



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Aportación de los estudios de
neuroimagen a la práctica clínica de
los trastornos de la conducta
alimentaria.**

The contribution of neuroimaging studies to
clinical practice of eating disorder.

Autor: Sara Gutiérrez González

Director: Dr. Andrés Gómez del Barrio

Santander, Junio 2016

Agradecimientos

Dar las gracias a mi tutor, el Dr. Gómez del Barrio, por orientarme cuando andaba perdida al inicio de este proyecto, su tiempo, consejos y apoyo.

A mis padres y mi hermano, por haber sabido estar ahí desde el principio; pacientes en todos y cada uno de los largos y tediosos periodos de exámenes. A mi madre, por recordarme siempre que lo único necesario es la confianza en uno mismo para llegar lejos en nuestras metas y por confiar en mi como la que más. A mi abuela, por amenizarme las largas horas de estudio con sus tentempiés de media mañana.

A mis compañeras de carrera, por haber sido el gran descubrimientos de estos 6 años, porque las penas y los agobios compartidos son más llevaderos, y porque las alegrías y los buenos ratos, que no han sido pocos, son inolvidables.

A los de toda la vida, porque aún cada uno en nuestro camino y en la distancia hemos seguido apoyándonos. Y a los que llegaron a última hora, que con paciencia y cariño me han recordado que un trabajo de fin de grado no es nada comparado con 5 años de carrera.

Índice

Resumen / Abstract	3
1. Introducción	4
1.1 Neurobiología de los TCA	7
1.2 Técnicas de neuroimagen	10
2. Objetivos	12
3. Metodología	13
4. Resultados y discusión	15
4.1 Anorexia Nerviosa	16
4.1.1 ¿Es posible la detección temprana del riesgo a desarrollar AN? Marcadores predisponentes.	20
4.1.2 ¿Existen cambios que nos adviertan sobre el éxito o fracaso del tratamiento? Marcadores pronóstico.	25
4.1.3 Tratamiento neurobiológicamente informado. Una nueva forma de terapia.	28
4.2 Bulimia Nerviosa	33
4.2.1 ¿Es posible la detección temprana del riesgo a desarrollar BN? Marcadores predisponentes.	35
4.2.2 ¿Existen cambios que nos adviertan sobre el éxito o fracaso del tratamiento? Marcadores pronóstico.	38
4.2.3 Tratamiento neurobiológicamente informado. Una nueva forma de terapia.	39
5. Conclusiones	41
6. Bibliografía	43

Resumen

Los TCA son entidades clínicas con altos índices de cronicidad. Los recientes avances en neuroimagen han permitido una mejor comprensión de las causas y las bases neurobiológicas de estas enfermedades, de forma que ahora se sabe que estas personas tienen alteraciones que predisponen a las mismas.

Los cambios en las concentraciones de los neurotransmisores y receptores, de dopamina y serotonina principalmente, tienen lugar en las zonas del cerebro implicadas en los circuitos de ansiedad, recompensa, somatopercepción y adquisición de hábitos y conductas. Éstos condicionan rasgos premórbidos como son: altos niveles de ansiedad, déficits cognitivos o alteración del control de impulsos. Las zonas del cerebro con mayor implicación son el córtex frontal, el córtex parietal, córtex cingulado, la ínsula y núcleo estriado.

La gran aportación de estos hallazgos a la clínica ha sido la mejora de los tratamientos de estas enfermedades, antes centradas en la modificación de la conducta alimentaria, y ahora con una visión global, basando el tratamiento en los rasgos característicos de las personas, que predisponen a mantener esas conductas dañinas, educando a los pacientes y acompañantes sobre su enfermedad, mejorando así la adherencia y resultados del tratamiento

Abstract

Eating disorders has high rates of chronicity. The recent advances in neuroimaging have allowed a better understanding of the causes and the neurobiological basis of these diseases, so it is now acknowledged that these people have abnormalities that predispose to disease.

Changes in the concentrations of neurotransmitters and receptors, dopamine and serotonin mainly, take place in areas of the brain circuits that involved anxiety, reward, somatosensory perception and acquisition of habits and behaviors. These lead to premorbid features, such as high levels of anxiety, cognitive deficits or impaired impulse control. The brain regions that are involved the most are the prefrontal cortex, parietal cortex, cingulate cortex, insula and striatum.

The great contribution of these findings to the clinic has been the improvements on the treatment of these diseases, previously focused on changing eating behavior, and now with a global vision, basing the treatment on the characteristics of people that predispose to keep these harmful behaviors, educating patients and their family about their disease, thus improving adherence and treatment outcomes.

Key words: ED (eating disorders), neuroimaging, Bulimia nervosa, Anorexia nervosa, outcome, prognosis, treatment y neurobiology.

1. Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son entidades clínicas que cada vez despiertan mayor interés entre ciudadanos y profesionales. Hoy en día constituyen una patología con gran relevancia y prevalencia, sobre todo en población joven y más frecuentemente en adolescentes. Se trata de enfermedades realmente graves y a menudo mortales que causan alteraciones en los comportamientos alimentarios de una persona.

El DSM 5 define los TCA como un conjunto de enfermedades que se caracterizan por una alteración persistente en la alimentación o en el comportamiento relacionado con la alimentación, que lleva al desarrollo de una conducta inadecuada en relación al consumo de alimentos y que causa por tanto un deterioro significativo de la salud física y del funcionamiento psicosocial.¹

En este manual se especifican varias categorías dentro de los TCA, pero los trastornos más frecuentes en la población, y por tanto de los que más se va a hablar en esta revisión son la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN). Aún así, a pesar de que comparten muchas de sus características psicológicas y comportamentales, estos trastornos difiere en cuanto al curso clínico, los resultados y las necesidades de tratamiento.¹

Otro trastorno de la conducta alimentaria frecuente, aunque menos es el trastorno por atracones.

En la AN los pacientes se caracterizan por un miedo irracional a ganar peso y una imagen distorsionada acerca de su constitución corporal que les lleva a restringir la ingesta calórica, terminando muchas veces en un estado de desnutrición avanzado cuyo desenlace puede ser fatal. En cambio, los pacientes con BN se caracterizan por atracones que van seguidos de comportamientos compensatorios inadecuados, pero generalmente tienen un peso corporal adecuado a pesar de compartir la preocupación desmedida por la imagen corporal.

Tabla 1. *Criterios diagnósticos*

DSM V. Criterios diagnósticos de Anorexia Nerviosa	
A	Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades que conduce a un peso corporal significativamente bajo
B	Miedo intenso a ganar peso o engordar, o comportamiento persistente que interfiere con el aumento de peso
C	Alteración en la forma en la que uno mismo percibe su propio peso o constitución

Tipo:

- Restringido: Durante los últimos 3 meses el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes diuréticos o enemas). La pérdida de peso se debe a la dieta, ayuno y/o ejercicio excesivo.
- Con atracones/purgas: durante los últimos 3 meses el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes diuréticos o enemas).

DSM V. Criterios diagnósticos de Bulimia Nerviosa

A	Episodios recurrentes de atracones: <ul style="list-style-type: none">▪ En un periodo determinado de tiempo y una cantidad de alimentos superior a la que la mayoría de la gente ingeriría en similares circunstancias▪ Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio
B	Comportamientos compensatorios inapropiados y recurrentes: inducción del vómito, uso de laxantes, ejercicio excesivo o periodos de ayuno.
C	Frecuencia de los atracones de al menos 1 a la semana durante 3 meses
D	Una autoevaluación indebidamente influida por la constitución y el peso que no se produce únicamente durante los períodos de enfermedad.

DSM V. Criterios diagnósticos del Trastorno de Atracones

A	Episodios recurrentes de atracones
B	Asociados a 3 ó más de: <ul style="list-style-type: none">(1) más rápidamente de lo normal(2) hasta sensación de estar desagradablemente lleno(3) comer grandes cantidades cuando no se siente hambre(4) comer en soledad debido a vergüenza(5) sentimientos de disgusto o vergüenza con uno mismo
C	Malestar intenso con respecto a los atracones
D	Al menos un atracón a la semana durante 3 meses
E	No asocia comportamientos compensatorios inapropiados

La autoestima de los pacientes con AN generalmente va ligada a la percepción de su peso y constitución. La pérdida de peso se relaciona con una sensación de autodisciplina y logro, mientras que el aumento de peso lo perciben como un fracaso inaceptable del autocontrol. Los signos físicos y síntomas (tales como la astenia, depresión, malestar físico y otros signos clínicos y analíticos) se deben generalmente al estado de desnutrición en el que se encuentran los pacientes.

Existen dos tipos de AN: de tipo restrictivo, en la que los pacientes realizan una dieta muy estricta junto con ayunos prolongados y ejercicio intenso; y de tipo purgativo que se caracteriza por inducción del vómito y abuso de sustancias tales como laxantes.

Así mismo, en los pacientes con BN también podemos distinguir dos tipos: la purgativa y la no purgativa, la primera se caracteriza por mecanismos compensadores como inducción del vómito, uso de laxantes, etc. para el control del peso después de los atracones, mientras que la segunda se caracteriza por periodos de ayuno y ejercicio intenso tras los atracones.

