



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**EL PAPEL DE LAS CITOQUINAS EN LOS
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA
ALIMENTARIA**

(THE ROLE OF CYTOKINES IN EATING DISORDERS)

Autor: D. Daniel Pérez González

Director: D. Andrés Gómez del Barrio

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

Resumen/ Abstract	Página 3
1. Introducción	Páginas 4-17
1.1 Historia	Página 7
1.2 Epidemiología	Página 8
1.3 Etiopatogenia	Páginas 8-17
a) Factores socioculturales	Pág 9
b) Factores personales y familiares	Págs 9-11
c) Factores biológicos	Págs 11-16
c.1 Factores genéticos	P. 11-12
c.2 Factores hormonales y neuroquímicos	P. 12-14
c.3 Factores inmunológicos	P. 14-16
2. Objetivos	Páginas 18-19
3. Metodología	Páginas 20-24
4. Resultados	Páginas 25-33
5. Discusión y conclusiones	Páginas 34-37
Agradecimientos	Página 38
Bibliografía.....	Páginas 39-46

RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria son un conjunto de síndromes con una incidencia importante que afectan típicamente a mujeres jóvenes, mayoritariamente en edad puberal. Son originados a partir de una compleja etiología multifactorial en la que además de los factores sociales, culturales o personales, están adquiriendo gran importancia las alteraciones biológicas, dentro de las cuales, un grupo cada vez más importante son las alteraciones inmunitarias, a raíz de la demostración de estas en otros trastornos psiquiátricos. En el presente documento se realiza una revisión sistemática a fin de establecer si realmente existe implicación de la respuesta inmune innata, más concretamente de las citoquinas proinflamatorias en los trastornos de la conducta alimentaria, considerando que un mayor conocimiento en este campo puede ayudarnos a comprender mejor este tipo de afectaciones al tiempo que nos permite plantearnos futuras dianas terapéuticas con las que poder combatir las.

Palabras clave: “trastornos de la conducta alimentaria”; “anorexia nerviosa”; “bulimia nerviosa”; “citoquinas proinflamatorias”; “factor de necrosis tumoral alfa”; “interleuquina 6”; “interleuquina 1 beta”.

ABSTRACT

Eating disorders include a group of syndromes with a significant impact on young women, mostly in pubertal age. They result from the interaction of many factors, including social, cultural, personal and biological ones. Among biological factors, immunological alterations have been recently implicated in the etiology of other psychiatric disorders, so we decided to make a systematic review in order to establish whether the innate immune response, particularly proinflammatory cytokines, is associated with eating disorders pathogenesis. Moreover, we point out that a greater knowledge of their etiology would let us to combat these disorders by considering new therapeutic targets.

Keywords: “eating disorders”; “anorexia nervosa”; “bulimia nervosa”; “proinflammatory cytokines”; “tumour necrosis factor alpha”; “interleukin 6”; “interleukin 1 beta”.

1. INTRODUCCIÓN

La alimentación es un acto consciente y voluntario que se encuentra regulado por diferentes factores biológicos, psicológicos y culturales, en función a los cuales la alimentación se modifica y se educa, pudiendo alterarse (1).

La conducta alimentaria se entiende como la capacidad para controlar la ingesta de nutrientes a fin de equilibrar las necesidades corporales, siendo por tanto un proceso en el que participan mecanismos que armonizan la información fisiológica del medio interno con la información nutricional del medio externo (1).

Conocemos los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) como un conjunto de síndromes diferentes caracterizados por la alteración persistente en el comportamiento alimentario, lo cual lleva a una alteración en el consumo o en la absorción de los alimentos, causando un deterioro significativo de la salud física o del funcionamiento psicosocial. Según la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación estadounidense de psiquiatría (DSM-V), los síndromes que se incluyen bajo este término son la anorexia nerviosa, el trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta alimentaria, los trastornos por atracón, la pica, la bulimia nerviosa y los trastornos por rumiación así como otros trastornos no especificados de la conducta alimentaria. Se trata por tanto de una serie de cuadros diferentes que se engloban bajo el mismo término de TCA, porque se cree que las distintas entidades comparten origen y mantenimiento, ya que a lo largo de los años unas pueden evolucionar hacia otros tipos (2-3).

A lo largo del presente documento nos centraremos de manera más notoria en dos tipos de trastornos, como son la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN), por ser ambas entidades las más clínicamente relevantes y por tanto de las que más información disponemos, especialmente la primera. Según el DSM-V los criterios diagnósticos actuales para definir estas 2 enfermedades son los siguientes (2-3):

- Anorexia nerviosa:

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, sexo, el curso de 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 para su edad y estatura.

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 del conocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual.

Dentro de la anorexia nerviosa se distinguen 2 subtipos:

- 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 físico excesivo.

- Tipo con atracones/purgas: durante los últimos 3 meses el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas.

- Bulimia nerviosa:
 - 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 periodo 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 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 anorexia nerviosa.

Según el DSM-V, la obesidad no está considerada como un trastorno de la conducta alimentaria, si bien es cierto que existen asociaciones entre la obesidad y ciertos trastornos mentales, como el trastorno por atracones u otros trastornos como el depresivo o el bipolar. Además, debemos tener en cuenta que los efectos adversos de algunos fármacos psicótropos contribuyen al desarrollo de la obesidad, del mismo modo que la obesidad puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de algunos trastornos mentales, como los trastornos depresivos o la bulimia nerviosa, especialmente si existen antecedentes de obesidad infantil (2, 4-6).

1.1 Historia ^(1 6,7)

Si bien puede parecer que los trastornos de la conducta alimentaria han sufrido un aumento notable en las últimas décadas, la existencia de conductas alimentarias desordenadas ha estado presente a lo largo de toda la historia, variando la finalidad y el significado con el que este tipo de actos estaban relacionados.

Antiguamente el acceso libre a la comida era privilegio de unos pocos, motivo por el cual el sobrepeso y la obesidad eran signos de poder y salud, teniendo los banquetes, donde se comía y bebía exageradamente un marcado carácter social. En este contexto entendemos el antiguo significado del vómito entre los más ricos, el cual se ejercía como remedio para poder reiniciar la comilona. Con respecto a la restricción alimentaria, en tiempos pasados esta no estaba condicionada exclusivamente por las penurias económicas, sino que el ayuno tenía también un carácter religioso y penitencial, practicándolo las jóvenes que buscaban la “salud espiritual”, utilizando el ayuno como medio para expiar los pecados y alcanzar la gracia de Dios.

Hoy en día, en nuestra sociedad la alimentación sigue teniendo un fuerte significado social, ya que para nosotros el acto alimenticio no es solo una forma de satisfacer el hambre y nutrir el cuerpo, sino que, en determinadas ocasiones es el vehículo para iniciar y mantener relaciones personales, proporciona ocasiones para actividades comunitarias, facilitando la relación interpersonal, e incluso en algunos casos, sigue teniendo el carácter antiguo de demostrar riqueza y poder. Además, en determinadas regiones la presión de la cultura en la alimentación es tan intensa que algunas sociedades y religiones regulan y prohíben ciertos alimentos. A nivel individual, comer o rechazar alimentos también es un acto cargado de significado que expresa peculiaridades personales o estados patológicos del individuo, ya sean de tipo biológico o psicológico.

A pesar de que tal y como hemos visto, tenemos referencias antiguas de la existencia de alteraciones en la conducta alimentaria, no es hasta el siglo XVII cuando aparecen las primeras descripciones clínicas de la anorexia nerviosa, tomadas por Richard Morton, a la cual denominó “consumición nerviosa”, englobando en ella a las pacientes en las que observó pérdida de peso, amenorrea, estreñimiento e hiperactividad. Por el contrario, el término de bulimia nerviosa es mucho más reciente, acuñado por G. F Russell a finales de la década de los 70, habiendo descrito cuadros caracterizados por episodios de sobreingesta seguidos de vómito autoinducido, abuso de laxantes o diuréticos con la finalidad de contrarrestar las consecuencias del atracón en sujetos obsesionados por el temor al sobrepeso y la preocupación excesiva por la figura corporal.

A pesar de los cambios que se producen a lo largo de la historia en los TCA, tomando como ejemplo la anorexia nerviosa, podemos concluir que independientemente de la época y la cultura, hay una serie de elementos intrínsecos a la enfermedad que se mantienen estables, como la aparición prevalente en mujeres jóvenes, la restricción alimentaria voluntaria y la falta de conciencia de enfermedad, pudiendo ser otros factores variables entendidos como elaboraciones culturales, dependientes de la época y la región.

1.2 Epidemiología

Los trastornos de la conducta alimentaria se encuentran entre las enfermedades más frecuentes en adolescentes y mujeres jóvenes de los países occidentales. Se han relacionado con una alta morbilidad, así como con una mortalidad significativa, constituyendo un problema de salud pública por su curso clínico prolongado y su tendencia a la cronificación. En las últimas décadas se ha producido un incremento progresivo de su incidencia y prevalencia, debido fundamentalmente a factores socioculturales que comentaremos más adelante, sumados a un mayor conocimiento de los distintos síndromes, lo que facilita su diagnóstico y clasificación (6-8).

La prevalencia de los distintos TCA se estima entorno a un 5-10% de la población, siendo la prevalencia de la anorexia nerviosa entre el 0,5-1% de las mujeres adolescentes de los países occidentales; mientras que la prevalencia de la bulimia nerviosa es mayor, estando esta en unas cifras de entre el 2-4%. Como hemos dicho previamente, los TCA son enfermedades típicas del sexo femenino, siendo la relación de prevalencia entre mujeres y varones de 10:1. Cada vez es más frecuente la presentación de estas enfermedades en edades atípicas (niños o mayores de 40-50 años), pero la presentación más frecuente es el inicio durante la adolescencia para la anorexia nerviosa, mientras que la bulimia nerviosa suele tener un comienzo un poco más tardío, durante la tercera década de la vida (2, 3, 6-8).

Con respecto a los trastornos de la conducta alimentaria en varones, son notoriamente menos frecuentes, si bien es cierto que la progresiva implantación de un modelo estético corporal cada vez más musculado y de aspecto juvenil hace de ellos también una población en riesgo para los TCA, especialmente formas atípicas, como la denominada "anorexia inversa", la dismorfia muscular (vigorexia), en la que los sujetos practican ejercicio en exceso a la par que suelen realizar dietas anómalas con un alto contenido proteico e incluso llegan a consumir sustancias potencialmente dañinas como esteroides anabolizantes con el fin de modificar su imagen corporal (9).

Respecto a la incidencia en las distintas clases sociales, se cree que los TCA afectan a todas por igual, si bien algunos grupos profesionales como modelos, bailarinas, atletas, gimnastas, etc parecen estar más predispuestos a su desarrollo (6, 8).

1.3 Etiopatogenia

Los trastornos de la conducta alimentaria son el resultado de una compleja etiología multifactorial en la que se desconoce el grado de implicación de los factores identificados. Estas enfermedades se producen como consecuencia de la presencia de uno o varios factores desencadenantes para sufrir un TCA en un sujeto vulnerable por presentar factores de riesgo o vulnerabilidad. Para una mejor comprensión de la etiopatogenia de los TCA es necesario tener en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos, familiares y sociales que pueden incidir en el desarrollo y mantenimiento de estas patologías, los cuales veremos a continuación:

a) Factores socioculturales ^(1, 6, 7, 10-12)

A partir de la segunda década del siglo XX, el ideal de belleza empieza a cambiar hasta la consideración actual de la delgadez como un sinónimo de éxito profesional y sentimental, belleza, juventud, buena salud y fuerza de voluntad. A esto se suma la fuerza de la presión social, que induce a considerar el atractivo físico como el valor personal predominante, surgiendo así el contexto necesario para que muchas personas (mujeres principalmente) vulnerables a la presión social se sientan insatisfechas con su cuerpo, buscando aumentar su autoestima a través de la modificación de la apariencia corporal, tratando de asemejarse a los cánones de belleza impuestos. La forma más habitual de intentar modificar la apariencia corporal es mediante cambios en la alimentación, enfocando esta hacia una “dieta sana”, es decir, una dieta restrictiva baja en calorías (a base de reducir el consumo de grasas e hidratos de carbono principalmente) que se acompaña normalmente de la realización de ejercicio físico, en ocasiones excesivo. En la búsqueda de asemejar su cuerpo a los modelos de belleza establecidos, determinadas personas llegan a emplear métodos purgativos o pueden someterse a operaciones de cirugía estética. Aquellos sujetos que realizan estos comportamientos de forma más asidua tienen mayor probabilidad de desembocar en un trastorno alimentario; de hecho, la práctica de dieta sin necesidad y sin control con el objetivo de perder peso o modificar la figura es el principal factor desencadenante de aparición de los trastornos de la conducta alimentaria.

