FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

FACTORES PERINATALES ASOCIADOS A LOS TRASTONOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Autor: Dña. Raquel Aguado Antón

Director: D. Andrés Gómez del Barrio

Santander, Junio 2015

Índice

RESUMEN *1*

INTRODUCCIÓN *2*

OBJETIVOS *9*

METODOLOGÍA *10*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN *13*

I. Factores implicados en el desarrollo de los TCA: **15**

II. Hábitos y/o factores de riesgo maternos antes o durante la gestación: **22**

III. Complicaciones obstétricas y otros factores de riesgo prenatales: **25**

IV. Problemas en el parto: **30**

V. Complicaciones neonatales relacionadas con la hipoxia: **32**

VI. Signos de retardo en el crecimiento o de inmadurez física y/o funcional: **32**

VII. Factores de riesgo de los primeros años de vida: **35**

VIII. Vías patogénicas de los FP en los TCA: **37**

CONCLUSIÓN *41*

BIBLIOGRAFÍA *47*

AGRADECIMIENTOS *58*

RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) constituyen hoy en día, una de las patologías psiquiátricas más frecuentes entre la población adolescente, especialmente la femenina. La incidencia para la población entre 16-24 años es de 43 casos por 100.000 habitantes. Existen diferentes TCA, siendo los más prevalentes la bulimia nerviosa (BN) y en segundo lugar la anorexia nerviosa (AN).

La investigación sobre los posibles factores de riesgo que predisponen al desarrollo de estos trastornos ha aumentado notablemente en la última década con el fin de poder crear nuevas herramientas de prevención.

Todos los factores de riesgo posiblemente implicados en el desarrollo de los TCA se podrían englobar en genéticos y ambientales. Entre los últimos, estarían situados los factores perinatales (FP).

La implicación de determinados FP en el desarrollo de los TCA ha sido objeto de estudio por diferentes grupos de investigadores. Los resultados obtenidos en sus estudios serán revisados y discutidos en el presente trabajo con el fin de obtener una conclusión sobre la relación que existe entre FP y TCA.

Palabras clave: Trastornos de la conducta alimentaria (TCA), factores perinatales (FP), anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN)

ABSTRACT

Eating disorders (ED), are nowadays one of the most common psychiatric disorders among adolescents, especially female adolescents. The incidence in the population between 16-24 years old is 43 cases per 100,000 in habitants. There are different ED, being bulimia nervosa (BN) the most prevalent and, anorexia nervosa (AN) the second one.

Research on potential risk factors that influence the development of these disorders has dramatically increased over the last decade in order to create new prevention tools.

All risk factors possibly involved in the development of an ED could be classified in two groups; in genetic and environmental factors. The latter would include; the perinatal risk factors (PRF)

The involvement of certain PRF in the development of ED has been studied by different research groups. The results of their studies will be reviewed and discussed in this paper in order to obtain a conclusion about the relationship between PRF and ED.

Key words: Eating disorders (ED), perinatal risk factors (PRF), anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN)

INTRODUCCIÓN

La posible influencia de los factores perinatales (FP) en el desarrollo de trastornos en la conducta alimentaria (TCA)es un tema actualmente en controversia(1), que se encuentra en estudio desde el comienzo del siglo XXI y especialmente en la última década(2). Sin embargo en el caso de la AN, la investigación de los factores prenatales y perinatales, tales como complicaciones obstétricas, se inició en el 1960(3).

La importancia de esta posible asociación reside en la alta prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), particularmente entre mujeres adolescentes(4), y sus devastadoras consecuencias para la salud. La media de edad de inicio de los síntomas en pacientes con AN y BN gira en torno a los 17 años(5).

El conocimiento de ciertos FP que pudieran suponer un aumento de la probabilidad de desarrollar en la adolescencia dichos TCA, sería un avance importante ya que permitiría desarrollar estrategias de prevención de los TCA(6–8).

Los **FP o factores de riesgo perinatales (FRP)** son aquellos acontecimientos nocivos que ocurren en torno al momento del parto. El periodo perinatal hace referencia al tiempo inmediatamente antes y después del nacimiento (desde la semana 20 o 28 de gestación a 4 semanas después del parto)(9). Sin embargo, debido a que en la literatura revisada, con el término "factores perinatales (FP)", algunos autores no solo hacen referencia a los acontecimientos que estrictamente ocurren en el periodo perinatal, sino también a aquellos ocurridos durante primeras semanas de embarazo o en los años de desarrollo infantil y con el fin de englobar bajo un mismo concepto todos aquellos acontecimientos que implican un riesgo para el desarrollo de los TCA; en el presente trabajo, con el término " factores perinatales (FP)", abarcaremos desde algunos factores de riesgo ocurridos durante todo el embarazo, es decir; desde la fertilización hasta el nacimiento (etapa prenatal)(9), hasta aquellos que aparecen posteriormente al nacimiento (etapa postnatal e infancia), pasando por los ocurridos en el ya definido periodo perinatal.

Son factores de riesgo porque van a poner en entredicho el bienestar, la salud y el correcto desarrollo del recién nacido. Algunos ejemplos de estos FP son el sangrado durante el embarazo(5,10), infecciones durante la gestación, consumo de tabaco y alcohol de la embarazada, utilización de fórceps en el parto, peso y talla del recién nacido, etc.(5,11).

Los FP pueden producir alteraciones en cualquier órgano o tejido(8), ya que actuando por diversos mecanismos pueden desencadenar tanto alteraciones del desarrollo anatómico como fisiológico de cualquiera de los órganos del cuerpo humano(12–14). Estas alteraciones en el desarrollo, la mayoría de las veces combinadas con otros factores genéticos y ambientales aumentan la probabilidad de padecer diversas patologías(1,5,7,13–28).

La relación causa-efecto entre FP y patología, ya ha sido comprobada en algunas enfermedades(5); por ejemplo el crecimiento fetal insuficiente se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo, con enfermedades cardiovasculares, problemas endocrinos como la diabetes mellitus (DM) y la obesidad, así como un

aumento de las tendencias suicidas en adultos(19,20). Sin embargo dicha relación se encuentra en pleno estudio en otras enfermedades como es el caso de los TCA(5,29–32).

Respecto a los mecanismos por los que los FP favorecen la aparición de enfermedades, algunos ya son conocidos y otros aún siguen en estudio(6,16–20,33–37). Muchos actúan mediante la reducción del aporte de oxígeno a los tejidos del feto, es decir producen un estado de hipoxia(5,38). Uno de los órganos del cuerpo con mayor vulnerabilidad a la hipoxia es el cerebro(1,39), y éste es aún más vulnerable en el periodo perinatal; en el que todos los órganos necesitan encontrarse en sus mejores condiciones para llevar a cabo un correcto desarrollo. La hipoxia cerebral aumenta el riesgo de desarrolla patología neurológica y psiquiátrica debido a la alteración que se produce en el neurodesarrollo(5,23,38,40).

La patología psiquiátrica posiblemente influenciada por FP es variada; se han obtenido resultados positivos para los trastornos de tipo emocional (ansiedad), el autismo(41,42), psicosis infantil, esquizofrenia y los TCA entre otros(2,5,10,11). Los FP como el sangrado durante el embarazo puede aumentar la probabilidad de desarrollar psicosis infantil(10).Por otro lado una suma de determinados FP puede anticipar el comienzo de un brote esquizofrénico(16,43,44). En el caso de los niños con autismo, del mismo modo que ocurre en la psicosis infantil, se ha visto que existe un significativo aumento de casos de sangrado vaginal durante el embarazo. Además, las madres de hijos con autismo han demostrado experimentar con más frecuencia abortos espontáneos que las madres de niños sanos(11). Los hijos de madres con TCA han demostrado presentar mayor riesgo de padecer trastornos psiquiátricos de tipo ansioso(45).

A continuación se revisa el concepto de TCA y los tipos que existen. Se realiza un resumen sobre las cuestiones más importantes como son los criterios diagnósticos y prevalencia de los dos TCA más frecuentes: la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN), con el fin de facilitar la comprensión de la discusión y conclusión de este trabajo. Para ello, se ha recurrido al capítulo de “Los trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos” del DSM-V; “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales”(46).

En el DSM-V, se definen los **trastornos de la conducta alimentaria(TCA)** como: “alteración persistente en la alimentación o en el comportamiento relacionado con la alimentación que lleva a una alteración en el consumo o en la absorción de los alimentos y que causa un deterioro significativo de la salud física o del funcionamiento psicosocial”(46). Dentro de los TCA existen varios tipos: la bulimia nerviosa (BN), la anorexia nerviosa (AN), el trastorno de atracones, la pica, el trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos y el trastorno de rumiación. El diagnostico de estas patologías es excluyente entre sí, es decir, en cada episodio que presente el paciente solo puede asignarse un TCA, a excepción del trastorno de pica que sí que puede ir acompañado de alguno de los otros. Se ha determinado que el diagnostico de estas patologías sea excluyente porque difieren significativamente en el tratamiento que necesitan, el curso clínico de la enfermedad, así como en el resultado(46).

Los TCA constituyen una patología psiquiátrica, cuyo órgano de origen es el cerebro; los sistemas neuronales especialmente implicados en la patogénesis de estos TCA, son la regulación del autocontrol y la recompensa. En este trabajo nos centraremos en los TCA que más se han relacionado con los FP, que por otro lado como se ha comentado, son los dos más frecuentes; la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN)(46).

Según el DSM-V los criterios diagnósticos de la **anorexia nerviosa (AN)** serán los siguientes:

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

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

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

Existen dos tipos de AN que el DSM-V define de la siguiente manera(46):

A. Tipo restrictivo: Durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo.

B. Tipo con atracones/purgas: Durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes , diurético o enemas)

Es frecuente que exista un cambio de subtipos a lo largo del curso de la enfermedad, por lo que se recomienda que esta clasificación en subtipos se haga con la presentación clínica actual del episodio (representado por los 3 meses anteriores a la consulta), y no realizar una clasificación inamovible en uno de ellos desde el inicio de la enfermedad(46).

Al realizar el diagnóstico de AN se debe; además de determinar si es de tipo restrictivo o con atracones/purgas, especificar sí el trastorno se encuentra en remisión parcial o en remisión total; definidos en el DSM-V (46)de la siguiente manera:

A. En remisión parcial: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la AN, el criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante

un período continuado, pero todavía se cumple el criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución).

B. En remisión total: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la AN, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado.

Por último, ante un caso de AN, el DSM-V determina que debemos especificar la gravedad en el momento en que se estudia dicho caso; esta gravedad se basa en caso de tratarse de niños o adolescentes; en el percentil de índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, si se trata de adultos se utilizara el IMC; clasificándose en función de éste índice en cuatro grupos; leve: IMC ≥17 kg/m^2, moderado: IMC 16-16,99 kg/m^2, grave: IMC 15-15,99 kg/m^2, extremo IMC <15 kg/m^2 (46).

La AN es una patología psiquiátrica fundamentalmente de mujeres jóvenes; la prevalencia de los casos de AN en un tiempo de 12 meses oscila en torno al 0,4%. Se conoce menos cual es la prevalencia de este TCA en los hombres, pero si es conocido que es un problema mucho menos común en el género masculino, existiendo una proporción de aproximadamente 1 hombre con AN por cada 10 mujeres con AN(46).

La AN suele comenzar en mujeres que se encuentran en la adolescencia o en el inicio de la edad adulta, pero se han descrito casos de comienzo en edades más tempranas o tardías. Constituye un problema más frecuente en países más industrializados (países europeos, EEUU, Australia, Japón y Nueva Zelanda entre otros). Un acontecimiento vital estresante suele poner inicio al trastorno, y el curso que sigue la enfermedad puede ser muy variable; desde un solo episodio, fluctuaciones o incluso puede llegar a ser un problema crónico(46).

El otro TCA que nos ocupará en este trabajo es la **bulimia nerviosa (BN)**. Los criterios diagnósticos determinados por el DSM-V(46) son los siguientes:

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:

    1. Ingestión, en un período determinado (por ejemplo dentro de un período cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas.

    2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (por ejemplo sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere).

B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes (purgas) para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo.

C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses.

D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal.

E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de AN.

La AN y la BN comparten criterios como el miedo a ganar peso, el deseo de perderlo y la insatisfacción con sus cuerpos. Sin embargo no debemos confundir las patologías, y la distinción recae especialmente en el criterio E. de la BN (no se diagnosticará BN si solo se produce en los episodios de AN)(46).

Igualmente que en lo descrito para la AN, se debe especificar si la BN se encuentra en remisión parcial o total:

A. Remisión parcial: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la BN, algunos, pero no todos los criterios, no se han cumplido durante un período continuado

B. Remisión total: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la BN, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado.

Además es necesario determinar la gravedad del problema en el momento en que se estudia. En el caso de la BN la gravedad viene marcada por la frecuencia con la que se producen los comportamientos compensatorios inapropiados. El DSM-V establece así los siguientes grados(46):

- Leve: de 1 a 3 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana.
- Moderado: de 4 a 7 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana.
- Grave: de 8 a 13 episodios de comportamientos inapropiados a la semana.
- Extremo: 14 o más episodios de comportamientos inapropiados a la semana.

Del mismo modo que la AN solía estar desencadenada por una experiencia vital estresante, en el caso de la BN los atracones suelen ir precedidos por un sentimiento negativo relacionado con una situación estresante, con el peso corporal o los alimentos entre otros (frecuentemente comienzan durante o tras dietas para perder peso). Los atracones consiguen mejorar este sentimiento negativo a corto plazo, pero a la larga producen disforia y autoevaluaciones negativas de uno mismo(46).

Los pacientes con BN suelen tener un peso normal o incluso tener sobrepeso (IMC ≥ 18,5 y <30 en adultos)(46).

En el caso de la BN, la prevalencia a 12 meses entre mujeres jóvenes es del 1-1,5%, mayor que la AN (0,4%), y al igual que en ésta, es poco conocida la prevalencia en el género masculino por ser mucho menos frecuente en varones. Existe una relación de 1 caso de BN en hombres por cada 10 casos en mujeres, igual que en la AN(46).

Del mismo modo que para la AN, el inicio es más frecuente en mujeres en la adolescencia o en edad adulta temprana, pero se han descrito algunos casos más tardíos y más tempranos. También es una patología más frecuente en países industrializados. El curso que sigue la BN es también variable; crónico o intermitente con periodos de remisión que se alternan con recurrencias de atracones (46).

Hasta la fecha se han definido algunos **factores de riesgo** para padecer **TCA (AN y BN)**(46):

- **Factores de riesgo para AN:** se han descrito tres tipos de factores de riesgo;

  a) Temperamentales; como pueden ser la ansiedad o los rasgos obsesivos, ambos se han relacionado con un mayor riesgo para AN.

  b) Ambientales: la AN muestra una gran variabilidad intercultural e histórica lo que demuestra su relación con aquellas culturas y ambientes en los que se valora especialmente la delgadez. Además profesiones como ser modelo o deportista de élite también está relacionado con un mayor riesgo para padecer AN.

  c) Genéticos y fisiológicos: los familiares de primer grado de pacientes con AN tiene un mayor riesgo de padecer éste TCA. El porcentaje de gemelos monocigóticos concordantes con AN son significativamente mayores que los gemelos dicigóticos. Además y como dato relevante para este trabajo, el DSM-V determina que se han descrito ciertas anomalías cerebrales mediante técnicas de imágenes funcionales (tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética funcional), pero no está claro aún hasta qué punto estas anomalías son un reflejo de alteraciones asociadas a desnutrición o anomalías primarias asociadas al trastorno.

- **Factores de riesgo para BN**; han sido descrito los siguientes(46):

  a) Temperamentales: trastornos en la infancia del tipo de; trastorno de ansiedad social, ansiedad generalizada o preocupaciones por el peso, los síntomas depresivos y la baja autoestima se asocian a un aumento del riesgo para desarrollar BN.

  b) Ambientales: aquellos niños que durante su infancia han sufrido abusos de tipo físico o sexual o aquellos que han interiorizado el ideal de cuerpo delgado aumentan el riesgo de desarrollar BN.

c) Genéticos y fisiológicos: los niños que padecen obesidad o que tiene un desarrollo puberal temprano tienen más riesgo de desarrollar BN. En el caso de la BN, aún no se ha podido confirmar, pero existe la posibilidad de que exista cierta transmisión familiar y vulnerabilidad genética para desarrollar este TCA.

Existen varios ámbitos en los que repercuten los TCA, y aun siendo unos más graves que otros en los que los TCA pueden acabar en el fallecimiento del paciente, todos cobran igual importancia;

- Por un lado es comúnmente conocida la **repercusión funcional** de los TCA; es frecuente el aislamiento social significativo, o las limitaciones en el crecimiento profesional, entre las jóvenes con AN. Igualmente las pacientes con BN pueden presentar muchas limitaciones funcionales, de hecho, es el ámbito social , lo que más suele repercutirse en la BN(46).

- Además los TCA como la AN y la BN van a producir una seria de **consecuencias patológicas y comorbilidades**. En el caso de la AN pueden aparecer leucopenias, trombocitopenias, deshidratación, elevación de enzimas hepáticas, bradicardia sinusal, baja densidad de médula ósea, alteraciones hidroelectrolíticas significativas, amenorrea como consecuencia de la pérdida de peso. Además es relativamente frecuente que coexistan con la AN problemas de ansiedad, depresión y trastornos bipolares. En el caso de la BN también son frecuentes las irregularidades menstruales o la amenorrea, las alteraciones hidroelectrolíticas debido a comportamientos de purga y otras complicaciones más raras pero potencialmente mortales como desgarros esofágicos, arritmias cardiacas (debido fundamentalmente a hipopotasemia) y perforaciones gástricas. Estos son solo algunos ejemplos de las graves consecuencias de padecer estos TCA(46).

- La **tasa bruta de mortalidad (TBM)** de la AN y de la BN está en torno a un 5% y al 2% por década respectivamente. Las causas de estos fallecimientos son tanto por las complicaciones médicas provocadas por la AN y la BN, así como por suicidio (la tasa de suicidio por AN es de 12 por 100.000 cada año)(46).