A diferencia de la AN, los pacientes con BN tienen un peso corporal normal, o sobrepeso, aunque esto último menos frecuentemente. En este caso, en la exploración no se aprecian signos de desnutrición ni síntomas relacionados con la misma. En los trastornos de atracones, al igual que la BN, los pacientes tienen un peso normal o más frecuentemente sobrepeso.

Ya que ambos cuadros generalmente comienzan durante la adolescencia, tradicionalmente se ha hipotetizado que uno de los factores causantes es la presión social y cultural que existe en relación con la delgadez desde que ésta es perseguida como canon de belleza en muchos de los países. Aún así, los TCA afectan a un bajo porcentaje de los individuos en relación con la proporción de adolescentes en la población general. Además, la presentación característica de estos trastornos, así como su distribución de edad en la población y las asociaciones familiares vistas hasta ahora, sugieren que existe un sustrato biológico predisponente.²

Así mismo, puesto que la transición entre ambos síndromes (BN y AN) es común, se ha llegado a pensar que ambas patologías pueden compartir factores etiológicos y factores de riesgo e incluso se han llegado a plantear como los dos extremos de un mismo espectro de “modelo de control de impulsos” dentro del que la persona puede fluctuar en las diferentes etapas de la enfermedad.³

Debido a que con los años estas enfermedades se han convertido en un problema emergente y en expansión, han sido muchos los estudios acerca de los factores genéticos, sociales y neurobiológicos que se han publicado al respecto. Se ha comprobado que existen evidencias sólidas a cerca de que los factores genéticos

juegan un importante papel, así como también los factores socioculturales, aunque estos últimos ya eran bien sabidos con anterioridad.

Para una mejor comprensión del tema que se va a abordar en este trabajo, primeramente haremos un breve repaso de los principales mecanismos neurobiológicos implicados en los TCA.

1.1 Neurobiología de los TCA^{3,4,5}

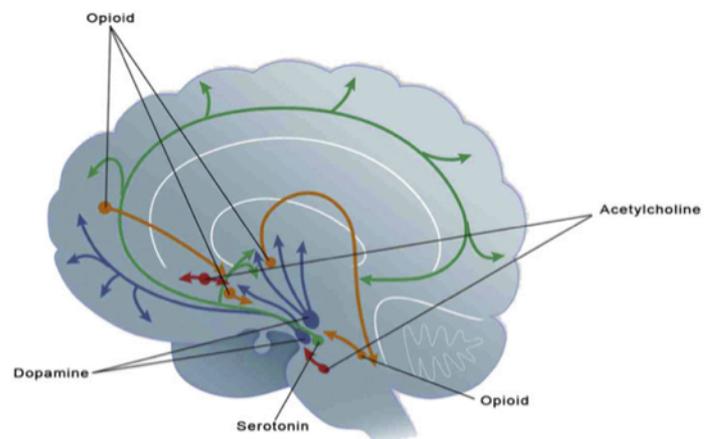
Existen muchas investigaciones al respecto, en rasgos generales se ha visto que las principales regiones implicadas en estos trastornos son aquellas que forman parte del circuito límbico (amígdala, hipocampo, circunvolución del cíngulo, área septal), los ganglios basales (núcleo accumbens³, núcleo caudado) y sus conexiones, sobre todo con zonas como la ínsula, la corteza prefrontal y orbitofrontal y el córtex cingulado.

Y los principales neurotransmisores implicados son la serotonina (5HT) y la dopamina (DA); aunque existen referencias también acerca de los opioides y la acetilcolina (ACh)^{3,5}

Figura 1⁵.

Dopamina (azul), serotonina (verde), acetilcolina (rojo) y opioides (naranja). Son los neurotransmisores que se han identificado en la fisiopatología de los TCA.

En este esquema se ilustran algunas de las proyecciones neuronales de particular interés implicadas en la regulación y desregulación de la ingesta de comida.



A nivel funcional, estas estructuras y neurotransmisores juegan un importante papel en los circuitos de recompensa, adicción, regulación de las emociones y de la ingesta.

La fisiopatología de la enfermedad se basa, en grandes rasgos, en un desbalance existente en la regulación de la serotonina y la dopamina en el sistema límbico. Principalmente se han caracterizado 2 circuitos importantes: el circuito de recompensa y el circuito de ansiedad.

a. Circuito de recompensa

La alimentación está asociada con este circuito y muy relacionada con el sentido del gusto, lo que regula la motivación para comer.

