres. Se trata de una enfermedad que cronifica en un 20-30% de las mujeres afectas, sobre todo en la edad adulta; mientras un 30% se recuperan de manera parcial y un 50% consiguen una recuperación completa (2).

1.2. Clasificación

Los TCA fueron clasificados en 1994 en el “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV edición” (DSM-IV) en 3 categorías principales: Anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN) y trastorno de la conducta alimentaria no especificado (TCANE). Este último incluye a todos aquellos pacientes que padecen síntomas

significativos pero que no cumplen de manera estricta los criterios de AN o BN. En 2013 se actualiza el sistema de clasificación y la 5ª edición (DSM-V) pasa a ser la vigente; esta incluye una nueva categoría de clasificación denominada trastorno de atracones y hace una revisión de los criterios diagnósticos de la AN y de la BN (3). Uno de los cambios más importantes dentro de los criterios definitorios de AN es que en el DSM-V ya no se incluye la amenorrea como una condición necesaria para el diagnóstico. Esto se debe a la variabilidad de respuesta ante las alteraciones neuroendocrinas producidas en esta patología, pudiendo una mujer presentar el resto de criterios sin verse afectada la presencia ni la regularidad de sus ciclos menstruales.

Basándonos en la clasificación propuesta por la 5ª edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), a continuación se describen los diferentes trastornos de la conducta alimentaria:

La AN se caracteriza por una distorsión de la imagen corporal y un miedo intenso a engordar que promueve conductas que interfieren directamente con el aumento de peso, tales como la restricción de la ingesta energética, no llegando ésta a ser suficiente en relación a las necesidades del individuo, resultando en un peso significativamente bajo no reconocido por la persona que padece esta enfermedad. Existen dos tipos de AN: El tipo restrictivo y el tipo con atracones/purgas. La diferencia entre estos radica en que durante los últimos tres meses, aquellos que padecen el tipo purgativo, han experimentado episodios de atracones o purgas (vómito auto-provocado, utilización de laxantes, diuréticos o enemas), al contrario de lo que les ocurre a aquellos que sufren de AN de tipo restrictivo, cuyos comportamientos para la pérdida de peso se basan en la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo (5).

La BN se presenta en forma de episodios recurrentes de atracones que se caracterizan por una ingestión de una cantidad excesiva de alimentos en poco tiempo, acompañada de una sensación de pérdida de control sobre lo que se ingiere. Además, estos pacientes presentan comportamientos compensatorios en forma de purgas, ejercicio intenso, ayuno, etc. para evitar la ganancia ponderal. Estos episodios de atracones seguidos de formas de compensación han de darse al menos una vez a la semana durante tres meses. Al igual que ocurre en el resto de TCA, los pacientes con BN también presentan una alteración de la autoevaluación con una sobreestimación del peso corporal (5).

El trastorno de atracones consiste, al igual que ocurre en la BN, en al menos un episodio a la semana durante tres meses de ingesta excesiva de alimentos en poco tiempo con la sensación de pérdida de control, no pudiendo parar de comer ni controlar lo que se come ni su cantidad. Estos atracones suponen un malestar para el paciente que padece este trastorno y además, se asocian a otras características como la elevada velocidad de ingesta, comer sin hambre hasta sentirse desagradablemente lleno y los sentimientos de culpa, depresión o vergüenza posteriores (5). Al contrario de lo que ocurre en la BN, en este caso los episodios de atracones no se acompañan de comportamientos compensatorios y por ello, en este caso, los pacientes no tienen un peso significativamente bajo, sino que aproximadamente la mitad de ellos presentan obesidad (índice de masa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$) (3) ($\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$).

Los TCANE son una categoría que incluye aquellas formas de presentación en las que predominan los síntomas de alguno de los TCA específicos sin llegar a cumplir todos los criterios. En esta situación, existe la posibilidad de especificar la razón por la que el individuo no cumple los criterios mediante la expresión de un TCA seguido del motivo que lo excluye del diagnóstico. Algunos de los ejemplos de esta situación son la AN atípica en la que a pesar de la pérdida de peso, esta no es suficiente, o la BN o trastorno por atracón de frecuencia baja y/o duración limitada, que no cumplen el criterio temporal (5).

No debemos olvidar que a lo largo de la vida de una persona que padece un TCA suele verse una evolución de sus síntomas y que pueden migrar de una categoría a otra. Además, pueden presentar síntomas de otros trastornos. Por lo tanto, en la clínica no todo es tan teórico, siendo complicado distinguir casos puros de este tipo de enfermedades.

1.3. Complicaciones

Los TCA, principalmente la AN, conllevan una alta prevalencia de complicaciones médicas tanto a corto como a largo plazo. Algunos de los efectos inmediatos, consecuencia de la desnutrición severa que acontece en esta enfermedad, son: dolor de cabeza, mareos, confusión, frío, náuseas, debilidad y visión borrosa (1). Las consecuencias a largo plazo afectan a múltiples niveles sobre el organismo, e incluso algunas de ellas tienen consecuencias permanentes a pesar de la instauración de un correcto tratamiento con recuperación del peso. En general, todas estas situaciones clínicas que veremos a continuación, son resultado de la pérdida de peso y malnutrición; el ayuno provoca el catabolismo de la grasa y las proteínas que concluye en una pérdida de estructura y función celular de numerosos órganos (6). Dado que los estudios realizados se basan fundamentalmente en la AN, en esta introducción se hablará de AN en la mayoría de las ocasiones. Aunque gran parte de las complicaciones se dan en la AN, muchas de ellas se pueden extrapolar a los diferentes TCA.

A pesar de que en este trabajo se habla fundamentalmente de la población femenina, y de que las repercusiones sobre los hombres están mucho menos estudiadas, se sabe que la enfermedad les afecta de manera similar. De todas formas, la AN es mucho menos habitual en la población masculina y ellos permanecen sin diagnóstico más tiempo.

Es importante tomar conciencia del aumento de la tasa de mortalidad en los pacientes con AN, la cual, llega a multiplicar por 10-12 la de la población general (6); la AN tiene la tasa de mortalidad más alta de todos los trastornos psiquiátricos (1,6). Estos enfermos pueden morir debido a causas naturales, habitualmente asociadas a las complicaciones que acarrea esta enfermedad, o debido a causas antinaturales como el suicidio (1); de hecho, el riesgo de suicidio es 56 veces superior al esperado en grupos del mismo sexo y edad (2); aproximadamente un 20% de las muertes en este grupo de pacientes tienen su origen en el suicidio (1). Es importante conocer que situaciones como el alcoholismo, la edad avanzada, los antecedentes de intentos autolíticos, la gravedad y duración de la enfermedad y el uso de diuréticos, aumentan el riesgo de muerte por la enfermedad (2).

Los principales factores de riesgo para desarrollar complicaciones médicas son la pérdida de peso y la cronicidad de la enfermedad (6). Por todo ello, es muy importante el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de las personas que padecen este tipo de trastornos.

1.3.1. Psiquiátricas

La coexistencia de otras enfermedades psiquiátricas en pacientes con TCA es bastante frecuente. La depresión y los trastornos ansiosos son los más comúnmente asociados, con tasas de prevalencia de hasta el 40-45% en el caso de la depresión y de más del 60% cuando hablamos de problemas de ansiedad (1).

En numerosas ocasiones, las personas con AN presentan rasgos de personalidad obsesivos, siendo habitual la asociación de este trastorno de la alimentación con otros muchos desórdenes psiquiátricos como las fobias simples, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y trastornos de la personalidad como el límite o el trastorno por evitación o ansioso. Además, los TCA también se han relacionado habitualmente con el abuso de sustancias (1).

Por último, es importante mencionar que los abusos sexuales, las agresiones físicas en la infancia y el trastorno por estrés postraumático, son situaciones que se ven con mucha frecuencia en los pacientes con AN (1).

1.3.2. Médicas

- **Dermatológicas:**

Los pacientes con AN nerviosa suelen presentar intolerancia al frío y acrocianosis. Esta última se presenta como una coloración azulada en la porción distal de las extremidades, la nariz y las orejas, en respuesta al frío. Se trata de un mecanismo de termorregulación en un intento de conservar la energía calórica. Otra manifestación que se cree que aparece en respuesta a la hipotermia es el crecimiento del pelo lanugo; se trata de un vello muy fino que aparece a los lados de la cara y a lo largo de la columna vertebral, de manera que funciona como aislante de la piel debido a la ausencia de grasa corporal (6,7).

Es habitual que estos pacientes tengan la piel seca, con tendencia a agrietarse y sangrar, especialmente en los dedos de las manos y de los pies. Además, debido a la pérdida de tejido celular subcutáneo, pueden aparecer úlceras de decúbito, también llamadas úlceras por presión, a nivel de las prominencias óseas (6).

Otras manifestaciones que pueden objetivarse en estos pacientes son la alopecia, uñas frágiles y quebradizas, palidez y alteraciones de la mucosa bucal, los tejidos periodontales y de los dientes, en ocasiones por el déficit de micronutrientes y en otras, por el contacto con el ácido por la frecuencia de vómitos autoprovocados en la AN de

tipo purgativo. Además, se puede observar con bastante frecuencia el acné, se cree que debido a las alteraciones hormonales y a la edad que suelen presentar estos pacientes (6,7).

Como dato anecdótico, se describe la mano anoréxica como algo característico, aunque no siempre se presentan todos sus rasgos; se trata de una mano con la piel amarillenta y fría, con diferentes niveles de acrocianosis en los dedos, y el Signo de Russell sobre los nudillos: hiperqueratosis por la fricción sobre estos al autoprovocarse el vómito (7).