Como hemos mencionado, además de las dietas, en los últimos años el ejercicio físico se está revelando como otro factor de riesgo importante para el desarrollo de los trastornos de la alimentación. Nuestra cultura avala y promociona el ejercicio y el deporte, más allá de lo saludable en determinados casos. El principal factor favorecedor de la difusión de este estilo de vida sana que combina dieta saludable y ejercicio regular son los medios de comunicación, que lo universalizan. De esta forma, la llamada “industria del adelgazamiento” (“body business”) cada vez está adquiriendo más poder en nuestra sociedad, haciéndonos a todos partícipes del mantenimiento del canon de belleza establecido en el que la delgadez es sinónimo de éxito. Los medios de comunicación juegan por tanto un papel fundamental dentro de los factores sociales que favorecen el desarrollo de un TCA, ya que la población más susceptible (principalmente mujeres puberales) se ve en varias ocasiones desbordada por la gran cantidad de mensajes publicitarios (a través de películas, Internet, anuncios de televisión, revistas, desfiles, juguetes, etc) que les generan una inseguridad desmedida ante la posibilidad de que su cuerpo adquiera una forma y/o un peso por encima de los que la sociedad impone como atractivos.

b) Factores personales y familiares

Dado que no todas las personas expuestas al contexto social mencionado desarrollan una patología alimentaria, debemos considerar la interacción de los factores socioculturales con otros factores psicológicos personales y familiares, al margen de la influencia que tienen los factores biológicos que veremos en el siguiente apartado.

La mayoría de los TCA se empiezan a desarrollar durante la adolescencia, etapa marcada por tensiones, conflictos y sobretodo cambios, tanto desde el punto de vista psicológico (aprender a tomar decisiones, afrontar riesgos, abandonar la dependencia paterna, etc) como desde el punto de vista físico, produciéndose un incremento del peso y la talla a la par que se desarrollan los caracteres sexuales secundarios. Estos cambios físicos alteran la figura corporal, lo cual puede favorecer en determinados adolescentes el desarrollo de una preocupación excesiva por la evolución de su cuerpo, ligada a un deseo de mejorarlo, viéndose ello favorecido por la presión mediática mencionada. En este aspecto, es preciso tener en cuenta que la exaltación de la delgadez como uno de los principales valores personales influye en las relaciones de amistad entre las chicas, de tal forma que aquella que adelgaza se siente mejor, no solo por considerar la mejoría de su aspecto físico, sino que también porque logra la admiración y atención de las que le rodean. El refuerzo social que se obtiene de esta forma es un fuerte estímulo a tener en cuenta en el mantenimiento de los trastornos alimentarios (1, 10).

Tomando los rasgos de personalidad de los TCA más relevantes, tenemos que con respecto a la personalidad de las pacientes que padecen anorexia nerviosa, en ellas se suelen encontrar rasgos de inmadurez, hipersensibilidad, perfeccionismo, competitividad, impulsividad, baja tolerancia a la frustración, inseguridad, baja autoestima, gran necesidad de aprobación externa, así como tendencias obsesivo-compulsivas. Las pacientes de perfil bulímico, en comparación con las anteriores, tienden a tener una personalidad más extrovertida y a presentar dificultades en el control de impulsos, con tendencia al abuso de alcohol y otras sustancias, trastornos afectivos e intentos autolíticos. Así mismo, hay que tener en cuenta que en la forma de ser de estas pacientes influye la comorbilidad que estos trastornos tienen con otras patologías psiquiátricas, tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, los trastornos de personalidad (especialmente el límite) o el trastorno obsesivo-compulsivo. En ocasiones, la aparición del TCA en mujeres con una personalidad predisponente coincide con determinados acontecimientos vitales estresantes, como historia de abuso sexual, abandono del domicilio paterno, estancia en el extranjero, sentimiento de pérdida, duelo, trato vejatorio reiterativo por su aspecto corporal, ruptura de una relación sentimental, etc (7, 12-14).

Con respecto al papel de la familia, es preciso comentar que parte de la predisposición a los trastornos alimentarios se genera en la infancia, cuando las necesidades físicas y emocionales no han sido satisfechas de forma apropiada, ya sea por exceso o por defecto de las mismas. Así, tenemos que los padres excesivamente protectores dificultan el desarrollo de la conciencia interoceptiva (percepción de las señales corporales) de sus hijos, siendo ésta necesaria para discriminar sus sensaciones, pensamientos y emociones, así como para integrar adecuadamente su imagen corporal, componentes básicos de su identidad futura. Por el contrario, los padres que establecen una relación emocionalmente distante con sus hijos los incitan a considerarse insignificantes, y la fragilidad psíquica adquirida en la infancia limitará sus posibilidades de maduración, dificultando un tránsito adecuado a la adolescencia y la edad adulta. En este entorno alterado, por exceso o por defecto, a algunas chicas el control de la dieta les sirve para paliar las deficiencias de autorregulación interna y les proporciona la estructura que necesitan, desarrollando un trastorno anoréxico;

mientras que a otras, la comida les proporciona la sensación de afecto y cariño de la que han carecido en la infancia, desarrollando un trastorno bulímico (7, 10).

Por otro lado, comentar que existen otras características del entorno familiar que se han relacionado con los TCA, como la hostilidad de los padres hacia las necesidades emocionales de sus hijos; la importancia de la apariencia en la familia; la eliminación o fingimiento de las emociones negativas; la evitación de determinados conflictos; determinados hábitos alimenticios familiares, como la inexistencia de una figura parental que se responsabilice de los horarios de las comidas así como el contenido de las mismas o la imposibilidad horaria para comer toda la familia junta; la existencia de problemas alimentarios o psicológicos en el entorno cercano (por ejemplo, la bulimia nerviosa se han relacionado con entornos familiares disfuncionales, acompañados frecuentemente de alteraciones psicopatológicas en los padres como trastornos afectivos, abuso de sustancias o antecedentes de TCA), etc (10, 15-16).

c) Factores biológicos

Dentro de lo que entendemos como factores biológicos tenemos diferentes subgrupos de los que depende en mayor o menor medida el desarrollo de un TCA. Dentro de los subgrupos mencionados cabe destacar los siguientes:

c.1 Factores genéticos

La predominancia de los TCA en el sexo femenino, sumada a la existencia de un acúmulo familiar de patología de la conducta ingestiva u otras patologías psiquiátricas asociadas, como los trastornos de ansiedad, los trastornos de la personalidad o la depresión nos lleva a pensar en la posible existencia de una predisposición genética que facilite el desarrollo de la enfermedad. En este contexto, tenemos que las alteraciones genéticas que se producen en los TCA no están demostradas, si bien es cierto que se propone un modelo de herencia compleja en la que varios polimorfismos de distintos genes estarían implicados, interactuando tanto entre ellos como con el ambiente, dando lugar a la activación de múltiples circuitos neuronales, cuyo resultado es la aparición de variaciones en el comportamiento alimentario (7, 12, 17).

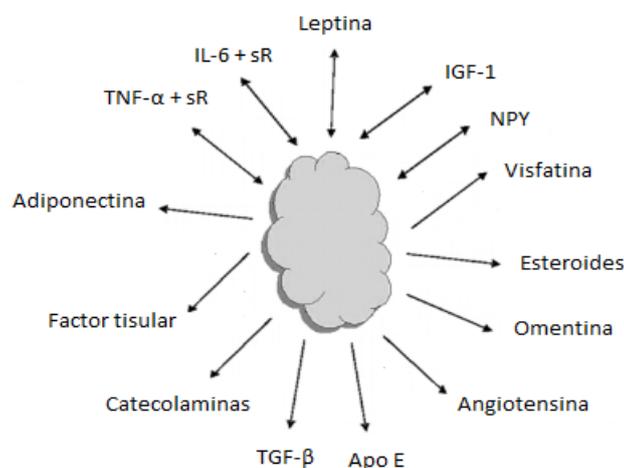
Algunos estudios sugieren que la heredabilidad de determinados rasgos de personalidad que favorecen el desarrollo de los trastornos de la conducta alimentaria es un factor a tener en cuenta, ya que esta oscila entre un 20 y un 60% aproximadamente, según el análisis de Rojo-Moreno et al.¹⁸, en un estudio en el que se analizaron más de 500 parejas de gemelos de entre 13 y 18 años, encontrándose en las mujeres una alta concordancia en rasgos como el perfeccionismo, el impulso a la delgadez y la tendencia a la insatisfacción corporal; mientras que en los varones estas variables mostraron un componente heredable en menor medida que en las niñas, a excepción de la insatisfacción corporal, que en ellos parece influenciada exclusivamente por factores ambientales.

Otros estudios se centran en la importancia de la regulación genética de algunas hormonas, como el de Rohde et al.¹⁹, que correlaciona determinadas alteraciones en el gen que regula la expresión de la adiponectina con altos niveles séricos de esta hormona, así como la relación de esta con un bajo Índice de Masa Corporal (IMC) y posible desarrollo de TCA. Determinados estudios, más reproducidos por diferentes grupos de trabajo (Gorwood et al.²⁰, Lee et al.²¹, Calati et al.²²) han investigado sobre el papel de la serotonina en el desarrollo de los TCA, encontrando que polimorfismos en algunos de sus receptores o transportadores también pueden estar involucrados en la etiopatogenia de algunas de estas enfermedades, como la anorexia nerviosa.

Por último, cabe destacar el estudio de Jaquemont et al.²³, publicado en Nature, el cual sugiere que la carga genética del cromosoma 16 (locus 16p11.2) a la par que se relaciona con otros trastornos psiquiátricos, puede también estar relacionada con los TCA, de tal manera que deleciones en este locus estarían relacionadas con IMCs más altos, mientras que las duplicaciones se relacionarían con IMCs extremadamente bajos, típicos de ciertos trastornos alimentarios, como la anorexia nerviosa.

c.2 Factores hormonales y neuroquímicos

En los trastornos de la conducta alimentaria que cursan con un bajo peso corporal, como la anorexia nerviosa, este se consigue a expensas de la reducción de tejido adiposo, el cual no es solo un importante depósito de reserva energética, sino que también funciona como órgano endocrino en si mismo, liberando gran cantidad de péptidos conocidos como adipoquinas o adipocitoquinas, las cuales participan en múltiples procesos sistémicos, como los relacionados con el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono, la homeostasis energética, la conducta alimentaria, la sensibilidad a la insulina, la inflamación e inmunidad, etc. Entre algunas de las múltiples adipoquinas que el tejido graso libera (representadas en el esquema 1) tenemos algunas relevantes como la leptina, la adiponectina o la visfatina, además de determinadas citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6) o el tumor necrosis factor alfa (TNF- α) (24-25).



Esquema 1. El tejido adiposo es un órgano endocrino implicado en múltiples funciones mediante la liberación de adipoquinas. (Modificado de Smitka et al.²⁴)

Algunas de las hormonas derivadas de la grasa más importantes como la leptina y la adiponectina, además de afectar a la acción de la insulina, median en la regulación a largo plazo del peso corporal y el balance energético, y tienen un efecto sobre el apetito. La leptina ejerce su acción a través de su receptor, el Ob-R, situado tanto a nivel central, donde regula el apetito estimulando el centro de la saciedad, como en múltiples tejidos periféricos, actuando en el tejido graso, músculo esquelético, hígado, páncreas, etc. En las pacientes con anorexia nerviosa, al igual que sucede en aquellas que padecen bulimia nerviosa, se han observado menores niveles de leptina, relacionándose este hallazgo con la coexistencia de niveles elevados de cortisol junto con menores concentraciones de gonadotropinas. Por el contrario, los niveles plasmáticos de adiponectina se han visto aumentados en la anorexia nerviosa, y se han correlacionado de manera directa con la mayor sensibilidad a la insulina. Los mecanismos centrales por los que la adiponectina ejerce su acción son desconocidos, si bien se cree que estimula el centro del apetito, al contrario que la leptina. Los cambios en estas hormonas son mayores a medida que se agrava la restricción alimentaria, si bien ambas ven corregidos sus niveles conforme se va estableciendo la recuperación ponderal (24-28).

En los TCA en los que hay una restricción alimentaria considerable como en la anorexia nerviosa se producen una serie de cambios hormonales a tener en cuenta, y es que, de manera compensatoria, en estas pacientes los niveles de ghrelina son mayores, lo que se relaciona con concentraciones aumentadas de GH y ACTH, así como con niveles de gonadotropinas menores, lo cual sumado a los bajos niveles de leptina (estimulador de GnRH) contribuye al hipogonadismo, con la consecuente aparición de amenorrea en muchas de estas pacientes. Con respecto a las hormonas tiroideas, la anorexia nerviosa se relaciona con el síndrome eutiroideo enfermo (enfermedad sistémica no tiroidea), en el cual hay una inhibición de la 5'-monodeshidrogenasa, enzima que transforma la T4 en T3, resultando de ello la disminución de la producción de T3, mientras que la rT3 está aumentada, siendo en estadios iniciales la T4 y la TSH normales (29-31).