En condiciones normales, cuando comemos, el sabor de los alimentos generado en la lengua se proyecta, pasando por el tálamo, a la corteza primaria del sentido del gusto que se encuentra en la ínsula y el opérculo frontal, de ahí pasa después por la amígdala, núcleo estriado e hipotálamo proyectándose de nuevo a la corteza asociativa, en este caso la frontal. La primera parte del circuito es puramente sensitiva, mientras que la segunda está relacionada con las emociones y sentimientos, en este caso asociados a la comida, que generan representaciones propias (individuales de cada persona) de los estímulos asociados a la alimentación. Además, cada persona tiene asociaciones aprendidas entre comida y sensaciones placenteras o desagradables que se pueden poner en marcha ante cualquier estímulo relacionado con los alimentos, como ver, oler o pensar en comida.

El deseo o necesidad de comer está relacionado con la activación de circuitos dopaminérgicos que estimulan las “ganas” de comer; mientras que las sensaciones placenteras o desagradables asociadas a la comida, “gusto”, están relacionadas con la liberación de opioides en el cerebro.

Aunque no está del todo claro el cómo, se ha comprobado que tanto en la AN como en la BN está alterado este circuito dopaminérgico de recompensa.

Estudios basados en experimentación animal han asociado la restricción de comida típica de la AN con una mayor liberación de dopamina en las áreas relacionadas con la recompensa. Y por otro lado, el consumo exagerado de comida, los característicos atracones de la BN, han sido asociado con una disminución de los receptores D2 de dopamina en las mismas áreas^{5,18}.

La BN está muy relacionada con trastornos adictivos, en el caso de esta enfermedad la adicción puede traducirse en los episodios de atracones, suponiendo que estos sujetos son “adictos a la comida” y esta adicción está mediada por los circuitos dopaminérgicos de los que hablábamos antes. Son varios los estudios que han demostrado mediante resonancia magnética funcional (fMRI) que las personas con bulimia presentan una disminución de la sensibilidad a la dopamina en estos circuitos de recompensa.

Por lo tanto, puede hipotetizarse que la restricción de comida sensibiliza, mientras que el exceso de ingesta desensibiliza el circuito de recompensa cerebral^{18,21}.

b. Circuito de ansiedad

Las personas con TCA tienen una imperiosa necesidad de control, asociando rasgos de ansiedad por evitación o evitación del daño. Estas personas controlan de forma estricta su peso y su alimentación como forma de hacer frente a su falta de control sobre otros acontecimientos estresantes de su vida.

El principal neurotransmisor asociado con la ansiedad es la serotonina. Existen dos tipos de receptores serotoninérgicos que parecen estar implicados en la conducta de las personas con TCA: los receptores 5HT_{2A} que se relacionan con la regulación de la alimentación, el estado de ánimo y acción antidepressiva; y los 5HT_{1A} que se encargan de regular la liberación de serotonina en el cerebro, los cuales están difusamente aumentados en las personas con AN y BN. Este aumento puede correlacionarse con los altos niveles de ansiedad manifestándose en las conductas de evitación del daño.

En la anorexia nerviosa la restricción en la ingesta de comida produce una disminución en los niveles de serotonina, puesto que su precursor es el triptófano, aminoácido que sólo podemos adquirir mediante la alimentación. Esta reducción de los niveles de serotonina produce cambios en la sensibilidad y la concentración de los receptores de serotonina a nivel central, aumentando tanto su número como su sensibilidad¹⁸.

En estas personas, la activación de los receptores 5HT_{2A} se relaciona con aumento de ansiedad. Se ha visto alterado el funcionamiento de estos receptores en el cíngulo y la ínsula, que procesan los estímulos procedentes de la amígdala (encargada de mediar los estímulos adversos y dar valor emocional a los mismos) y los envían al córtex frontal y límbico. Así como en el córtex parietal, el cual está relacionado con la percepción somatosensorial del cuerpo.

Debido a estos cambios, la restricción de la ingesta actúa como ansiolítico, convirtiéndose en un potente refuerzo de la conducta, ya que en estas personas la ingesta de alimentos aumenta la concentración de serotonina, estimulando estos receptores ultrasensibles y provocando el característico estado disfórico de estos pacientes.

Por otro lado, en la bulimia nerviosa se ha visto una reducción de este mismo receptor en las regiones de la corteza frontal, que puede estar en relación con alteraciones en la impulsividad y el procesamiento emocional. Así mismo, en esta enfermedad existe una disminución del transportador de serotonina, que se encarga de regular los niveles de la misma en la hendidura sináptica.