- **Cardiovasculares:**

Entre las complicaciones más frecuentes del sistema cardiovascular encontramos la bradicardia (<60 latidos por minuto), que es la arritmia más común y se ve hasta en un 95% de los pacientes con AN, y la hipotensión. Se piensa que la causa de la bradicardia sinusal en el contexto de la AN puede ser una hiperactividad del tono vagal que, como consecuencia, disminuye el gasto cardíaco. Se trata de una situación potencialmente severa, sobre todo si cursa con otras anomalías en el electrocardiograma (ECG) como la prolongación del intervalo QT u otras arritmias. Además, la bradicardia sinusal podría complicarse con otras arritmias y podría desencadenar una muerte súbita (6).

Por el contrario, si encontramos taquicardia en reposo, deberíamos buscar alguna causa subyacente por ser muy infrecuente en esta enfermedad (6).

La hipotensión y los trastornos del ritmo cardíaco son situaciones que vuelven a la normalidad tras la recuperación del peso y de unos buenos hábitos de alimentación (6).

En la AN existe una resistencia de la hormona de crecimiento (GH) e hipercortisolemia. Una hipótesis sugiere que esta situación aumenta el riesgo cardiovascular debido a los cambios en el perfil lipídico y al aumento de citocinas proinflamatorias. Aunque en la AN existe bajo peso, el colesterol total se eleva mediante mecanismos desconocidos (6).

Otra manifestación de esta enfermedad que ha sido expuesta es el derrame pericárdico. Se presenta de manera asintomática entre el 22% y el 71% de los enfermos con AN y se objetiva por ecocardiografía. Algunos factores que pueden relacionarse directamente con la aparición del derrame pericárdico son: bajo IMC, pérdida rápida de peso, niveles bajos de la hormona tiroidea T3 y niveles bajos de IGF1. La mayoría de los derrames pericárdicos en estos pacientes se resuelven de manera espontánea tras la recuperación del peso, sin la necesidad de realizar una pericardiocentesis. No obstante, en ocasiones progresa a taponamiento cardíaco, y otras es necesaria la intervención urgente para que no progrese (6).

- **Neurológicas:**

Las personas que padecen AN suelen tener rasgos de personalidad tales como la responsabilidad o un nivel alto de autoexigencia, lo que suele suponer éxito en sus

estudios. A medida que se establece la enfermedad, con la pérdida de peso, empiezan a encontrar dificultades a la hora de asistir a sus centros de educación y a la hora de concentrarse en leer o razonar. Recientes estudios han demostrado una posible atrofia cerebral asociada a los pacientes con esta enfermedad. En casos complicados de AN, podrían obtenerse imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) muy similares a aquellas imágenes obtenidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer, con ventrículos agrandados y adelgazamiento de la cortical. Se ha sugerido que la recuperación del peso no se asocia con una recuperación completa y rápida de las imágenes de la RMN, especialmente cuando se habla de la sustancia gris (6).

Afortunadamente, se están llevando a cabo estudios para definir o localizar, mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET), las regiones específicas del cerebro más afectadas por el ayuno prolongado, de manera que pueda verse con detalle la respuesta al tratamiento en estos enfermos (6).

- **Gastrointestinales:**

En los pacientes que presentan AN de tipo purgativo es habitual que se objetiven alteraciones electrolíticas, de manera que los valores de potasio, magnesio y calcio suele aparecer disminuidos.

La gastroparesia es un trastorno en el que, en ausencia de obstrucción, se reduce la capacidad de vaciamiento del estómago. Esta alteración puede aparecer en diferentes situaciones entre las que se encuentra la AN, de manera que cuando una persona que padece AN pierde aproximadamente entre el 15 y 20% de su peso ideal, es habitual que presente esta complicación gastrointestinal. Los síntomas principales que pueden aparecer en estos enfermos como consecuencia del lento vaciamiento gástrico son: distensión o hinchazón abdominal, dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y sensación de saciedad precoz. Estos síntomas que en un principio parecen leves pueden ser potencialmente graves. Por ejemplo, si un paciente con AN, que como hemos dicho tiene un vaciamiento lento del estómago, aqueja vómitos y dolor en hipocondrio izquierdo, aunque es raro, podría estar desarrollando una dilatación gástrica aguda que objetivaríamos mediante una placa simple de abdomen en bipedestación. Sin embargo, si no diagnosticásemos esta patología a tiempo, como los pacientes con AN tiene una alteración de la circulación de las paredes del estómago, la dilatación podría hacerse masiva originando una necrosis y una perforación gástrica que podría llevar al paciente a la muerte (6).

Otro síntoma que aquejan estos pacientes y que suele preocuparles es el estreñimiento. Es necesario hacerles saber que los hábitos intestinales son muy variables entre las diferentes personas y que, además, en los pacientes con AN es más frecuente un tránsito enlentecido. De hecho, el estreñimiento en esta enfermedad está producido en parte por este tránsito colónico enlentecido, aunque también viene determinado por el ayuno al que se someten los enfermos con AN, que provoca una disminución de la función del colon. A veces, acuden al médico por síntomas que, en un intento de mejorar su situación, ellos mismos empeoran tomando una dieta alta en fibra. Una placa simple de

abdomen puede ser muy útil en el manejo de estos casos para diferenciarlos del síndrome del intestino irritable, una enfermedad funcional que está íntimamente relacionada con la AN (6).

Es habitual encontrarse una elevación leve-moderada (valores normales x2-3) de las transaminasas (AST y ALT), llegando a objetivarse hasta en un 50% de los enfermos con AN. No solo ocurre como consecuencia de la pérdida de peso y el ayuno, aunque si es cierto que en personas con IMC muy bajo, se ve, mediante ultrasonografía, un hígado disminuido de tamaño. También puede ocurrir en etapas iniciales de la recuperación de la alimentación, sobre todo cuando reciben alimentaciones con gran aporte de glucosa. En esta etapa se puede acumular grasa en el hígado, triglicéridos fundamentalmente, produciendo esteatosis que puede diagnosticarse mediante una ecografía. En estos casos es importante disminuir el aporte calórico y glucémico hasta que la función del hígado se normalice. Una vez se alcance esta normalidad, se puede volver a aumentar el aporte calórico. Si los valores de las transaminasas aparecen mucho más elevados, podría tratarse de un fallo multiorgánico en el contexto de una AN muy severa (6).

La malnutrición severa y reducción del aporte proteico pueden producir una debilidad de los músculos de la faringe que dificulten la capacidad de deglución produciendo disfagia. En estos casos se puede producir la aspiración de alimentos tanto sólidos como líquidos llegando incluso a producir neumonías por broncoaspiración. Es necesario tenerlo en cuenta para modificar la dieta, e incluso, a veces se llega a necesitar una sonda nasogástrica hasta que se recupere la capacidad de deglución (6).

Otra de las manifestaciones, aunque no muy frecuente, es la pancreatitis aguda. Esta suele ocurrir en las primeras fases de la reintroducción de la alimentación, y se cree que se produce porque la malnutrición activa enzimas que dañan las células pancreáticas. La presentación clínica es la típica de esta patología, dolor en cinturón que se alivia al inclinarse hacia adelante, náuseas y vómitos. En las pruebas de laboratorio se verá una elevación de la amilasa y la lipasa (6).

- **Hematológicas:**

A nivel hematológico, la médula ósea puede verse afectada, de manera que anatomopatológicamente se puede observar una hipoplasia celular con depósitos gelatinosos y atrofia serosa de la grasa. También, las tres líneas celulares, glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, pueden sufrir un decremento. Concretamente, anemia, normalmente normocítica, y leucopenia se llegan a observar en un tercio de los pacientes, mientras que la trombocitopenia se ve en un 10% de los mismos. A medida que la enfermedad avanza y disminuye el IMC, las citopenias van incrementando su frecuencia, llegando a verse en un 75% de los pacientes (6).

Estos pacientes se encuentran con diferentes grados de malnutrición y, además, como se ha dicho anteriormente, es habitual que presenten leucopenia. Con estos datos, sería lógico pensar que puedan tener una mayor predisposición a padecer un mayor número de infecciones, pero esto es algo que en realidad no parece pasar. Aunque una razón

para esto, podría ser que los signos habituales de infección como fiebre o leucocitosis podrían no aparecer en los enfermos con AN. Por ello, es muy importante mantener una vigilancia estrecha de estos pacientes e individualizar a la hora de estudiar las pruebas realizadas, de manera que no seamos muy estrictos con los valores normales de laboratorio cuando sospechemos una infección (6).

Petequias y púrpura podrían ser hallazgos justificados en estos enfermos, debido a una alteración de los factores de coagulación por una disminución de la función del hígado. Por esta razón, la relación normalizada internacional, también llamado INR, parámetro utilizado para valorar la coagulación, podría estar ligeramente elevado (6).

- **Pulmonares:**

Aunque se pensaba que el sistema respiratorio no se afectaba con esta enfermedad, se han registrado casos de función respiratoria alterada y de enfisema en esta población, sin la necesidad de historia de tabaquismo. Se ha demostrado que la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad de difusión pulmonar de oxígeno van empeorando progresivamente a medida que la enfermedad progresa (6).

El neumotórax y el neumomediastino son dos situaciones de potencial urgencia vital que aunque se ven, son raras. Cuando aparecen, suelen ocurrir de forma espontánea. El neumotórax a tensión y el neumoperitoneo a tensión, ambos espontáneos, pueden aparecer debido a la rotura aguda de la pared del tubo digestivo, ya que estos pacientes tienen prácticas de restricción y purga (vómitos), por lo que este sistema puede sufrir daños llegando a la perforación de las vísceras (6).