Otra molécula que puede tener un papel relevante en los TCA es la serotonina, la cual es un neurotransmisor que parece estar implicado no solo en la regulación del ánimo, sino que también puede tener cierta importancia en la regulación del apetito. El origen de la disfunción serotoninérgica que se produce en los trastornos de la conducta alimentaria es desconocido, si bien se cree que esta podría estar explicado por la alteración en alguno de sus receptores (5-HT1A, 5-HT2A). Las alteraciones en la actividad serotoninérgica pueden persistir tras la recuperación del trastorno alimentario, ya que están relacionadas con ciertas características de la personalidad, como el perfeccionismo o la conducta obsesiva (13, 20-22, 32-33).

Con respecto a la regulación central del apetito, el hipotálamo es la estructura que recibe los estímulos sensoriales y metabólicos, coordinando la respuesta en relación a la conducta alimentaria. A nivel del hipotálamo se definen dos regiones importantes en la regulación de la conducta alimentaria: el centro de la saciedad, localizado en el hipotálamo ventromedial y el centro del apetito, situado en el hipotálamo lateral. Entre otros, los principales neurotransmisores implicados en estas funciones son la serotonina, que actúa en el centro de la saciedad, disminuyendo la cantidad y la

duración de las comidas; las catecolaminas (noradrenalina, dopamina), que envían proyecciones al centro del apetito, aumentando la ingesta en las comidas; y algunos péptidos, como el neuropéptido Y o el péptido YY, estando implicado el primero en la regulación del hambre, mientras que el segundo influye en la saciedad. Además de esto, existe un sistema periférico de péptidos que interviene en el control de la alimentación mediante hormonas como la somatostatina, la colecistoquinina (CCK) y algunas hormonas gastrointestinales (secretina y péptido inhibidor gástrico, PIG) que disminuyen la ingesta al lentificar el vaciamiento gástrico. Diferentes alteraciones en este complejo sistema de regulación del apetito pueden estar relacionadas con los distintos TCA (por ejemplo Hargrave et al.³⁶ y Sedláčková et al.³⁷ sugieren el papel del neuropéptido Y en los principales trastornos de la conducta alimentaria; mientras que Cuntz et al.³⁸ cuestionan el papel de la CCK en la anorexia nerviosa); sin embargo, a pesar de que el hipotálamo es el lugar donde radican los centros de regulación del apetito, es en la corteza cerebral donde se establecen mecanismos relacionados con la alimentación mucho más complejos, estando en ellos implicados múltiples factores como el acceso a alimentos, la coordinación y correlación de las percepciones sensoriales, el recuerdo de experiencias anteriores, la cultura alimentaria, etc, influyendo todos estos en el acto alimentario o en la evitación de este, quedando así manifiesta la relación entre los factores socioculturales, personales y familiares comentados anteriormente con los factores hormonales descritos (7, 34-35).

c.3 Factores inmunológicos

En los TCA como la anorexia nerviosa, en los que se produce una restricción alimenticia, esta suele ser a expensas de los alimentos más calóricos, es decir, las grasas e hidratos de carbono, manteniendo en cierta medida el consumo de proteínas, las cuales son el macronutriente más importante para el funcionamiento del sistema inmune. De esta forma, se genera una diferencia importante entre la anorexia nerviosa y estados de desnutrición más severos como la desnutrición calórico-proteica, produciéndose en estas enfermedades infecciosas graves, mientras que en la malnutrición asociada a los TCA las alteraciones inmunitarias son por lo general leves o moderadas, produciéndose menos infecciones, al menos sintomáticas (39, 40).

Como hemos dicho, las alteraciones en el sistema inmunológico suelen ser leves-moderadas, pero están presentes en los TCA. Desde el punto de vista hematológico, tenemos que en la anorexia nerviosa la restricción calórica genera cierta hipoplasia de médula ósea, lo que explica la existencia de anemia y leucopenia en estas pacientes, generalmente de poca relevancia. En cuanto a la función inmunitaria, se ha descrito una menor actividad de las células *Natural Killer*, deficiente citotoxicidad de linfocitos T, reducción de la adherencia de granulocitos y de la quimiotaxis de los neutrófilos, aumento de la agregación plaquetaria, así como disminución de las proteínas del sistema complemento. Todo lo anterior corrobora la existencia de una moderada afectación de la función inmunitaria, relacionada con el grado de desnutrición que presentan estas pacientes, al que se suman determinadas condiciones que pueden colaborar en la alteración del sistema inmune, como son los estados ansioso-depresivos, frecuentemente relacionados con los distintos TCA (40-42).

Dentro de los cambios inmunológicos que se producen en los trastornos de la conducta alimentaria se plantea la importancia de las citoquinas proinflamatorias, las cuales pueden estar relacionadas con la etiopatogenia de algunos TCA, siendo el estudio de este supuesto el objetivo principal del presente documento. Las citoquinas (citocinas o citokinas) son proteínas responsables de la comunicación intercelular, que contribuyen principalmente en la respuesta inmunitaria e inflamatoria, ya sea regulando otras células del sistema inmune (inducen la activación de receptores específicos de membrana, ejercen funciones de proliferación y diferenciación celular, median la quimiotaxis, modulan la secreción de inmunoglobulinas, etc) o bien mediante funciones efectoras propias en determinados casos. Son producidas por múltiples tipos celulares, recibiendo diferente nombre en función de la célula que las produzca, siendo las más importantes las interleukinas, producidas por los leucocitos (principalmente linfocitos T_H y macrófagos), además de las adipoquinas que se producen en el tejido adiposo, como ya hemos comentado. Las citoquinas ejercen su acción biológica uniéndose a receptores específicos de membrana presentes en las células diana, como los receptores solubles I (TNFR55) y II (TNFR75) del TNF- α o el receptor soluble de IL-6, lo cuales analizaremos posteriormente (43-44).

Una acción fundamental de las citoquinas consiste por tanto en la regulación del mecanismo de inflamación, existiendo así unas citoquinas pro-inflamatorias y otras anti-inflamatorias. En este documento analizaremos el papel de las principales citoquinas proinflamatorias, la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1 beta (IL1- β), las cuales pueden influir en el desarrollo de algún TCA, como la anorexia nerviosa, ya que parecen tener efectos anorexigénicos, influyendo en la reducción de la ingesta. Esta supresión del apetito se produciría tanto por la acción central directa que estas citoquinas ejercen en el sistema hipotalámico de regulación del apetito, como por la acción indirecta de estas sobre neurotransmisores que intervienen en la regulación de la ingesta a nivel central (catecolaminas, serotonina, neuropéptido Y), así como sobre hormonas implicadas en la regulación periférica del apetito (leptina, somatostatina, CCK). Con la recuperación ponderal se produce la normalización de la mayoría de las anomalías observadas (45-49).

Al margen del papel que tienen en la regulación del apetito, otra manera de justificar la implicación de las citoquinas proinflamatorias en los TCA es a través de la relación que estas tienen con distintos rasgos de personalidad que los favorecen, de tal manera que niveles elevados de algunas citoquinas como IL-6 o TNF- α pueden relacionarse con rasgos de impulsividad, ansiedad, agresividad, irritabilidad, etc (50-52).

La translocación bacteriana es un proceso que podría explicar la alteración de las citoquinas en algunos TCA, como la anorexia nerviosa. Esta translocación es un proceso en el que se produce una alteración física de la barrera mucosa intestinal, pudiendo de esta forma determinadas bacterias abandonar el tracto intestinal para emigrar a zonas extraintestinales, tales como el torrente circulatorio, el sistema linfático mesentérico y algunas vísceras como el hígado, el bazo o los riñones. Esta translocación bacteriana puede producirse en diversas situaciones clínicas, entre las que se encuentran estados de cierta desnutrición como la anorexia nerviosa, especialmente en aquellos pacientes que requieren nutrición parenteral o presentan otras alteraciones intestinales como retraso del vaciado gastrointestinal,

modificaciones funcionales del colon o alteraciones de la microbiota intestinal. Al producirse este proceso, el organismo se ve sometido a las endotoxinas bacterianas (lipopolisacáridos), estimuladores inmunitarios que inducen la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α e IL-1 β) al tiempo que estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Debemos de tener en cuenta que patologías médicas asociadas, el ejercicio excesivo y el estrés crónico en estos pacientes son también factores que pueden contribuir a la alteración de las citoquinas (39, 53-54).

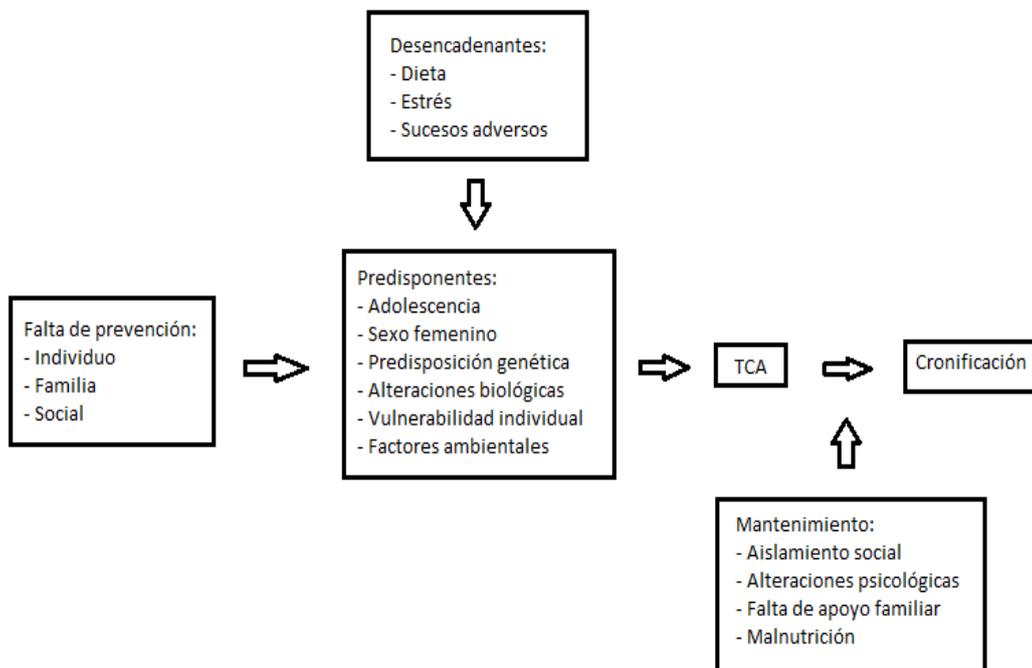
Determinados estudios, como el de Tennoune et al.⁵⁵ plantean de otra forma la implicación bacteriana como posible factor etiológico para el desarrollo de los TCA, sugiriendo la existencia de autoanticuerpos reactivos frente a la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), la cual es un péptido de melanocortina relacionado con el control del apetito y la regulación de la ingesta. El origen de estos autoanticuerpos frente a la α -MSH es desconocido, si bien se cree que podrían producirse de manera cruzada por un mecanismo de mimetismo antigénico frente a la proteína ClpB bacteriana, que está presente en varios microorganismos, comensales y patógenos, como *Escherichia coli*.

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados a lo largo del presente apartado, podemos resumir la etiopatogenia de los trastornos de la conducta alimentaria como el resultado de la interacción de distintos factores que conforman una compleja etiología multifactorial, donde no podemos cuantificar la importancia que cada uno de ellos tiene en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, podemos clasificar estos factores artificialmente en un orden secuencial donde tenemos un sujeto con ciertos factores predisponentes para sufrir un TCA, en el que en un momento dado, se produce algún factor precipitante/descadenante de enfermedad, haciendo que desarrolle el trastorno alimentario, el cual se mantiene en el tiempo gracias a una serie de factores perpetuadores o de mantenimiento (6-8, 10, 12).

Tomando como ejemplo la anorexia nerviosa, podemos considerar como factores predisponentes tanto características biológicas (sexo femenino, adolescencia, pubertad precoz, predisposición genética...), como psicológicas (rasgos de personalidad, estados de ansiedad o depresión, importancia que la persona atribuya a determinadas enfermedades o problemas físicos, etc), sin olvidar la implicación que tiene tanto la familia como la sociedad en la predisposición a desarrollar este tipo de trastornos. Dentro de los factores precipitantes, el principal es el inicio de una dieta restrictiva sin motivo que lo justifique, mientras que otros son el inicio de actividad física de gran exigencia o acontecimientos vitales estresantes, como abuso sexual, pérdida de familiares, ruptura de una relación sentimental, etc. Como factores de mantenimiento tenemos los derivados del entorno, que en un principio alaba la pérdida de peso, actuando inicialmente como potente refuerzo positivo hacia la continuidad de la práctica restrictiva, pero finalmente claudica, produciéndose un aislamiento social, al cual frecuentemente se une la falta de apoyo familiar. Los sentimientos de confianza en sí mismos y la sensación de autocontrol, así como los efectos metabólicos de la inanición también actúan como factores de mantenimiento en la anorexia nerviosa (6-8, 10, 12).