Por todo lo mencionado, resulta de interés investigar a cerca de los posibles desencadenantes y factores de riesgo de los TCA, entre los que se encuentra la posibilidad de la influencia de los FP que nos ocupan en este trabajo, ya que conociéndolos y estableciendo su grado de repercusión, podremos crear estrategias para prevenirlos o modificarlos y reducir las cifras de prevalencia de AN y BN.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es; mediante la revisión de la literatura publicada hasta la fecha, determinar si existe evidencia científica de que los FP influyen en los TCA (AN y BN), aumentando el riesgo de su aparición a partir de la adolescencia. Así como conocer los principales mecanismos por los que actuarían estos FP en el caso de obtener una asociación positiva.

La importancia de este objetivo recae en las consecuencias que tienen los TCA sobre la salud y la calidad de vida de la población adolescente y de su entorno familiar, lo que manifiesta la necesidad de conocer todos los posibles factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de esta patología con el fin de poder controlarlos.

En resumen, con la realización de este trabajo intentaremos responder a la siguiente pregunta; ¿Existe evidencia de una relación estadísticamente significativa entre determinados FP y los TCA (AN y BN)?

METODOLOGÍA

Con vistas a responder a la pregunta que se nos planteaba, se decidió realizar una revisión bibliográfica sistemática de la literatura publicada sobre los FP posiblemente implicados en los TCA desde el 2001 hasta el 2014; la búsqueda se realizó tanto en español como en inglés por lo que se obtuvieron artículos de autores de varias nacionalidades.

Como **descriptores** se han utilizado los términos que se muestran a continuación de forma individual y combinada; para esto último se ha utilizado el operador booleano AND con fines a reducir los hallazgos de la búsqueda al tema que nos ocupa:

- Perinatal risk factors (Factores de riesgo perinatales)
- Pregnancy complications (Complicaciones del embarazo)
- Eating disorders (Trastornos de la conducta alimentaria)
- Anorexia nervosa (Anorexia nerviosa)
- Bulimia nervosa (Bulimia nervosa)

Las **fuentes de información** que han sido consultadas para la realización de éste trabajo han sido:

- Libros:

  - **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; DSM-5**: se recurrió al capítulo "Trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta alimentaria" para realizar en la introducción un resumen de los criterios diagnósticos, prevalencia y factores de riesgo de la AN y de la BN con el fin de contextualizar el trabajo y facilitar la comprensión de la discusión y las conclusiones a los lectores del mismo.

- Bases de datos:

  - **PubMed:** plataforma de libre acceso a la base de datos de artículos de investigación en biomedicina MEDLINE. Fue creada por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en EEUU (en la National Library of Medicine (NLM)).

  - **Dialnet:** portal bibliográfico que proporciona el acceso a artículos científicos hispanos sobre ciencias de salud de forma gratuita. Fue fundado en la Universidad de a Rioja.

Se ha utilizado el gestor bibliográfico "Mendeley" para ordenar las referencias bibliográficas de este trabajo, las cuales han sido citadas en estilo "Vancouver".

Criterios de inclusión y de exclusión:

Utilizando los descriptores antes mencionados se accedió a gran cantidad de artículos relacionados tanto con los TCA como con los FP, pero solo 21 artículos publicados entre las fechas 2001 y 2014 fueron seleccionados para el presente trabajo. Se optó

por acotar el periodo de publicación a esos años, debido a que durante la búsqueda se observó que es especialmente a partir del año 2006 cuando se empieza a investigar y publicar más sobre el tema tratado en este trabajo. En el *gráfico 1* se puede observar la tendencia al aumento del número de publicaciones en la última década, lo que nos indica que la implicación de los FP en los TCA es un tema que recientemente ha cobrado mayor importancia e inquietud.

Gráfico 1. Representa el número de los artículos que se han utilizado en el trabajo según el año de publicación.

Dentro de las publicaciones de este periodo (2000-2014) se decidió utilizar aquellos artículos que realmente aportaban información útil para conseguir el objetivo del presente trabajo; responder a la pregunta ¿Existe una relación estadísticamente significativa entre determinados FP y los TCA (AN y BN)?. No obstante se tuvieron en cuenta también, aquellos artículos que sin tener estricta relación con el objetivo mencionado, aportaban información relevante sobre FP y otros trastornos psiquiátricos distintos de los TCA y cuya información resulto útil para completar este trabajo.

Por otro lado fueron excluidos aquellos artículos que aun tratando temas relacionados con los FP o los TCA no aportaban información relevante o se salían de los objetivos propuestos.

De los 21 artículos seleccionados, 2 se obtuvieron mediante libre acceso a la base de datos “Dialnet”, mientras que los 19 restantes se obtuvieron de la base de datos

"PubMed"; de los cuales 5 fueron de libre acceso y 14 estaban bajo pago o suscripción en distintas revistas como "International Journal of Eating Disorders". Estos 14 artículos fueron proporcionados por el director del trabajo.

En resumen:

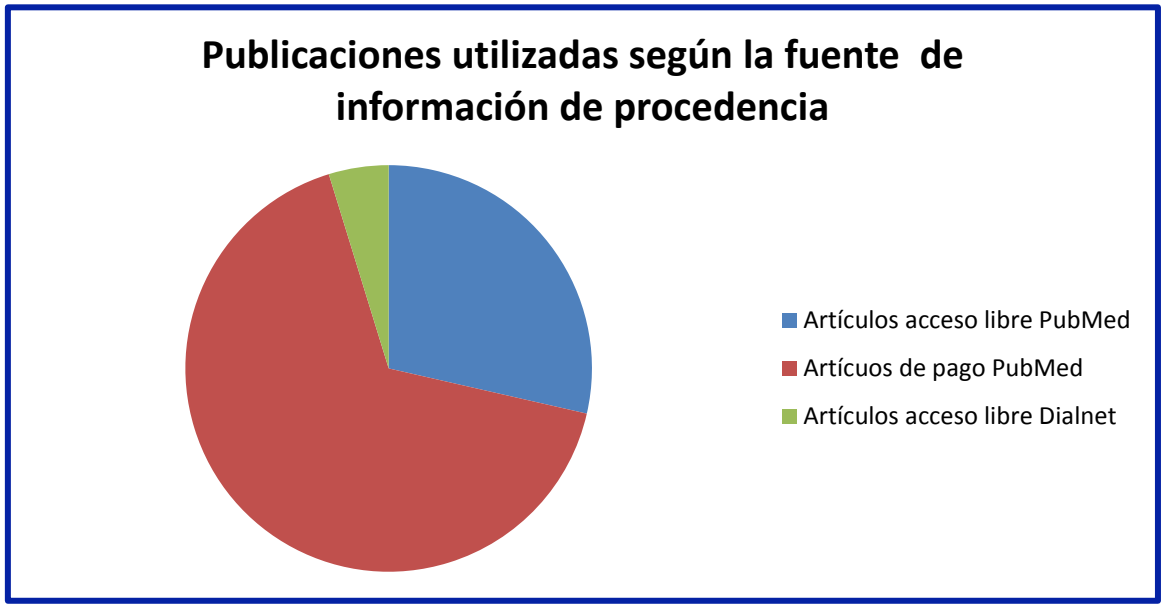

Gráfico 2. Representa en qué medida han sido utilizadas las bases de datos PubMed y Dialnet y si los artículos seleccionados en las mismas han sido de libre acceso o mediante pago.

Este trabajo consta de 146 referencias bibliográficas, ya que durante la lectura de los 21 artículos utilizados, se extrajeron ideas que los autores de los mismos habían tomado de otros artículos. Se decide citar esas referencias origen con el fin de que el lector de este trabajo pueda acceder más fácilmente a toda la información.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante la última década ha ido creciendo el número de investigadores centradas en esclarecer cuales son los FP implicados en el desarrollo de TCA, cuánto riesgo suponen, y si aumentan el riesgo individualmente o en combinación con otros factores ambientales y genéticos. Sin embargo, como ya se adelantaba en la introducción del presente trabajo; los hallazgos sobre la relación entre FP y los TCA son contradictorios en muchos de los estudios realizados (1).

En el análisis de los 21 artículos seleccionados para ésta revisión se ha objetivado el estudio de numerosos FP y en muchos casos se ha podido apreciar dicha controversia entre los resultados obtenidos por los diferentes investigadores.

Existen numerosas limitaciones y cuestiones metodológicas que dificultan la posibilidad de comparar los estudios y obtener una conclusión global (1). Por ejemplo, en cuanto a los estudios centrados en las complicaciones obstétricas (CO) que pueden aumentar el riesgo de TCA; algunos utilizan una metodología basada en el análisis de los registros obstétricos, pero otros utilizan el recuerdo de las madres de su propia historia obstétrica. Otro punto que dificulta la comparación de los distintos estudios es que entre ellos se encuentran variaciones en lo que cada autor considera CO o FP(2). Por otro lado; en cuanto a los mecanismos de acción de los FP se han planteado diferentes hipótesis, pero para casi ninguno es bien conocida la vía que conduce a producir los TCA o se han obtenido resultados diferentes al respecto(33,34).

En este sentido, la *tabla 1* proporciona una visión general de las diferencias metodológicas más relevantes entre los artículos publicados que limitan la comparación de sus resultados. Estas son: el tamaño muestral, el carácter prospectivo o retrospectivo del estudio, así como el tipo de población sobre el que se realizó el estudio; pudiendo ser una población comunitaria, una población clínica o una combinación de ambas.

Para obtener los datos utilizados en los estudios, en aquellos con carácter prospectivo, se realizó un seguimiento de las madres durante el embarazo, así como de sus descendientes desde el nacimiento hasta el final de la adolescencia recogiendo todos aquellos hallazgos que pudieran resultar de interés. Por el contrario en los estudios retrospectivos; se utilizaron los registros obstétricos recogidos durante el embarazo y/o parto de las madres de niñas sanas y con TCA, así como encuestas y cuestionarios de auto-reporte administrados tanto a madres como a sus descendientes.

ARTÍCULOS PUBLICADOS (Primer autor y año de publicación)	**TAMAÑO MUESTRAL** (Nº de sujetos)	**ESTUDIO PROSPECTIVO VS RETROSPECTIVO**	**POBLACIÓN COMUNITARIA Y/O POBLACIÓN CLINICA**
Favaro A. (2006)	741	Prospectivo	Comunitaria
Feingold E. (2001)	88	Prospectivo	Clínica
Favaro A. (2007)	1863	Prospectivo	Comunitaria

Blond A. I. (2008)	274	Prospectivo	Clínica
Brewerton T.D. (2012)	3006	Retrospectivo	Comunitaria
Antunes M.A. (2012)	697	Retrospectivo	Clínica
Tenconi E. (2014)	258	Retrospectivo	Comunitaria
Micali N. (2013)	12035	Prospectivo	Comunitaria
Favaro A. (2008)	367	Retrospectivo	Clínica y comunitaria
Favaro A. (2010)	130	Retrospectivo	Clínica y comunitaria
Favaro A. (2009)	663	Retrospectivo	Comunitaria
Franko D.L. (2001)	246	Prospectivo	Clínica
Mikali N. (2007)	12.254	Prospectivo	Comunitaria

Tabla 1. Refleja las diferencias metodológicas de los estudios realizados sobre la influencia de los FP en los TCA. Estas diferencias comprenden; el tamaño muestral, el carácter prospectivo/retrospectivo y el tipo de población utilizada: clínica y/o comunitaria.

Con el fin de esquematizar toda la información manejada, facilitar su comprensión y comparar los resultados obtenidos en los distintos estudios, vamos a dividir esta discusión en varios apartados en los que se comentarán los resultados correspondientes a cada uno.

Como se detallaba en la introducción de este trabajo, hemos utilizado el término "factores perinatales" para hacer referencia a todo aquello que pueda ocurrir o influir en el periodo de desarrollo fetal y del recién nacido. Puesto que con este término hemos abarcado un periodo muy extenso, resultará útil clasificar todos los FP descritos en varios grupos o etapas. Este modelo de división de los FP en distintos grupos está inspirado en los estudios realizados por el equipo de investigadores de Favaro A. et al. (2,5–7,12,23).

Con todo esto, el esquema final que seguiremos será el siguiente:

I. **Factores implicados en el desarrollo de los TCA:** además de los factores perinatales se han descrito otros factores ambientales y genéticos como posibles influyentes en el desarrollo de los TCA. Todos ellos, se comentarán en este apartado.

II. **Hábitos y/o factores de riesgo maternos antes o durante la gestación**: incluiremos aquí estilos de vida y ciertas condiciones de salud física o mental materna que puedan influir en el desarrollo de TCA en la descendencia, sin incluir las complicaciones obstétricas.

III. **Complicaciones obstétricas y otros factores de riesgo prenatales:** aquellos factores, ya sean de origen materno o fetal, que ocurren durante el embarazo.

IV. **Problemas en el parto:** comprenden las complicaciones del mismo así como las consecuencias de realización de las distintas técnicas; parto vaginal, parto instrumental o parto por cesárea.

V. **Complicaciones neonatales relacionadas con la hipoxia**: aquellos acontecimientos que pueden desencadenar un sufrimiento en los primeros días de vida.

VI. **Signos de retardo en el crecimiento o de inmadurez física y/o funcional**: abarcando aquellos FP que implican un nivel de desarrollo no adecuado para la edad del feto o recién nacido.

VII. **Factores de riesgo en los primeros años de vida:** se incluyen aquellos que ocurren durante la infancia o el inicio de la adolescencia.

VIII. **Vías patogénicas de los FP en los TCA:** abarcaremos en este último ítem todas aquellas hipótesis establecidas por los diferentes autores sobre el mecanismo a través del cual los FP aumentan la vulnerabilidad a los TCA.

Muchos de los conceptos incluidos en cada uno de estos apartados van a estar influenciados o relacionados con otras ideas clasificadas en otros, ya que en muchos de los estudios realizados por los distintos investigadores el objetivo es precisamente determinar si existe asociación significativa entre varios de los factores que comentaremos. Por lo que recordamos que esta clasificación solo pretende ayudar a la comprensión de las ideas mostradas por los autores de los artículos analizados, así como resumir y esquematizar todos aquellos factores que hasta el momento han sido estudiados como posibles influyentes en el desarrollo de los TCA.

I. <u>Factores implicados en el desarrollo de los TCA:</u>

La etiología de TCA aún no está totalmente descrita, pero hasta la fecha, varios autores ya han demostrado algunos factores que pueden desempeñar un papel importante en su desarrollo. Entre los mismos se encuentran:

- **Factores genéticos**: entre los cuales el sexo femenino va a ser determinante(5,46).

- **Factores temperamentales**: las personalidades ansioso-depresivas son más vulnerables al desarrollo de un TCA(46).

- **Factores ambientales y sociales:** como presiones culturales para la delgadez, factores estresantes acumulativos especialmente en el inicio de la pubertad, factores familiares, época de nacimiento(1), problemas tempranos con la alimentación , y comportamientos dietéticos en la infancia(22,46). Los FP que nos ocupan, también constituyen un factor ambiental (15–21).

Algunos de estos factores ya aparecen oficialmente registrados en el manual DSM V como se expuso en la introducción(46), sin embargo los FP necesitan aún de un mayor número de estudios y resultados unificados(1).

Si bien es cierto, la mayoría de equipos de investigación centrados en el estudio de los FP que han utilizado muestras y criterios metodológicos representativos, han obtenido resultados que apoyan la idea de que en términos generales existe una influencia de los FP en el desarrollo de los TCA(47–49). La evidencia acumulada sugiere que determinadas exposiciones tempranas, afectan el desarrollo neuronal y pueden desempeñar un papel en el desarrollo de psicopatologías, incluyendo TCA (1,28–31).Se mostrarán a continuación algunos de estos hallazgos obtenidos por los diferentes autores.

Uno de los equipos de investigación más veterano y que más hallazgos a obtenido en el ámbito de la influencia de los FP en los TCA es el formado por Favaro A. et al.(2,5–7,12,23). Ya en el siglo pasado, este equipo italiano, comenzó un estudio prospectivo con una muestra de pacientes nacidos en el hospital de Padua(Italia) entre Enero de 1971 y Diciembre de 1979; en el que pudieron observar que había un alto riesgo significativo para el desarrollo de TCA en aquellos que habían sufrido determinados FP(5).

En los resultados de dicho estudio (5), realzaron la importancia que tenían los FP en la patogénesis de los TCA e incluso obtuvieron datos que determinaban, que aunque hay pocas diferencias significativas entre la AN y la BN, los FP podrían tener un papel patogénico diferente en estos dos trastornos. Es importante destacar aquí, que el riesgo de BN en la descendencia ha sido mucho menos estudiado que la AN, y a pesar de diversas asociaciones positivas entre FP y BN, se necesita un número mayor de hallazgos replicados(1).

Hasta el 2014 solo existen dos revisiones con meta-análisis de los factores de riesgo precoces de los TCA. Por un lado el estudio realizado por Lydecker et al. (52), en el que examinaron la hipótesis de que la exposición prenatal a las hormonas sexuales influye en el riesgo que tienen los hermanos gemelos de desarrollar TCA en función del sexo de su co-gemelo. Y por otro lado el equipo investigador de Krug et al (53), revisó el papel de las CO en el desarrollo de futuros TCA, realizando un meta-análisis de estudios de casos y controles sobre la AN y las CO. En ambos, se obtuvieron resultados positivos en cuanto a la asociación entre FP y TCA.

Estudios que han obtenido hallazgos negativos(50), también deberían tenerse en cuenta. Sin embargo, como ya hemos comentado anteriormente, se ha visto que estos resultados negativos pueden reflejar problemas de potencia estadística de los estudios; debida entre otras causas a la utilización de pequeños tamaños muestrales, o problemas de variabilidad en las definiciones de FP(28,51).

En un artículo de revisión sistemática descriptiva del 2014, cuyos objetivos fueron muy similares a los planteados en este trabajo, intentaron resumir la evidencia científica actual sobre diversas exposiciones prenatales y perinatales que afectan el desarrollo posterior de los TCA en la descendencia(1).

En los resultados de su búsqueda obtuvieron que a pesar de existir evidencia de la influencia de los FP en los TCA, el efecto global parece ser relativamente pequeño(28); existiendo un riesgo atribuible a FP en la AN del 3,6%(1). Aunque éste es mucho menor que el riesgo atribuido a factores como el sexo (89,4%) y los factores psicosociales (7,6%), o la genética (en torno al 50%) implica que hasta 4% de los casos de AN podría prevenirse mediante la optimización del cuidado de la salud perinatal y la prevención de traumas en el nacimiento(51). Estos datos permiten concluir, como se muestra en el *gráfico 3*, que el factor de riesgo más influyente en la AN es el sexo femenino, mientras que el que menor peso ejerce es el que comprende los FP.