- **Oftalmológicas:**

No existen muchos trabajos en la literatura referidos a las alteraciones que se producen a este nivel, pero parece que el ayuno severo y prolongado podría tener consecuencias oculares como el lagofthalmos, con los consecuentes síntomas irritativos como sequedad ocular y, por lo tanto, un aumento de riesgo a padecer abrasiones corneales. Gaudiani JL. et al publicaron un estudio de casos en la Revista internacional de TCA (International Journal of Eating Disorders) en marzo de 2012 en el que incluyeron a 5 casos de 5 pacientes con AN severa que presentaban dichas alteraciones (8). El lagofthalmos es una alteración en la que el parpado no se cierra completamente y, por lo tanto, el ojo se encuentra expuesto permanentemente al exterior (aire, contaminación, irritantes). Esto puede tener como consecuencia que la película lagrimal que recubre habitualmente el ojo desaparezca de manera que se produzca sequedad ocular y ese ojo esté más predispuesto a sufrir infecciones, úlceras en la córnea, etc. lo que podría llegar a producir en casos muy graves, pérdida de visión en el ojo afecto.

En el citado estudio se postula que la causa del lagofthalmos puede ser la desaparición de la grasa orbitaria y se explica que, con un reconocimiento de los síntomas y con las medidas correctas de protección y de tratamiento tanto a nivel sistémico con la

recuperación del peso como a nivel local, esta complicación se puede controlar, de manera que no termine por producir alteraciones a largo plazo como la disminución de la agudeza visual (8).

- **Endocrinas:**

Las alteraciones en los diferentes ejes hormonales son características de la AN. Aunque estos cambios se producen como mecanismo fisiológico y adaptativo en respuesta al bajo aporte energético que ocurre en esta enfermedad, tienen consecuencias negativas sobre los ejes endocrinos y sobre el esqueleto óseo (2,9,10).

Eje GH – IGF1: La anorexia nerviosa cursa con niveles de hormona de crecimiento más altos que los encontrados en los controles sanos de la misma edad, llegando a alcanzar valores hasta 20 veces superiores. Inclusive, se ha demostrado que esta elevación relativa de la GH se observa también en las adolescentes con AN respecto a las adolescentes sanas, época en la que ocurre un pico fisiológico de GH (2). Sin embargo, aunque la hormona de crecimiento actúa sobre el hígado para que este sintetice el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) y así realice sus funciones sobre el organismo, esto no ocurre en estos pacientes por estar el hígado afectado por el ayuno y la desnutrición. El hecho de que los niveles de IGF1 permanezcan disminuidos, provoca una retroalimentación en el eje que aumenta aún más la GH, encontrando así niveles muy altos de GH que no son efectivos para el organismo porque la IGF1 permanece en niveles bajos. Esto se conoce como resistencia a la GH (2,6,9). Además, los niveles altos de grelina que acontecen en esta enfermedad, también suponen un aumento de la GH (9,10).

Los niveles de IGF1 varían según el nivel de desnutrición y se correlacionan directamente con el IMC (9).

Se ha estudiado la posibilidad de revertir esta situación mediante la administración de dosis suprafisiológicas de GH obteniendo resultados no significativos con los que no se demostró un aumento de IGF1, pero si se observó una disminución de la masa grasa (efecto directo de la GH) (2,10). De esta manera, las conclusiones de los estudios apoyan la explicación del bloqueo a nivel hepático de la síntesis de IGF1 provocado por la inanición (2,9). Sin embargo, se sabe que la recuperación del peso sí salva esta resistencia a la GH, aumentando, al menos parcialmente, los niveles de IGF1 (10).

Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal: La amenorrea de origen hipotalámico es uno de los rasgos más característicos de la AN ocurriendo en muchas, pero no en todas las pacientes con AN (2). Esta amenorrea puede ser primaria o secundaria (10). Estudios han demostrado que se debe a una inmadurez de los pulsos de la hormona luteinizante (LH) que incluye, tanto el patrón prepuberal de impulsos de secreción de LH de baja amplitud, como el patrón que ocurre en las etapas iniciales de la pubertad en el que hay secreciones nocturnas de LH (2,9,10). Todo ello indicativo de una alteración de la pulsatilidad de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (9).

Se observan niveles de estradiol y testosterona más bajos que en los controles de edad similar (9,10).

Se ha demostrado que con la ganancia de peso ocurre una recuperación de la menstruación. Sin embargo, dado que muchas, pero no todas las mujeres con AN y bajo peso, dejan de tener ciclos menstruales, y que con la recuperación del peso, un 15% no recupera la función, a pesar de una recuperación del peso similar a otras que si la recuperan, se ha sugerido que no existe una relación simple entre el peso y la menstruación, sino que hay más factores que influyen en la recuperación de la función reproductiva (2). Entre estos factores que influyen en la alteración del eje gonadal se encuentran la grelina, el Péptido YY o Péptido Tirosina Tirosina (PYY), la leptina, el cortisol, la insulina y el IGF1.

La **Grelina** es una hormona orexigénica secretada por las células oxínticas del estómago y se relaciona con el estado energético. Los niveles de grelina se modifican con la ingesta, de manera que son más altos antes de comer y disminuyen después de la ingesta de alimentos. Este péptido promueve la liberación de GH y de hormona adrenocorticotropa (ACTH) e inhibe la secreción de GnRH alterando así el eje gonadal. Se encuentra elevada en las personas que padecen AN, y se relaciona de manera inversa con el IMC y la masa grasa. Probablemente, los niveles de grelina se elevan como respuesta adaptativa a la baja disponibilidad de energía para estimular la ingesta de alimentos (9,10).

El **PYY** es un péptido anorexigénico que secretan las células L del intestino. Su pico máximo se produce después de la ingesta y provoca saciedad postprandial. Sus niveles, a pesar de lo esperado por ser una hormona anorexigénica, que se supone deberían disminuir para estimular la ingesta, se encuentran aumentados en la AN relacionándose inversamente con la masa grasa y el IMC; de esta manera, la elevación del PYY no se explica como un mecanismo de adaptación al bajo aporte calórico. Además, también se relaciona de manera inversa con los niveles de gonadotropinas (LH y FSH) (9,10). Al contrario que ocurre con la grelina, en este caso los niveles de PYY permanecen elevados con la ganancia ponderal (10).

La **Leptina** es una adipocitocina y un marcador de la masa grasa y de la disponibilidad de energía. Se trata de un factor importante de la función reproductiva; tanto, que aquellos que presentan un déficit de leptina padecen un hipogonadismo hipogonadotrofo. En la AN se observa una disminución de los niveles de leptina que se relaciona con la disminución de masa grasa y que se revierte con la ganancia de peso. Además, los niveles bajos de leptina se relacionan con el aumento de GH y cortisol (9).

La recuperación del peso se asocia con un aumento de los niveles de leptina. Además, se ha observado que en las adolescentes que aparte de recuperar peso, reiniciaban sus ciclos menstruales, los niveles de leptina eran mayores que en aquellas que se mantenían amenorreicas. A su vez, se ha demostrado que mujeres adultas que permanecían eumenorreicas, poseían mayores índices de grasa y niveles séricos de leptina, que aquellas con amenorrea y similar IMC. Por todo esto, se sabe que la masa grasa y los valores de leptina son importantes en la preservación de una función menstrual normal. Sin embargo, aunque se ha especulado acerca de un umbral de valor

de leptina por encima del cual se recuperan los ciclos menstruales y viceversa, se ha demostrado que la cantidad de masa grasa es un predictor de la recuperación de la función reproductiva más potente que los niveles de leptina. Esto es así por el resto de factores dependientes de la masa grasa y del estado energético que actúan sobre la liberación de GnRH, y por lo tanto, sobre el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (9).

La **Insulina** también se encuentra disminuida en la AN y contribuye en la alteración del eje gonadal (9). Esta disminuye de manera adaptativa en respuesta al déficit de glucosa y estimula su síntesis mediante la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la lipólisis.

Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal: este eje se encuentra estimulado en la AN, de manera que los niveles de cortisol, tanto sérico como urinario, se encuentran elevados y se correlacionan de manera inversa con el IMC y la masa grasa. Tanto el aumento de GH, como el de cortisol, estimulan la síntesis de glucosa en respuesta al déficit de aporte calórico con la intención de mantener la euglucemia. Niveles basales elevados de cortisol se asocian con la acumulación de grasa en el tronco cuando se produce la recuperación, y predicen la futura recuperación del peso y de los ciclos menstruales. Algunos estudios sugieren que la hipercortisolemia afecta negativamente a la liberación de gonadotropinas y que puede contribuir al mantenimiento del hipogonadismo hipogonadotropo. Existe controversia acerca de lo que pasa con los andrógenos de origen adrenal y su precursor (dehidroepiandrosterona, DHEA) en la AN (9,10).

Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo: En la AN, debido a la gran pérdida de peso y a la necesidad de utilizar menos energía, se producen alteraciones en el eje tiroideo sin estar afectada la propia glándula; esto se solía denominar síndrome del enfermo eutiroideo. Se observa una disminución de la T3 en respuesta a la disminución del metabolismo basal, y un aumento de la T3 reversa a partir de la T4 periférica, que también se encuentra disminuida. La TSH es normal o ligeramente baja. Durante la recuperación, la T3 total se eleva con el aumento de la tasa metabólica (10).