Respecto a la bulimia nerviosa, a los factores mencionados para la anorexia nerviosa tenemos que añadir como factores predisponentes la obesidad infantil, la impulsividad y los trastornos de la personalidad, así como patología psiquiátrica parental; los desencadenantes serían similares, y entre los de mantenimiento incluiríamos el "círculo vicioso atracón-vómito" (los atracones y vómitos refuerzan negativamente la autoestima, creando mayor insatisfacción por el peso, lo cual conduce a la realización de dieta restrictiva, aumentando esto el hambre, irreprimible por la impulsividad de las pacientes, lo que les lleva a darse más atracones) (6-8, 10, 12).

La compleja etiología multifactorial común a los distintos TCA queda reflejada de manera gráfica en el siguiente esquema, el cual es un reflejo de la implicación de los diversos factores que se han mencionado a lo largo del presente apartado:



Esquema 2. Modelo causal general de los TCA. (Modificado de: Asociación Española de Pediatría: Trastornos del comportamiento alimentario: anorexia nerviosa y bulimia nerviosa⁸)

2. OBJETIVOS

Como hemos visto, los trastornos de la conducta alimentaria son el resultado de la interacción de múltiples factores, en la que por el momento desconocemos cómo se relacionan los diferentes mecanismos implicados y en qué proporción influye cada uno de los factores sociales, personales, familiares o biológicos descritos, entre otros. Con respecto a estos últimos, cada vez es mayor el interés que la literatura muestra en ellos, de tal manera que, además del estudio genético, está empezando a ser investigado el papel que puede tener la inmunología en el origen de los trastornos alimentarios, ya que distintas alteraciones de la respuesta inmunitaria se han empezado a relacionar recientemente con la etiopatogenia de otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia⁵⁶, la depresión⁵⁷ o el trastorno bipolar⁵⁸. Ello nos lleva a plantearnos en el presente documento el papel que la inmunidad innata, más concretamente, las citoquinas proinflamatorias, como representantes de la misma, pueden tener en el desarrollo de los trastornos de la conducta alimentaria, considerando que un mayor conocimiento en este campo será útil para ayudarnos a comprender mejor este conjunto de síndromes, a la par que nos permita plantear posibles dianas terapéuticas futuras con las que podamos combatir este tipo de afectaciones, ya que terapias con distintos agentes antiinflamatorios han demostrado resultar eficaces en otros trastornos psiquiátricos como los mencionados, esquizofrenia⁵⁹, depresión⁶⁰ y trastorno bipolar⁶¹.

El análisis descriptivo realizado en el presente documento se justifica pues en la búsqueda de la respuesta a la pregunta que nos planteamos, y es que, ¿están realmente las citoquinas proinflamatorias implicadas en la etiopatogenia de los trastornos de la conducta alimentaria?

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración del presente documento se realizó una revisión bibliográfica sistemática online a través de la base de datos PubMed con los documentos publicados hasta el 29/02/2016. Inicialmente, con los parámetros de búsqueda “(inflammatory cytokines OR proinflammatory cytokines OR interleukin 6 OR tumour necrosis factor alpha OR interleukin 1 beta) AND (eating disorders OR anorexia nervosa OR bulimia nervosa OR binge eating disorder)” se obtuvieron 157 resultados, los cuales quedaron reducidos a 50 una vez activados una serie de filtros de búsqueda, a saber: disponibilidad de texto completo (Text availability: full text); publicado en los últimos 10 años (Publication dates: 10 years); descrito en la especie humana (Species: humans) y redactado en inglés o español (Languages: English, Spanish). Los resultados se mostraron ordenados por orden de relevancia (Sort by: Relevance).

Nos preguntamos si los niveles de citoquinas proinflamatorias están elevados en los pacientes que tienen algún trastorno de la conducta alimentaria. Una buena manera de responder a esta pregunta es comparando a los pacientes frente a personas sin TCA, por lo que a la hora de realizar la revisión bibliográfica nos centramos en los estudios que comparan los niveles séricos de las citoquinas proinflamatorias más importantes en pacientes con trastornos alimentarios definidos frente a sujetos control sanos. De los resultados obtenidos solo han sido incluidos en esta revisión los estudios que cumplen los criterios de inclusión que hemos establecido:

- Los pacientes incluidos en el estudio deben cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV o DSM-V para algún tipo de trastorno de la conducta alimentaria, en ausencia de comorbilidades psiquiátricas.
- El estudio debe reportar los niveles plasmáticos de alguna de las citoquinas proinflamatorias principales (TNF- α , IL-6 o IL-1 β) y/o sus receptores solubles.
- Los niveles de citoquinas proinflamatorias medidos en los pacientes deben ser comparados con los determinados en sujetos sanos, que representan el grupo control.

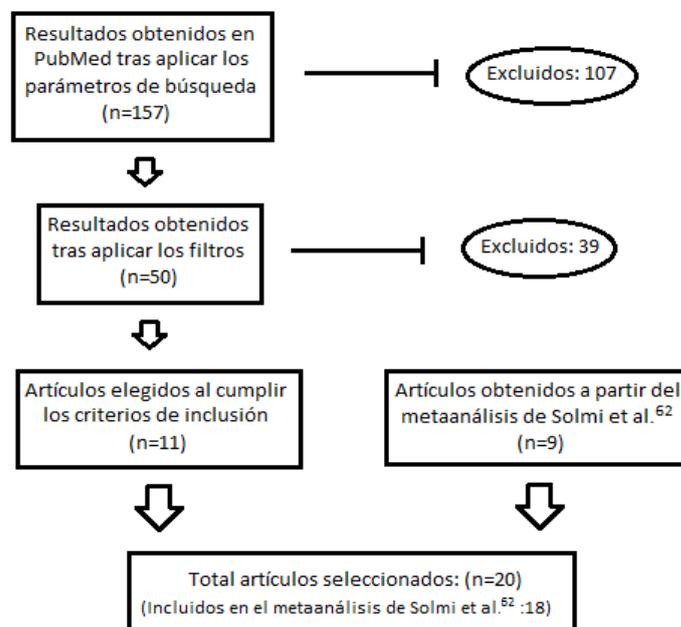
Como criterios de exclusión hemos definido los que se contraponen a los criterios de inclusión mencionados:

- Los criterios diagnósticos empleados no están bien definidos, se emplean criterios diferentes a los mencionados en el DSM o se utilizan criterios diagnósticos anteriores al DSM-IV.
- Solo se determinan parámetros in vitro de las citoquinas mencionadas o se miden niveles de otras citoquinas diferentes a las preestablecidas.
- No se comparan los niveles de citoquinas proinflamatorias con un grupo control de personas sanas, en ausencia de patología orgánica o psiquiátrica.

De los 50 resultados obtenidos una vez aplicados los filtros de búsqueda, solo el 22% (11 artículos) fueron seleccionados al cumplir los criterios de inclusión establecidos. A excepción del artículo de MacDowell et al.⁷⁹, que valora el papel de las citoquinas proinflamatorias en todos los TCA como conjunto, sin diferenciar entre ellos, el resto de artículos mostrados guardan relación con la anorexia nerviosa.

Ordenados los resultados de búsqueda por orden de relevancia, uno de los primeros artículos que se muestra es el metaanálisis de Solmi et al.⁶², que analiza el papel de las citoquinas proinflamatorias en la anorexia nerviosa. Este documento incluye en su análisis ocho (nueve contándolo a él mismo) de los artículos obtenidos en nuestra búsqueda (28, 52, 67, 68, 69, 71, 72, 78), y a través de él obtenemos nueve artículos más (63, 64, 65, 66, 70, 74, 75, 76, 77) que no cumplían nuestros criterios de búsqueda en PubMed (principalmente por el filtro de fecha de publicación, en el que hemos seleccionado los textos publicados en los últimos 10 años), pero sí cumplen los criterios de inclusión que hemos impuesto inicialmente. Sumando los once resultados obtenidos mediante nuestra búsqueda a los nueve artículos seleccionados a través del metaanálisis de Solmi et al.⁶², tenemos que el total de artículos que se han revisado son 20, estando incluidos en el documento de Solmi et al.⁶² el 90% de estos (18 de los 20 artículos seleccionados, incluyendo el propio metaanálisis). Uno de los dos artículos que no está incluido en el metaanálisis es el artículo de MacDowell et al.⁷⁹, el cual hemos dicho que no se incluye por analizar en conjunto varios TCA; mientras que el otro artículo no incluido en el metaanálisis es el estudio de Omodei et al.⁷³, el cual, a pesar de estar descrito en pacientes con anorexia nerviosa, es posterior al metaanálisis, habiéndose publicado en el año 2015 mientras que el documento de Solmi et al.⁶² incluye los artículos publicados hasta el 31/12/2013.

Representado de manera esquemática, el proceso de selección que se ha realizado es el siguiente:

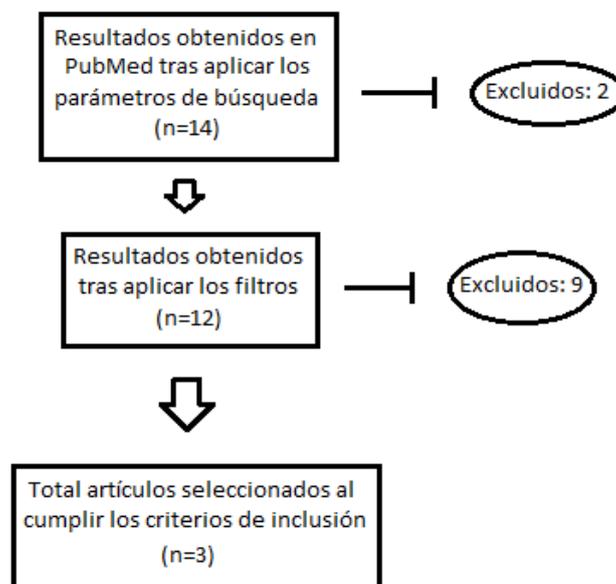


Esquema 3. Representación esquemática del proceso de selección de estudios realizado.

A excepción del artículo de MacDowell et al.⁷⁹, el resto de los estudios encontrados en la búsqueda inicial se refieren de manera casi exclusiva a la anorexia nerviosa, por lo que para determinar si en la literatura existe referencia sobre los niveles de citoquinas en otros TCA importantes como la bulimia nerviosa o el trastorno por atracón se realizó una nueva búsqueda en PubMed, en la que se retiraron los términos “eating disorders” y “anorexia nervosa” del parámetro de búsqueda inicial, siendo el parámetro resultante “(inflammatory cytokines OR proinflammatory cytokines OR interleukin 6 OR tumour necrosis factor alpha OR interleukin 1 beta) AND (bulimia nerviosa OR binge eating disorder)”. De esta forma se obtuvieron 14 resultados, los cuales se vieron reducidos a 12 una vez aplicados los mismos filtros de la búsqueda anterior, a excepción de la fecha de publicación, de manera que los filtros de búsqueda activados fueron: disponibilidad de texto completo, descrito en la especie humana y redactado en inglés o español.

Al igual que para los artículos referentes a la anorexia nerviosa, los criterios de inclusión que se emplearon fueron los descritos anteriormente, siendo seleccionados el 25% de los artículos mostrados, esto es, 3 de los 12 resultados obtenidos una vez activados los filtros correspondientes. De estos tres artículos, solo el de Brambilla et al.⁷⁴ había sido seleccionado previamente, al referirse tanto a la anorexia como a la bulimia nerviosa, mientras que los otros dos^(80, 81) se refieren de manera exclusiva a la bulimia nerviosa. Ninguno de los resultados mostrados con respecto al trastorno por atracón cumple los criterios de inclusión impuestos, por lo que el resultado final de esta nueva búsqueda es la selección de los tres artículos mencionados referentes a la bulimia nerviosa.

El esquema de selección de artículos referentes a otros trastornos de la conducta alimentaria diferentes a la anorexia nerviosa es el siguiente:



Esquema 4. Representación esquemática del proceso de selección de estudios acerca de la bulimia nerviosa realizado.