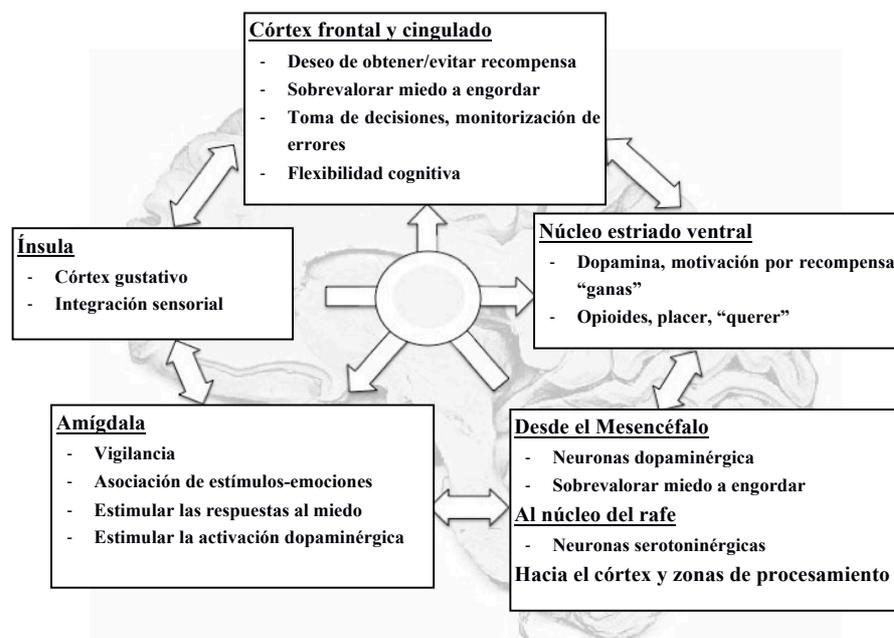


Figura 2⁴. Esquematización de los circuitos y áreas implicadas.

En resumen, la principal preocupación manifiesta y miedo de estos pacientes es la comida y el consiguiente aumento de peso. En los individuos con AN o BN, los estímulos relacionados con la comida (ver, oler, pensar, etc.) producen una intensa activación del sistema límbico lo que les genera miedo y ansiedad, y sobre todo, en las zonas del córtex cingulado anterior y la zona medial del córtex prefrontal; áreas relacionadas con la función ejecutiva, toma de decisiones y recompensa, que pueden ser responsables de la conducta de restricción alimentaria.

Por lo tanto, aunque no está claro del todo cómo funcionan exactamente las anomalías descritas en los neurotransmisores, y ya que se ha visto que en muchos casos persisten tras la recuperación, se puede pensar que son factores predisponentes a desarrollar esta enfermedad.

Lo que sí que podemos intuir es que existe un mal funcionamiento de la corteza prefrontal, que se manifiesta a través de las conductas características, como restricción de alimentos, purgas, etc. en respuesta a los estímulos recibidos de la amígdala. Los pacientes se obsesionan con las ideas de delgadez, de tal forma que a la larga, la amígdala acaba asociando la comida y la percepción corporal con estímulos adversos y en consecuencia la corteza prefrontal ejecuta conductas destinadas a evitar la ansiedad que estos estímulos les produce.

1.2 Técnicas de neuroimagen

Todos estos hallazgos a cerca de la fisiopatología en los TCA han sido posibles gracias al avance de las técnicas de imagen cerebral. Fundamentalmente técnicas como PET o

fMRI (resonancia magnética funcional) que nos permiten ver la distribución de los neurotransmisores, el consumo de glucosa o el aumento del flujo sanguíneo en las diferentes partes del cerebro, que se asocian con una mayor activación metabólica de esas zonas.

Es importante antes de entrar en materia, entender los conceptos más básicos a cerca de las técnicas de neuroimagen disponibles en la actualidad, y las más utilizadas en los estudios realizados.

Por una parte disponemos de la resonancia magnética (RM), en la que la imagen obtenida nos proporciona fundamentalmente información estructural a cerca del cerebro humano. La imagen por resonancia magnética (IRM) nos ofrece por tanto imágenes que nos permiten detectar cambios a nivel anatómico y morfológico⁶.

Además de la IRM normal, ha surgido recientemente el concepto de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf), que permite estudiar qué áreas se activan en relación con diferentes estímulos. La activación de una región cerebral se acompaña de cambios en el flujo sanguíneo regional, relacionados con vasodilatación de vasos microscópicos y cambios en la oxigenación de la hemoglobina⁷ que son captados por el aparato y analizados por programas específicos, obteniendo finalmente imágenes que nos muestran dónde se localiza la actividad cerebral en respuesta al estímulo o función que queremos estudiar.

Por otra parte, tenemos otro grupo de técnicas que nos proporcionan imágenes funcionales las cuales nos permiten estudiar la activación de las distintas áreas del cerebro; hablamos de las imágenes obtenidas mediante técnica PET (tomografía de emisión de positrones) o SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único, *Single Photon Emission Computed Tomography* en inglés).