Además es posible que la vulnerabilidad a los TCA se pueda determinar en las primeras etapas de la vida como resultado de un conjunto de eventos traumáticos que ocurren durante el período perinatal, lo que ayudaría a determinar en qué niñas resulta beneficioso realizar una prevención precoz de los TCA (60,61).

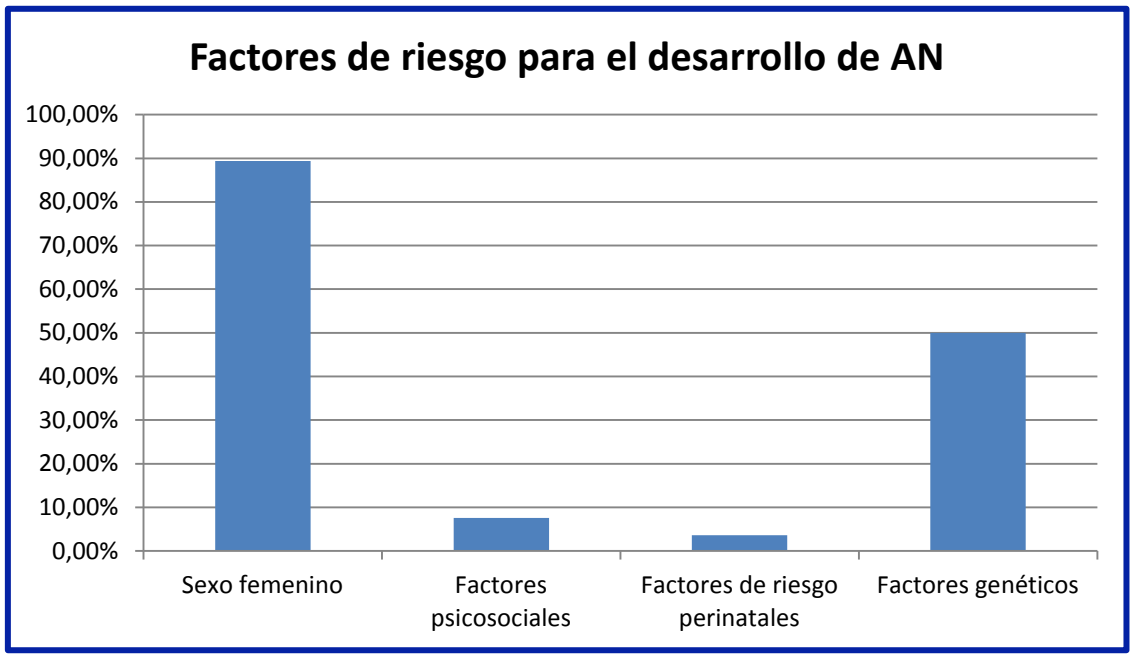

Gráfico 3. Diagrama de barras que muestra el porcentaje de influencia que tiene los distintos factores de riesgo en el desarrollo de la AN (sexo femenino: 89,4%, factores genéticos: en torno al 50%, factores psicosociales: 7,6 %, factores perinatales 3,6 %).

Otra conclusión establecida por los autores de la revisión del 2014; fue que los FP para ejercer su influencia en los TCA deben actuar en conjunción con los otros factores de riesgo: genéticos, y / o ambientales(1). Esta idea ha sido sustentada por un amplio grupo de investigadores(15–21), de este modo, en la mayoría de los estudios sobre la posible influencia de los FP en los TCA se tienen en cuenta los factores genéticos y otros factores ambientales que podrían cooperar con los FP (5).

En cuanto a estos factores ambientales, investigaciones recientes no sólo han demostrado que las situaciones estresantes de la vida y los factores sociales y/o culturales son importantes en la patogénesis de los TCA, también que el ambiente en las fases muy tempranas de la vida , donde tendrían cabida los FP; es crítico(23).

En la revisión realizada por parte de la Keel & Forney(23), los autores concluyen que la internalización del ideal de delgadez y la susceptibilidad individual a los mensajes culturales que promueven la delgadez constituyen factores ambientales de riesgo para el desarrollo de TCA. Destacaron que sería de gran utilidad realizar más investigaciones prospectivas sobre la incidencia de los factores ambientales en el desarrollo de los TCA ya que aportarían luz sobre qué intervenciones de prevención podrían ser útiles y a qué edad(23).

Otro factor ambiental recientemente estudiado ha sido la época de nacimiento de los sujetos que padecen TCA. Los primeros resultados en los estudios de este factor concluyeron que existe una evidencia débil de que los sujetos nacidos en primavera en comparación con otros meses suponen un mayor riesgo para padecer un TCA en la adolescencia(28). Sin embargo, muchos de los estudios posteriores no han encontrado un aumento en la tasa de nacimientos en primavera en mujeres con TCA (52,53) y concluyen que los resultados de los primeros estudios posiblemente se debieron al denominado “sesgo de temporada de nacimiento” que proporciona evidencia indirecta del papel de las infecciones en los TCA, ya que la aparición de muchas infecciones tiende a seguir un patrón estacional, y serían realmente éstas las que aumentan el riesgo de padecer TCA(1,54). Del mismo modo el “sesgo de temporada de nacimiento“ también puede proporcionar evidencia indirecta de la susceptibilidad a los niveles de vitamina D en los TCA, puesto que estos niveles cambian según la intensidad y horas solares de cada época del año(1).

También han sido reportados datos por parte de dos registros suecos sobre la influencia de la edad materna en el desarrollo de los TCA de sus descendientes; uno de los registros (55), estableció una incidencia acumulada más baja de la AN en hijos de madres más jóvenes (< o igual 24 años de edad); concluyendo que a mayor edad materna en el momento del nacimiento del bebé, mayor riesgo tendrá éste de desarrollar AN. Igualmente, en el otro registro sueco (56), obtuvieron que una edad materna y también paterna de 34 años o más en el momento de nacimiento de su hijo se relacionaba con un mayor riesgo de la AN(56). En estos estudios, los hallazgos se explican fundamentalmente por las características de los padres, ya que también se pudo observar que la AN fue más común entre las hijas de familias de nivel socioeconómico más alto, lo que es más frecuente en padres de edad más avanzada (56).

Además de las características de la personalidad parental, también hemos podido apreciar como varios autores refieren que las características de la personalidad del propio paciente que desarrolla el TCA constituyen un factor de riesgo (23,46). Este perfil de personalidad vulnerable se constituye en base a factores hereditarios y ambientales y algunas de sus rasgos típicos son; personalidades con un exceso de ansiedad, sensibilidad a la internalización del ideal de delgadez e inflexibilidad cognitiva. Estas características parecen ser relativamente estables antes, durante y después del episodio de TCA y gracias a ello, es posible plantear la hipótesis de que estos rasgos caracterizan y contribuyen a la condición de vulnerabilidad que precede la aparición de TCA. Sin embargo otros rasgos como son la capacidad visuoespacial específica, la alteración de la cognición social y la distorsión de la propia imagen parecen ser, al menos en parte, determinadas o empeoradas por el propio TCA y pueden contribuir al mantenimiento de los mismos(23).

Otra característica temperamental que ha sido definida como posible potenciadora de la vulnerabilidad al desarrollo de un TCA; es la evitación del daño; la cual refleja una tendencia a responder excesivamente a estímulos ambientales aversivos e implica preocupación anticipatoria sobre posibles problemas (57,58).

Existe una evidencia consistente de que los sujetos con TCA tienen altos niveles de evitación del daño, tanto en la fase aguda de la enfermedad así como después de la remisión(59). Sin embargo; algunos estudios han reportado que las elevaciones de la evitación del daño pueden ser una mera consecuencia de los síntomas depresivos que tienen los pacientes con TCA (39) y por lo tanto este rasgo no constituiría un factor de riesgo, ya que los síntomas depresivos estarían actuando como un factor de confusión en la relación entre evitación del daño y TCA. Para aclarar seste asunto, Baron y Kenny(60) realizaron un estudio con el que pretendían demostrar que la evitación del daño constituye una conducta de riesgo para el desarrollo de TCA. Para ello establecieron dos requisitos básicos que permitieran la validez de sus resultados.

Comentamos a continuación estos dos requisitos; por un lado establecieron que la evitación del daño no debe ser una consecuencia de los TCA. Este primer supuesto se cumplía en la muestra de Baron y Kenny (60), en la que los pacientes con TCA ya remitidos tenían niveles de evitación del daño similares o incluso superiores a los de los pacientes con un TCA en fase activa, además en el grupo remitido, la evitación del daño mostró una correlación más fuerte con la inmadurez neonatal, que como veremos, es uno de los FP que más influencia tienen en el desarrollo de los TCA . Del mismo modo, la relación entre la evitación del daño e inmadurez neonatal fue más fuerte después de ajustar por niveles de depresión. El segundo requisito del estudio; consistía en la necesidad de tener una alta fiabilidad en la medición de la evitación del daño y para ello Baron y Kenny utilizaron la subescala TPQ (“Tridimensional personality questionary (6)).

Con todo esto Baron y Kenny pudieron concluir que la elevada evitación del daño puede constituir por sí mismo un factor de riesgo para los TCA (60).

Vamos a comentar a continuación algunos hallazgos sobre la influencia de la genética en el padecimiento de los TCA.

El peso de la genética en el desarrollo de un TCA oscila entre el 30% y el 80%(61). Estas influencias genéticas, si en los estudios se dejan sin control, pueden confundir los resultados sobre la implicación que los FP, como factores ambientales, tienen en los TCA.

Algunos estudios han obtenido una falta de asociación entre ciertos FP y TCA; ejemplos de ello son el estudio de Foley et al(62) y el llevado a cabo por Feingold et al.(63) en los que no encontraron asociación entre la prematuridad y los TCA. Y por otro lado , un meta-análisis de Krug et al(50) en el que no se encontró asociación entre el parto instrumental y de riesgo para la AN. De estos tres estudios, sólo el último fue controlado por los efectos genéticos**.** De hecho, hasta el momento, sólo dos estudios han tenido en cuenta la confusión genética (62,64).

Además existen estudios sobre otros trastornos psiquiátricos que han demostrado que los métodos estadísticos no son necesariamente suficientes para abordar la confusión genética(65). Por todo esto muchos de los investigadores han concluido que la mayor asociación que ha sido reportada entre los FP y el desarrollo de los TCA en la descendencia debe interpretarse con precaución en términos de causalidad(1), ya que podría estar influenciada por la confusión genética , que en muchos casos no es controlada.

Se han propuesto algunas soluciones metodológicas frente a las limitaciones de los estudios tradicionales mediante el uso de diseños genéticamente sensibles; como los estudios de hermanos y gemelos, para poder confirmar que los FP constituyen parte de las causas de los TCA y no son una mera consecuencia del riesgo genético de desarrollar dicha patología psiquiátrica. Estos diseños son difíciles de implementar, pero pueden proporcionar datos significativos(1).

Es un hecho evidente que la predisposición genética de los TCA es significativa (61) y como ya se ha comentado, ha sido igualmente demostrado que las mujeres con TCA padecieron un mayor número de FP (66–68). Ante estos hallazgos en el equipo investigador de Favaro A. et al. (64) exploraron si el mayor padecimiento de un conjunto de FP son consecuencia de la vulnerabilidad genética para la AN, o si los FP aumentan de forma independiente el riesgo de desarrollar AN, o si lo hacen en la interacción con la predisposición genética del trastorno.

En los resultados no se encontraron tasas elevadas de FP en las hermanas no afectadas de las pacientes con AN en comparación con las hermanas de adolescentes sanas, igualmente en otro estudio los hallazgos indicaron que las hermanas no afectados de pacientes con AN, aunque compartiendo una media del 50% de sus genes con sus hermanas afectadas, no mostraron un mayor número de FP en comparación con los sujetos sin parientes de primer grado afectados (7). Estos hallazgos coinciden con los obtenidos en estudios previos realizados en la esquizofrenia(69–72), en los que se encontró una tasa similar de complicaciones hipóxicas en hermanos sanos de pacientes esquizofrénicos y controles.

Lo que sugieren estos hallazgos es que los FP constituyen un factor de riesgo que pueden interactuar con, pero que no son causados por los factores riesgo genéticos

que predisponen a desarrollar AN(64). En términos generales, estos datos nos permiten descartar un modelo de covariación (en el que se esperarían encontrar tasas más altas de FP en hermanas no afectadas de pacientes con AN en comparación con el grupo control(69)) y nos sugieren que un modelo aditivo o un modelo de interacción, parecen más idóneos que el modelo de covariación para explicar el papel de los FP y los factores genéticos en el aumento del riesgo de AN (7,64).

La evidencia en contra de un modelo de covariación tiene implicaciones importantes para la prevención. Si como se ha ido demostrando, los FP no se deben a los factores de riesgo genéticos para la AN, sino que representan un factor de riesgo ambiental por sí mismo, cualquier intervención dotada de eficacia en la reducción de las FP pueden tener un efecto positivo en cuando a la disminución de la incidencia de la AN(7).

Aunque los factores genéticos , como hemos visto, tienen una proporción significativa en el desarrollo de los TCA, existen evidencias de que existe también una contribución significativa de los factores ambientales, y entre ellos; los FP(73–75). Igualmente factores ambientales y genéticos se han visto implicados en la patogénesis de otros trastornos psiquiátricos, como la depresión y el trastorno de estrés post-traumático(46,47).

Durante años, factores ambientales y genéticos han sido considerados como independientes(23).Sin embargo, para dilucidar las vías que subyacen al desarrollo de los TCA, es fundamental entender la relación entre los dos tipos de factores. Los conocimientos más recientes sobre los mecanismos epigenéticos han aportado un poco más de luz sobre el papel del medio ambiente en la expresión génica, y la importancia de la relación entre genes y ambiente(23).

Sólo una pequeña proporción de sujetos expuestos a FP desarrollará un TCA, por lo que esto nos hace pensar que cierta combinación entre los FP y una vulnerabilidad genética es probablemente necesario para explicar el desarrollo de los TCA(7), lo que va en contra de que sean dos factores que actúen de manera independiente.

Tras varios estudios sobre la relación entre los factores ambientales y los genéticos en el desarrollo de la AN, se pudo concluir de forma significativa que la relación entre ambos factores de riesgo no se establece ni por un modelo de covariación como se ha explicado, ni por un modelo de interacción en el que cabría esperar que las hermanas no afectadas de pacientes con AN tuvieran una tasa de CO similar a la de los controles (adolescentes sin hermanas con AN), sino que la relación FP-factores genéticos se rige por un modelo aditivo(70–72). Esta información es importante para la prevención de la enfermedad; ya que si el efecto conjunto de los dos tipos de factores supera la suma de sus efectos individuales como propone dicho modelo, la reducción de uno de ellos también reducirá el riesgo que el otro factor aporta al desarrollo de la enfermedad. (7,8,69).

Otro hallazgo relevante, es que a pesar de que factores genéticos y FP no siguen un modelo de covariación; tanto los factores genéticos maternos como los infantiles, tienen sus propias influencias en la aparición de diversos FP, que a su vez constituirán por sí mismos un riesgo para el desarrollo de los TCA. Los factores genéticos maternos

tienen más probabilidades de estar implicados en el desarrollo de las CO (como la anemia materna o la preclampsia) y del parto (como la inercia uterina). Y sin embargo, las características genéticas infantiles cobran más importancia en el aumento del riesgo de complicaciones neonatales, la inmadurez y la correcta recuperación después de la exposición a la hipoxia(72,76).

Para concluir este apartado, cabe destacar que de manera similar a lo que se ha observado en la esquizofrenia (16,43,44), la presencia de una agregación de FP parece anticipar el inicio del TCA. Pero a diferencia de la esquizofrenia varios estudios han reportado que una edad adulta temprana de inicio de AN es un factor pronóstico favorable(33,77), aunque la aparición de AN antes de la pubertad se describe como una condición de muy mal pronóstico(77).

II. Hábitos y/o factores de riesgo maternos antes o durante la gestación:

En diversos estudios se ha ido demostrando que algunos hábitos o factores de la salud materna influyen en la salud mental de la descendencia. Se comentan en este apartado algunos de los resultados que avalan esta importancia que cobran los factores maternos(7).

En términos generales existe evidencia de que los trastornos psiquiátricos parentales aumentan el riesgo del desarrollo de trastornos psiquiátricos en la descendencia(45).

Muy pocos estudios han investigado el efecto de los TCA maternos antes del embarazo en la psicopatología durante la infancia y la adolescencia temprana. El objetivo de uno de estos estudios consistía en investigar los trastornos psiquiátricos en los descendientes de 7, 10, y 13 años de las mujeres con TCA previos al embarazo y determinar si existían influencias al respecto(45). En los resultados, los TCA maternos previos al embarazo se asociaron con un diagnóstico psiquiátrico en la descendencia a los 7 y 10 años, especialmente trastornos de tipo emocionales (ansiedad sobre todo). Estos resultados tienen implicaciones importantes de cara próximas investigaciones y al diseño de estrategias de prevención(45).

También se ha investigado la posibilidad de que las madres que han padecido TCA durante el embarazo, tengan un mayor riesgo de desencadenar FP influyentes en el desarrollo de un TCA en su descendencia. Los TCA se producen con frecuencia en la edad fértil, los pocos estudios realizados hasta la fecha para examinar los efectos de los TCA en el resultado neonatal han reportado algunos resultados contradictorios(78); por un lado en un estudio de 2012 realizado sobre una cohorte brasileña, los resultados obtenidos únicamente destacaron la posibilidad de que comer compulsivamente durante el embarazo afectaba a la ganancia del peso gestacional, pero no se observó una influencia a través del incremento de FP, en un aumento de TCA en la descendencia(79). Y por el contrario , en otros dos estudios más recientes (2014) , las mujeres que sufrían de AN durante el embarazo demostraron tener un mayor riesgo de complicaciones prenatales como el crecimiento fetal lento o el bajo peso al nacer de sus hijos , que a su vez pueden aumentar el riesgo de TCA en los mismos(66,67).Existen además varios estudios que han informado de complicaciones o muertes fetales (80–84), mientras que otros(85,86), han informado de pesos al nacer infantil normales y la ausencia de complicaciones médicas.

Pese a estas controversias, en general, en la literatura consultada se ha comprobado que las madres con trastornos psiquiátricos de cualquier tipo, incluidos los TCA, se consideran en mayor riesgo de desarrollar FP (87); tanto la AN como la BN materna pueden afectar negativamente el resultado fetal, provocando una serie de problemas durante la gestación que predispone al desarrollo de TCA en la adolescencia (78).