De entre todas las complicaciones que pueden producirse en este tipo de trastornos, sin duda, una de las más graves y que potencialmente puede provocar un mayor grado de discapacidad, es la pérdida de masa ósea. Se cree que la disminución de densidad ósea pudiera no ser recuperable y aumentar el riesgo de fracturas a lo largo de la vida (11).

De nuevo, es importante decir que la mayoría de estudios se han centrado en la AN, ya que los hallazgos en la BN o el TCANE no han sido concluyentes.

1.4. Metabolismo óseo:

Durante la adolescencia se produce el pico máximo de masa ósea y hacia la tercera década de la vida se adquiere la masa máxima. Para el mantenimiento de la misma, existe un equilibrio entre los dos procesos de remodelación ósea: la resorción, llevada a

cabo por los osteoclastos, y la formación, mediada por los osteoblastos. En la remodelación ósea intervienen diferentes factores que intentan mantener un equilibrio entre los que se encuentran la paratohormona (PTH), la vitamina D, la calcitonina, hormonas como los esteroides gonadales, las hormonas tiroideas, la insulina, la GH, el IGF1, la leptina, el PYY...

La **PTH** es una hormona secretada por las glándulas paratiroides que se encarga del mantenimiento de la calcemia, y lo hace aumentando la resorción ósea, la reabsorción tubular renal de calcio y la absorción a nivel intestinal, esto último, estimulando la síntesis renal de 1,25-vitamina D. La **vitamina D** es producida principalmente por la piel por la acción de la luz solar y es necesario que se transforme, principalmente en el riñón por la acción de la PTH, en 1,25-vitamina D para ser un metabolito activo y poder realizar su función: aumento de la absorción intestinal de calcio, manteniendo así la calcemia y contribuyendo a la normal mineralización del hueso. La **calcitonina** es secretada por las células C del tiroides y aumenta, entre otras, cuando se eleva la calcemia, para así, disminuir la resorción ósea y la reabsorción tubular de **calcio** (12).

Además, existe un mecanismo a nivel molecular que interviene en la regulación de la remodelación ósea. En este, una proteína llamada **osteoprotegerina** (OPG) se une a una molécula llamada RANKL. Así, impide que esta última se una a su receptor (RANK), y de esta manera, inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos, e induce su apoptosis. Como resultado, se inhibe la función de resorción ósea (12).

La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de tejido óseo que hace que el hueso sea más frágil de lo normal, por lo que ofrece menos resistencia y se aumenta el riesgo de fracturas. La densitometría ósea (DXA) es la técnica que se suele utilizar para estudiar esta patología. Los resultados en los que nos solemos fijar son los valores de densidad ósea de T-Score y Z-Score en la cadera, la columna lumbar y el cuello de la cabeza del fémur. El T-Score nos da un valor que compara con la media de los adultos jóvenes, mientras que el Z-Score compara el resultado individual con la media de las personas de la misma edad y sexo (9). Los resultados se obtienen en desviaciones estándar (DE), de manera que $< -2,5$ DE en cualquiera de los lugares donde se mide, definiría una osteoporosis, y valores entre -1 y $-2,5$ DE, una osteopenia. Cuando la densidad mineral ósea es > -1 DE se trata de una densitometría ósea normal.

La mayoría de estudios sobre la osteoporosis se hacen sobre mujeres de edad avanzada o perimenopáusicas. Sin embargo, los pacientes con TCA son una población muy interesante para someter a estudios por ser la pérdida de densidad ósea una consecuencia muy importante y precoz de la AN en la que, además de la caída de estrógenos, diferentes factores intervienen en su aparición.

Además, dado que muchas de las afectadas con AN se encuentran en época de crecimiento, es importante conocer que la infancia y la adolescencia son periodos críticos para la adquisición del pico de masa ósea; de hecho, más del 90% es adquirido al final de la segunda década. Entre los principales factores que intervienen en una densidad mineral ósea (DMO) insuficiente se encuentran factores hereditarios, endocrinos, nutricionales, la actividad física y la exposición a otros factores de riesgo como la ingesta de calcio insuficiente, el alcohol o el tabaco (13). Por todo ello, debemos

tener muy en cuenta esta complicación debido a que en este caso, el problema, además de suponer un aumento inmediato del riesgo de fractura, podría no desaparecer con la recuperación del peso, ya que las pacientes adolescentes que no adquieren el pico de masa ósea que les corresponde, o aquellas en edad adulta que pierden masa ósea, pueden tener un riesgo aumentado el resto de su vida (9).

Las pacientes con AN presentan menor DMO que las pacientes sanas, sin bajo peso, de edad y madurez similar. Entre las adolescentes, más del 50% presenta resultados en la DXA de Z-Score < -1 DE al menos en uno de los 3 lugares que se valoran, y un 11% resultados de < -2 DE. Como ya se ha comentado, la adolescencia es una etapa crítica para el desarrollo de AN, y la DMO es menor en aquellas personas que desarrollaron la AN en la adolescencia que en aquellas que la presentaron en la edad adulta, incluso cuando la duración de la amenorrea es comparable (13,14). En la edad adulta, hasta el 90-92% de las mujeres presentan osteopenia, y el 38-40% osteoporosis (9,14).

Las chicas adolescentes con AN tienen niveles más bajos de marcadores de formación y resorción ósea que las adolescentes sanas, en las que sobre todo al principio de la pubertad, se encuentran elevados debido al gran recambio óseo que ocurre en esta etapa. Sin embargo, en la edad adulta, las personas que padecen AN tienen los marcadores de formación ósea disminuidos, mientras que los de resorción se encuentran elevados (9,14). Además, en esta enfermedad, se ha demostrado por una modalidad de Tomografía Axial Computarizada (TAC), que las adolescentes con AN presentan una microarquitectura ósea alterada, con menos volumen y espesor de hueso trabecular, y más separación entre las trabéculas, incluso en igualdad de DMO. Esto provoca un incremento del riesgo de fractura independiente de la DMO. En este caso, en la AN en la etapa adulta, existe un decremento del número de las trabéculas y una cortical más adelgazada (14).

Hay una teoría que relaciona la pérdida de masa ósea con el aumento de tejido amarillo, grasa que contiene la médula ósea. En la AN, a pesar de la disminución de tejido graso subcutáneo y visceral, se produce un aumento del tejido adiposo en la médula ósea, que se ha asociado a una disminución de la DMO y a una menor integridad del hueso. Su explicación radica en que los osteoblastos y los adipocitos comparten célula progenitora, de esta manera, las situaciones que estimulan la adipogénesis, disminuyen la formación de osteoblastos (14). Otros cambios en la composición corporal como el **IMC**, la **masa magra** y la **masa grasa**, que disminuyen en los pacientes con AN, intervienen en la pérdida de DMO, tanto en chicas como en chicos. La masa magra tiene un papel especialmente importante debido a que la fuerza que ejerce el músculo sobre los huesos tiene efecto anabólico sobre el mismo; de esta manera, el aumento de la masa magra en un tiempo determinado, se acompaña de un aumento de DMO en ese mismo tiempo (15).

Uno de los factores más consistentemente estudiado son las diferentes alteraciones hormonales. Uno de los ejemplos es el **hipoestrogenismo**; que tal y como sucede en la menopausia, produce un aumento de la resorción ósea mediante la eliminación del papel inhibitorio de los esteroides y, por lo tanto, una pérdida de masa ósea. Por eso, el estado de amenorrea es un factor muy importante en este proceso. De hecho, la duración de la amenorrea y la densidad ósea están inversamente relacionadas. Los

niveles de **testosterona**, que se encuentran disminuidos en la AN, también han sido relacionados con una disminución de la DMO (16). En este caso, intervienen tanto el probable efecto anabólico de la testosterona sobre el hueso, como el hecho de que al disminuir, se reduce la aromatización de esta a estrógenos (15).

Otro factor es el estado de resistencia a la **GH** que se produce en esta enfermedad para intentar reducir el gasto de energía. En este ahorro energético se incluye tanto la energía utilizada para el crecimiento, como la utilizada para el mantenimiento de la DMO; de esta manera, niveles muy altos de GH no son efectivos y persisten niveles reducidos de IGF1, contribuyendo a que se produzca una reducción de la masa ósea. El **IGF1** es un factor anabólico quimiotático mediante el cual se induce el reclutamiento de osteoblastos, estableciéndose una relación directa entre la DMO y los niveles de IGF1 (16). La posible administración de IGF1 recombinante es un tema interesante en investigación. Algunos estudios han confirmado que su uso asociado con estrógenos orales consigue un aumento de los marcadores de formación ósea (13,16). Por otro lado, la insulina tiene efectos anabólicos (15) y además, su disminución podría contribuir al estado de resistencia a la GH; por lo tanto, su disminución provocaría efectos negativos sobre el hueso (16).

Las alteraciones sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal también acarrear consecuencias negativas para el hueso. El **cortisol**, a menudo elevado en la AN, tanto por disminución de su aclaramiento por el aumento del estrés que sufre el organismo por la desnutrición mantenida, y en respuesta a la baja ingesta calórica, en aras de intentar mantener una euglucemia, también actúa sobre el hueso. Los niveles de cortisol se relacionan de manera inversa con los marcadores de formación de hueso y de masa ósea. Esto ocurre porque el aumento de cortisol disminuye la absorción intestinal de calcio, disminuye la proliferación de osteoblastos y, además, aumenta la resorción ósea de manera indirecta incrementando la expresión de receptores para la PTH en los osteoblastos. También lo hace mediante la disminución de GH y por lo tanto, de IGF1, pero visto el estado de resistencia de GH en la AN, este último mecanismo no parece afectar en las pacientes con esta enfermedad. No existe una decisión unánime acerca de lo que ocurre con los andrógenos de origen suprarrenal; Algunos estudios sugieren que la DHEA disminuye, y esto afecta negativamente a la DMO aumentando la resorción ósea, por lo que se ha estudiado su posible administración. De todas maneras, aunque puede interferir, se sabe que otros factores tienen un papel mucho más importante (16).