Para la obtención de estas imágenes se administra previamente un radiotrazador. Los radiotrazadores están compuestos por dos moléculas:

- Una de ellas es una molécula utilizada normalmente por el organismo, que es la que se incorpora a la ruta que queremos estudiar. Es decir, si queremos estudiar por ejemplo la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro, utilizaremos dopamina.
- La segunda de las moléculas es un isótopo radiactivo que se une a la molécula anterior, el cual nos permite obtener las imágenes al recoger la radiación emitida.

Existen diferentes radiotrazadores que nos permiten estudiar diferentes funciones, así por tanto obtenemos imágenes funcionales específicas de aquello que nos interesa.

A nivel cerebral, los más utilizados son los radiotrazadores de perfusión y de metabolismo de la glucosa, las áreas en las que están aumentadas la perfusión o el consumo de glucosa son áreas con mayor activación, y viceversa. Pero también se pueden utilizar, sobre todo el PET, para evaluar la concentración espacial y distribución de una proteína⁷, en nuestro caso, son de interés los neurotransmisores implicados en la patogénesis de los TCA que comentamos al principio, fundamentalmente dopamina y serotonina.

Así mismo, es importante tener en cuenta que, a diferencia de las técnicas PET o SPETCT, la IRMf sólo permite estudiar áreas concretas del cerebro. Por lo tanto, para el análisis estadístico de los datos de neuroimagen funcional y la posterior discusión de los mismos, los métodos que más comúnmente se emplean en los diferentes artículos hallados son dos⁷:

- El estudio de región /volumen de interés (ROI/VOI, *region/volumen of interest en inglés* -Para mayor comodidad usaré la siglas en inglés-). Este método se centra únicamente en áreas de interés preseleccionadas.
- Sistema de mapeo paramétrico estadístico (SPM, *statistical parametric mapping*, en inglés). Es una técnica estadística que muestra las regiones donde la concentración de la materia cerebral difiere significativamente entre los grupos. Se obtiene tras el análisis morfométrico basado en voxel (VBM, del inglés *voxel-based morphometry*)⁸; que mediante un complejo procesamiento de imágenes permite comparar las diferencias en la composición y concentración de materia cerebral de los distintos tipos de tejidos entre varios grupos de sujetos. Tiene como ventaja sobre el anterior que no es necesario preseleccionar áreas de interés permitiendo una visión completa de todas las áreas afectadas.

2. Objetivos

Puesto que el campo de la neuroimagen avanza rápido, se nos plantea la duda de si puede llegar a ser útil en el manejo de los TCA. Como hemos visto, los hallazgos hasta ahora son algo inespecíficos y existe controversia acerca de la utilidad diagnóstica y pronóstica de estas técnicas en las patologías que nos atañen.

La intención de este trabajo es, mediante revisión sistemática de la literatura existente hasta la fecha, intentar esclarecer si éstas técnicas podrían convertirse en herramientas clínicas importantes para:

1. La detección temprana del riesgo de desarrollar AN o BN, pudiendo emplear medidas de prevención primaria.
2. Pronosticar el éxito o fracaso que un paciente con AN o BN pudiere tener, lo cual guiaría la intensidad del tratamiento y el seguimiento a largo plazo.
3. Esclarecer si los hallazgos en Neuroimagen pudieran utilizarse como herramienta psicoeducativa o terapéutica en pacientes y familiares.

3. Metodología

Para el presente trabajo se realizó una búsqueda online de artículos relacionados con el tema en la base de datos PubMed. Las palabras clave usadas para la búsqueda fueron: “Eating disorders”, “neuroimaging”, “bulimia nervosa”, “anorexia nervosa”, “outcome”, “prognosis”, “treatment” y “neurobiology”.

Los filtros de búsqueda que aplicamos en todos los casos fueron: artículos publicados en inglés, en los últimos 10 años, con disponibilidad del texto completo online y mostrados por orden de relevancia.

Primeramente realizamos una búsqueda sobre las neurobiología de los TCA, para ello empleamos las palabras clave “neurobiology”, “eating disorders”, “bulimia nervosa” y “anorexia nervosa” obteniéndose 29 resultados. Tras aplicar los filtros de búsqueda se redujeron a 11. De éstos descartamos aquellos relacionados con hormonas y fármacos, dando preferencia a aquellos relacionados con neurotransmisores, quedando finalmente 4 artículos.