Conti et al.(88) propusieron un diseño innovador para investigar la asociación entre los TCA maternos y los resultados de sus embarazos; comparando los comportamientos alimentarios en 88 mujeres que dieron a luz bebés de bajo peso al nacer con 86 mujeres que tuvieron hijos de peso normal. El 32% de las mujeres que dieron a luz bebés de bajo peso tuvieron un TCA (durante el embarazo y el postparto), frente el 5% de las madres de que dieron a luz niños de peso normal.

También en un estudio retrospectivo(89) que comparó los antecedentes de 66 madres con AN y 98 madres sin TCA, encontró un mayor número de abortos involuntarios, bajo peso al nacer, nacimientos más prematuros y mayor número de cesáreas en el grupo con AN. Cuando el grupo de las pacientes con AN se dividió en las que restringen la ingesta de alimentos y las que realizan purgas, en las primeras se vio que tenían bebés de menor peso gestacional. Muchos de estos acontecimientos que resultaron ser más frecuentes en las madres con AN, constituyen como veremos en próximos apartados, FP de riesgo para el desarrollo de TCA en su descendencia.

Waugh y Bulik(90) entrevistaron y grabaron a 10 madres con TCA actuales o pasados y 10 madres sanas y sus respectivos hijos. Tanto el peso al nacer, como la altura de los niños nacidos de madres con TCA fueron significativamente menores que los de los bebés de las mujeres de comparación; sin embargo, en este caso, no se registraron nacimientos prematuros. Madres con AN y BN reportaron más problemas con la lactancia materna, y las cintas de video revelaron que hicieron menos comentarios positivos durante la alimentación de sus hijos, que los que hicieron las madres sanas. Así mismo, Waugh y Bulik concluyeron que estos factores podrían estar involucrados en la etiología de un TCA en la descendencia (90).

Siguiendo esta misma corriente, los resultados de Nadi Micali et al(91),demostraban igualmente que los TCA maternos se asocian con alto riesgo de CO implicadas en algunos casos en el desarrollo de TCA en la descendencia, lo cual es importante conocer para prevenir resultados fetales adversos. Este grupo de investigadores observó que las mujeres con TCA tenían un aumento de la tasa de FP similar a las mujeres con trastornos psiquiátricos de otro tipo. Además concluyeron junto con otros expertos que sería beneficioso para estas mujeres posponer su embarazo hasta la completa remisión del trastorno. Del mismo modo, propusieron que sería de utilidad informar a las mujeres con TCA sobre los posibles efectos adversos de su enfermedad en el embarazo, para así motivar cambios en su conducta(5,91–93).

En este ámbito un paso hacia delante lo constituye el primer estudio que de manera prospectiva ha examinado el curso del embarazo y el estado neonatal para los bebés nacidos de mujeres con TCA(78). Los datos recogidos a partir de una gran cohorte de mujeres con AN y / o BN fueron estudiados longitudinalmente. Este estudio realizó un seguimiento exhaustivo de los síntomas de los TCA desde 9 meses antes, hasta 9

meses después del embarazo. Los datos se complementaron con cuestionarios que rellenaron las propias mujeres y los registros médicos de los resultados del embarazo de cada una. En conjunto, toda esta información, proporciona una descripción detallada de la evolución del embarazo y la salud del recién nacido.

Varias conclusiones pudieron obtenerse de la base de datos de este estudio; los investigadores no esperaban que la mayoría de las mujeres con TCA tuvieran embarazos normales, lo que daba lugar al nacimiento de bebés sanos. Sin embargo, las mujeres que mostraron sintomatología de TCA durante el embarazo tuvieron peores resultados que las mujeres no sintomáticas y parecían estar en mayor riesgo de parto por cesárea y la depresión posparto(78). Estos autores de acuerdo con los hallazgos de otros investigadores (89,94,95), se mantuvieron a favor de estrechar la observación durante todo el embarazo por parte de médicos obstetras y psiquiatras, en especial en aquellas pacientes con TCA activos (AN y BN), con el fin de optimizar los resultados maternos y fetales, ya que estas mujeres parecen tener un mayor riesgo de complicaciones durante y después del embarazo ,y requieren de un control más estricto(78).

Por otro lado se ha comprobado que las madres que padecen AN durante el embarazo, desencadenan un estrés que constituye uno de los factores de mediación clave en el desarrollo de AN en la descendencia, ya que influye directamente en el comportamiento fetal y el desarrollo neurológico del mismo (68). También, un ambiente familiar en el que la madre presenta conductas de TCA, podrían ser aprendidas por la descendencia y en ese caso constituir un factor de riesgo de tipo ambiental(16–20).

De todo lo comentado hasta ahora se puede obtener la idea de que los hijos de madres con TCA puede estar en una situación de desventaja doble; por un lado pueden haber heredado los genes que aumentan el riesgo de desarrollar un TCA , y por otro, el ambiente propiciado por el trastorno incrementaran la probabilidad de desarrollar un TCA en el niño (96). Una madre que sufre de un TCA puede ampliar excesivamente las restricciones de alimentación de su hijo; sobre esto algunos informes sugieren que las madres que sufren de AN no pueden reconocer el hambre de sus hijos y por lo tanto restringen excesivamente su alimentación(97). Las mujeres con excesivas preocupaciones sobre su peso también fueron menos propensas a amamantar a sus hijos, lo que constituye un factor perjudicial para estos(98).

Respecto a la evitación del daño comentada en el primer apartado de esta discusión, el aumento de peso materno durante el embarazo parece jugar un papel protector del desarrollo de esta conducta(6). Esto resulta interesante ya que la desnutrición materna durante el embarazo se ha implicado en el desarrollo de diversos tipos de trastornos psiquiátricos en la descendencia y, de acuerdo con algunas hipótesis recientes, también podría aumentar el riesgo de desarrollar TCA(99). Además, de acuerdo con la hipótesis de la programación fetal que comentaremos en el apartado destinado a las vías patogénicas de los TCA, la nutrición de la madre antes y durante el embarazo tiene un papel importante para el desarrollo y la programación del cerebro fetal y de la regulación de su eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal(HHA), ambos implicados en la patogenia de los TCA(100).

Otro factor influyente son algunas infecciones maternas durante el embarazo; especialmente la exposición a las epidemias de varicela y la rubéola durante el sexto mes se asocian con un mayor riesgo de desarrollar AN en la descendencia(101).

Ya se ha mencionado la influencia de los niveles de vitamina D como factor ambiental; respecto a esto, ha sido recientemente reportado que el desarrollo de TCA en las adolescentes es un predictor de un bajo nivel de vitamina D materna a las 18 semanas (102). Los niveles de vitamina D en el cuartil más bajo se asocian con un aumento de 1,8 veces el riesgo de TCA en relación con los niveles en el cuartil más alto. Estos datos se obtuvieron también después de controlar ciertos factores de confusión como; factores sociodemográficos, índice de masa corporal y síntomas depresivos (estos últimos están asociados con niveles más bajos de vitamina D en adultos). Sin embargo, cuando se estudiaron estas influencias en cada uno de los TCA, solo en la BN como trastorno independiente, se mantuvo significativamente aumentado el riesgo de desarrollo de BN en la descendencia de madres con un cuartil más bajo de vitamina D(1).

Dentro de los pocos estudios realizados para la BN (1), se han encontrado asociaciones entre un previo sobrepeso materno y el desarrollo de BN en la descendencia. También se ha relacionado la BN con antecedentes familiares de obesidad (92) así como de trastornos depresivos(93). Todo lo contrario fue reportado en uno de los estudios de Favaro A. et al. en el que no se encontraron asociaciones significativas entre el riesgo de desarrollar BN y algunos de estos factores maternos(5). Tanto los que obtuvieron resultados positivos como los que no encontraron asociaciones, comentaron en las discusiones de sus estudios que sus hallazgos debían someterse a más análisis con muestras de pacientes más grandes y con diseños prospectivos (5,92,93).

De los factores de riesgo maternos prenatales estudiados como posibles influyentes en la BN sólo el tabaquismo materno(103), además de los niveles bajos de vitamina D ya mencionados, demostraron aumentar el riesgo de BN en la descendencia. Pero en el caso del tabaquismo, la evidencia falló al ser controlado por los TCA maternos(103) y tampoco se consiguió replicar en otro estudio(56) que tuvo una muestra significativamente mayor, medidas potenciales más fiables basadas en registros, y el control de la vulnerabilidad materna a los TCA. Este último punto es importante, ya que los síntomas de los TCA maternos pueden estar asociados con el tabaquismo y en ese caso se explicaría la asociación entre tabaquismo materno y BN en la descendencia a través de los mecanismos de transmisión genética. En el caso de la AN existen al menos dos estudios(1,56), que obtuvieron en sus resultados que el tabaquismo durante el embarazo no se asocia con la AN en la descendencia.

III. <u>Complicaciones obstétricas y otros factores de riesgo prenatales:</u>

En un estudio(28), sólo el 16% de las personas con AN, el 19% de las personas con BN y el 27% de los participantes del grupo control estaba libre de CO, lo que ya insinuaba una posible implicación de las CO en los TCA.

Varios han sido los estudios que han observado una alta incidencia de CO en la AN(5,104–106), pero muchos de ellos han estado limitados por varios factores como

son la utilización de muestras de sujetos pequeñas, uso exclusivo de medidas globales de CO y el diseño retrospectivo de los datos obstétricos proporcionados por las madres, lo que está sometido un sesgo de recuerdo.

En general, a pesar de estos sesgos metodológicos que limitan tanto la compatibilidad como la comparación de datos de diferentes fuentes, las CO se consideran factores de riesgo para el desarrollo de AN. Al igual que en los demás, en el ámbito de las CO, sólo unos pocos estudios hasta la fecha han abordado la influencia en la BN(5,55,56).

Prácticamente la totalidad de los investigadores declaran que es importante construir grandes conjuntos de datos homogéneos para explorar el papel de los CO en el desarrollo de los TCA (2).

Fue el equipo de Favaro A. et al, el pionero que en 2006 publicó el primer estudio prospectivo sobre el papel de las CO en los TCA; utilizaron la misma muestra de pacientes nacidos en el Hospital de Padua (Italia) entre los años 1971 y 1979, que habían empleado para demostrar la influencia de los FP en los TCA , pero en este caso, para investigar el papel concreto de las CO en el desarrollo de los TCA(5).

En sus resultados obtuvieron que ciertas CO severas como pueden ser la diabetes mellitus gestacional (DM gestacional), la anemia materna, la preclampsia o el infarto placentario resultaron ser predictores independientes estadísticamente significativos del desarrollo de AN en la descendencia. Las diferencias entre las madres de chicas con AN frente a las madres de chicas sanas para algunas de estas CO fueron las siguientes: para la anemia materna se obtuvo una relación 11 vs 5 respectivamente, en el caso de la DM gestacional la diferencia fue de 4 vs 1 y para la preclampsia la relación fue de 8 vs 2 (5).

Así mismo vieron que el riesgo de desarrollar AN aumentaba con el número total de CO(5). Otra observación destacable fue que según aumentaba el número de CO, se anticipaba significativamente la edad del comienzo de la AN. Respecto a esto último se mantuvieron los mismos resultados al controlar por posibles variables de confusión como son; la edad materna, el estado socioeconómico, el subtipo de trastorno alimentario y la presencia de trastornos psiquiátricos familiares, lo que afianza aún más sus resultados(5). Estos hallazgos les permitieron deducir la existencia de un efecto de dosis-respuesta para las CO tanto para el aumento del riesgo de la AN como para la anticipación de la edad de inicio del trastorno, lo que indica una interacción positiva entre los diferentes tipos de CO(5).

Sin embargo, en el caso de la BN, tanto Favaro A. et al como otros grupos investigadores(38), no encontraron asociaciones significativas entre las CO y el riesgo de desarrollar en la descendencia dicho trastorno, ni tampoco un adelanto de la edad de inicio de la BN en aquellas adolescentes cuyas madres hubiesen presentado un mayor número de CO(5).

También en el 2006 los dos registros suecos ya mencionados en apartados anteriores(55,56), utilizaron sus diseños prospectivos, y encontraron igualmente una influencia de las CO en la AN, no siendo así para la BN.

El equipo de investigación de Favaro A. et al. realizó un estudio de replicación en el 2014(2) sobre el estudio realizado en el 2006, cuyos resultados acabamos de comentar(5). Por lo tanto, este nuevo estudio constituye una repetición de investigaciones ya publicadas, siendo el objetivo de la replicación; proporcionar más datos sobre la relación de las CO con los TCA, con el fin tanto de aprobar los resultados anteriores como de explorarlos en una muestra más grande, homogénea , y potente de casos de AN y BN , en comparación con una muestra representativa de mujeres sanas(2).

Para ello, los análisis estadísticos se realizaron solo en la nueva muestra más grande creada mediante la fusión de la nueva base de datos con la anterior. A pesar de que una muestra de estudio mayor constituye una ventaja metodológica, fue la fusión de las dos muestras, la principal limitación que declaró el equipo investigador italiano sobre su nuevo estudio. Del mismo modo que en el 2006, revisaron los registros obstétricos cegados al estado de diagnóstico actual, con el fin de recoger toda la información pertinente y a mayores decidieron excluir de esta nueva muestra aquellos casos o controles que tuvieran otro trastorno psiquiátrico como; esquizofrenia, trastorno bipolar, o dependencia de alcohol u otras sustancias, así como a aquellos con retraso mental. También del grupo de los controles se excluyeron, lógicamente todo aquellos que presentaran un TCA, pero también los que tuvieran un familiar de primer grado con esta patología. Todas estas exclusiones, de no hacerlas, podrían suponer un sesgo para los resultados del estudio(2).

Se obtuvieron de esta nueva muestra de replicación, resultados similares a los que obtuvieron en el 2006; el riesgo de desarrollar AN se mantuvo asociado con la aparición y el número de CO. Las CO que obtuvieron hallazgos significativos en su relación con la AN en esta nueva investigación fueron; al igual que en el estudio de 2006: la anemia materna, la DM gestacional, la preclampsia y el infarto placentario, y a mayores otras dos; las infecciones urinarias durante el embarazo (ITU) y el sangrado gestacional. La disponibilidad de un mayor tamaño muestral les permitió analizar las diferencias entre los subgrupos de diagnóstico en la AN; encontraron un mayor número de CO en el subgrupo de AN con atracón / purga en comparación con el tipo restrictivo, proporcionando evidencia sobre la validez de la distinción entre los subtipos de diagnóstico, no sólo debido a las diferencias en la psicopatología, sino también en relación con los factores de mayor riesgo (2).

También obtuvieron cierta asociación entre la AN y las complicaciones del parto, los estados de hipoxia y la inmadurez fetal (2). Estos tres últimos serán comentados de forma más específica en los respectivos apartados destinados a ellos en esta discusión.

Del mismo modo que en estudios anteriores, en esta nueva muestra de replicación no se encontraron asociaciones entre BN y las CO comentadas (anemia materna, DM gestacional, preclampsia, infarto placentario, ITU y sangrado gestacional), pero si hubo resultados que relacionaron la BN con la inmadurez fetal, lo que la diferencia de la AN. Aunque ciertos datos de inmadurez como pueden ser bajo peso o pequeña talla para la edad gestacional constituyen en sí mismas CO, serán comentadas más en profundidad en el apartado destinado a los hallazgos sobre la inmadurez (VI), no obstante debemos tenerlo ahora en consideración ya que en conclusión, este reciente estudio

proporciona una prueba más del papel de ciertas CO como factores de riesgo para el desarrollo de la AN, pero también de otras para la BN (2). Esto proporciona un cambio respecto a estudios anteriores que consideraron que las CO, en general no tenían repercusión sobre la BN (5,55,56).

En resumen, el análisis estadístico de esta muestra de replicación confirmó la asociación entre el padecimiento de determinadas CO y el riesgo de desarrollar AN o BN. En el *gráfico 4* podemos observar como hay una mayor implicación de estos factores en la AN que en la BN. Anemia materna, DM gestacional, preclampsia, infarto placentario, ITU gestacional y sangrado gestacional demostraron influencia en el desarrollo de la AN. Sin embargo, en el caso de la BN esta asociación solo se obtuvo para las complicaciones de inmadurez, siendo las únicas complicaciones obstétricas que mostraron significación estadística después ajustar por los posibles factores de confusión (2).

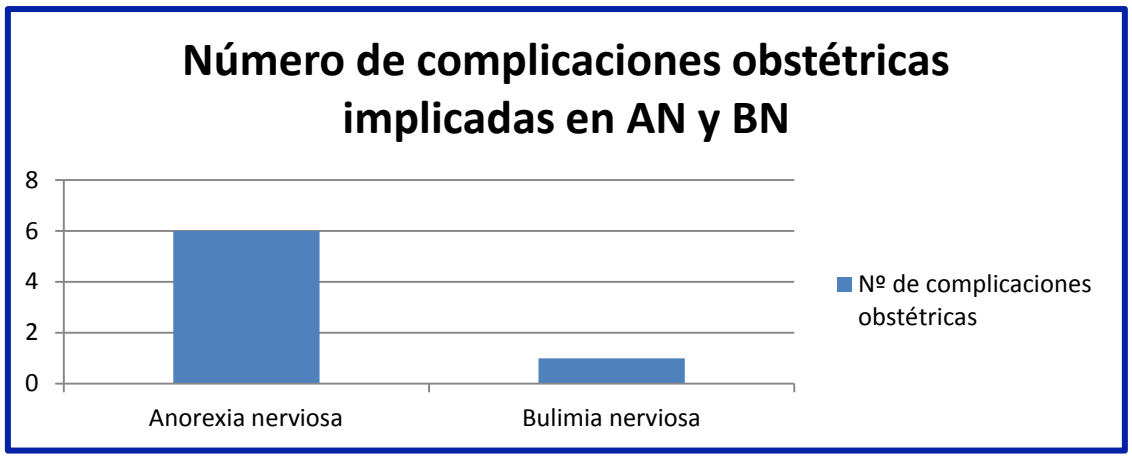

Gráfico 4. Se muestran los resultados obtenidos por Favaro A. et al.(2) ***en su estudio de replicación de 2014 sobre la influencia de las CO en los TCA.***

También la nueva muestra les permitió confirmar la relación dosis-respuesta entre el número de CO y el riesgo de desarrollar AN. Sin embargo esta relación ya no fue replicada para la anticipación de la edad de inicio, aunque los autores adquirieron con cautela este nuevo resultado, ya que pensaron que esta ausencia de relación pudiera deberse a una tendencia hacia un comienzo de los TCA en una edad progresivamente más joven en las nuevas generaciones observadas. Debido a esta tendencia , un mayor número de CO no explicaría en su totalidad el adelanto de la edad de inicio observada en la muestra de replicación de 2014, lo que no quiere decir que realmente no influya en ello (2). Serán necesarios más estudios comprobar esta última hipótesis.