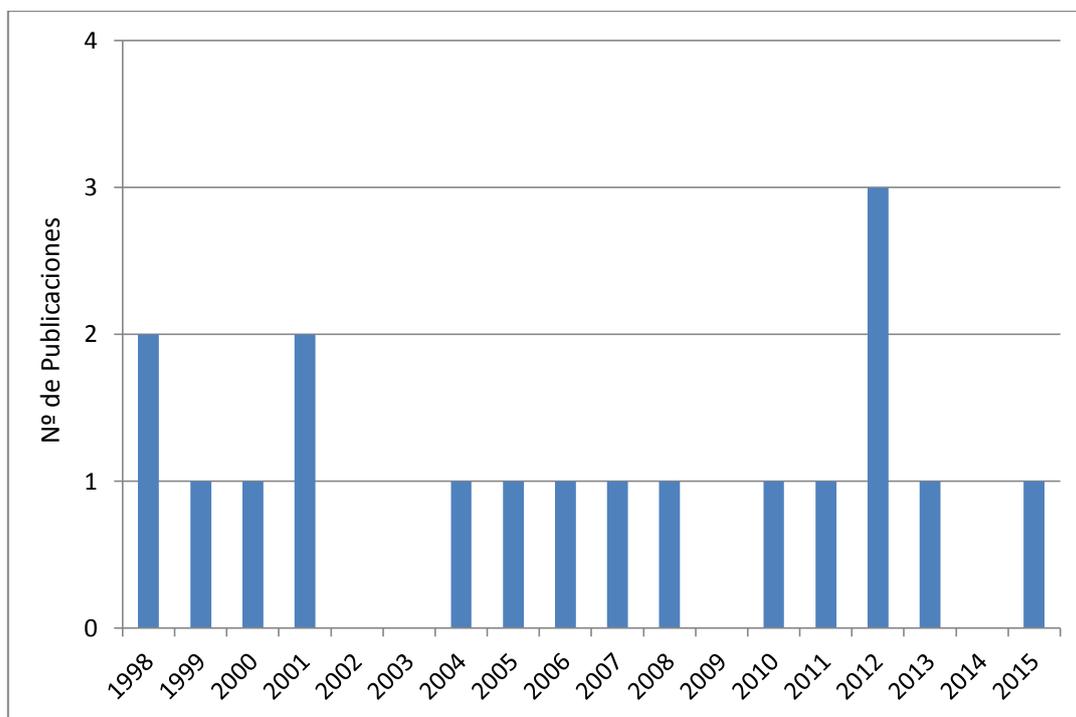
Tanto para el análisis en la anorexia nerviosa como en la bulimia nerviosa, hemos tenido acceso libre a la mayoría de los artículos incluidos en este documento, obteniéndolos a través del acceso remoto de la Biblioteca de la Universidad de Cantabria (acceso remoto BUC). Hay sin embargo un número reducido de artículos que han sido incluidos en la presente revisión sin que hayamos tenido acceso al texto completo, si bien hemos sacado los datos de interés reflejados en este documento a través de su abstract publicado en PubMed y de la información que el metaanálisis de Solmi et al.⁶² incluye sobre ellos, ya que todos tienen sus datos recogidos en dicho documento. Lo comentado es el caso de tres artículos en concreto: Ahrén-Moonga et al.⁵², Jiskra et al.⁶⁴ y Corcos et al.⁶⁶.

Por el contrario, hay dos artículos antiguos que no se han incluido en la presente revisión por no tener acceso al texto completo. El primero de ellos es el artículo “Komorowska-Pietrzykowska et al. Interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in patients with anorexia nervosa. 2001”, el cual está incluido en el documento de Solmi et al.⁶², pero no lo incluimos en este documento puesto que carece de abstract publicado en PubMed, y en el metaanálisis no especifica qué criterios diagnósticos se han empleado ni si ha habido grupo control. El otro artículo excluido por no tener acceso al texto completo ha sido “Monteleone et al. Immunoendocrine findings in patients with eating disorders. 1999”, el cual nos ha aparecido como resultado de la búsqueda referente a artículos relacionados con la bulimia nerviosa. Este artículo no está incluido en el metaanálisis de Solmi et al.⁶², y aunque tiene abstract publicado en PubMed, ha sido descartado por no haber suficiente información en el mismo como para saber si cumple los criterios de inclusión que hemos establecido.

4. RESULTADOS

Como hemos comentado, 19 de los artículos seleccionados comparan los niveles séricos de alguna de las citoquinas principales que hemos definido o sus receptores solubles en pacientes con anorexia nerviosa frente a los determinados en un grupo control, representado por sujetos sanos. Quitando el metaanálisis de Solmi et al.⁶², en el que se analizan estadísticamente los resultados obtenidos en los estudios en él incluidos, nos queda un total de 18 artículos, entre los cuales 12 son de tipo transversal, es decir, realizan las determinaciones en un momento dado, mientras que 6 son estudios longitudinales, en los que además de compararse los niveles de citoquinas en las pacientes con los del grupo control al principio del estudio, se realiza un seguimiento del grupo de enfermos, comparándose también los niveles de las citoquinas antes y después de la recuperación ponderal, considerando esta cuando las pacientes superan un IMC de 17,5 kg/m².

El 100% de los estudios transversales se realizaron en Europa, mientras que de los seis estudios longitudinales seleccionados, dos de ellos (33%) también fueron realizados en Europa (Brambilla et al.⁷⁴, Terra et al.²⁸), tres (50%) se llevaron a cabo en Asia (Nakai et al.⁷⁵, Vaisman et al.⁷⁶, Shimizu et al.⁷⁷), y uno (17%) se hizo en Norteamérica (Misra et al.⁷⁸). Con respecto a la fecha en la que se llevaron a cabo estos estudios, esta se muestra mediante la siguiente gráfica, en la que se representan el número de artículos seleccionados en función de su año de publicación:



Gráfica 1. Número de artículos seleccionados según el año de publicación.

A excepción del estudio de Omodei et al.⁷³, que utiliza los criterios diagnósticos del DSM-V, en el resto de los artículos seleccionados los criterios empleados para definir el grupo de pacientes son los del DSM-IV, que incluía la amenorrea como requisito para el diagnóstico de anorexia nerviosa.

En total, entre todos los estudios revisados se tomaron muestras de 387 pacientes con anorexia nerviosa y se compararon con los niveles de citoquinas presentes en 363 controles, siendo mujeres todos los sujetos de ambos grupos. Las citoquinas que se determinaron fueron las principales citoquinas proinflamatorias, así como sus receptores solubles, es decir, se determinaron las concentraciones de TNF- α y sus receptores solubles I (TNF-R-I/TNFR55) y II (TNF-R-II/TNFR75), de IL-6 y su receptor soluble sIL-6-R y de IL-1 β .

Los datos obtenidos a partir de cada uno de los estudios analizados se recogen en las siguientes tablas, en las que en la primera columna se menciona el estudio seleccionado, citando el año de publicación y el país en el que fue realizado. En la segunda columna se presenta el número de sujetos en los que fueron medidos los niveles de citoquinas, siendo el primer número el correspondiente a las pacientes con anorexia nerviosa, mientras que el segundo es el número de controles sanos. Con respecto a esta segunda columna, cabe destacar el hecho de que en las casillas en las que el número total de sujetos es superior a la suma de pacientes más controles esto es porque el estudio también incluye otro tipo de pacientes, por lo general pacientes obesas, cuyos datos no se recogen en este documento. En la tercera columna se muestran las citoquinas cuyos niveles séricos fueron determinados en ambos grupos, mientras que en la última columna se resumen los hallazgos encontrados en cada estudio con respecto a las determinaciones realizadas. En esta última columna el símbolo “ \uparrow ” se traduce en la demostración de unos niveles significativamente superiores en las pacientes con respecto a los controles; el símbolo “=” significa que los niveles de citoquinas medidos eran similares en ambos grupos, es decir, las diferencias que se encontraron no eran estadísticamente significativas; mientras que el símbolo “ \downarrow ” equivale a una menor determinación de las citoquinas mencionadas en las pacientes con respecto a las mujeres sanas.

Las tablas que se representan a continuación son dos, correspondiéndose la primera con los artículos en los que se realizaron estudios transversales, mientras que en la segunda se recogen los datos de los estudios longitudinales, en los cuales los niveles séricos de citoquinas representados en el grupo de pacientes fueron medidos al inicio del estudio, previamente a la recuperación ponderal, comparándolos con los niveles determinados en los controles.

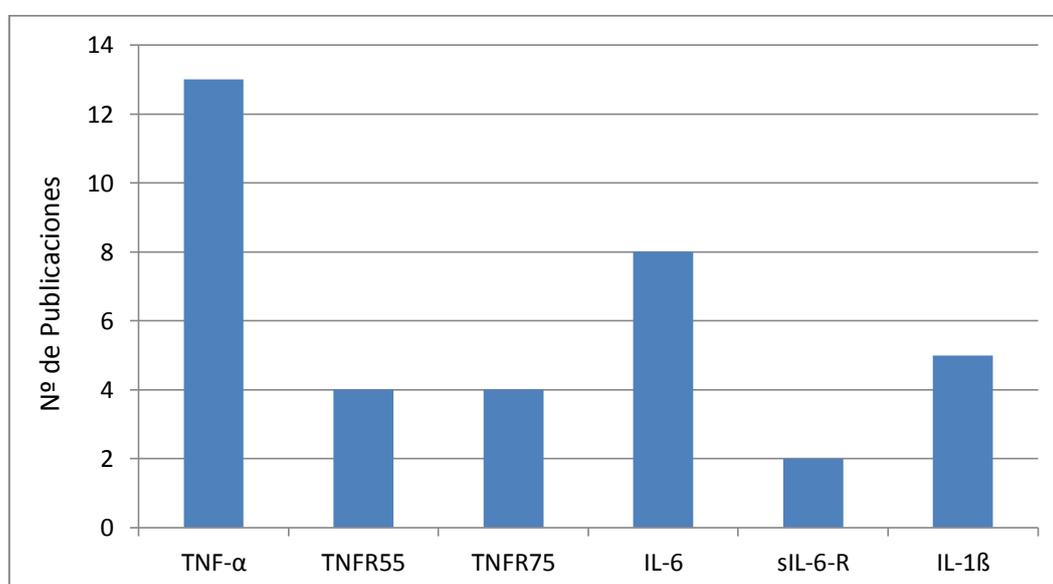
Estudio (País)	Nº Sujetos (AN- Controles)	Citoquinas medidas	Niveles AN vs Niveles Controles
Allende et al. ⁶³ (1998) (España)	54 (40-14)	TNF- α , IL-1 β	↑ TNF- α , IL-1 β
Jiskra et al. ⁶⁴ (2000) (Rep. Checa)	32 (16-16)	TNF- α	= TNF- α
Brambilla et al. ⁶⁵ (2001) (Italia)	27 (14-13)	TNF- α , IL-6, IL-1 β , TNFR55, TNFR75, sIL-6-R	= TNF- α , IL-6, IL-1 β , TNFR55, TNFR75; ↓sIL-6-R
Corcos et al. ⁶⁶ (2001) (Francia)	49 (29-20)	TNF- α , IL-6	= TNF- α , IL-6
Dolezalova et al. ⁶⁷ (2007) (Rep. Checa)	30 (12-18)	IL-6	= IL-6
Krízová et al. ⁶⁸ (2008) (Rep. Checa)	143 (28-38)	TNF- α	= TNF- α
Nogueira et al. ⁶⁹ (2010) (Francia)	38 (24-14)	TNF- α , IL-1 β	↓ TNF- α ; = IL-1 β
Ahrén-Moonga et al. ⁵² (2011) (Suecia)	38 (15-12)	TNF- α , IL-6	↑ TNF- α , IL-6
Agnello et al. ⁷⁰ (2012) (Italia)	64 (39-25)	TNF- α , TNFR55, TNFR75	↑ TNF- α , = TNFR55, TNFR75
Karczewska-Kupczewska et al. ⁷¹ (2012) (Polonia)	76 (20-28)	TNF- α	= TNF- α
Karczewska-Kupczewska et al. ⁷² (2012) (Polonia)	46 (19-27)	IL-6, sIL-6-R	↑ IL-6; ↓ sIL-6-R
Omodei et al. ⁷³ (2015) (Italia)	35 (15-20)	TNFR55	↓ TNFR55

Tabla 1. Análisis de los estudios transversales seleccionados.

Estudio (País)	Nº Sujetos (AN- Controles)	Citoquinas medidas	Niveles AN vs Niveles Controles
Brambilla et al. ⁷⁴ (1998) (Italia)	76 (26-26)	TNF- α , IL-6, IL-1 β	= TNF- α , IL-6, IL-1 β
Nakai et al. ⁷⁵ (1999) (Japón)	40 (20-20)	TNF- α , TNFR55, TNFR75	↑ TNF- α , TNFR75 = TNFR55
Vaisman et al. ⁷⁶ (2004) (Israel)	14 (7-7)	TNF- α , IL-1 β	= TNF- α ; ↓ IL-1 β
Shimizu et al. ⁷⁷ (2005) (Japón)	24 (12-12)	TNF- α	= TNF- α
Misra et al. ⁷⁸ (2006) (EEUU)	43 (23-20)	IL-6	↑ IL-6
Terra et al. ²⁸ (2013) (España)	61 (28-33)	IL-6, TNFR75	= IL-6, TNFR75

Tabla 2. Análisis de los estudios longitudinales seleccionados.

Respecto a las citoquinas que se han determinado, vemos como el TNF- α ha sido el parámetro estudiado en un mayor número de artículos, estando presente en el 72% de los estudios seleccionados (13 de los 18 incluidos), mientras que sus receptores solubles han sido valorados en menos ocasiones, estando ambos (TNFR55 y TNFR75) incluidos en 4 estudios (22%). Tras el TNF- α , la IL-6 es la citoquina que más ha sido medida, estando presente en 8 de los documentos analizados (44%), mientras que su receptor soluble, el sIL-6-R solo se ha analizado en 2 de ellos (11%). La IL-1 β ha sido determinada en 5 de los 18 artículos (28%). El número de artículos en el que se analizan cada una de las citoquinas establecidas se recoge en la siguiente gráfica:



Gráfica 2. Número de estudios en los que se analizan las principales citoquinas.