En segundo lugar, para comparar los cambios en los pacientes con TCA y pacientes sanos realizamos una búsqueda con los siguientes términos “neuroimaging”, “eating disorders”, “bulimia nervosa” y “anorexia nervosa”, obteniendo 249, que tras aplicar los filtros se redujeron a 68 resultados. De los resultados obtenidos solo han sido incluidos en este caso los estudios que cumplen los criterios de inclusión siguientes:

- Los pacientes incluidos en los estudios deben cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV o DSM-V de trastorno de la conducta alimentaria, en ausencia de comorbilidades psiquiátricas.
- Los estudios deben referirse a cambios estructurales en el cerebro.
- Los cambios estructurales han de compararse con un grupo control de personas sanas.

Muchos de los artículos que se encontraron en relación a esta búsqueda estaban incluidos en dos de los metaanálisis^{6, 11} referidos en este trabajo, por lo que no se

revisaron como tal al estar recogidos ya en estos dos estudios. A parte de estos dos, son 10 los artículos seleccionados, por lo que finalmente se incluyeron 12 artículos.

Para obtener respuesta a nuestras preguntas objetivo, realizamos las siguientes búsquedas empleando: “anorexia nervosa”, “neuroimaging”, “prognosis”, “outcome”; encontrando 16 y, tras aplicar los filtros 7 resultados.

E hicimos lo mismo en el caso de la bulimia nerviosa: “bulimia nervosa”, “neuroimaging”, “prognosis”, “outcome” encontrando 5 artículos.

Los criterios de inclusión en este caso son:

- Los pacientes incluidos en los estudios deben cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV o DSM-V de trastorno de la conducta alimentaria, en ausencia de comorbilidades psiquiátricas.
- Los estudios deben incluir al menos una comparativa de dos de los siguientes: pacientes recuperados de anorexia o bulimia nerviosa, pacientes sanos y pacientes enfermos.

Todos los resultados encontrados cumplían los criterios por lo que fueron incluidos en el presente trabajo.

En relación al tratamiento se han incluido 3 artículos relacionados con el tratamiento que han sido proporcionados por el tutor del trabajo, y uno más obtenido mediante búsqueda online.

Hemos excluido todos aquellos estudios que no estuvieran escritos en inglés, se hubieran publicado antes de los últimos 10 años, los que reportaban un único caso clínico, aquellos que usaban criterios diagnósticos anteriores al DSM IV, o no cumplían alguno de los otros criterios mencionados anteriormente.

Tras la revisión sistemática de los artículos encontrados se expondrá de forma conjunta en el apartado siguiente los resultados más significativos de los diferentes estudios llevados a cabo hasta la fecha y la discusión de su posible aplicación a la práctica clínica.

Dividiremos los estudios según patología, Anorexia y Bulimia; y según información que aportan en cuanto a la aplicación clínica y a la comprensión de la enfermedad.

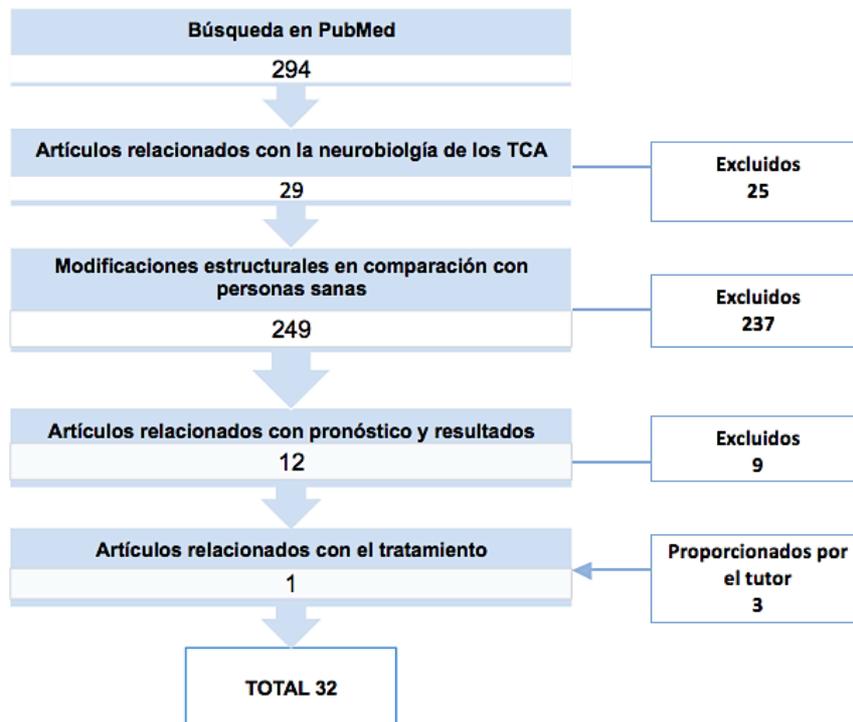


Figura 3. Esquematisación del proceso de selección de artículos

4. Resultados y discusión

Para una mejor comprensión del tema, haré un resumen de los estudios más relevantes encontrados en mi búsqueda, analizando y comentando los resultados de los mismos a medida que se van exponiendo.