No debemos dejar de tener en cuenta, que lo que cada grupo de investigadores considera por "complicaciones obstétricas" puede variar lo suficiente como para que las controversias entre sus estudios puedan ser explicadas por esto (28,62). Por lo que se requieren más estudios con mayor unificación en sus metodologías y conceptos.

Para terminar con este apartado vamos a comentar los efectos que pueden tener las hormonas sexuales en el ambiente uterino sobre el desarrollo de un futuro TCA. La investigación sobre este tema ha ido en aumento en los últimos años (107).

En principio niveles más bajos de exposición a testosterona prenatal se han asociado con un aumento de los síntomas de TCA en las mujeres como pueden ser la insatisfacción corporal, los atracones y las conductas de compensación y la preocupación por el peso. Y lo contrario, una mayor exposición a la testosterona prenatal en los hombres se ha asociado con unos hábitos de comidas menos desordenados, tienen un deseo de delgadez menos marcado, pero presentan aumentado el deseo de la musculatura (108).

Estudios realizados en animales sobre esto, declaran que la testosterona (hormona masculina por excelencia) durante la etapa prenatal, aumenta la ingesta de alimentos en mamíferos machos, mientras que las hembras, en ausencia de testosterona, no desarrollan características masculinas y por lo tanto tienden a comen menos(107).

En humanos; se han planteado dos corrientes a la hora de estudiar más en profundidad los efectos organizativos que tienen en el desarrollo embrionario las hormonas sexuales. Algunos autores han utilizado muestras de gemelos del mismo y de distinto sexo (109–111) y otros han estudiado dichos efectos mediante la relación de longitud del 2º y 4º dedo de la mano (2D: 4D), como una medida aproximada de los niveles de testosterona fetal (112). Mediante ambos planteamientos se han obtenido ciertas controversias en los resultados que vamos a comentar a continuación.

Los investigadores que utilizaron la relación 2D: 4D, observaron que en ambos sexos un índice 2D:4D más bajo está asociado con un aumento de la exposición prenatal a testosterona. En general, el cuarto dedo tiende a ser más largo que el segundo en los hombres (es decir, la proporción 2D: 4D es menor que 1), mientras que en las mujeres ambos dedos tienden a ser de igual longitud (es decir, la proporción 2D:4D es de aproximadamente 1)(112). Según esto, lo que cabría esperar en los resultados de los estudios serían las siguientes asociaciones:

"Varón→2D:4D<1→alto nivel de testosterona prenatal→ menos síntomas de TCA"

"Mujer→ 2D:4D ≈1→ bajo nivel de testosterona prenatal→ más síntomas de TCA"

Sin embargo, algunos autores determinaron que una baja proporción 2D:4D (es decir, testosterona prenatal superior) se observaba entre las niñas de mujeres con historia de BN en comparación con las niñas de mujeres sanas(113). Otros (114), se encontraron una proporción inferior 2D:4D en mujeres con AN en comparación con las mujeres con BN. En estos dos casos, un nivel más alto de testosterona testado por una relación 2D:4D inferior no se relacionó con una menor sintomatología de TCA como se venía proponiendo.

Por otro lado, los autores que utilizaron muestras de gemelos proponían que la masculinización del feto femenino y la feminización del feto masculino puede ocurrir(109–111).Las niñas que comparten útero con un hermano gemelo, se exponen a cierto nivel de testosterona intraútero producido por su hermano y en consecuencia van a presentar patrones de conducta más masculinos que las niñas con hermanas gemelas (menos expuestas a testosterona). Según esto, esperaríamos encontrar menor sintomatología de TCA en las adolescentes que tienen un gemelo del sexo opuesto que en las que tienen una hermana gemela, ya que en el primer caso un nivel

más alto de testosterona las protegería en cierto modo de la sintomatología de un TCA(109–111).

Los resultados obtenidos mediante este último planteamiento son aún más contradictorios que los realizados mediante la relación 2D:4D .En un meta-análisis de tres muestras diferentes de gemelos(115–117), las prevalencias de los síntomas de TCA (AN,BN) no fueron diferentes entre las parejas de gemelos del mismo sexo y del sexo opuesto. A diferencia de esto , en un estudio realizado por Culbert et al(118) sí que observaron una mayor prevalencia de sintomatología de TCA en las parejas de gemelos que disponían de niveles de testosterona intraútero más bajos. Según esto, se presentó mayor sintomatología de TCA en orden descendente en los siguientes grupos: hermanas gemelas > hermana con gemelo de sexo opuesto> hermano con gemela del sexo opuesto> gemelos varones.

En un estudio finlandés que constituye una de las tres muestras del mata-análisis (117),los resultados generales eran igualmente negativos, pero en concordancia con los hallazgos de Culbert et al. (118) las adolescentes con gemelos varones tenían una ligera disminución del riesgo de desarrollar sintomatología de AN y de los intentos recurrentes de pérdida de peso respecto a las parejas de gemelas.

Para finalizar, podemos tomar en consideración como conclusión a lo comentado sobre los efectos de la testosterona prenatal en el desarrollo de los TCA, los hallazgos de Raevuori A. et al. por ser el último equipo investigador en este aspecto, que a su vez ha tenido en cuenta resultados anteriores. Así, en su publicación más reciente (año 2014), declararon que la testosterona prenatal alta puede proteger contra el desarrollo de la sintomatología de los TCA, aunque como hemos visto y ellos mismos recalcan; los estudios realizados no son del todo consistentes (1).

Este grupo de investigadores, para dar una explicación a esta inconsistencia, estableció algunas hipótesis; inicialmente sugieren que los estudios sobre los efectos prenatales de la testosterona (tanto los que utilizaron la relación 2D: 4D, como los que trabajaron con parejas de gemelos del mismo o distinto sexo) se han basado en su mayor parte en los síntomas de TCA en lugar del diagnóstico del trastorno. Por lo tanto, establecen la posibilidad de que los efectos de la testosterona prenatal sean importantes sólo para los síntomas de los TCA. No obstante, explican que realmente los síntomas forman parte de un continuo con los diagnósticos de los trastornos , por lo que declaran que más probablemente, el bajo poder estadístico de muchos estudios contribuya a esta falta de concordancia entre los resultados (1).

IV. Problemas en el parto:

Como consideraron Feingold E. et al. los acontecimientos adversos que surgen en el parto tienen una implicación en la etiología de los TCA que resulta intrigante (22).

Algunos investigadores obtuvieron en sus estudios resultados positivos a cerca de la asociación entre ciertas complicaciones del parto y AN. Es el caso por ejemplo de Favaro A. et al. quienes reportaron en uno de sus estudios que las niñas que en el parto presentaban una vuelta de cordón umbilical alrededor del cuello tenían más riesgo de desarrollar AN en la adolescencia(5,28). Otros, encontraron asociada la

rotura prematura de membranas y el parto de nalgas con un aumento de casos de AN (55). Igualmente, en un estudio realizado en uno de los registro suecos(56); obtuvieron una asociación positiva para las niñas nacidas por cesárea y para aquellas nacidas por vía vaginal que sufrieron lesiones traumáticas que dañaron el cuello, la cabeza o el SNC . Éstos últimos pueden consistir en un daño cerebral en forma de lesión traumática en el hipotálamo, concretamente en el centro regulador de la alimentación(119,120). Sin embargo, los autores de este último estudio, sugerían que las asociaciones, al menos en parte, podrían explicarse por la vulnerabilidad materna, y no por los efectos independientes de la cesárea o lesiones traumáticas del parto vaginal.

En el estudio de replicación de 2014 de Favaro A. et al.(2) también encontraron algunos problemas del parto asociados con la AN: la rotura prematura de membranas, el parto de nalgas, la inercia uterina, el parto instrumental mediante fórceps o extracción de vacío (mediante ventosa), la desproporción céfalo-pélvica y la cesárea por sufrimiento fetal agudo, fueron los factores del nacimiento reportados por el equipo italiano como posibles factores de riesgo, pero declararon que se necesitarían más estudios para confirmar su implicación estadísticamente significativa en el desarrollo de AN.

Cuando en el parto vaginal surge la necesidad de utilizar instrumental tipo fórceps o ventosa (extracción de vacío) existe el riesgo de producir en el recién nacido una hemorragia subperióstica que acumula sangre debajo del cuero cabelludo; es lo que recibe el nombre de cefalohematoma y constituye una complicación del parto grave(58).Dos estudios realizados sobre los registros suecos (122,123) y otro grupo de investigadores(121); encontraron un mayor riesgo de desarrollo de AN en las chicas que sufrieron un cefalohematoma en el parto. Por su parte, Favaro et al. comentaron respecto a los estudios realizados en los registros suecos, que éstos tenían sus limitaciones(5) y efectivamente, en un nuevo análisis de uno de estos registros, esta vez con una muestra significativamente mayor (56); el cefalohematoma ya no se asociaba con un mayor desarrollo de AN, y tampoco obtuvieron asociación con la rotura prematura de membranas.

Otra complicación grave del parto la constituye la hemorragia intraventricular (HIV); consiste en un sangrado en el interior de los ventrículos cerebrales a las pocas horas o días del nacimiento generalmente de bebés prematuros ya que sus vasos sanguíneos cerebrales son más frágiles y alguno puede lesionarse en el proceso del parto. La HIV se vio también asociada en un estudio a un aumento del riesgo de AN(22)

Afortunadamente, tanto el cefalohematoma como la HIV han sido testadas como complicaciones del parto relativamente raras(121).

Frente a todo esto, algunos autores concluyen que en el ámbito de las complicaciones del parto como factores de riesgo de TCA, hasta el momento, solo se podría hipotetizar que algunas de éstas complicaciones posiblemente aumentan el riesgo de padecer AN en la adolescencia (38).

V. Complicaciones neonatales relacionadas con la hipoxia:

Como ya se adelantó en la introducción de este trabajo, muchos de los FP que se han ido comentando actúan como factor de riesgo en el desarrollo de los TCA mediante un mecanismo de hipoxia cerebral que se explicará en el último apartado de esta discusión. No obstante, se comentan en este apartado algunas complicaciones del recién nacido posiblemente implicados en los TCA, que actúan mediante este mecanismo de hipoxia.

El riesgo de desarrollar AN se ha visto significativamente asociado con la aparición de complicaciones hipóxicas en los primeros días de vida(2,5). Estas complicaciones neonatales parecen tener un papel independiente en el desarrollo de la enfermedad(5).

En el estudio de replicación de Favaro A et al. (2) aparecieron asociadas a un mayor riesgo de AN varias complicaciones neonatales de carácter hipóxico: problemas respiratorios o cardíacos, cianosis, la necesidad de reanimación, necesidad de aporte de oxígeno(28), necesidad de ser intubados. Sin embargo, un estudio anterior en una cohorte británica no encontró ninguna asociación entre la AN y la necesidad de administrar oxigeno o intubación después del nacimiento(51)

Las complicaciones de tipo respiratorio y problemas cardiacos tempranos como la miocardiopatía congénita, pueden causar un estado hipóxico-isquémico de forma aguda y esto resultar en un daño cerebral que afecta especialmente a las regiones del hipocampo y la corteza que en esta etapa de la vida son las más vulnerables(28). Estos hallazgos fueron reportados con más frecuencia en pacientes que en la adolescencia desarrollar AN que en los controles sanos(5).

En contraposición, en otro estudio no aparecieron diferencias estadísticamente significativas en sus resultados. Concluían de este modo que las complicaciones neonatales hipóxicas no parecen aumentar la susceptibilidad de desarrollar sintomatología de TCA, de depresión, de déficit de la autoestima, o de distorsión de la forma del cuerpo durante la adolescencia (22).

Observadas las controversias; tanto los autores que habían obtenido asociaciones positivas entre las complicaciones neonatales hipóxicas y el desarrollo de TCA (especialmente con AN) (1,6,9), como los que no obtuvieron ninguna evidencia de esta posible relación (22,51),consideraron que serían necesarios más estudios al respecto para poder tener unas conclusiones definitivas.

VI. Signos de retardo en el crecimiento o de inmadurez física y/o funcional:

Procedemos a comentar a continuación los principales hallazgos que se han descrito en varios estudios respecto a la implicación que tienen determinadas características de inmadurez fetal y/o neonatal tanto de tipo físico como funcional, en el desarrollo de los TCA. Comprobaremos que también estos FP van a mostrar controversias en los diferentes estudios.

Como veremos, este es el ámbito en el que más se ha estudiado la BN, especialmente por parte del equipo de investigadores italianos de Favaro A. et al. (28,56,102,103). En

su ya conocido estudio de replicación (2), se estudiaron varios signos de inmadurez y / o retardo del crecimiento fetal y algunos de ellos también han sido estudiados por otros investigadores. Dichos signos son:

- Todos aquellos factores que se engloban con el término de "Crecimiento intrauterino retardado o CIR" como pueden ser: bajo peso, baja talla y pequeña circunferencia cefálica; considerándose así, cuando alguno de estos parámetros se encuentre por debajo del percentil 10 para su sexo y edad gestacional (semanas de embarazo).

- Prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas).

- Signos funcionales de inmadurez: temblores, retraso del inicio de la respiración o episodios de apnea temprana, hipotonía, hiporreactividad, hipotermia y dificultades en la alimentación temprana (definido como presencia de frecuentes problemas de alimentación y/o gastrointestinales antes de los 6 meses de vida como son los problemas con la lactancia o vómitos en los primeros días de vida)

En varios de los estudios de Favaro A. et al. tanto el bajo peso y la baja talla como la pequeña circunferencia cefálica para la edad gestacional, predijeron un mayor riesgo de BN(2,5,28). El CIR, además de implicar un mayor riesgo para padecer depresión(58), también produce una alteración de la regulación del apetito y un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso , lo que aumenta la vulnerabilidad de padecer BN(5).

Además, los factores de CIR parecían específicos para la BN; mostrando diferencias no solo en comparación con los individuos sanos (controles), sino también con los pacientes con AN. Para ambos (sanos y pacientes con AN) no se reportó un mayor riesgo de padecer TCA por haber sufrido un CIR(2,5,28). Por lo tanto; los signos de retardo del crecimiento fetal (bajo peso, baja talla y pequeña circunferencia cefálica) diferenciaron significativamente los pacientes con BN de los pacientes con AN y los individuos sanos(5).

Comparando un grupo de pacientes con AN con otro de controles, se pudo observar que el bajo peso para la edad gestacional fue similar en ambos grupos (18% vs 17%), lo que sigue apoyando que el bajo peso no constituye un factor de riesgo para AN, a diferencia de lo que ocurre para la BN. Sin embargo, para los signos de inmadurez funcional como son los temblores (12 % vs 6%) , la hipotermia (31% vs 18%), la hiporreactividad (9 % vs 2%) y la hipotonía (8 % vs 4 %) , como podemos ver, sí estuvieron más presentes entre las pacientes con AN que en los controles(5). Se pudo comprobar que estos signos de inmadurez funcional, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar AN en la adolescencia(28). Las CO y complicaciones del parto pueden favorecer la aparición de signos de inmadurez funcional y éstos a su vez favorecer el desarrollo de la AN (5).

También, se han obtenido asociaciones positivas comparando pacientes con BN y controles para la hiporreactividad (8% vs 2%) y dificultades en la alimentación temprana (8% vs 2%)(5). Sin embargo, estas asociaciones no fueron replicadas en otros dos estudios(56,62). En cuanto a la AN, la disfuncionalidad alimentaria si ha obtenido un mayor riesgo para el desarrollo de este trastorno en la adolescencia según se determinó en un estudio realizado sobre una cohorte británica(51).

En cuanto a la prematuridad (<37 semanas de gestación), en una revisión realizada en el año 2014 se declaró que, hasta el momento, este era el único factor de riesgo para la AN que se había replicado en la gran mayoría de los estudios(1). Uno de estos estudios, es el realizado por Feingold E. et al. que destaca por ser uno de los más potentes, ya que elimina el sesgo de recuerdo utilizando una metodología prospectiva para investigar a los 84 miembros de una cohorte de niños nacidos prematuramente (con < de 32 semanas de gestación) entre 1979 y 1981 en el Hospital Universitario Thomas Jefferson. Estos niños prematuros fueron seguidos 18 años más tarde y se comprobó un aumento significativo de casos de AN(22).

No obstante, la prematuridad no queda libre e controversias; algunos estudios poblacionales longitudinales de registros hospitalarios, si encontraron que el parto prematuro (menos de 32 semanas de gestación) actuaba como factor de riesgo para el desarrollo de TCA(124–126), pero en otros estudios no se obtuvo dicha asociación(127–129).

Por otro lado, Favaro A. et al. en uno de sus estudios (2), encontraron una tendencia de la prematuridad como potencial factor de riesgo para el grupo de AN con atracones/purgas, grupo que con más frecuencia requiere atención medica/psiquiátrica.

Respecto al bajo peso al nacer (BPN), como veremos en el apartado dedicado a las vías patogénicas, tiene un papel en la determinación de las características temperamentales individuales y la capacidad de respuesta al estrés(6),lo que se ha visto que condiciona un aumento de la vulnerabilidad al desarrollo de BN(130,131).

En contraposición, en un estudio realizado por Anna I. Blond en 2008; se examinaron las actitudes alimentarias y problemas de peso en mujeres adolescentes con BPN (132). Se trata de un estudio prospectivo de mujeres con BPN y una media de edad de 15,9 años que completaron dos test sobre la percepción y la insatisfacción con su peso (Eating Attitudes Test (EAT-26) y Eating Disorders Inventory (EDI-2))(132).

Los resultados sugerían que el BPN no es un factor de riesgo para las actitudes alimentarias anormales en las adolescentes y no sería útil incluirlo en un screening para identificar a las niñas en alto riesgo de desarrollo de TCA. Según estos autores, las niñas con BPN, incluso podrían tener un menor riesgo de desarrollar problemas de percepción de su peso y de actitudes alimentarias alteradas. Su explicación al respecto, es que posiblemente las chicas que presentaron BPN suelen tener un físico más esbelto y delgado que sus compañeras en la adolescencia, de este modo se aproximan más a al ideal social de delgadez lo que las protege contra las graves preocupaciones con la alimentación y el peso (132).