Analizando las tablas anteriores, vemos como los resultados que aportan los diferentes estudios seleccionados son ciertamente heterogéneos, obteniendo resultados dispares en torno a las citoquinas determinadas, de tal manera que, según el artículo consultado, la misma molécula puede encontrarse aumentada, igual o disminuida en las pacientes con anorexia nerviosa, respecto al grupo control. En el metaanálisis de Solmi et al.⁶² se realiza un análisis estadístico de los resultados obtenidos en los estudios seleccionados (a excepción del de Omodei et al.⁷³, como ya hemos comentado) con el fin de establecer si realmente existen diferencias entre los dos grupos establecidos.

Las herramientas estadísticas empleadas en dicho documento son principalmente dos, la diferencia de medias estandarizada (DME), determinada con un intervalo de confianza del 95%, y la “chi-cuadrado” (χ^2). La DME también es conocida como la “d de Cohen”, y en ella el valor 0 significa igualdad entre ambos grupos, mientras que en nuestro caso, valores inferiores a 0 suponen unos menores niveles de la citoquina estudiada en las pacientes enfermas con respecto al grupo control, al contrario que sucede con valores por encima de 0, los cuales se traducen en unos mayores niveles en las pacientes con anorexia nerviosa. Un valor de la DME de 0.2 se traduce en una diferencia pequeña entre ambos grupos, mientras que una DME de 0.5 supone un efecto mediano y una DME de 0.8 equivale a una diferencia grande entre las pacientes y el grupo control. Con respecto a la χ^2 , esta nos sirve para determinar en qué medida las diferencias observadas entre ambos grupos se deben al azar. Un valor inferior al 5% ($p < 0.05$) se interpreta como estadísticamente significativo, es decir, existe heterogeneidad entre ambos grupos, mientras que un valor superior a este 5% ($p > 0.05$) se traduce en una diferencia debida al azar, por lo que no consideramos el resultado como estadísticamente significativo (82-83).

En la siguiente tabla se muestra un resumen del análisis estadístico elaborado por Solmi et al.⁶². En la primera columna se recoge la citoquina analizada; en la segunda columna se vuelve a representar el número total de estudios en los que aparece cada una de las citoquinas valoradas, refiriendo entre paréntesis en cuántos de ellos estas se encontraron aumentadas (\uparrow), iguales (=) o disminuidas (\downarrow) en las pacientes con anorexia nerviosa respecto al grupo control de mujeres sanas. En la tercera columna se representan los datos del análisis estadístico realizado por Solmi et al.⁶². Respecto a la interpretación de esta última columna, cabe destacar que cuando el resultado del análisis es estadísticamente significativo se presenta en cada casilla el valor de la DME y de la χ^2 , mientras que cuando el resultado no es estadísticamente significativo se muestra el valor de la χ^2 , pero no se especifica el valor de la DME obtenido.

Citoquina	Nº estudios total (↑ / = / ↓)	Análisis estadístico
TNF- α	13 (4/ 8 /1)	DME (IC 95%)= 0.35 [0.09, 0.61] p= 0.008
TNFR55*	4 (0/ 3 /1)	NO SIGNIFICATIVO (p= 0.78)
TNFR75	4 (1/ 3 /0)	DME (IC 95%)= 0.42 [0.07, 0.78] p= 0.02
IL-6	8 (3/ 5 /0)	DME (IC 95%)= 0.43 [0.11, 0.76] p= 0.009
sIL-6-R	2 (0/ 0 /2)	DME (IC 95%)= -0.85 [-1.33, -0.36] p= 0.0006
IL-1 β	5 (1/ 3 /1)	DME (IC 95%)= 0.51 [0.18, 0.84] p= 0.003

Tabla 3. Análisis estadístico realizado. (Elaborado a partir de Solmi et al.⁶²).

En la tabla anterior podemos ver como a excepción del TNFR55 (recordamos que en el análisis estadístico realizado no se incluye el artículo de Omodei et al.⁷³, posterior al metaanálisis), el resto de citoquinas se encuentran significativamente alteradas en las pacientes respecto al grupo control de mujeres sanas. TNF- α , TNFR75, IL-6 e IL-1 β se encuentran significativamente elevadas en las pacientes con anorexia nerviosa, siendo entre ellas la IL-1 β la que muestra una mayor diferencia entre ambos grupos, pues es la que tiene un valor de DME mayor (0.51). Por el contrario, el receptor soluble de la IL-6 (sIL-6-R) es el único parámetro que ha demostrado estar significativamente disminuido en las pacientes con respecto al grupo control. Entre todas, esta molécula es la que mayor alteración muestra entre ambos grupos, pues el valor de la DME es de -0.85, siendo la diferencia entre ambos grupos grande.

Para finalizar con los estudios referentes a la anorexia nerviosa, cabe destacar que, en los estudios transversales también fueron determinados los niveles de citoquinas en las pacientes una vez establecida la recuperación ponderal, entendiendo esta como el alcance de un IMC superior a 17,5 kg/m². En el documento de Solmi et al.⁶² se realiza un análisis estadístico comparando los niveles iniciales de citoquinas en las pacientes con los que tenían tras haber recuperado peso, así como estos últimos también fueron comparados con los niveles de los sujetos control, obteniendo en ambos análisis resultados no estadísticamente significativos en ninguna de las citoquinas determinadas, por lo que no se pueden establecer diferencias entre los grupos definidos más allá de las debidas al azar.

Una vez comentados los estudios realizados en pacientes con anorexia nerviosa, antes de pasar a hablar de los referentes a la bulimia nerviosa, comentaremos brevemente el estudio de MacDowell et al.⁷⁹, el cual es uno de los resultados de nuestra búsqueda inicial, pero no está incluido en el metaanálisis anteriormente comentado al no referirse de manera específica a la anorexia nerviosa, sino que compara entre otros parámetros los niveles de IL-1 β y TNF- α en 26 mujeres con diferentes TCA (9 mujeres con AN, 14 enfermas de BN, 2 diagnosticadas de trastornos por atracón y una con TCA no especificado) con los determinados en 25 mujeres control. Respecto a los resultados obtenidos, la IL-1 β se muestra elevada en los trastornos de la conducta alimentaria, mientras que el TNF- α no muestra cambios significativos entre ambos grupos. Emulando las tablas realizadas al hablar de la anorexia nerviosa tenemos la siguiente representación del estudio:

Estudio (País)	Nº Sujetos (TCA- Controles)	Citoquinas medidas	Niveles TCA vs Niveles Controles
MacDowell et al. ⁷⁹ (2013) (España)	41 (26-25)	TNF- α , IL-1 β	= TNF- α ; \uparrow IL-1 β

Tabla 4. Citoquinas determinadas en el estudio de MacDowell et al.⁷⁹

Respecto a la bulimia nerviosa, la literatura que valora el papel de las citoquinas en la enfermedad es limitada, de manera que con los parámetros de búsqueda mencionados solamente hemos encontrado tres estudios que cumplan los criterios de inclusión previamente establecidos. Uno de ellos, el artículo de Brambilla et al.⁷⁴ lo hemos mencionado previamente en el análisis de la anorexia nerviosa, pues valora los niveles de citoquinas en ambos trastornos, comparando en cada caso los resultados obtenidos con los determinados en el grupo control. Este estudio es el único de los referentes a la bulimia nerviosa que se ha realizado en Europa, ya que los otros dos (Nakai et al.⁸⁰, Nagata et al.⁸¹) se han llevado a cabo en Asia, más concretamente en Japón. Con respecto a la fecha de publicación, el estudio más antiguo es precisamente el estudio de Brambilla et al.⁷⁴, publicado en 1998, mientras que en el lado opuesto está el de Nagata et al.⁸¹, que data del año 2005, siendo de los tres el publicado más recientemente.

En los tres artículos seleccionados, los pacientes incluidos en el estudio cumplen los criterios diagnósticos del DSM-IV para bulimia nerviosa, y en cada uno de ellos los niveles de citoquinas de los pacientes son comparados con los determinados en un grupo control de sujetos sanos, siendo mujeres todos los sujetos de ambos grupos. Además, las pacientes incluidas en el estudio de Brambilla et al.⁷⁴ fueron sometidas a un seguimiento en el que se determinaron los niveles de citoquinas al mes y a los tres meses tras haber iniciado un tratamiento farmacológico con antidepresivos, comparando los resultados obtenidos en cada caso con los del grupo control.

Sumando los tres estudios, en total se tomaron muestras de 64 pacientes, comparándose los niveles de citoquinas en ellas con los presentes en 60 controles. Las citoquinas que se determinaron en ambos grupos son las mismas que hemos comentado en la anorexia nerviosa, es decir, se analizaron el TNF- α con sus receptores solubles I (TNFR55) y II (TNFR75), la IL-6 y su receptor soluble, el sIL-6-R, así como la IL-1 β . Los datos obtenidos en cada uno de estos artículos se recogen en la siguiente tabla:

Estudio (País)	Nº Sujetos (BN- Controles)	Citoquinas medidas	Niveles BN vs Niveles Controles
Brambilla et al. ⁷⁴ (1998) (Italia)	76 (24-26)	TNF- α , IL-6, IL-1 β	= TNF- α , IL-6, IL-1 β
Nakai et al. ⁸⁰ (2000) (Japón)	40 (20-20)	TNF- α , TNFR55, TNFR75	↑ TNF- α , TNFR75 = TNFR55
Nagata et al. ⁸¹ (2005) (Japón)	34 (20-14)	IL-6, sIL-6-R, TNFR75	= IL-6, sIL-6-R, TNFR75

Tabla 5. Estudios seleccionados referentes a la bulimia nerviosa.

Observando la tabla vemos como no hay ninguna citoquina que haya sido determinada en los tres estudios, del mismo modo que tampoco hay ninguna que no haya sido medida en ninguno de los artículos seleccionados. El TNF- α y su receptor soluble II (TNFR75), al igual que la IL-6 han sido los parámetros más determinados, estando valorados en dos de los tres artículos (67%), mientras que el resto de moléculas (TNFR55, sIL-6-R, IL-1 β) solamente han sido determinadas en uno de los artículos seleccionados (33%).

Con respecto a los resultados obtenidos, no encontramos en la literatura ningún artículo que analice estadísticamente los estudios previamente publicados, como sucedía en la anorexia nerviosa con el metaanálisis de Solmi et al.⁶², pero, observando la tabla representada vemos como en los artículos seleccionados la mayoría de los parámetros determinados no presentan diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, a excepción del aumento de TNF- α y TNFR75 que demuestran Nakai et al.⁸⁰, si bien estos hallazgos no coinciden con los de los otros estudios en los que se muestran valores similares entre el grupo de pacientes y el grupo control tanto de TNF- α (Brambilla et al.⁷⁴) como de TNFR75 (Nagata et al.⁸¹).

Para finalizar este apartado, cabe mencionar que, tal y como habíamos comentado, en el estudio de Brambilla et al.⁷⁴ se realizó un seguimiento a las pacientes, realizando determinaciones del nivel de citoquinas al mes y a los tres meses de tratamiento con antidepressivos. En cuanto a los resultados, no se encontraron diferencias significativas entre los valores al ser tratadas con respecto a sus valores basales ni en comparación con el grupo control.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La revisión llevada a cabo en el presente documento surgió a raíz de preguntarnos el papel que la respuesta inmune innata, más en concreto, las citoquinas proinflamatorias pueden tener en los trastornos de la conducta alimentaria, al haberse demostrado recientemente relación entre estas y otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia⁵⁶, la depresión⁵⁷ o el trastorno bipolar⁵⁸.

Una vez realizada la revisión sistemática de la literatura escrita hasta la fecha, podemos concluir que este es un tema pendiente de ser analizado más en detalle, dada la limitada cantidad de documentos que encontramos al respecto. En relación a esto, es de interés comentar que gran parte de los artículos analizados no se centran de manera exclusiva en la determinación de las citoquinas proinflamatorias en pacientes diagnosticadas de algún trastorno alimentario, sino que, en la mayoría de ellos las citoquinas son medidas en el contexto de estudios diseñados para valorar otro tipo de moléculas, como ciertas hormonas (leptina, CCK...), así como otras posibles alteraciones de la respuesta inmunitaria, como las producidas en la serie blanca. Además, el reducido número total de pacientes valoradas sumado a las diferencias en la metodología de los estudios analizados en cuestiones como la selección de pacientes, los métodos de determinación de niveles de citoquinas, la cantidad de citoquinas determinadas, así como el análisis estadístico de los resultados obtenidos, entre otros factores, dificulta la interpretación de los resultados al valorar los documentos de manera conjunta. Otro aspecto a tener en cuenta es el que hemos visto durante el desarrollo del presente documento, y es que la mayoría de los estudios realizados se centran en un trastorno de la conducta alimentaria concreto, la anorexia nerviosa, habiendo pocos estudios en los que se valoren los niveles de citoquinas proinflamatorias en otros TCA, si bien es cierto que hemos podido encontrar algo de literatura antigua al respecto de la bulimia nerviosa.