Algunas de las hormonas que intervienen en la regulación del apetito tienen una acción directa sobre el metabolismo del hueso, e indirecta contribuyendo también en la desaparición de la menstruación. Entre ellas, la **leptina**, que se ve disminuida en la AN por disminuir la masa grasa, se relaciona con una disminución de la DMO y con peores parámetros de microarquitectura ósea. Se ha estudiado la posible administración de leptina humana recombinante para evitar estas complicaciones, ofreciendo resultados positivos por el aumento de marcadores de formación de hueso, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea concretamente. Sin embargo, no se utiliza como tratamiento en estos enfermos porque induce la pérdida de peso, efecto adverso no deseado en este grupo de pacientes. El **PYY** también interviene disminuyendo la masa ósea. Esto sucede porque este péptido actúa como regulador negativo en la formación de hueso, y porque está asociado negativamente con la DMO en chicas y mujeres con AN, contribuyendo a

la disminución de la ingesta y a la pérdida de masa ósea (16). En el caso de la **grelina**, aunque posee receptores sobre los osteoblastos, y en personas sanas parece que su administración aumenta la actividad de estas células, en las personas con AN no ocurre lo mismo, sugiriendo una resistencia a la misma, no existiendo relación entre los niveles de grelina con la DMO (15).

Por último, aunque la pérdida de masa ósea se suele asociar con el hipertiroidismo, es posible que la disminución de las **hormonas tiroideas** (T3 y T4) también interfiera en la disminución de la DMO. Sin embargo, esto aún no está demostrado (16).

Como ya se ha dicho, diversos factores que se encuentra alterados en la AN intervienen en la pérdida de masa ósea. En esta enfermedad, debido a la pobre ingesta calórica y de nutrientes, un potencial mecanismo para la pérdida de masa ósea puede ser un aporte de calcio y/o vitamina D insuficiente. Otro potencial mecanismo relacionado con las alteraciones hidroelectrolíticas es la hiponatremia. Se habla de hiponatremia leve o hiponatremia asintomática cuando la concentración de sodio se encuentra entre 130 y 134 mmol/L, y se define como asintomática porque está desprovista de los síntomas asociados a hiponatremias severas (alteraciones gastrointestinales, convulsiones, etc). Se sabe que la hiponatremia leve o crónica se relaciona con un mayor riesgo de fracturas de manera independiente a la osteoporosis. Esto se debe a que con esos niveles de sodio se producen alteraciones del equilibrio, de la marcha y del nivel de atención, aumentando así el riesgo de caída y, como consecuencia, de fractura. Así mismo, el déficit de sodio contribuye a la alteración ósea mediante efecto directo sobre la remodelación ósea (17).

Es importante conocer que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), frecuentemente recetados en la AN, tienen su influencia sobre la masa ósea. Se ha observado una menor DMO en pacientes con AN que han tomado esta medicación durante más de 6 meses, siendo la duración del tratamiento un predictor independiente de la misma (14). Además, estos fármacos pueden producir hiponatremia (17).

En cuanto a la recuperación de esta complicación, como se ha dicho antes, supone una situación que en muchas ocasiones no se recupera del todo, suponiendo un aumento del riesgo de fractura durante toda la vida. Sin embargo, con la recuperación del peso si se puede mejorar la situación. Olmos et al. realizaron un estudio en el que demostraron que la ganancia ponderal suponía un aumento estadísticamente significativo de la DMO del 1,6 y del 4,4% en el cuello femoral y la cadera respectivamente; en la columna lumbar sus resultados mostraban un aumento del 1,3% pero no fue estadísticamente significativo (18). Esto demuestra que la recuperación del peso, incluso antes de la recuperación de los ciclos menstruales, supone una gran mejoría del estado de los huesos.

Hasta la fecha, no existen estrategias terapéuticas específicas aprobadas que hayan demostrado ser efectivas en el tratamiento de la pérdida de masa ósea. Lo más importante es la recuperación del peso y los ciclos menstruales, y a su vez, lo más difícil de conseguir en los pacientes. La actividad física también podría tener su papel en la recuperación, pero puede perpetuar el estado de bajo peso, por lo que habría que

analizar el riesgo-beneficio para decidir si se trata de una buena opción dependiendo de cada paciente y su situación. Se han realizado estudios para conocer si los bifosfonatos podrían mejorar la DMO en la AN y los resultados difieren entre los diferentes fármacos. Se comprobó que el risedronato podría ser efectivo mejorando la DMO mientras que con el alendronato no se observaron diferencias significativas. Las terapias a base de estrógenos orales y su administración con progesterona también han sido un campo importante de estudio, pero no han demostrado ser efectivos. No obstante, si estos estrógenos orales se administran con rhIGF-1, sí aumentan la DMO en las mujeres adultas con AN. También se ha investigado la combinación de estrógenos orales con DHEA oral, mostrando una estabilización de la DMO. Por último, cabe mencionar la terapia con parches transdérmicos de 17 β -estradiol en mujeres mayores de 15 años, y la administración en bajas pero escaladas dosis de etinil-estradiol en menores de 15 años (aún en crecimiento), que han probado aumentar la DMO en la columna y la cadera, en comparación con el placebo (9,13). La carencia de estrategias sólidas para el tratamiento de esta complicación en los pacientes con AN pone en evidencia la necesidad de realizar investigaciones y estudios aleatorizados y controlados para establecer recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre los fármacos, dosis y la duración de las terapias.

Dado que las personas que padecen un trastorno de la conducta alimentaria presentan restricciones alimentarias con disminución del consumo de lácteos, evitan la exposición corporal al sol cubriendo la mayor parte de su cuerpo dificultando la síntesis de vitamina D, y además, presentan conductas purgativas como la autoprovocación del vómito, el abuso de laxantes y diuréticos o la ingesta excesiva de agua (que puede disminuir los niveles de sodio en sangre), parece interesante preguntarnos si el déficit de calcio, vitamina D, así como la hiponatremia, han sido suficientemente estudiadas en la literatura. Si así ha sido, conocer qué relevancia tienen de cara a la prevención o el tratamiento de la pérdida de masa ósea, y si de ello se deriva alguna estrategia terapéutica que disminuya o alivie el riesgo de osteopenia u osteoporosis.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivos

El objetivo de este trabajo consiste en hacer una revisión de los estudios publicados en los últimos 10 años relacionados con las alteraciones hidroelectrolíticas (el sodio fundamentalmente), de la vitamina D y del calcio en los TCA, y su asociación con la pérdida de masa ósea que acontece en este tipo de patologías.

3.2. Hipótesis

La hipótesis sobre la que se va a trabajar en este estudio es que la alteración, tanto de los iones (sodio en este caso), como de la vitamina D y del calcio, influye sobre la

densidad mineral ósea en la AN; de manera que su carencia exacerba la pérdida de masa ósea en esta enfermedad, y su administración podría ser una estrategia terapéutica.