Este estudio de Anna I. Blond está dotado de varios puntos fuertes como son; el diseño prospectivo, el gran tamaño de la muestra, y el uso de escalas estandarizadas para evaluar los problemas con la percepción del peso y las actitudes de la alimentación. No obstante, también presenta algunas limitaciones; la falta de un grupo control de comparación con peso normal al nacer de la misma región geográfica y el uso de los test de auto-informe. Debido a estas limitaciones, los autores sugieren la necesidad de más estudios al respecto y cierta precaución antes de llegar a la conclusión de que el BPN no es un factor de riesgo para el desarrollo de TCA(132).

VII. Factores de riesgo en los primeros años de vida:

Una vez concurrido el primer mes tras el nacimiento, finaliza el periodo neonatal y comienza la etapa infantil y posteriormente la adolescencia. Tanto en la infancia como en la adolescencia se han descrito algunos factores que podrían aumentar la vulnerabilidad de padecer TCA.

Por un lado, los trastornos de ansiedad en la infancia, han sido vinculados con las CO y se consideran factores de riesgo para los TCA(5).

Otro factor posiblemente implicado ha sido la estatura; Favaro A. et al. en un estudio publicado en 2007, analizaron por primera vez la relación entre la estatura y los TCA. Pretendían aclarar mediante un estudio de casos y controles si la baja estatura se trataba de una causa de los TCA o de un efecto de la enfermedad, puesto que los pacientes con TCA tenían de media menor estatura que los sujetos del grupo control. Este tema había sido poco estudiado hasta el momento (133).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes; solamente en la AN de inicio temprano (menores de 16 años), una edad de inicio más temprana y un IMC más bajo fueron predictores significativos de la altura; es decir, la baja estatura constituye un efecto de la AN de inicio temprano. Sin embargo, en toda la muestra, una estatura más baja se asoció con un mayor riesgo de tener TCA (AN y BN), incluso después de controlar posibles variables de confusión. Si bien es cierto, en la BN la asociación es más débil que para la AN (excluyendo la de inicio temprano), pero tiende a estar presente tanto en BN de inicio temprano como tardío(133).

Por lo tanto, la conclusión del equipo investigador italiano fue que la relación causal entre la baja estatura y el desarrollo de TCA es estadísticamente significativa, sin embargo son necesarios más estudios para entender cuáles son los factores genéticos y / o ambientales que podrían explicar esta asociación(133). No obstante, se comentan a continuación las hipótesis establecidas sobre la forma en la que la baja estatura constituye un factor de riesgo no solo para la aparición de los TCA si no para prácticamente cualquier trastorno psiquiátrico(133).

Son tres las posibilidades; por un lado los investigadores han propuesto que la baja estatura representa una condición de desventaja social que podría aumentar el riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos. Por otro, la altura y las enfermedades psiquiátricas en general, comparten uno o más factores de riesgo genéticos y/o ambientales que aumentan el riesgo tanto de baja estatura como de síntomas

psiquiátricos. Y una tercera hipótesis consistiría en suponer que los FP implicados en los TCA condicionarían una menor estatura (133).

En relación con la primera hipótesis, la baja estatura podría tener un efecto sobre la imagen y el peso corporal, originando en estas personas un mayor uso de las dietas hipocalóricas y aumentando así el riesgo de desarrollar un TCA. Además en las niñas de menor estatura se han reportado mayores riesgos de discriminación por sus compañeros, aumentando el riesgo de una baja autoestima en la adolescencia (134,135). Todo esto, es considerado un factor de riesgo ambiental para el desarrollo de TCA(136).

Respecto a la segunda hipótesis se ha propuesto que los genes implicados en la estatura podrían localizarse cerca de genes que afectan a la salud mental, lo que podría determinar alguna asociación entre baja estatura y enfermedad psiquiátrica (133). De este modo, muchos factores ambientales que pueden tener un efecto epigenético sobre el crecimiento (137), al mismo tiempo podrían aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica (138). Estos factores ambientales comprenden factores nutricionales, estrés psicológico, traumas infantiles y / o dificultades familiares(136).

En cuanto a la tercera hipótesis, aunque no podemos establecer si los FP son la causa directa de la baja estatura en los TCA, nuestros hallazgos podrían sugerir que la mayor prevalencia de FP en los pacientes con TCA en comparación con el grupo control podría explicar, al menos parcialmente, las diferencias de altura entre las adolescentes con TCA y los controles. Por otra parte, los FP son considerados predictores significativos de la edad de menarquia (139), que tiene un efecto significativo en estatura de las mujeres y se considera un factor de riesgo para el desarrollo de BN(136).

A la espera de nuevas investigaciones sobre las implicaciones de la estatura en los TCA, los diferentes autores han sugerido que, de momento, deben tenerse en cuenta las tres hipótesis (140).

Un tercer factor a comentar en este apartado sería el abuso infantil; fueron una vez más Favaro A. et al. los primeros en obtener resultados al respecto. Para ello realizaron una entrevista a las niñas que presentaban sintomatología de AN donde se les preguntaba sobre la ocurrencia de cualquier experiencia de abuso infantil (8).

En la definición de abuso infantil se incluyeron tanto el abuso sexual como cualquier otro tipo de acto violento que ocasionara algún daño físico o psíquico en menores de 18 años (8).

Concluyeron en sus resultados, que el abuso infantil constituía un factor de riesgo significativo en el sentido de ser un evento estresante grave, que al actuar sobre niñas con cierta vulnerabilidad para el desarrollo de AN, aumentaría su riesgo de aparición. Esta vulnerabilidad vendría condicionada por FP como la inmadurez neonatal o el CIR(8).

VIII. Vías patogénicas de los FP en los TCA:

Se procede a describir en este último apartado; algunos aspectos importantes del neurodesarrollo y de las alteraciones del mismo en los TCA, puesto que varios grupos de investigadores proponen que el desarrollo del cerebro y el modelado de los circuitos neuronales son la interfaz entre los factores de riesgo genéticos y ambientales y los TCA(23,141).

En base al neurodesarrollo, se comentarán las vías patogénicas que siguen los FP implicados en un aumento de la vulnerabilidad a los TCA. Para algunos FP de momento solo existen algunas hipótesis que continúan en investigación. Y sobre los FP más recientemente descritos, aun no se ha descrito ninguna posible vía patogénica.

En el año 2013 Favaro A. et al. (23) hicieron público un estudio en el que afirmaban que en determinadas etapas de la vida, el neurodesarrollo debe tenerse en cuenta para explicar los efectos de la genética y los factores ambientales, incluidos los FP, sobre el riesgo de desarrollar un TCA. Según los autores, debemos prestar especial atención a dos fases clave; por un lado el período prenatal/perinatal y por otro; la adolescencia. El primero de ellos es fundamental para las primeras etapas de desarrollo neurológico y la programación epigenética de la respuesta neuroendocrina al estrés, así como para la regulación de los sistemas del apetito y del peso. Por su parte, la adolescencia representa la etapa final de desarrollo neurológico, y es determinante en el modelado de los circuitos neuronales por medio de las experiencias individuales y las influencias sociales/ culturales.

Como ya se adelantaba en la introducción de este trabajo, un alto porcentaje de los FP descritos, median sus efectos a través de mecanismos hipóxicos que implican un menor aporte de oxígeno y nutrientes al feto, denominaremos a éstos; “FP hipóxicos”. Y otros, utilizan vías diferentes, a los que nos referiremos con el término “FP no hipóxicos”. Se ha comprobado que la influencia de los FP en los TCA, esta mediada generalmente por una combinación de vías patogénicas hipóxicas y no hipóxicas (16–20).

Los FP hipóxicos van a producir remodelaciones en la expresión de los genes implicados en el neurodesarrollo, y de forma similar algunos FP no hipóxicos como el estrés materno prenatal, darán lugar a alteraciones en la configuración de los circuitos neuronales fetales. Ambos mecanismos hipóxicos y no hipóxicos, actuarán en las primeras etapas del neurodesarrollo, originando un aumento de la vulnerabilidad a diversos factores ambientales estresantes, con el consiguiente incremento del riesgo de desarrollar TCA. Para hacer referencia a este concepto, los investigadores han utilizado términos diferentes como: “modelado de los circuitos neuronales” (23), “plasticidad del desarrollo” o "programación fetal"(8).

Cabe resaltar aquí que los FP hipóxicos y no hipóxicos que producen alteraciones en la programación de los circuitos neuronales fetales, no solo predispone a los TCA, sino que también se ven implicados en otros trastornos neuropsicológicos (13,14).

En resumen, se necesita generalmente un acontecimiento previo que ocasione cierta vulnerabilidad genética, facilitando el desarrollo de TCA ante la aparición de un factor

estresante(40). Los FP no hipóxicos constituyen generalmente estos eventos de estrés ambiental, sin embargo, como acabamos de comentar, no todos los FP no hipóxicos son eventos estresantes, sino que algunos actúan sobre la configuración de los circuitos neuronales fetales en fases previas.

Dentro de los circuitos neuronales que van a sufrir remodelaciones genéticas, hay uno dotado de especial relevancia en la patogénesis de los TCA; se trata del eje neuroendocrino Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HAA), el cual juega un papel fundamental en la "programación fetal" y constituye el sistema regulador de las respuestas al estrés ambiental. Cuando el neurodesarrollo de este sistema se ve alterado por diversos FP hipóxicos y no hipóxicos, aumenta de forma incontrolada la actividad del eje HAA, lo que condiciona una mayor vulnerabilidad a los TCA ante la aparición de situaciones estresantes, constituidas por algunos FP no hipóxicos(8).

A continuación, se comentan los FP hipóxicos y no hipóxicos reportados en la literatura, que actúan a través de las vías patogénicas comentadas:

1. **FP hipóxicos**; van a dar lugar a alteraciones en el correcto neurodesarrollo fetal. Pueden clasificarse en dos grupos en función de si producen un estado de hipoxia crónica o aguda:

   1.1 FP hipóxicos agudos: algunos ejemplos son las complicaciones en el parto, las complicaciones de tipo respiratorio y los problemas cardiacos tempranos(5).

   1.2 FP hipóxicos crónicos: producen una disminución crónica del suministro de nutrientes y oxígeno. Destacan una alimentación materna deficiente, la anemia materna, la diabetes gestacional y la preclampsia (1). El aporte disminuido de oxígeno y nutrientes que producen estos FP de manera crónica, da lugar a la aparición de otros FP de tipo no hipóxico como son el BPN, el CIR, o la inmadurez neonatal que como veremos a continuación, también alteran la configuración de los circuitos neuronales fetales(12).

2. **FP no hipóxicos:** igualmente podríamos clasificarlos en dos grupos; por un lado aquellos que, como los FP hipóxicos, actúan en la fase del neurodesarrollo perinatal produciendo una desregulación de los circuitos neuronales fetales, especialmente del eje HAA. Y por otro, los FP no hipóxicos que constituyen eventos de estrés ambiental.

   2.1. FP no hipóxicos que alteran el eje HAA fetal: hasta el momento han sido cuatro, los factores de este tipo reportados en la literatura:

   2.1.1 El estrés materno prenatal. El estrés materno condiciona altos niveles de cortisol en la sangre materna, que a través de los vasos placentarios, pasaría a la circulación fetal dando lugar a una reactividad excesiva al estrés durante toda su vida, lo que aumenta la vulnerabilidad de padecer TCA (23,142).

2.1.2 **BPN** : este factor predispone a una programación metabólica vulnerable, en concreto, para la BN(130,131). De este modo, el BPN tiene un papel en la determinación de las características temperamentales individuales y la capacidad de respuesta al estrés(6).

2.1.3 **CIR**: constituye un signo de bajo aporte fetal de nutrientes debido a diversos FP hipóxicos y tiene efectos de distintas magnitudes sobre el neurodesarrollo según en qué fase del embarazo se produzca la disminución de la nutrición. Si la desnutrición se produce en el primer o segundo trimestre se afectaran tanto la talla como el peso de forma uniforme, dando lugar a un feto con crecimiento retardado de forma simétrica. Sin embargo si ocurre en el tercer trimestre, se produce un retraso del crecimiento asimétrico (fetos de baja talla pero con circunferencia cefálica normal). El neurodesarrollo se ve significativamente más afectado en el retraso de crecimiento simétrico (primer y segundo trimestre), debido lógicamente a la restricción del crecimiento cefálico (143–145). EL CIR no es considerado solo un signo de una alteración del neurodesarrollo propiciado por FP hipóxicos, sino también un indicador de una degradación metabólica debido a algún tipo de desnutrición durante un período crítico de desarrollo(5). De forma similar al BPN, esta degradación metabólica podría causar una alteración en la programación de los sistemas de apetito y respuesta al estrés, que pueden favorecer los trastornos de BN en la adolescencia(2).

2.1.4 **Inmadurez neonatal:** según la hipótesis de la "programación fetal" de Costello et al. (8), el análisis de Baron y Kenny (60) y los estudios de Cloninger et al. (58); la inmadurez neonatal, ocasionada por FP hipóxicos (como algunas CO), podría estar asociada con la desregulación del eje HPA. Estas alteraciones del sistema neuroendocrino fetal se manifiestan generalmente por un aumento de las conductas de evitación del daño (6), lo que aumentaría el riesgo de desarrollar trastornos en el estado de ánimo (tipo ansiedad) y TCA. En este sentido, la evitación del daño podría representar una expresión específica del deterioro precoz de la respuesta al estrés (142).

2.2. **FP no hipóxicos como factor de estrés ambiental:** actuarán sobre un sistema neuroendocrino vulnerable originado por los factores anteriores, aumentando el riesgo de desarrollar TCA. Los ejemplos encontrados son;

2.2.1. **Abuso infantil:** ya se comentó en un apartado previo el efecto sinérgico entre la inmadurez neonatal y el abuso infantil sobre

el aumento del riesgo para la AN. La programación fetal inadecuada de los sistemas de respuesta de estrés debido a la inmadurez neonatal, resulta en un deterioro de la capacidad de adaptación del individuo a eventos estresantes severos, como es en este caso; el abuso infantil (8).

2.2.2. Ideal social de delgadez: Keel & Forney (141), sugirieron que la internalización del ideal de delgadez influye especialmente durante la adolescencia , etapa en la que la cognición social es particularmente vulnerable.

2.2.3. La baja estatura (131), **los trastornos de ansiedad en la infancia** (5) o **simplemente un ambiente familiar desestructurado y estresante** constituyen igualmente factores de riesgo ambientales que favorecen qué algunas niñas con una base genética vulnerable desarrollen TCA(16–20).

Para concluir con este apartado, solo comentar algunos avances de los últimos años en la investigación sobre la patogénesis de los TCA.

Varios investigadores han demostrado mediante técnicas de resonancia magnética funcional (fMRI), que los FP de tipo hipóxico, pueden causar disfunción de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos en regiones anatómicas particularmente vulnerables a la hipoxia durante el neurodesarrollo(2,38); como son el hipocampo y el cuerpo estriado(39,146). En este sentido, Cloninger et al. (58) observaron en sus investigaciones que las conductas de evitación del daño, implicadas en gran cantidad de trastornos psiquiátricos, se asociaba con alteraciones en la neurotransmisión de la serotonina(6).

La neurociencia, tal y como se conoce hoy en día, ofrece nuevas posibilidades para el examen de los mecanismos patogénicos por los que se producen los TCA. Las innovadoras tecnologías de neuroimagen, como la fMRI, son la herramienta más prometedora en este campo de conocimiento(23).

La fMRI, es la técnica de neuroimagen que mediante un mecanismo de exploración de la conectividad funcional de ciertas regiones cerebrales implicadas en los TCA, ha proporcionado datos de relevante interés. Ha demostrado que los pacientes con TCA presentan un deterioro del equilibrio entre las regiones dorsal y ventral del cuerpo estriado en el cerebro. Este circuito neuronal está involucrado en el procesamiento de los estímulos alimentarios, los sistemas de recompensa y de control inhibitorio de la conducta; todos ellos alterados en las personas con TCA(23). Además, esta técnica de neuroimagen ha demostrado que los mecanismos patogénicos difieren en cierto modo entre AN y BN, puesto que el control de la conducta parece prevalecer en la AN, mientras que está dañado en la BN(23).

La fMRI igualmente ha puesto de manifiesto diferencias estructurales entre los cuerpos estriados de pacientes con TCA y personas sanas(12). Además cuenta con el potencial de explorar los efectos de los tratamientos sobre la función cerebral en las

personas afectadas, así como las secuelas que prevalecen tras la remisión de los TCA (23).

Por todo esto, actualmente los innovadores estudios de neuroimagen son imprescindibles y de gran utilidad no solo para revelar los mecanismos neuronales que explican el papel de los factores de riesgo y las características neuronales asociadas con la vulnerabilidad, sino también en el desarrollo de intervenciones preventivas y terapéuticas de los TCA(23). Sin embargo, en comparación con los estudios de otros trastornos psiquiátricos importantes, la investigación de neuroimagen en los TCA está aún en fase de inicio. Se necesitan todavía, muchas más investigaciones y desarrollo de nuevas tecnologías que permitan conocer aspectos relevantes de la patogénesis de los TCA(23).