Con respecto a los resultados obtenidos, podemos determinar que, en la anorexia nerviosa, gracias en gran medida al metaanálisis de Solmi et al.⁶² queda demostrada la influencia leve-moderada de determinadas citoquinas proinflamatorias en el desarrollo de la enfermedad, si bien ello no exime la necesidad de realizar más estudios al respecto, a fin de esclarecer los resultados obtenidos. En otros trastornos de la conducta alimentaria la necesidad de realizar estudios que puedan demostrar la influencia de estas citoquinas es manifiesta, dada la escasez de literatura previa.

En referencia a los resultados que hemos obtenido en el análisis de las citoquinas en la anorexia nerviosa, hemos visto que, a excepción del receptor I del TNF- α (TNFR55), el resto de parámetros determinados han sido revelados como alterados en las pacientes con este trastorno en relación a los sujetos control, gracias al estudio realizado por Solmi et al.⁶². El parámetro cuya alteración ha mostrado una mayor fuerza de asociación ha sido el sIL-6-R, demostrándose más bajo en las pacientes, seguido de la IL-1 β , que se encontraba aumentada en las pacientes, al igual que el resto de citoquinas valoradas. Conforme a los resultados obtenidos, es lógico pensar que si el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 β se demuestran elevados en las pacientes con anorexia nerviosa, en ellas los receptores de estas citoquinas deberían encontrarse disminuidos. Sin embargo, esto solo se cumple en el caso del receptor de la IL-6, el sIL-6-R, siendo los resultados de los receptores del TNF- α más difíciles de valorar, puesto que los resultados para el receptor I (TNFR55) no son estadísticamente significativos, mientras

que el receptor II (TNFR75) se encuentra paradójicamente aumentado. La razón por la que se produce este aumento paradójico no está del todo definida, pero según se comenta en el artículo de Solmi et al.⁶², este hallazgo puede deberse a varios motivos, donde los principales serían dos, uno biológico, como la posible alteración de los mecanismos de feedback que regulan la expresión de los receptores de citoquinas; y otro derivado del análisis estadístico, ya que el resultado puede estar influido por el menor número de estudios en los que se han analizado los niveles de TNFR75 en relación a los estudios en los que se ha valorado el TNF- α , además de la diversa metodología que se ha empleado en los estudios incluidos en el metaanálisis, razón por la cual los autores concluyen en la necesidad de realizar nuevos estudios a fin de esclarecer estos resultados, entre otros.

Con respecto a la bulimia nerviosa, el reducido número de estudios encontrados al respecto, siendo además antiguos los documentos analizados, hace aún más evidente la necesidad de realizar nuevas investigaciones a fin de demostrar alteraciones similares a las descritas en la anorexia nerviosa. Lo mismo sucede en el resto de trastornos de la conducta alimentaria, entidades relevantes desde el punto de vista epidemiológico, dada su elevada incidencia y prevalencia, pero no tan estudiadas a nivel etiopatogénico.

Como hemos visto en la introducción del presente documento, la existencia de un estado inflamatorio está relacionada de alguna manera con la regulación del apetito a través de complejas interacciones que repercuten tanto a nivel central como periférico sobre los mecanismos que controlan el hambre y la saciedad. Este estado inflamatorio es conocido en alteraciones metabólicas en las que se produce un aumento de la grasa corporal, como la obesidad⁸⁴; sin embargo, no está bien definido cuál es la función que el estado inflamatorio ejerce en trastornos en los que se produce típicamente una pérdida de la masa magra corporal, como es el caso de los trastornos de la conducta alimentaria en los que hay una pérdida de peso, representados por la anorexia nerviosa. Por otro lado, sabemos que la inflamación no es un estado exclusivo de los TCA dentro de la patología psiquiátrica, sino que esta se ha demostrado en otros trastornos como la ansiedad o la depresión⁵⁷. Esto nos hace plantearnos la posibilidad de que la demostración de unos niveles moderadamente elevados de estas citoquinas en las pacientes descritas puede no ser causa directa del propio trastorno de la conducta alimentaria, sino que podría ser consecuencia atribuible al estrés psicológico, el cual está ligado a ciertos rasgos que comúnmente acompañan a este tipo de enfermedades, como son los síntomas ansioso-depresivos o la irritabilidad, los cuales a su vez están relacionados con un aumento de las citoquinas proinflamatorias, especialmente el TNF- α y la IL-6, como demuestra el estudio de Ahrén-Moonga et al.⁵², entre otros. Con respecto a este supuesto, cabe señalar que, a pesar de que los estudios analizados emplean como criterio de exclusión la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos junto con el trastorno alimentario, debemos tener presente que determinados rasgos de personalidad como la ansiosa o depresiva no cumplen criterios diagnósticos como para ser considerados enfermedad en si misma (ansiedad, depresión), pero están presentes en gran parte de las pacientes con un trastorno de la conducta alimentaria. Esta suposición de que la personalidad puede influir en la existencia del estado inflamatorio implicado en los trastornos de la conducta alimentaria es susceptible de un mayor análisis por parte de nuevos estudios.

Una vez realizadas nuevas investigaciones, se podría demostrar firmemente la relación entre las citoquinas y los trastornos de la conducta alimentaria, y, llegado el caso, podría ser interesante determinar el papel que la genética juega en esta relación, es decir, a fin de profundizar en la comprensión de los factores que propician el desarrollo de estas enfermedades, podríamos plantear el hecho de que ciertas alteraciones en los genes que codifican para determinadas citoquinas pueden estar relacionadas con una mayor susceptibilidad por parte del individuo a padecer un trastorno de la conducta alimentaria. En este sentido encontramos ya algo de literatura al respecto, como el artículo de Kanbur et al.⁸⁵, en el que se demuestra una mayor prevalencia de un polimorfismo en el gen que codifica para el TNF- α (el cual aumenta la transcripción *in vitro* de esta citoquina) en las pacientes con anorexia nerviosa con respecto al grupo control de mujeres sanas.

Definir el papel que determinadas citoquinas tienen en los trastornos de la conducta alimentaria puede ser relevante, no solo desde el punto de vista etiopatogénico, que nos permita avanzar en la comprensión de las interacciones existentes entre los diversos factores de riesgo para desarrollar estas enfermedades; sino que pensamos que demostrar la implicación de las citoquinas también puede resultar interesante a la hora de proponer nuevos tratamientos frente a estos síndromes, pues hoy en día disponemos de gran cantidad de fármacos específicos contra ciertas citoquinas, los denominados anticuerpos monoclonales, con un mercado creciente, gracias entre otras cosas al avance en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. La demostración de una mayor concentración de determinadas citoquinas en los TCA puede por tanto llevarnos a plantear el uso de alguno de los anticuerpos monoclonales específicos en este tipo de trastornos. De hecho, en la literatura encontramos descripciones de pacientes con anorexia nerviosa en las que se usó terapia anti-TNF- α (infliximab, adalimumab), si bien estas pacientes presentaban comorbilidades que avalaban el tratamiento con estos fármacos, como son la artritis reumatoide juvenil⁸⁶ o la enfermedad de Crohn⁸⁷, refiriendo ambas pacientes mejoría tanto de la patología orgánica como de la psiquiátrica al administrar dicho tratamiento. Aunque los resultados obtenidos en estas dos pacientes son ciertamente esperanzadores en el planteamiento de estos fármacos como futuras herramientas terapéuticas, cabe destacar la necesidad de realizar nuevos estudios y describir nuevos casos con los que se pueda valorar la aplicación práctica de este tipo de fármacos en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. Para justificar la realización de estos estudios, podemos tomar como ejemplo los mejores resultados que la literatura demuestra en otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia^{59,88}, la depresión⁶⁰ y el trastorno bipolar^{61,89} al utilizar fármacos antiinflamatorios como coadyuvantes del tratamiento convencional en estas patologías.

La conclusión final de este documento no es otra que la necesidad imperiosa de realizar nuevos estudios en las direcciones mencionadas, ya que tal y como hemos dicho, además de ser interesante desde el punto de vista teórico (etiopatogénico), la cuestión que nos planteamos también tiene relevancia desde un punto de vista más clínico, pues, tal y como hemos sugerido, un mayor conocimiento en este campo puede condicionar el planteamiento de futuras líneas terapéuticas en los diferentes trastornos de la conducta alimentaria.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer particularmente a mi tutor, el Dr. Andrés Gómez del Barrio la orientación y ayuda proporcionada durante la redacción del presente documento. Del mismo modo, quiero agradecer de manera general a la Universidad de Cantabria la posibilidad de acceder a gran parte de los artículos seleccionados a través del acceso remoto de su Biblioteca (BUC). Así mismo, quiero agradecer de una manera muy especial a mi familia la oportunidad otorgada, así como el apoyo y la comprensión recibidos en estos meses al igual que durante los últimos seis años. Finalmente, quiero darle las gracias a Elsa, por ayudarme a mejorar día tras día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turón Gil V.J. Trastornos de la conducta alimentaria [Internet]. 2007. [acceso 14 de febrero 2016]. Disponible en: http://www.psiquiatria.com/wp-content/uploads/2013/08/archivo_doc8831.pdf
2. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5ªed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2014.
3. UptoDate [base de datos en Internet]. Filadelfia: Wolters Kluwer; 1992- [acceso 15 de febrero 2016]. Forman SF. Eating disorders: Overview of epidemiology, clinical features, and diagnosis. 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Micali N, Field AE, Treasure JL, Evans DM. Are obesity risk genes associated with binge eating in adolescence? *Obesity* (Silver Spring, Md). 2015;23(8):1729-1736. doi:10.1002/oby.21147.
5. Rossetti C, Halfon O, Boutrel B. Controversies about a common etiology for eating and mood disorders. *Frontiers in Psychology*. 2014;5:1205. doi:10.3389/fpsyg.2014.01205.
6. Gómez del Barrio JA, García Gómez MC, Corral Collantes LP. Convivir con los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia, bulimia y trastorno por atracones. 1ªed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2009.
7. Gómez Restrepo C, Hernández Bayona G, Rojas Urrego A, Santacruz Oleas H, Uribe Restrepo M. *Psiquiatría clínica: diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos*. 3ªed. Bogotá D.C: Editorial médica panamericana; 2008.
8. Madruga Acerete D, Leis Trabazo R, Lambruschini Ferri N. Trastornos del comportamiento alimentario: Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2010 [acceso 14 de febrero 2016]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/anorexia_bulimia.pdf
9. Phillipou A, Castle D. Body dysmorphic disorder in men. *Aust Fam Physician*. 2015;44(11):798-801.
10. Equipo de la Unidad de Tratamiento de los Trastornos de la Conducta Alimentaria. Hospital Universitario Santa Cristina. Trastornos de la conducta alimentaria: cómo actuar desde la familia [Internet]. Madrid: Comunidad de Madrid; 2008 [acceso 14 de febrero 2016]. Disponible en: http://portal.uc3m.es/portal/page/portal/cultura_y_deporte/orientacion/orientacion/otros_temas/GUIA12-TRASTORNOS%20CONDUCTA%20ALIMENTARIA-WEB.pdf
11. MacNeill LP, Best LA. Perceived current and ideal body size in female undergraduates. *Eat Behav*. 2015 Aug;18:71-5. doi: 10.1016/j.eatbeh.2015.03.004.

12. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders - a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Nov;56(11):1141-64. doi: 10.1111/jcpp.12441.
13. Rikani AA, Choudhry Z, Choudhry AM, Ikram H, Asghar MH, Kajal D et al. A critique of the literature on etiology of eating disorders. *Annals of Neurosciences*. 2013;20(4):157-161. doi:10.5214/ans.0972.7531.200409.
14. Reas DL, Rø Ø, Karterud S, Hummelen B, Pedersen G. Eating disorders in a large clinical sample of men and women with personality disorders. *Int J Eat Disord*. 2013 Dec;46(8):801-9. doi: 10.1002/eat.22176.
15. Rodríguez Lazo M, Hernández Camacho JD, Bolaños Ríos P, Ruiz-Prieto I, Jáuregui-Lobera I. Alimentación familiar y percepción de riesgo en trastornos de la conducta alimentaria. *Nutr Hosp*. 2015 Oct 1;32(4):1786-95. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.9635.
16. Bould H, Sovio U, Koupil I, Dalman C, Micali N, Lewis G et al. Do eating disorders in parents predict eating disorders in children? Evidence from a Swedish cohort. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jul;132(1):51-9. doi: 10.1111/acps.12389.
17. Hinney A, Volckmar AL. Genetics of eating disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Dec;15(12):423. doi: 10.1007/s11920-013-0423-y.
18. Rojo-Moreno L, Iranzo-Tatay C, Gimeno-Clemente N, Barberá-Fons MA, Rojo-Bofill LM, Livianos-Aldana L. Influencias genéticas y ambientales en rasgos psicológicos y actitudes alimentarias en una población escolar española. *Psiquiatr Salud Ment*. 2015 Jul 8. pii: S1888-9891(15)00102-0. doi: 10.1016/j.rpsm.2015.05.003
19. Rohde K, Keller M, Horstmann A, Liu X, Eichelmann F, Stumvoll M, et al. Role of genetic variants in ADIPOQ in human eating behavior. *Genes & Nutrition*. 2015;10(1):1. doi:10.1007/s12263-014-0449-8.
20. Gorwood P, Kipman A, Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa. *Eur J Pharmacol*. 2003 Nov 7;480(1-3):163-70.
21. Lee Y, Lin PY. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *Int J Eat Disord*. 2010 Sep;43(6):498-504. doi: 10.1002/eat.20732.
22. Calati R, De Ronchi D, Bellini M, Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2011 Apr;44(3):191-9. doi: 10.1002/eat.20811.
23. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*. 2011;478(7367):97-102. doi:10.1038/nature10406.

24. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep.* 2015;116(2):87-111. doi: 10.14712/23362936.2015.49.
25. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf).* 2014 Apr;210(4):733-53. doi: 10.1111/apha.12246.
26. Smitka K, Papezova H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkova J. A higher response of plasma neuropeptide Y, growth hormone, leptin levels and extracellular glycerol levels in subcutaneous abdominal adipose tissue to Acipimox during exercise in patients with bulimia nervosa: single-blind, randomized, microdialysis study. *Nutr Metab (Lond).* 2011 Nov 17;8(1):81. doi: 10.1186/1743-7075-8-81.
27. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007 Jul;6(1):55-68.
28. Terra X, Auguet T, Agüera Z, Quesada IM, Orellana-Gavaldà JM, Aguilar C et al. Adipocytokine levels in women with anorexia nervosa. Relationship with weight restoration and disease duration. *Int J Eat Disord.* 2013 Dec;46(8):855-61. doi: 10.1002/eat.22166.
29. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Feb;21(1):64-70. doi: 10.1097/MED.000000000000026.
30. Kluge M, Schüssler P, Uhr M, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3202-5.
31. Leslie RD, Isaacs AJ, Gomez J, Raggatt PR, Bayliss R. Hypothalamo-pituitary-thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain. *Br Med J.* 1978 Aug 19;2(6136):526-8.
32. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC et al. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav.* 2005 May 19;85(1):73-81.
33. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE. Neurobiology of anorexia nervosa: clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *Int J Eat Disord.* 2005;37 Suppl:S15-9; discussion S20-1.
34. Cuenca Cano PJ, Morata Marín MG. Mecanismos de control de hambre-saciedad y sus diferencias entre anorexia nerviosa y bulimia nerviosa [Internet]. Sevilla: Curso de especialización Evaluación y Tratamiento Dietético-Nutricional en los Trastornos de la Conducta Alimentaria por la Universidad Pablo de Olavide; 2015 [acceso 22 de febrero 2016]. Disponible en: http://www.tcasevilla.com/archivos/mecanismos_de_control_del_hambre_y_la_saciedad.pdf

35. Yu JH, Kim MS. Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab J*. 2012 Dec;36(6):391-8. doi: 10.4093/dmj.2012.36.6.391.
36. Hargrave SL, Kinzig KP. Repeated gastric distension alters food intake and neuroendocrine profiles in rats. *Physiol Behav*. 2012 Feb 28;105(4):975-81. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.11.006.
37. Sedláčková D, Kopečková J, Papežová H, Vybíral S, Kvasničková H, Hill M et al. Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast. *Physiol Res*. 2011;60(1):165-73.
38. Cuntz U, Enck P, Frühauf E, Lehnert P, Riepl RL, Fichter MM et al. Cholecystokinin revisited: CCK and the hunger trap in anorexia nervosa. *PLoS One*. 2013;8(1):e54457. doi: 10.1371/journal.pone.0054457.
39. Jáuregui Lobera I. Disfunción inmunitaria en anorexia nerviosa [Internet]. Sevilla: Instituto de Ciencias de la Conducta; 2012 [acceso 14 de febrero 2016]. Disponible en: http://www.tcasevilla.com/archivos/inmunidad_y_an.pdf
40. Saito H, Nomura K, Hotta M, Takano K. Malnutrition induces dissociated changes in lymphocyte count and subset proportion in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2007 Sep;40(6):575-9.
41. Chen SH, Hung IJ, Jaing TH, Sun CF. Gelatinous degeneration of the bone marrow in anorexia nervosa. *Chang Gung Med J*. 2004 Nov;27(11):845-9.
42. Hütter G, Ganepola S, Hofmann WK. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2009 May;42(4):293-300. doi: 10.1002/eat.20610.
43. Kindt, TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby*. 6ª Ed. México D.F: McGraw-Hill; 2007.
44. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000 Aug 1;50(3):184-95.
45. Corcos M, Guilbaud O, Paterniti S, Moussa M, Chambry J, Chaouat G et al. Involvement of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28(3):229-49.
46. Raymond NC, Dysken M, Bettin K, Eckert ED, Crow SJ, Markus K et al. Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. *Int J Eat Disord*. 2000 Nov;28(3):293-302.
47. Inui A. Eating behavior in anorexia nervosa--an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol Psychiatry*. 2001 Nov;6(6):620-4.
48. Señarís RM, Trujillo ML, Navia B, Comes G, Ferrer B, Giralto M et al. Interleukin-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involved in body weight in a gender-dependent way. *J Neuroendocrinol*. 2011 Aug;23(8):675-86. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x.

49. Sadagurski M, Norquay L, Farhang J, D'Aquino K, Copps K, White MF. Human IL6 enhances leptin action in mice. *Diabetologia*. 2010 Mar;53(3):525-35. doi: 10.1007/s00125-009-1580-8.
50. Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Asberg M et al. High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl Psychiatry*. 2014 Oct 21;4:e470. doi: 10.1038/tp.2014.113.
51. Sutin AR, Terracciano A, Deiana B, Naitza S, Ferrucci L, Uda M et al. High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychol Med*. 2010 Sep;40(9):1485-93. doi: 10.1017/S0033291709992029.
52. Ahrén-Moonga J, Lekander M, von Blixen N, Rönnelid J, Holmgren S, af Klinteberg B. Levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in severely ill patients with eating disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;63(1):8-14. doi: 10.1159/000321832
53. Ando T, Brown RF, Berg RD, Dunn AJ. Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Dec;279(6):R2164-72.
54. Gatt M, Reddy BS, MacFie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill—evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 1;25(7):741-57.
55. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Translational Psychiatry*. 2014;4(10):e458-. doi:10.1038/tp.2014.98.
56. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1174-9. doi: 10.1093/schbul/sbt141.
57. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012 Aug;139(3):230-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.003.
58. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;74(1):15-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007.
59. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2013 Apr;27(4):337-42. doi: 10.1177/0269881112467089.
60. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):31-41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4.

61. Soczynska JK, Kennedy SH, Goldstein BI, Lachowski A, Woldeyohannes HO, McIntyre RS. The effect of tumor necrosis factor antagonists on mood and mental health-associated quality of life: novel hypothesis-driven treatments for bipolar depression? *Neurotoxicology*. 2009 Jul;30(4):497-521. doi: 10.1016/j.neuro.2009.03.004.
62. Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G et al. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:237-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.031.
63. Allende LM, Corell A, Manzanares J, Madruga D, Marcos A, Madroño A et al. Immunodeficiency associated with anorexia nervosa is secondary and improves after refeeding. *Immunology*. 1998 Aug;94(4):543-51.
64. Jiskra J, Haluzík M, Svobodová J, Haluzíková D, Nedvídková J, Parízková J et al. [Serum leptin levels and soluble leptin receptors in female patients with anorexia nervosa]. *Cas Lek Cesk*. 2000 Oct 25;139(21):660-3.
65. Brambilla F, Monti D, Franceschi C. Plasma concentrations of interleukin-1-beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, and of their soluble receptors and receptor antagonist in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2001 Sep 20;103(2-3):107-14.
66. Corcos M, Guilbaud O, Chaouat G, Cayol V, Speranza M, Chambry J et al. Cytokines and anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 2001 May-Jun;63(3):502-4.
67. Dolezalova R, Lacinova Z, Dolinkova M, Kleiblova P, Haluzikova D, Housa D et al. Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov;67(5):674-8.
68. Krízová J, Dolinková M, Lacinová Z, Sulek S, Dolezalová R, Housová J et al. Adiponectin and resistin gene polymorphisms in patients with anorexia nervosa and obesity and its influence on metabolic phenotype. *Physiol Res*. 2008;57(4):539-46.
69. Nogueira JP, Maraninchi M, Lorec AM, Corroller AB, Nicolay A, Gaudart J et al. Specific adipocytokines profiles in patients with hyperactive and/or binge/purge form of anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Aug;64(8):840-4. doi: 10.1038/ejcn.2010.66.
70. Agnello E, Malfi G, Costantino AM, Massarenti P, Pugliese M, Fortunati N et al. Tumour necrosis factor alpha and oxidative stress as maintaining factors in the evolution of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2012 Sep;17(3):e194-9.
71. Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikolajuk A, Adamska A, Otziomek E, Gorska M et al. Hyperinsulinemia acutely increases serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentration in anorexia nervosa and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan;76(1):46-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04139.x.

72. Karczewska-Kupczewska M, Adamska A, Nikořajuk A, Otziomek E, Górska M, Kowalska I et al. Circulating interleukin 6 and soluble forms of its receptors in relation to resting energy expenditure in women with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Dec;79(6):812-6. doi: 10.1111/cen.12118.
73. Omodei D, Pucino V, Labruna G, Procaccini C, Galgani M, Perna F et al. Immune-metabolic profiling of anorexic patients reveals an anti-oxidant and anti-inflammatory phenotype. *Metabolism*. 2015 Mar;64(3):396-405. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.025.
74. Brambilla F, Bellodi L, Brunetta M, Perna G. Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in anorexia and bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 1998 Jul;23(5):439-47.
75. Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, Taniguchi A, Kurimoto F. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1226-8.
76. Vaisman N, Hahn T, Karov Y, Sigler E, Barak Y, Barak V. Changes in cytokine production and impaired hematopoiesis in patients with anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Cytokine*. 2004 Jun 21;26(6):255-61.
77. Shimizu T, Satoh Y, Kaneko N, Suzuki M, Lee T, Tanaka K et al. Factors involved in the regulation of plasma leptin levels in children and adolescents with anorexia nervosa. *Pediatr Int*. 2005 Apr;47(2):154-8.
78. Misra M, Miller KK, Tsai P, Stewart V, End A, Freed N et al. Uncoupling of cardiovascular risk markers in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr*. 2006 Dec;149(6):763-769.
79. MacDowell KS, Díaz-Marsá M, Güemes I, Rodríguez A, Leza JC, Carrasco JL. Inflammatory activation and cholinergic anti-inflammatory system in eating disorders. *Brain Behav Immun*. 2013 Aug;32:33-9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.04.006.
80. Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, Taniguchi A, Kurimoto F. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Sep;53(3):383-8.
81. Nagata T, Yamada H, Iketani T, Kiriike N. Relationship between plasma concentrations of cytokines, ratio of CD4 and CD8, lymphocyte proliferative responses, and depressive and anxiety state in bulimia nervosa. *J Psychosom Res*. 2006 Jan;60(1):99-103.
82. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects: implications for managed care. *P T*. 2008 Dec;33(12):700-11.
83. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez M, Talavera JO. [Clinical research XVII. χ^2 test, from the expected to the observed]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013 Sep-Oct;51(5):552-7.

84. Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. *Exp Gerontol.* 2009 Jan-Feb;44(1-2):41-5. doi: 10.1016/j.exger.2008.04.005.
85. Kanbur N, Mesci L, Derman O, Turul T, Cuhadaroğlu F, Kutluk T et al. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in patients with anorexia nervosa. *Turk J Pediatr.* 2008 May-Jun;50(3):219-22.
86. Barber J, Sheeran T, Mulherin D. Anti-tumour necrosis factor treatment in a patient with anorexia nervosa and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):490-1.
87. Solmi M, Santonastaso P, Caccaro R, Favaro A. A case of anorexia nervosa with comorbid Crohn's disease: beneficial effects of anti-TNF- α therapy? *Int J Eat Disord.* 2013 Sep;46(6):639-41. doi: 10.1002/eat.22153.
88. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2013 Nov;39(6):1230-41. doi: 10.1093/schbul/sbt070.
89. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2016 Mar;18(2):89-101. doi: 10.1111/bdi.12373.