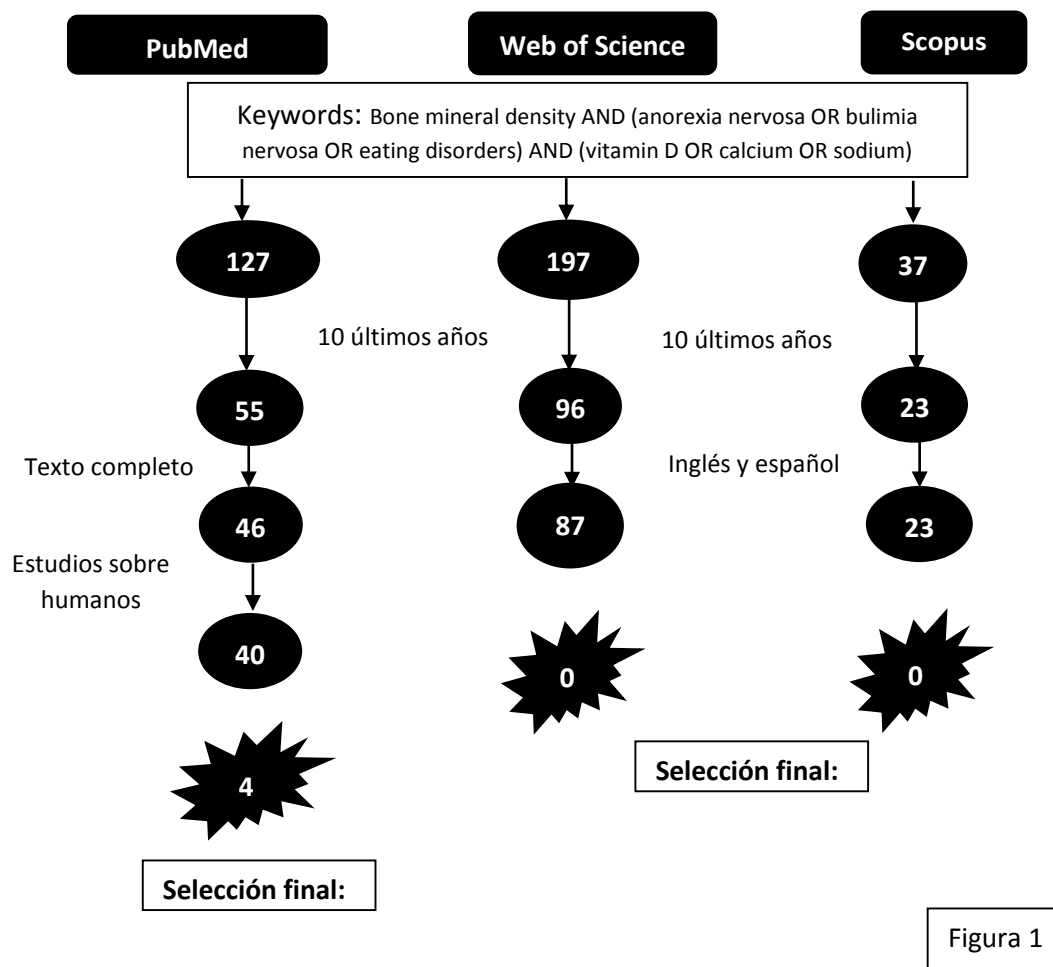
4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para conocer la respuesta a la hipótesis anteriormente expuesta, se realizó una búsqueda de información mediante las palabras clave: “Bone mineral density AND (anorexia nervosa OR bulimia nervosa OR eating disorders) AND (vitamin D OR calcium OR sodium)”. Para ello, se utilizó fundamentalmente la base de datos “PubMed”, aunque también fueron útiles “Web of Science” y “Scopus”. Además de las palabras clave, con las que inicialmente, mediante la base de datos “PubMed”, se encontraron 127 publicaciones, se añadieron algunos criterios de selección. El criterio seguido para no considerar un artículo relevante fue leer los abstracts y no considerar como central el tema que se trata en este trabajo, de manera que no ofrecían información relevante para la búsqueda bibliográfica. Se acotó la búsqueda a los trabajos publicados en los 10 últimos años, se incluyeron aquellos que estuvieran publicados en inglés o castellano y realizados sobre humanos. Hubo nueve publicaciones a las que no se pudo tener acceso completo, pero tras la lectura de sus abstracts y referencias, no se consideró necesario solicitar su petición a otra biblioteca. Por último, mediante una revisión exhaustiva tanto visual como mediante la lectura de los abstracts, se seleccionaron aquellos realmente relevantes para el tema en cuestión, quedando finalmente 4 artículos. Posteriormente, revisando las bases de datos “Web of Science” y “Scopus” con las mismas palabras clave y criterios de búsqueda, se hizo nuevamente una revisión sistemática visual y con lectura de los abstracts, y no se seleccionaron más artículos por encontrar de nuevo los ya seleccionados mediante la base de datos “PubMed”.

Inicialmente la búsqueda se había centrado en los artículos de los últimos 5 años para seleccionar la información más novedosa. Sin embargo, debido al número reducido de publicaciones que se encontraron para la revisión, se amplió el criterio temporal a 10 años.

En la figura 1 se muestra gráficamente cómo se procedió en la selección de las publicaciones. En el caso de “Scopus” y “Web of Science” no se hizo alusión a aquellos artículos repetidos, ya seleccionados mediante “PubMed”; por eso, al final de los esquemas, se expresa que se seleccionaron 0 artículos y no otra vez los 4 ya seleccionados.

Por lo tanto, la revisión realizada para resolver la hipótesis expuesta en este trabajo consta de 4 publicaciones. Además, como artículo anecdótico, se hablará de un trabajo que trata sobre otros factores nutricionales, además de la vitamina D y del calcio, que intervienen en la pérdida de masa ósea.



Para realizar el resto del trabajo se utilizó bibliografía proporcionada por el director de este trabajo, a la cual se puede acceder mediante las bases de datos ya mencionadas.

Se utilizó un programa llamado Mendeley Desktop para organizar las referencias bibliográficas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron 4 publicaciones que cumplieran los criterios de la búsqueda realizada en esta revisión. La **tabla 1** resume las características y resultados de los mismos. Tres de ellos estudiaron la relación entre la vitamina D y la pérdida de masa ósea. A su vez, dos de ellos incluyeron el análisis del calcio en su estudio. El cuarto artículo se basó en la relación de los niveles de sodio, tanto su déficit como la hiponatremia relativa, y la pérdida de masa ósea. Se decidió realizar los apartados resultados y discusión de manera simultánea con el fin de facilitar la comprensión de los artículos.

TABLA 1.			
Referencia	N	Metodología	Resultados
Velickovic et al. (19)	50 - 100% (50): mujeres - Rango de edad: 15-54 años	• Cálculo de IMC • Análisis de vitamina D sérica (25-OHD sérico) • DMO medida mediante densitometría ósea (DXA) en cadera, columna lumbar y cuello femoral (T-Score)	• Edad media: 24,7 +/- 9,34 años • AN: 52% (n=26); BN: 10% (n=5); TCANE: 38% (n=19) • IMC medio: 16,8 +/- 3,24 Kg/m² (Rango: 8-25,2 Kg/m²) • Vit.D: <50 nmol/L=18% (n=9); <55 nmol/L= 28% (n=14) Relación lineal positiva significativa entre Vit.D y DMO T-Score - Columna lumbar (L1-L4): p= 0,029 - Cadera: p=0,001 - Cuello femoral: p< 0,001 Relación lineal significativa entre IMC y DMO T-Score en la columna lumbar (L1-L4) (p<0,001), cuello femoral (p=0,008) y cadera (p=0,001) No relación lineal significativa entre vit.D e IMC (p=0,275)
Modan-Moses et al. (20)	87 - 93,1% (81): mujeres - 6,9% (6): hombres 86 de raza caucásica y 1 de raza negra	• Cálculo de IMC según la fórmula: peso (Kg)/ Altura(m)² • Análisis de vitamina D sérica (25-OHD sérico) • Análisis de calcio sérico • DMO medida mediante densitometría ósea (DXA) en columna lumbar (Z-Score) en los subgrupos de AN y TCANE	• Edad media: 16 +/- 2 años • AN: 73,6% (n=64, todos los hombres del estudio (6) pertenecían a este grupo); BN: 5,75% (n=5); TCANE: 20,7% (n=18) • IMC medio: 17,8 +/-2,9 Kg/m² (AN: 17,3 +/-2,4; BN: 22,1 +/-2,4; TCANE: 18,1 +/-3,7) • Vit.D: Niveles medios: 24,4 +/- 7,4 ng/ml ○ 8% (n=7): déficit de vit.D (<15 ng/ml) ○ 23% (n=20): vit.D insuficiente (15-20 ng/ml) ○ De los pacientes con vit.D >20 ng/ml sólo un 17% (n=15) valores óptimos (>32 ng/ml) • Calcio: valores dentro de la normalidad • DXA Z-Score en columna lumbar (L1-L4): Media: -1,5+/1,1 g/cm² (AN: -1,6+/-1,2; TCANE: -1,1+/-0,9) No se encontraron diferencias entre los niveles de vitamina D entre los subgrupos a estudio (AN, BN y TCANE). No se encontraron asociaciones entre la Vit.D y DMO Z-Score en la columna lumbar (L1-L4). DMO Z-Score en AN y TCANE disminuida en relación a la población no enferma. Correlación positiva entre Z-Score en estos subgrupos e IMC (p=0,03).

CONTINUACIÓN.			
Referencia	N	Metodología	Resultados
Eriksen et al. (21)	30 - 90% (27): mujeres - 10% (3): hombres	• Análisis de vitamina D sérica (25-OHD sérico) • Análisis de Calcio plasmático • DMO medida mediante densitometría ósea (DXA) en cadera y columna lumbar (Z-Score y T-Score)	• Edad media: 20,9+/- 5,8 años • AN: 100% (n=30) • IMC medio: 17,4 +/-2,4 Kg/m² • Vit.D: Niveles medios: 75 +/-32 nmol/L • Tiempo, vitamina D y DMO: ○ ≤1 año de AN: 8 pacientes: 101+/-32 nmol/L. Z-Score ≤ -2 g/cm²: ▪ Columna lumbar: 12,5% ▪ Cadera: 12,5% ○ 1,1-4 años de AN: 9 pacientes: 75+/-29 nmol/L. Z-Score ≤ -2 g/cm²: ▪ Columna lumbar: 22,2% ▪ Cadera: 11,1% ○ >4 años de AN: 8 pacientes: 46+/-16 nmol/L. Z-Score ≤ -2 g/cm²: ▪ Columna lumbar: 62,5% ▪ Cadera: 50% 20% (n=6): <50 nmol/L • Concentración plasmática de calcio ionizado: 1,22 +/-0,03 mmol/L. • DXA Z-Score: ○ Columna lumbar (L1-L4): -1,5 +/- 1,1 g/cm² ○ Cadera: -1,6 +/- 1,3 g/cm² Se observó que los niveles de Vit.D se relacionaban directamente con la DMO Z-Score a nivel de la columna lumbar pero no a nivel de la cadera. Los datos no se muestran en el estudio.