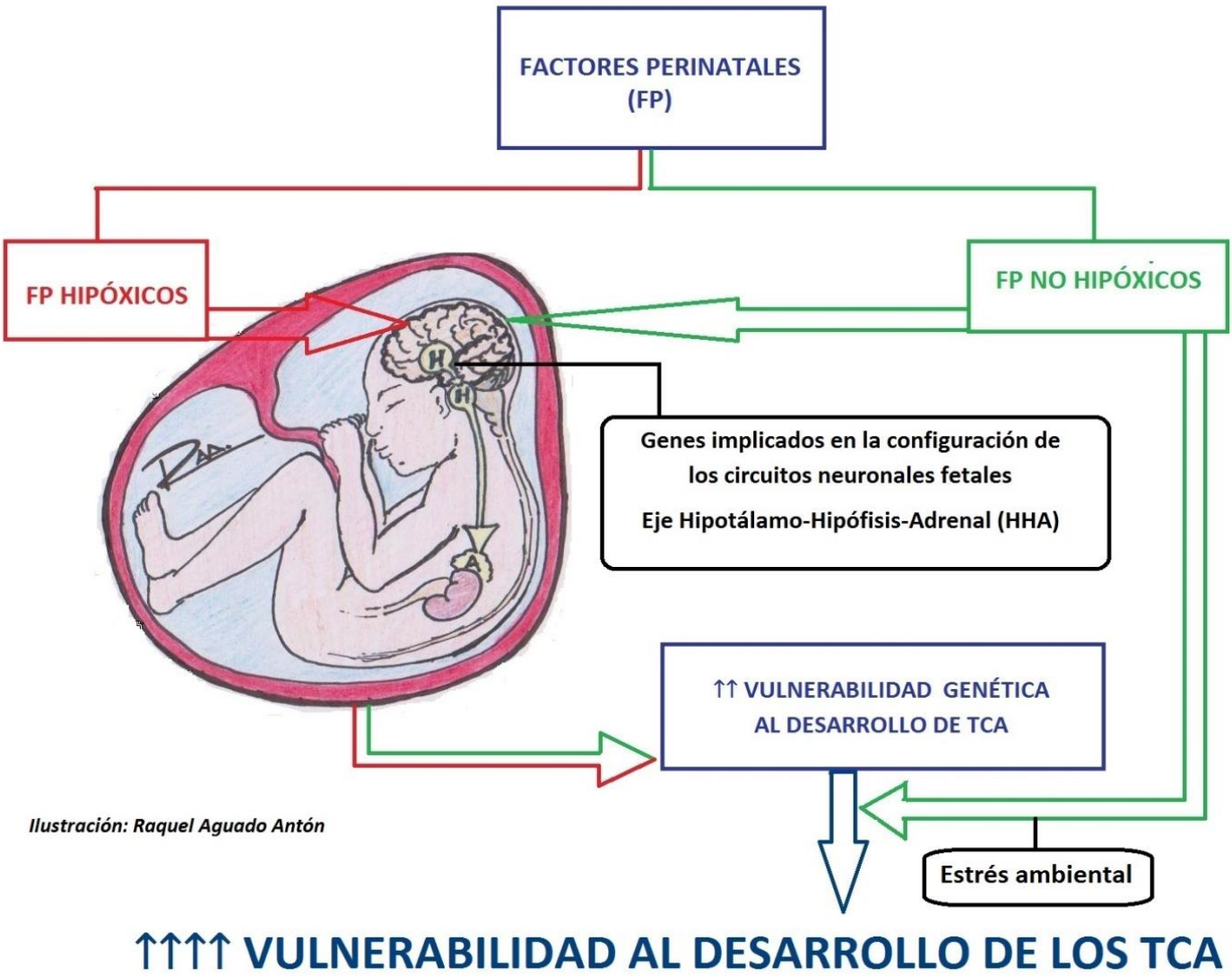

Imagen 1. Esquema de las vías patogénicas de los FP asociados a TCA.

Finalmente, se han recogido en la *tabla 2* los resultados obtenidos en los diferentes estudios para cada uno de los FP que se han ido comentando en este trabajo, lo que proporciona una visión global de las concordancias y discrepancias encontradas entre los resultados de los diferentes estudios. De este modo, podemos observar qué FP han reportado más resultados positivos; como por ejemplo la desnutrición o TCA maternos durante el embarazo y algunas complicaciones obstétricas, por lo que sería útil enfocar las primeras estrategias de prevención de TCA en estos factores. Así mismo podemos observar en qué FP es necesario realizar más estudios; bien porque los resultados obtenidos hasta el momento son contradictorios o porque aún no se han reportado datos al respecto.

FACTORES PERINATALES (FP)	***TCA EN CONJUNTO (AN Y BN)***	***ANOREXIA NERVIOSA (AN)***	***BULIMIA NERVIOSA (BN)***
Trastornos psiquiátricos parentales en conjunto	✓ (45)	–	–
Desnutrición o TCA materno durante el embarazo	✓(66-68,78,87-91,94,95,102) ✗(79)	–	–
Infecciones maternas en el embarazo (Rubeola y Varicela)	–	✓(96)	–
Bajos niveles de vitamina D materna en el embarazo	✓(97) ✗ (1)	✗ (1)	✓ (1)
Sobrepeso materno y trastorno de obesidad familiar	–	–	✓ (92) ✗(5)
Tabaquismo materno durante el embarazo	–	✗ (1) (56)	✓ (98) ✗(56)
Complicaciones obstétricas en conjunto	✓ (28, 55, 56)	✓ (5,55,56)	✗ (5,55,56)
DM gestacional	–	✓ (2,5,55,56)	✗ (5,38,55,56)
Anemia materna gestacional	–	✓ (2,5,55,56)	✗ (5,38,55,56)

Preclampsia	–	✓ (2,5,55,56)	✗ (5,38,55,56)
Infarto placentario	–	✓ (2,5,55,56)	✗ (5,38,55,56)
ITU gestacional	–	✓ (2)	✗ (2)
Sangrado gestacional	–	✓ (2)	✗ (2)
Niveles bajos de testosterona intraútero	✓ (108,118) ✗ (113-115,117)	✓ (117,118)	–
Vuelta de cordón alrededor del cuello en el parto	–	✓ (5,28)	–
Rotura prematura de membranas	–	✓ (2,55) ✗ (56)	–
Parto de nalgas	–	✓(2,55)	–
Cesárea	–	✓ (2,56)	–
Parto vaginal con lesiones traumáticas de cuello, cabeza o SNC.	–	✓ (56)	–
Inercia uterina	–	✓ (2)	–
Parto instrumental (fórceps o ventosa)	–	✓ (2)	–
Cefalohematoma	–	✓ (121-123) ✗ (5,56)	–
Hemorragia intraventricular (HIV)	–	✓ (22)	–
Desproporción cefalopélvica	–	✓ (2)	–
Complicaciones hipóxicas neonatales en conjunto	–	✓ (2,5) ✗ (22)	–

Problemas respiratorios y cardiacos tempranos	–	✓ (2,28)	–
Cianosis	–	✓ (2)	–
Necesidad de reanimación	–	✓ (2)	–
Necesidad de aporte de O2 y/o intubación	–	✓ (2) ✗ (51)	–
CIR (bajo peso, baja talla o pequeña circunferencia cefálica para la edad gestacional)	–	✗ (2,5,28)	✓ (2,5,28)
Temblores	–	✓ (5)	–
Hipotermia	–	✓ (5)	–
Hiporreactividad	–	✓ (5)	✓ (5) ✗ (56,62)
Hipotonía	–	✓ (5)	–
Dificultades en la alimentación temprana	–	✓ (5)	✓ (5) ✗ (56,62)
Prematuridad (<37 semanas de gestación)	✓ (124-126) ✗ (127-129)	✓ (1,22)	–
Bajo peso al nacer (BPN)	✗ (130)	–	✓ (6,143,144)
Trastorno de ansiedad en la infancia	✓ (5)	–	–
Baja estatura	✓ (131)	✓ (131) ✗ (AN de inicio temprano; <16 años) (131)	✓ (131)
Abuso infantil	–	✓ (8)	–

Tabla 2. Resume los hallazgos obtenidos por los diferentes autores para cada uno de los FP analizados en este trabajo. Se ha marcado con una tic verde (✓) aquellos FP para los que se ha obtenido una asociación estadísticamente significativa con los TCA en conjunto (AN y BN), con la AN o con la BN de forma individual. Del mismo modo se ha utilizado la cruz roja (✗), para marcar aquellos que no han mostrado resultados estadísticamente significativos. Al lado de ambos símbolos (✗y✓) aparecen las referencias bibliográficas de los artículos en los que se reportaron los resultados correspondientes. Por último se ha utilizado un guion (-) en aquellos casos en los que no se han objetivado resultados al respecto.

Por otro lado, en el *gráfico 5* podemos observar que la AN dispone de un gran número de FP reportados con asociaciones únicamente positivas comparado con la BN o los TCA en conjunto. Además, podemos apreciar una igualdad en la presencia de FP con resultados contradictorios tanto en los TCA en conjunto, como de forma individual.

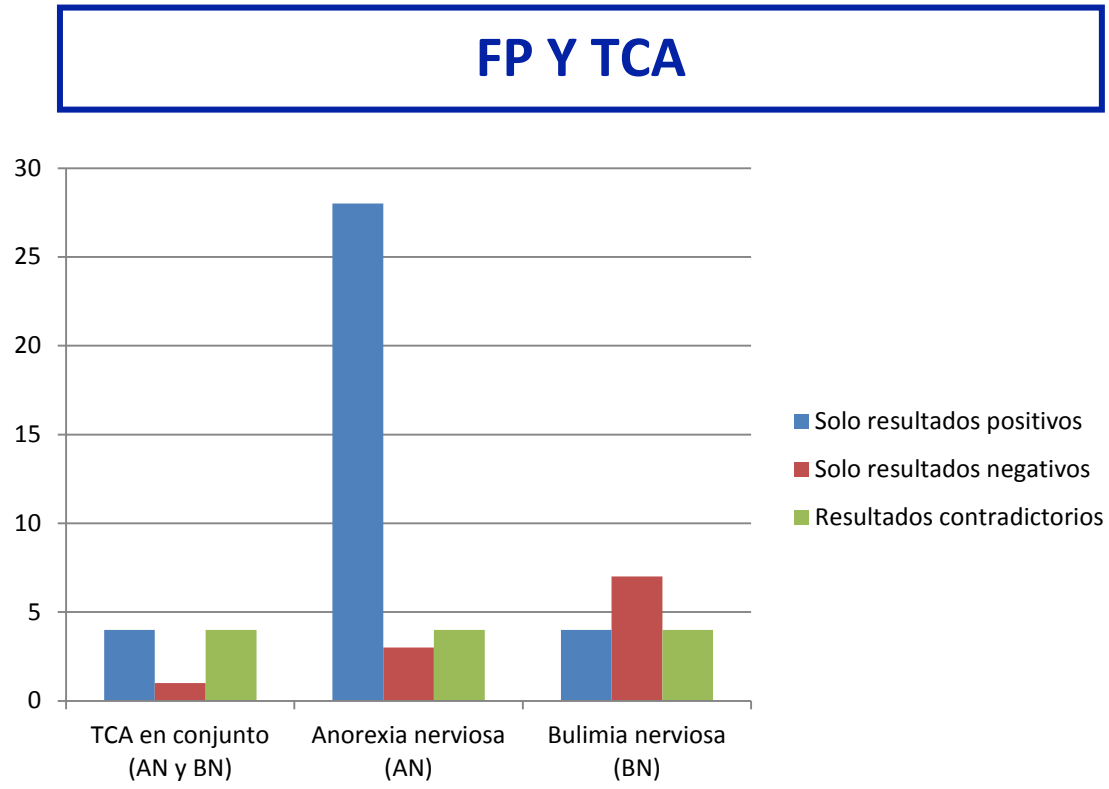

Gráfico 5. Representa mediante un diagrama de barras; cuántos FP (eje de ordenadas) han obtenido solo asociaciones positivas, cuántos reportaron solo resultados negativos (no asociación), y cuántos han obtenido controversias en el estudio de sus influencias en los TCA en conjunto (AN y BN), en la AN o en la BN de forma individual (eje de abscisas).

CONCLUSIÓN

Retomando el objetivo del presente trabajo, el cual resumíamos bajo la pregunta: "¿Existe evidencia de una relación estadísticamente significativa entre determinados FP y los TCA (AN y BN)?" y una vez realizada la revisión de la literatura encontrada, es el momento de comentar las conclusiones obtenidas.

Prácticamente la totalidad de los estudios consultados, evidenciaron, considerando los **FP en su conjunto**; que éstos constituyen un factor de riesgo ambiental que influye de manera estadísticamente significativa en el desarrollo de los TCA (AN y BN). Cabe resaltar que los pocos autores que obtuvieron resultados negativos para dicha asociación, defienden igualmente la hipótesis, ya que sugirieren que probablemente sus resultados cuenten con un problema de potencia estadística que deben solventar en estudios futuros. En base a esto, cobra sentido crear estrategias de prevención primaria y secundaria de FP con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar TCA.

En el caso de la BN, paradójicamente, puesto que la BN es más prevalente en la población que la AN, ha sido menos estudiada y consecuentemente los autores refieren la necesidad de un mayor número de hallazgos replicados para tener en consideración los resultados sobre este trastorno.

En cuanto al papel etiológico de los FP en los TCA, los diferentes investigadores, de forma unánime consideran la necesidad de otros factores ambientales y genéticos que actúen conjuntamente con los FP en su influencia sobre los TCA.

Sin embargo, esta unanimidad desaparece a la hora de comparar los resultados obtenidos por los diferentes investigadores sobre los **FP de forma individual**. En este sentido, son muchos los FP que aun muestran controversias. Por ello, aun obteniendo resultados estadísticamente significativos, los autores sugieren que éstos deben tomarse con cautela ya que se necesita un mayor número de investigaciones antes de establecer conclusiones finales.

En cuanto a las **vías patogénicas** a través de las cuales los FP influyen significativamente en los TCA, los grupos de investigadores que reportaron hallazgos al respecto propusieron de forma unánime que el neurodesarrollo constituye la interfaz entre los TCA y los factores de riesgo ambientales y genéticos. FP hipóxicos y no hipóxicos condicionan el neurodesarrollo fetal alterando varios sistemas, entre ellos; el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HAA), que conforma un sistema regulador fundamental de las respuestas al estrés ambiental. Cuando la programación fetal de este eje neuroendocrino se ve alterada, se descontrola su actividad, y aparecen conductas de alta evitación al daño, lo que da lugar a respuestas inadecuadas ante la aparición de eventos estresantes. Esta inadaptación a una situación de estrés, produce una gran vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos, entre ellos; los TCA.

En general, resulta difícil hacer una comparativa de los estudios existentes sobre los FP asociados a los TCA, ya que son muchas las diferencias metodológicas y conceptuales entre los mismos, por lo que para obtener unas conclusiones definitivas se necesitaran nuevas investigaciones que utilicen conceptos y metodologías unificadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raevuori A., Linna M. S., Keski-Rahkonen A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: A descriptive review. Int. J. Eat. Disord. 2014; 47: 676–685.

2. Tenconi E., Santonastaso P., Monaco F., Favaro A. Obstetric complications and eating disorders: A replication study. Int. J. Eat. Disord. 2015; 48: 424–430.

3. Kay DW., Schapira K., Brandon S. Early factors in anorexia nervosa compared with non-anorexic groups. A preliminary report with a discussion of methodology. J Psychosom Res. 1967;11:133–139.

4. Martínez-gonzález L. et al. Prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria en universitarios españoles y factores asociados : proyecto uniHcos. Nutr. Hosp. 2014;30(4):927–34.

5. Favaro A., Tenconi E., Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:82–8.

6. Favaro A., Tenconi E., Santonastaso P. The relationship between obstetric complications and temperament in eating disorders: a mediation hypothesis. Psychosom Med. 2008;70(3):372–7.

7. Favaro A., Tenconi E., Bosello R., Degortes D., Santonastaso P. Perinatal complications in unaffected sisters of anorexia nervosa patients: Testing a covariation model between genetic and environmental factors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2011;261(6):391–6.

8. Favaro A., Tenconi E., Santonastaso P. The interaction between perinatal factors and childhood abuse in the risk of developing anorexia nervosa. Psychol Med. 2010;40(4):657–65.

9. Webster's New WorldTM Medical Dictionary, 3rd ed. Wiley.2008.

10. Moreno D. et al. Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2009;18:180–4.

11. Correa D., Rodríguez O., Ávila-Toscano J. Factores de riesgo pre, peri y postnatales asociados al género en niños y niñas con autismo. Int J Psychol Res. 2012;5(74):77–90.

12. Favaro A., Tenconi E., Degortes D., Manara R., Santonastaso P.Effects of Obstetric Complications on Volume and Functional Connectivity of Striatum in Anorexia Nervosa. Patients Int J Eat Disord. 2014; 47:686–695.

13. Goldstein J. et al.Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall intelligence by age 7 in offspring at high risk for schizophrenia compared with affective psychoses. Schizophr Bull 2000;26:323–334.

14. Gardener H., Spiegelman D., Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. Br J Psychiatry 2009;195:7–14.

15. Hultman C., Sparen P., Takei N., Murray R., Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. BMJ. 1999;318:421-426.

16. Cannon T., Rosso I., Hollister J., Bearden C., Sanchez L., Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. Schizophr Bull. 2000;26:351-366.

17. Dalman C., Allebeck P., Cullberg J., Grunewald C., Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort.Arch Gen Psychiatry. 1999;56:234-240

18. Zornberg G., Buka S., Tsuang M. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. Am J Psychiatry. 2000;157:196-202.

19. Strauss R. Effects of the intrauterine environment on childhood growth. Br Med Bull. 1997;53:81-95.

20. Hales C. , Barker D. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull. 2001;60:5-20

21. Verdoux H., Sutter A-L. Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology. Am J Med Genet. 2002;114:898-905.

22. Feingold E., Sheir-neiss G., Melnychuk J., Bachrach S., Paul D. Eating Disorder Symptomatology is not Associated with Pregnancy and Perinatal Complications in a Cohort of Adolescents Who Were Born Preterm. 2001;202–9.

23. Favaro A. Brain development and neurocircuit modeling are the interface between genetic/environmental risk factors and eating disorders. A commentary on keel & forney and friederich et al. Int J Eat Disord. 2013;46(5):443–6.

24. Gaysina D. et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: Evidence from 3 independent genetically sensitive research designs. JAMA Psychiatry. 2013;70:956–963.

25. Ratnayake U., Quinn T., Walker D., Dickinson H. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. Front Neurosci 2013;7:180

26. Rana S. , Aavani T., Pittman Q. Sex effects on neurodevelopmental outcomes of innate immune activation during prenatal and neonatal life. Horm Behav 2012;62:228–236.

27. Suvisaari J., Mantere O. Inflammation theories in psychotic disorders: A critical review. Infect Disord Drug Targets 2013;13:59–70.

28. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry 2006;63: 82–88.

29. Gillberg C., Rastam M., Gillberg I. Anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment at 16 and 21 years. Dev Med Child Neurol. 1994;36:567-575.

30. Katzman D., Zipursky R., Lambe E., Mikulis D. A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151:793-797.

31. Chowdhury U., Gordon I., Lask B., Watkins B., Watt H., Christie D. Early-onset anorexia nervosa: is there evidence of limbic system imbalance? Int J Eat Disord.2003;33:388-396.