CONTINUACIÓN.									
Referencia	N	Metodología	Resultados						
Lawson et al. (22)	404 - 100%: mujeres - Rango de edad: 18-54 años	Análisis de sodio (Na) plasmático DMO medida mediante densitometría ósea (DXA) en columna antero-posterior (L1-L4), columna lateral (L2-L4) y cadera	AN: 100% (n=30)						
			<140 mmol/L: 29% (n=117)	≥140 mmol/L: 71% (n=287)	Valor P	<135 mmol/L: 3% (n=12)	≥135 mmol/L: 97% (n=392)	Valor P	
			Edad	27,5 +/-0,7	24,8 +/-0,4	0,0005	31,3 +/-1,9	25,4 +/-0,3	0,004
			Densidad mineral ósea (DMO)						
			AP SPINE						
			BMD	0,850+/-0,11	0,891+/-0,007	0,002	0,774+/-0,035	0,883+/-0,006	0,002
			T-Score	-1,8 +/- 0,1	-1,4 +/- 0,1	0,004	-2,6 +/- 0,4	-1,5 +/- 0,0	0,002
			Z-Score	-1,6 +/- 0,1	-1,3 +/- 0,1	0,004	-2,2 +/- 0,3	-1,3 +/- 0,1	0,009
			LATERAL SPINE						
			BMD	0,657+/-0,010	0,675+/-0,006	0,095	0,581+/-0,029	0,673+/-0,005	0,002
			T-Score	-2,0 +/- 0,1	-1,8 +/- 0,1	0,093	-3,2 +/- 0,5	-1,8 +/- 0,1	0,0008
			Z-Score	-1,6 +/- 0,1	-1,5 +/- 0,1	NS	-2,4 +/- 0,4	-1,5 +/- 0,1	0,031
			CADERA						
BMD	0,790+/-0,013	0,832+/-0,113	0,002	0,630+/-0,036	0,825+/-0,006	<0,0001			
T-Score	-1,2 +/- 0,1	-0,9 +/- 0,1	0,009	-2,6 +/- 0,5	-1,0 +/- 0,1	<0,0001			
Z-Score	-1,2 +/- 0,1	-0,9 +/- 0,1	0,029	-2,5 +/- 0,5	-1,0 +/- 0,1	<0,0001			
Valores normales: Calcio: 1,18-1,32 mmol/L; Vitamina D: 50-150 nmol/L; >20 ng/ml (niveles óptimos >32 ng/ml); Sodio: 135-145 mmol/L									

Todos ellos utilizaron los criterios del DSM-IV para diagnosticar los TCA debido a que era la edición vigente cuando se realizaron esos estudios. Dos de ellos incluyeron pacientes con AN, BN y TCANE, y los otros dos únicamente incluyeron pacientes con AN. A su vez, dos de estos artículos incluyeron únicamente mujeres, mientras las otras dos publicaciones también incluyeron hombres en su grupo de pacientes a estudio.

Velickovic et al.(19) publicaron un estudio observacional prospectivo en el que realizaron el cálculo del IMC, análisis de vitamina D sérica (25-OHD sérico) y estudio de la DMO mediante densitometría ósea (DXA) en una muestra de 50 mujeres de entre 15 y 54 años. El 52% de estas mujeres estaban diagnosticadas de AN, mientras el 10% presentaba BN y el 38% restante TCANE. Respecto a los niveles de vitamina D, se objetivó un déficit en el 18% de las pacientes (<50 nmol/L) y un 28% mostró niveles por debajo de los 55 nmol/L. Además, observaron una relación lineal positiva estadísticamente significativa entre la vitamina D y el T-Score en la columna lumbar ($p=0,029$), la cadera ($p=0,001$) y el cuello femoral ($p<0,001$). Al mismo tiempo, confirmaron la relación entre el IMC y el T-Score en la columna lumbar ($p<0,001$), el cuello femoral ($p=0,008$) y la cadera ($p=0,001$). Sin embargo, no se encontró una relación con significación estadística entre la vitamina D y el IMC.

Al contrario de lo que ocurrió en el estudio anteriormente citado, Modan-Moses et al. (20) no encontraron resultados que confirmaran su hipótesis inicial en la que sugerían la posible relación entre los niveles bajos de vitamina D y la reducción de masa ósea. Además, ellos incluyeron en su hipótesis una posible interacción entre la reducción de niveles de vitamina D y la aparición de sintomatología depresiva, que posteriormente no obtuvo resultados significativos. La muestra contenía 87 pacientes, en este caso adolescentes, de los cuales 81 eran mujeres y 6 eran hombres. Al igual que en el anterior estudio, su metodología se basó en el cálculo del IMC, el análisis de la vitamina D (25-OHD sérico) y la densitometría ósea mediante DXA; esta vez solo se compararon los resultados obtenidos en la columna lumbar. Además, analizaron los niveles de calcio sérico, cuyos resultados estaban dentro de la normalidad. Aunque en la muestra se incluía un 5,75% de pacientes con BN, estos no fueron sometidos a la DXA por ser su DMO típicamente normal. Encontraron un déficit de vitamina D en un 8% de los pacientes (<15 ng/ml), mientras un 23% no tenía déficit pero sí una insuficiencia de vitamina D (15-20 ng/ml). De los pacientes con vitamina D suficiente (>20 ng/ml), tan sólo en un 17% se objetivaron niveles por encima de 32 ng/ml, valor sugerido por algunos expertos como óptimo. Dado que la vitamina D se sintetiza fundamentalmente por la acción de luz solar, no es raro que encontraran diferencias significativas en los niveles de vitamina D dependiendo de la estación del año en la que recogieran las muestras de sangre. De las muestras obtenidas en invierno, un 12% presentaban deficiencia y únicamente un 6% presentó niveles de 25-OHD >32 ng/ml. Sin embargo, en verano, un 33% tenía niveles >32 ng/ml y en ninguno de los pacientes se observó un déficit de esta vitamina. El hecho de que los niveles de vitamina D varíen en función de la época del año en la que se recojan las muestras puede suponer un sesgo que habría que tener en cuenta cuando se analizan los resultados. No se encontraron diferencias de vitamina D entre las diferentes categorías de TCA y tampoco consiguieron resultados estadísticamente significativos que mostraran una asociación entre los niveles disminuidos de vitamina D y la pérdida de masa ósea, en este caso expresado en Z-Score.

No obstante, sí objetivaron un decremento de la DMO (Z-Score) en los pacientes con AN y TCANE en comparación a lo esperado en la población sana, que mostró una correlación positiva con el IMC.

Otro de los artículos analizados es un estudio transversal, basado únicamente en pacientes con AN, en el que Eriksen et al. (21) quisieron investigar la DMO en los pacientes con AN y los mecanismos biológicos que conforman una influencia negativa sobre la salud ósea en esta enfermedad; ya que no existe un claro consenso acerca de los mecanismos específicos que provocan esta situación. Para ello, realizaron análisis de sangre para conocer los niveles de vitamina D y de calcio séricos y realizaron una DXA en la columna lumbar (L1-L4) y en la cadera, calculando el Z-Score y el T-Score de los distintos pacientes. En un principio fueron estudiados 327 pacientes de los cuales 138 cumplieron los criterios de AN del DSM-IV. Sin embargo, tan sólo 30 de estos pacientes se sometieron a la DXA (27 mujeres y 3 hombres). Finalmente algunos datos fueron incompletos, por faltar información de los resultados de algunos de los pacientes. Los niveles de calcio sérico se encontraron dentro de los límites de la normalidad, al igual que ocurría en el estudio anteriormente descrito. Los niveles medios de vitamina D también se situaban dentro del rango de normalidad (75 ± 32 nmol/L). No obstante, en el 20% ($n=6$) se objetivaron niveles de <50 nmol/L. Se calculó el Z-Score medio de la columna lumbar (L1-L4) ($-1,5 \pm 1,1$ g/cm²) y de la cadera ($-1,6 \pm 1,1$ g/cm²) y se observó que a niveles mayores de 25-OHD sérica, mejores resultados de Z-Score en la columna lumbar; no ocurriendo lo mismo a nivel de la cadera (los datos no se muestran en el estudio). También investigaron los niveles de vitamina D y su relación con la DMO, y el tiempo de evolución de la enfermedad. Sus resultados confirmaban que en adolescentes con AN se objetivan niveles de DMO disminuidos y que se relacionan directamente con el tiempo de evolución de la enfermedad. De esta manera, en los resultados de este estudio se refleja que a más duración de la enfermedad, mayores tasas de DMO disminuida y menores niveles de vitamina D. Apoyan la idea de que con el tiempo, los niveles de vitamina D disminuyen, pero no determinan como tal la pérdida de masa ósea. Concluían su estudio mencionando la importancia de la duración de la enfermedad sobre la DMO y la necesidad de controlar la AN antes de que produzca consecuencias irreversibles sobre el hueso.

Como se puede deducir, los resultados de los tres artículos relacionados con la vitamina D, el calcio y la DMO no arrojan resultados consistentes de lo que realmente pueden o no influir la vitamina D y el calcio sobre el hueso en esta enfermedad. Queda claro que los TCA, concretamente la AN y el TCANE, y las diferentes alteraciones que se producen en estos trastornos, alteran el estado de los huesos pero no se llega a tener una idea clara acerca de los múltiples mecanismos que provocan esta situación. En este caso, uno de los artículos apoya la acción negativa del déficit de vitamina D sobre la DMO, mientras los otros dos la rechazan. De estos dos últimos artículos, se deduce que aun existiendo la disminución de los niveles de vitamina D en algunos casos, esta no conforma un factor importante en la pérdida de masa ósea. En el caso del calcio, ninguno de los artículos que incluye el análisis de sus niveles en el estudio expone que haya un déficit del mismo en los pacientes estudiados, encontrándose sus valores dentro de los límites de la normalidad. Bien es cierto, que en la mayoría de los estudios que tratan sobre pacientes que sufren un TCA, se comenta la utilización de suplementos de vitamina D y calcio como

método de protección. Quizá estos suplementos no mejoren la situación pero si sean útiles, en la medida de lo posible, para no empeorarla (9). Por lo tanto, es necesario analizar con cautela los niveles de vitamina D y calcio, porque estos suplementos podrían falsear los resultados. Además, en el caso de la vitamina D, como ya se ha dicho antes, a la hora de interpretar los resultados, hay que tener en cuenta la estación del año en la que se produjeron las extracciones de las muestras de sangre.

En relación a las concentraciones plasmáticas de sodio y su impacto sobre la DMO, Lawson et al. (22) realizaron un estudio transversal para analizar la relación entre la concentración de sodio y su efecto deletéreo sobre la masa ósea en los pacientes con AN. En su hipótesis no sólo incluían la hiponatremia como factor negativo, sino también los niveles de sodio bajos, pero dentro del rango de normalidad. Para realizar el trabajo, sometieron a una muestra de 404 mujeres de edades comprendidas entre 18 y 54 años a un análisis de sangre para obtener la concentración de sodio plasmático y a una DXA de la columna anteroposterior (AP) (L1-L4), de la columna lateral (L2-L4) y de la cadera. Las mujeres embarazadas fueron excluidas del estudio. Compararon los resultados de las mujeres con niveles de sodio por encima de 135 mmol/L con los resultados de aquellas mujeres con hiponatremia, niveles de sodio por debajo de 135 mmol/L. Se demostró que las mujeres con hiponatremia presentaban menor DMO, T y Z-Score en los tres puntos estudiados, columna AP, columna lateral y cadera, en comparación con aquellas mujeres que no tenían niveles de sodio disminuidos. Los resultados siguieron siendo estadísticamente significativos incluso cuando incluyeron en el análisis la edad, el IMC, el uso de fármacos y la duración de la enfermedad. Hicieron lo mismo pero tomando como punto de corte 140 mmol/L y denominando los niveles de sodio por debajo de este límite, hiponatremia relativa. En las mujeres con niveles de sodio <140 mmol/L se obtuvieron menores DMO, T y Z-Score en la columna AP y en la cadera. En este caso, los resultados de la columna lateral no fueron del todo estadísticamente significativos. Al igual que en el anterior análisis, se repitió la operación pero incluyendo en los cálculos la edad, el IMC, el uso de fármacos y la duración de la enfermedad y los resultados siguieron siendo significativos a nivel de la columna AP. Por último, en este estudio se menciona que investigaciones sobre el hueso a nivel celular y molecular han puesto de manifiesto una actividad osteoclástica aumentada en respuesta a niveles de sodio extracelulares disminuidos, y que la resorción ósea podría ser un mecanismo fisiológico que se estableciera como respuesta al déficit de sodio; ambos estamentos respaldan sus resultados.

En relación a la concentración de sodio y su impacto negativo sobre el hueso, en esta revisión se incluyó únicamente un estudio que tratase este tema. Por ello, aunque sus resultados son estadísticamente significativos, y en él se confirma el efecto deletéreo del déficit de sodio sobre la pérdida de masa ósea, independientemente de la edad, el IMC, el uso de fármacos y la duración de la enfermedad, sería necesario ampliar los conocimientos acerca de este tema para poder llevar a cabo recomendaciones definitivas. Además, como ya se explicó en la introducción, se sabe que la hiponatremia, independientemente de la osteoporosis, aumenta el riesgo de fractura por mecanismos como la alteración del equilibrio y de la marcha, que aumentan el riesgo de caída, y con este, el de fractura (17). Por ello, se trata de un campo importante a estudio para poder

desarrollar estrategias e intentar disminuir el riesgo de pérdida de masa ósea y de fractura en estos pacientes.

En todos estos estudios se utiliza la densitometría ósea como prueba principal para la identificación del estado y calidad del hueso. Sin embargo, estudios recientes han puesto en evidencia una alteración de la microestructura ósea que se objetiva con mayor facilidad con modalidades de TAC. Por ello, sería interesante la utilización de estas técnicas para evidenciar las alteraciones del hueso ante el déficit de los diferentes factores estudiados en esta revisión.

Otra de las limitaciones que podría observarse en estos estudios es el tamaño muestral. Sería necesario aumentar la cantidad de pacientes sometidos a estudio para que los resultados fueran más consistentes. Además, existen otros factores que pueden estar involucrados en el impacto negativo sobre el hueso, tales como el cortisol o los estrógenos, que deberían tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados y por ello, deberían formar parte de la batería de análisis que se practican en estas investigaciones.

Para poder esclarecer los mecanismos relacionados con la vitamina D, el calcio y el sodio que afectan a la pérdida de masa ósea, es necesario realizar más estudios que traten como tema principal la acción de estos agentes.

Por último, a modo anecdótico, se incluyó en este trabajo la revisión de una publicación que destaca otros factores nutricionales que podrían afectar al estado de los huesos además de la vitamina D y del calcio. En este trabajo, Kitchin et al. (23) destacan la importancia de tener en cuenta otros factores nutricionales como la vitamina B12 o la K, que pueden reducir el riesgo de fractura en la osteoporosis incrementando la DMO y mejorando la calidad de la microarquitectura del hueso. No se puede decir que un cambio en los patrones alimentarios sea suficiente para que, de manera independiente, pueda prevenir la pérdida de masa ósea. No obstante, comentan que dietas ricas en frutas y verduras contribuyen a conseguir niveles suficientes de algunos nutrientes como el magnesio, el potasio y la vitamina C, que pueden tener efectos beneficiosos sobre la salud del hueso y el riesgo de fractura a través de mantener una buena homeostasis ácido-base que favorezca un medio alcalino, y consecuentemente, reduzca la resorción ósea.

6. CONCLUSIONES

Tras un estudio acerca de publicaciones relacionadas con la acción de la vitamina D, el calcio y el sodio, en un intento de esclarecer si existe alteración de estos agentes, y si esta afecta negativamente a la masa ósea en los pacientes con TCA, se concluye que es un campo aún pendiente de estudios y conclusiones por las siguientes razones:

- Por un lado, el tamaño de la muestra de artículos analizada no es suficiente como para sacar conclusiones sólidas.
- Por otro lado, los resultados que hacen referencia a la vitamina D son contradictorios mientras que los que se refieren al calcio, no hacen gran alusión a su posible efecto negativo ya que sus valores no aparecen alterados.
- Con respecto al sodio, aunque los resultados de ese artículo en concreto arrojan una relación directa, no se ha encontrado ningún estudio adicional con el que comparar sus conclusiones.

Aunque en estos pacientes suele asumirse que hay una carencia de estos nutrientes y por ello, sería útil administrarles suplementos para la protección de su esqueleto óseo, sería interesante realizar una batería de análisis para conocer realmente sus carencias de manera particular, y así poder individualizar el tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mieczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Katulski K. Long-term consequences of anorexia nervosa. *Maturitas* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;75(3):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.014>
2. Miller KK. Endocrine Effects of Anorexia Nervosa. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;42(3):515–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.007>
3. Tomlinson D, Morgan SL. Eating Disorders and Bone. *J Clin Densitom* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;16(4):432–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695013001546>
4. Qian J, Hu Q, Wan Y, Li T, Wu M, Ren Z, et al. Prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry* Aug2013. 2013;25(4):212–23.
5. American Psychiatric Association. *DSM-V*. 2014. 492 p.
6. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. *J Eat Disord* [Internet]. 2015;3(1):1–8. Available from: <http://www.jeatdisord.com/content/3/1/11>
7. Leroux MB. Manifestaciones muco cutáneas en anorexia nerviosa. *Rev Argentina Dermatología*. 2012;93(3).
8. Gaudiani JL, Braverman JM, Mascolo M, Mehler PS. Ophthalmic changes in severe anorexia nervosa: A case series. *Int J Eat Disord*. 2012;45(5):719–21.
9. Misra M, Klibanski A. The neuroendocrine basis of anorexia nervosa and its impact on bone metabolism. *Neuroendocrinology*. 2011;93(2):65–73.
10. Singhal V, Misra M KA. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(1):64–70.
11. Fernández Soto ML, González Jiménez A, Varsavsky M. Metabolismo mineral y riesgo de fracturas en la anorexia nerviosa. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(6):274–9.
12. Hall JE, Guyton AC. *Tratado de Fisiología médica*. Physiology. 2011. 303-06 p.
13. Katzman DK, Misra M. Bone health in adolescent females with anorexia nervosa: What is a clinician to do? *Int J Eat Disord*. 2013;46(5):456–60.
14. Misra M, Klibanski a. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol diabetes, ...* [Internet]. 2011;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679194/>

15. Misra M, Klibanski a. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(4):324–32.
16. Fazeli PK, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone metabolism. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;66:39–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.05.014>
17. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MGM, Eustace J a. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):275–80.
18. Olmos JM, Valero C, Del Barrio AG, Amado J a., Hernández JL, Menéndez-Arango J, et al. Time course of bone loss in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2010;43(6):537–42.
19. Velickovic KMC, Makovey J, Abraham SF. Vitamin D, bone mineral density and body mass index in eating disorder patients. *Eat Behav* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;14(2):124–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.01.010>
20. Modan-Moses D, Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kochavi B, Enoch-Levy A, Vered I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in adolescent inpatients diagnosed with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2014;1–8.
21. Eriksen SA, Prietzel H, Ibsen JR, Lauritsen MB. Bone and vitamin D status in patients with anorexia nervosa. 2014;(November):1–5.
22. Lawson E a., Fazeli PK, Calder G, Putnam H, Misra M, Meenaghan E, et al. Plasma sodium level is associated with bone loss severity in women with anorexia nervosa: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):1–9.
23. Kitchin B, Morgan SL. Not just calcium and vitamin D: Other nutritional considerations in osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(1):85–92.