32. Connan F., Campbell I., Katzman M., Lightman S., Treasure J. A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. Physiol Behav. 2003;79:13-24.

33. Fairburn C., Harrison P. Eating disorders. Lancet. 2003;361:407-416.

34. Jacobi C., Hayward C., de Zwaan M., Kraemer H., Agras W. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. Psychol Bull. 2004;130:19-65.

35. Favaro A., Tenconi E., Santonastaso P. The relationship between obstetric complications and temperament in eating disorders: A mediation hypothesis. Psychosom Med 2008;70:372–377.

36. Favaro A., Tenconi E., Santonastaso P. The interaction between perinatal factors and childhood abuse in the risk of developing anorexia nervosa. Psychol Med 2010;40:657–665.

37. Favaro A, Tenconi E, Bosello R, Degortes D, Santonastaso P. Perinatal complications in unaffected sisters of anorexia nervosa patients: Testing a covariation model between genetic and environmental factors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011;261:391–396.

38. González Gómez J., Gómez del Barrio A., Bustamante Cruz E., Carral Fernández L., Suarez Pinilla P., García Quintana R. Influencia de las complicaciones obstétricas y los antecedentes psiquiátricos maternos como factores de riesgo en los trastornos de la conducta alimentaria. Hospital universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Unidad de TCA ; Servicio de Psiquiatría.

39. Morales P., Bustamante D., Espina-Marchant P., Neira-Pena T., Gutierrez-Hernandez M., Allende-Castro C., et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: Can we predict and improve individual outcomes? EPMA Journal 2011;2:211–230.

40. Schmitt A., Malchow B., Hasan A., Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. Front Neurosci 2014;8:1–10.

41. Brown A., Sourander A., Hinkka-Yli-Salom€aki S., McKeague IW., Sundvall J., Surcel HM. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. Mol Psychiatry 2014;19:259–264.

42. DiCicco-Bloom E., Lord C., Zwaigenbaum L., Courchesne E., Dager SR., Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorders. J Neurosci 2006;26:6897–6906.

43. Verdoux H. et al. Obstetric complications and age of onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. Am J Psychiatry. 1997;154:1220-1227.

44. Kelly BD. et al. Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: evidence of a dose-response relationship. Am J Psychiatry. 2004;161:920-922.

45. Micali N., De Stavola B., Ploubidis GB., Simonoff E., Treasure J. The effects of maternal eating disorders on offspring childhood and early adolescent psychiatric disorders. Int J Eat Disord 2014;47:385–93.

46. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5 ®). 5ª Edición .Arlington, VA. Asociación Americana de Psiquiatría. 2014. 329-355.

47. Cnattingius S. , Hultman CM. , Dahl M. ,Sparen P Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:634–638.

48. Foley DL., Thacker LR., Aggen SH., Neale MC., Kendler KS. Pregnancy and perinatal complications associated with risks for common psychiatric disorders in a population-based sample of female twins. Am J Med Genet. 2001; 105:426–431.

49. Lindberg L., Hjern A. Risk factors for anorexia nervosa: a national cohort study. Int J Eat Disord. 2003;34:397–408.

50. Krug I., Taborelli E., Sallis H., Treasure J., Micali N. A systematic review of obstetric complications as risk factors for eating disorder and a meta-analysis of delivery method and prematurity. Physiol Behav 2013;109:51–62.

51. Nicholls DE., Viner RM. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48:791–799.

52. Winje E., Torgalsben AK., Brunborg C., Lask B. Season of birth bias and anorexia nervosa: Results from an international collaboration. Int J Eat Disord 2013;46:340–345.

53. Winje E., Torgalsen AK., Brunborg C., Lask B. Season of birth bias and bulimia nervosa: Results from a multi-centre collaboration. Eur Eat Disord Rev 2013;21:170–174.

54. Silva DR., Viana VP., M€uller AM., Livi FP., Dalcin Pde T. Respiratory viral infections and effects of meteorological parameters and air pollution in adults with respiratory symptoms admitted to the emergency room. Influenza Other Respir Viruses 2014;8:42–52.

55. Lindberg L., Hjern A. Risk factors for anorexia nervosa: A national cohort study. Int J Eat Disord 2003;34:397–408.

56. Goodman A., Heshmati A., Malki N., Koupil I. Associations between birth characteristics and eating disorders across the life course: Findings from 2 million males and females born in Sweden, 1975–1998. Am J Epidemiol 2014; 179:852–863.

57. Cloninger CR., Svrakic DM., Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993;50:975–90.

58. Cloninger CR., Svrakic DM., Przybeck TR. Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. J Affect Disord 2006;92:35– 44.

59. Bailer UF. et al. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [Carbonyl11C]WAY-100635. Arch Gen Psychiatry 2005;62: 1032–41.

60. Baron RM., Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. J Pers Soc Psychol 1986;51:1173– 82.

61. Thornton LM., Mazzeo SE., Bulik CM. The heritability of eating disorders: Methods and current findings. Curr Top Behav Neurosci 2011;6:141–156.

62. Foley DL., Thacker LR II, Aggen SH, Neale MC, Kendler KS. Pregnancy and perinatal complications associated with risks for common psychiatric disorders in a population-based sample of female twins. Am J Med Genet 2001; 105:426–431.

63. Feingold E, Sheir-Neiss G, Melnychuk J, Bachrach S, Paul D. Eating disorder symptomatology is not associated with pregnancy and perinatal complications in a cohort of adolescents who were born preterm. Int J Eat Disord 2002;31:202–209

64. Favaro A., Tenconi E., Bosello R, Degortes D., Santonastaso P. Perinatal complications in unaffected sisters of anorexia nervosa patients: Testing a covariation model between genetic and environmental factors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2011;261:391–396.

65. Thapar A. et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design. Biol Psychiatry 2009;66:722–727.

66. Linna MS., Raevuori A., Haukka J., Suvisaari JM., Suokas JT., Gissler M. Pregnancy,obstetric and perinatal health outcomes in eating disorders. Am J Obstet Gynecol 2014, Apr 3.

67. Solmi F., Sallis H., Stahl D., Treasure J., Micali N. Low birth weight in the offspring of women with anorexia nervosa. Epidemiol Rev 2014;36:49–56.

68. Micali N., Treasure J. Biological effects of a maternal ED on pregnancy and foetal development: A review. Eur Eat Disord Rev 2009;17:448–454.

69. Mittal VA., Ellman L., Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. Schizophr Bull. 2008; 34:1083–1094.

70. Rosso IM., Cannon TD., Huttunen T., Lonnqvist J., Gasperoni T. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. Am J Psychiatry 2000;157:801–807.

71. Cannon TD., Rosso IM., Hollister JM., Bearden CE., Sanchez LE., Hadley T A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. Schizophr Bull. 2000; 26:351–366.

72. Walshe M. et al. Obstetric complications in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. Eur Psychiatry 2005; 20:28–34.

73. Fairburn CG., Harrison PJ Eating disorders. Lancet.2003;361:407–416.

74. Treasure J., Claudino AM., Zucker N. Eating disorders. Lancet . 2009;Nov 18.

75. Bulik CM., Sullivan PF., Tozzi F., Furberg H., Lichtenstein P., Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry.2006; 63:305–312.

76. Mostello D., Catlin TK., Roman L., Holcomb WL., Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? Am J Obst Gynecol. 2002: 187:425–429.

77. Ellman LM., Huttunen M., Lonnqvist J., Cannon TD. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications. Schizophr Res. 2007; 93:229–236.

78. Franko DL. et al. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. Am J Psychiatry. 2001;158(9):1461–6.

79. Nunes MAA., Pinheiro AP., Camey SA., Schmidt MI. Binge eating during pregnancy and birth outcomes: A cohort study in a disadvantaged population in Brazil. Int J Eat Disord. 2012;45(7):827–31.

80. Brinch M., Isager T., Tolstrup K: Anorexia nervosa and motherhood: reproductional patterns and mothering behavior of 50 women. Acta Psychiatr Scand 1988; 77:98–104

81. Milner G., O'Leary MM. Anorexia nervosa occurring in pregnancy. Acta Psychiatr Scand 1988; 77:491–492.

82. Mitchell JE., Seim HC., Glotter D., Soll EA., Pyle RL.A retrospective study of pregnancy in bulimia nervosa. Int J Eat Disord 1991; 10:209–214.

83. Stewart DE., Raskin J., Garfinkel PE., MacDonald OL., Robinson GE. Anorexia nervosa, bulimia, and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:1194–1198.

84. Treasure JL., Russell GFM. Intrauterine growth and neonatal weight gain in babies of women with anorexia nervosa. Br Med J 1988; 296:1038 .

85. Lemberg R., Phillips J. The impact of pregnancy on anorexia nervosa and bulimia. Int J Eat Disord 1989; 8:285–295.

86. Willis DC., Rand CSW. Pregnancy in bulimic women. Obstet Gynecol 1988; 71:708–710.

87. Micali N., Simonoff E. Treasure J Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. Br J Psychiatry. 2007:190:255–259.

88. Conti J., Abraham S., Taylor A. Eating behavior and pregnancy outcome. J Psychosom Res. 1998; 44:465–47.

89. Bulik CM., Sullivan PF., Fear JL., Pickering A., Dawn A., McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. J Clin Psychiatry 1999; 60:130–135.

90. Waugh E., Bulik CM. Offspring of women with eating disorders. Int J Eat Disord 1999; 25:123–13.

91. Micali N., Simonoff E., Treasure J. Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. British Journal of Psychiatry. 2007; 190,255-259.

92. Reilly JJ. et al. Early life risk factors for obesity in childhood: Cohort study. Br Med J 2005;330: 1357.

93. Wojcik W., Lee W., Colman I., Hardy R., Hotopf M. Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. Psychol Med. 2013;43:1–12.

94. Abraham S. Sexuality and reproduction in bulimia nervosa women over 10 years. J Psychosom Res.1998; 44:491–502.

95. Morgan JF., Lacey JH., Sedgwick PM: Impact of pregnancy on bulimia nervosa. Br J Psychiatry. 1999; 174:135–140.

96. Bulik CM., Reba L., Siega-Riz AM., Reichborn-Kjennerud T. Anorexia nervosa: Definition, epidemiology, and cycle of risk. Int J Eat Disord.2005;37: S2–S9.

97. Park RJ., Senior R., Stein A. The offspring of mothers with eating disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2003;12 (Suppl 1):I110–I119.

98. Foster SF., Slade P., Wilson K. Body image, maternal fetal attachment and breastfeeding. J Psychosom Res .1996;4:181–184.

99. Brown AS., van Os J., Driessens C., Hoek HW., Susser ES. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. Am J Psychiatry 2000;157:190–5.

100. Bateson P. et al. Developmental plasticity and human health. Nature. 2004;430:419–21.

101. Favaro A., Tenconi E., Ceschin L., Zanetti T., Bosello R., Santonastaso P. In utero exposure to virus infections and the risk of developing anorexia nervosa. Psychol Med.2011;41:2193–2199.

102. Allen KL., Byrne SM., Kusel MM., Hart PH., Whitehouse AJ. Maternal vitamin D levels during pregnancy and offspring eating disorder risk in adolescence. Int J Eat Disord.2013;46:669–676.

103. Montgomery SM., Ehlin A., Ekbom A. Smoking during pregnancy and bulimia nervosa in offspring. J Perinat Med.2005;33:206–211.

104. LewisSW.,MurrayRM.Obstetriccomplications,neurodevelopmentaldeviance, and risk of schizophrenia. J Psychiatr Res. 1987;21:413-421.

105. Kay DWK., Schapira K., Brandon S. Early factors in anorexia nervosa compared withnonanorexiagroups:apreliminaryreportwithadiscussionofmethodology. J Psychosom Res. 1967;11:133-139.

106. Hamsher KS., Halmi KA., Benton AL. Prediction of outcome in anorexia nervosa from neuropsychological status. Psychiatry Res. 1981;4:79-88.

107. Wade GN. Gonadal hormones and behavioral regulation of body weight. Physiol Behav 1972;8:523–534.

108. Smith AR., Hawkeswood SE., Joiner TE. The measure of a man: Associations between digit ratio and disordered eating in males. Int J Eat Disord 2010; 43:543–548.

109. Cohen-Bendahan CC., Buitelaar JK., van Goozen SH., Cohen-Kettenis PT. Prenatal exposure to testosterone and functional cerebral lateralization: A study in same-sex and opposite-sex twin girls. Psychoneuroendocrinology. 2004;29:911–916.

110. Cohen-Bendahan CC., Buitelaar JK., van Goozen SH., Orlebeke JF., CohenKettenis PT. Is there an effect of prenatal testosterone on aggression and other behavioural traits? A study comparing same-sex and opposite-sex twin girls. Horm Behav.2005;47:230–237.

111. Resnick SM., Gottesman II., McGue M. Sensation seeking in opposite-sex twins: An effect of prenatal hormones? Behav Genet. 1993;23:323–329.

112. Berenbaum SA., Bryk KK., Nowak N., Quigley CA., Moffat S. Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. Endocrinology. 2009;150:5119–5124.

113. Kothari R., Gafton J., Treasure J., Micali N. 2D:4D Ratio in children at familial high-risk for eating disorders: The role of prenatal testosterone exposure. Am J Hum Biol 2014;26:176–182.

114. Quinton SJ., Smith AR., Joiner T. The 2 to 4 digit ratio (2D:4D) and eating disorder diagnosis in women. Pers Individ Dif.2011;51:402–405.

115. Lydecker JA. et al. Association between co-twin sex and eating disorders in opposite sex twin pairs: Evaluations in North American, Norwegian, and Swedish samples. J Psychosom Res.2012;72:73–77.

116. Baker JH., Lichtenstein P., Kendler KS. Intrauterine testosterone exposure and risk for disordered eating. Br J Psychiatry.2009;194:375–37.

117. Raevuori A., Kaprio J., Hoek HW., Sihvola E., Rissanen A., Keski-Rahkonen A. Anorexia and bulimia nervosa in same-sex and opposite-sex twins: Lack of association with twin type in a nationwide study of Finnish twins. Am J Psychiatry.2008;165:1604–1610.

118. Culbert KM., Breedlove SM., Burt SA., Klump KL. Prenatal hormone exposure and risk for eating disorders: A comparison of opposite-sex and same-sex twins. Arch Gen Psychiatry.2008;65:329–336.

119. American Psychiatric Association.. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). American Journal of Psychiatry. 2000;157,1-39.

120. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J.. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961: 4, 561-571.

121. Cnattingius S., Hultman CM., Dahl M., Sparen P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. Arch Gen Psychiatry 1999;56:634–638.

122. McNeil TF,Cantor-Graae E,Sjostrom K.Obstetric complications as antecedents of schizophrenia:empirical effects of using different obstetric complication scales. J Psychiatr Res. 1994;28:519-530.

123. Lindberg L., Hjern A. .Risk factors for anorexia nervosa: a national cohort study. Int J Eat Disord. 2003;34:397-408.

124. Wehkalampi K. et al. Reduced body size and shape-related symptoms in young adults born preterm with very low birth weight: Helsinki study of very low birth weight adults. J Pediatr. 2010;157:421–427.

125. Nosarti C. et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:E1–E18.

126. Lindberg L., Hjern A. Risk factors for anorexia nervosa: A national cohort study. Int J Eat Disord. 2003;34:397–40812 del 10.

127. Nicholls DE., Viner RM. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48:791–799.

128. Foley DL, Thacker LR, Aggen SH, Neale MC, Kendler KS. Pregnancy and perinatal complications associated with risks for common psychiatric disorders, in a population-based sample of female twins. Am J Med Genet. 2001;105: 426–4311,

129. Feingold E, Sheir-Neiss G, Melnychuk J, Bachrach S, Paul D. Eating disorder symptomatology is not associated with pregnancy and perinatal complications in a cohort of adolescents who were born preterm. Int J Eat Disord.2002;31:202–209.

130. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med. 2005;353:1802–1809.

131. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. Int J Epidemiol. 2013;42:1215–1222.

132. Blond AI., Feldman JF., Lorenz JM., Whitaker AH. Eating attitudes and weight concerns in female low birth weight adolescents. Int J Eat Disord. 2008;41(6):573–5.

133. Javaras KN., Laird NM., Reichborn-Kjennerud T., Bulik CM., Pope HG., Hudson JI. Familiality and heritability of binge eating disorder: results of a case-control family study and a twin study. Int J Eat Disord. 2008;41(2):174–9.

134. Nystrom P. Childhood environment, intergenerational mobility, and adult health: Evidence from Swedish data. J Epidemiol Community Health 1992;46:71–74.

135. Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Are short normal children at a disadvantage? The Wessex growth study. BMJ 1997;314:97–100.

136. Fairburn CG., Harrison PJ. Eating disorders. Lancet 2003;361: 407–416.

137. Davey Smith G, et al. Height and risk of death among men and women: Aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. J Epidemiol Community Health.2000;54:97– 10.

138. Magnusson PKE,, Gunnell D, Tynelius P, Smith GD, Rasmussen F. Strong inverse association between height and suicide in a large cohort of Swedish men: Evidence of early life origins of suicidal behavior? Am J Psychiatry 2005;162:1373–1375.

139. Ibanez L., de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. Horm Res 2006;65 (Suppl 3):112–115.

140. Nussbaum M., Baird D., Sonnenblick M., Cowan K., Shenker IR. Short stature in anorexia nervosa patients. J Adolesc Health Care. 1985;6:453–455.

141. Kaye WH., Fudge JL. , Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. Nat Rev Neurosci 2009;10:573–584.

142. Wadhwa PD. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. Psychoneuroendocrinology.2005; 30:724–43.

143. Kunugi H, Takei N, Murray RM, Saito K, Nanko S. Small head circumference at birth in schizophrenia. Schizophr Res. 1996;20:165-170.

144. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJP. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. Br J Psychiatry. 2001;179:450-455.

145. Mittendorfer-Rutz E., Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adversematernalpsychosocialandsocioeconomicconditionsasriskfactorsfor suicidal behaviour of offspring: a cohort study. Lancet. 2004;364:1135-1140.

146. Haukvik UK, McNeil T, Nesvag R, Soderman E, Jonsson E, Agartz I. No effect of obstetric complications on basal ganglia volumes in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2010;34:619–623.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a D. Andrés Gómez del Barrio su colaboración y tutorización de este trabajo.

Igualmente, habiendo llegado al final de esta etapa, quiero agradecer a mis padres, Juan y Sandra, por hacer que todo sea posible y a Rubén, por ser siempre mi apoyo incondicional.