Cabe resaltar así mismo que hay mayor número de estudios realizados sobre la AN que sobre la BN, siendo la mayoría de la información que he encontrado sobre la BN hallada en artículos que comentan ambas patologías a la vez.

Procuraré seguir el orden de nuestros objetivos, describiendo en primer lugar los cambios generales hallados en las imágenes de pacientes afectados, esclarecer por un lado si alguno de esos cambios es previo a la enfermedad y puede por tanto ser de ayuda en el diagnóstico precoz; y por otro, si alguno de ellos está asociado con mejor o peor pronóstico. Por último, recopilando toda la información, ver de qué manera puede enfocarse para aportar información a los pacientes y familiares acerca de su enfermedad de manera que se pueda mejorar la terapia y adherencia al tratamiento.

4.1 Anorexia Nerviosa

En los pacientes con Anorexia nerviosa se ha comprobado que existe una marcada reducción de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) en la fase aguda de la enfermedad, así como un claro incremento del líquido cefalorraquídeo (LCR).

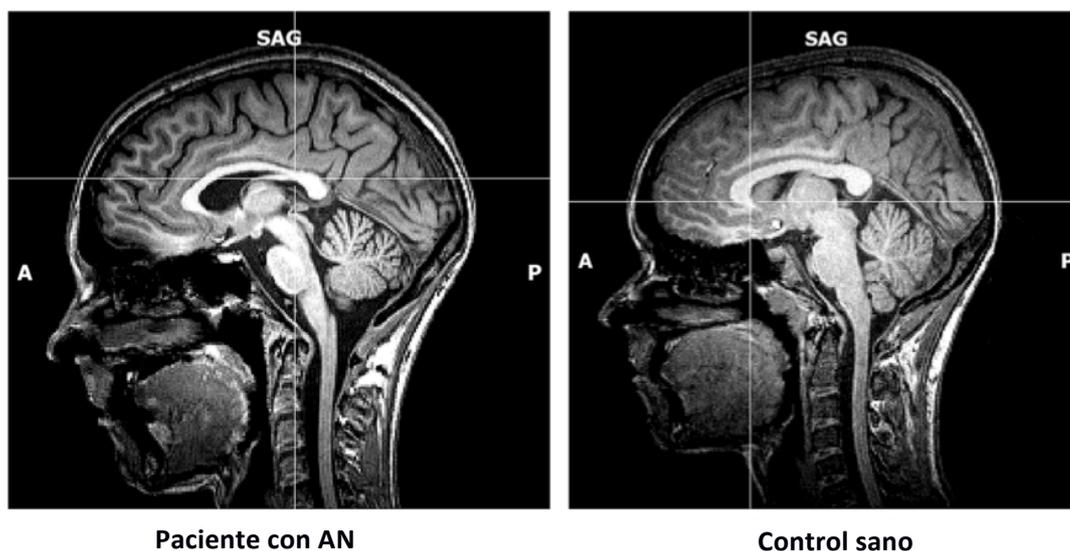


Figura 4¹¹. Cambios volumétricos en fase aguda de Anorexia Nerviosa (AN) en comparación con una persona sana.

El metanálisis realizado por Jochen Seitz et al¹¹ es el que mayor número de estudios ha incluido hasta la fecha. En el presente análisis recoge de forma bastante clara los resultados globales de los cambios en pacientes con anorexia nerviosa, bien durante la fase aguda de la enfermedad, o durante la recuperación, centrándose sobre todo en los cambios volumétricos que tienen lugar y analizando de forma separada los cambios producidos a nivel de todo el cerebro así como los ocurridos en regiones específicas.

A nivel global, se constata que en la fase aguda de la enfermedad existe una reducción de la sustancia gris así como de la blanca y el consecuente aumento del líquido cefalorraquídeo. Además se observó que en los adolescentes, la reducción de la materia gris era mayor que en los adultos, y los cambios eran muy similares en todos los pacientes adolescentes. Por otro lado, en los adultos, los cambios volumétricos eran bastante más dispares entre los pacientes, así como la reducción de la sustancia gris era menor. Así mismo, los cambios en la sustancia blanca no presentan diferencias en cuanto a la edad de los pacientes.

En la tabla 2 vemos recogidos los resultados de los diferentes estudios, tanto en adolescentes como en adultos. Cabe destacar la diferencia entre los métodos de análisis de imagen empleados y las diferentes poblaciones a estudio, lo que hace que la muestra sea muy heterogénea.

Tabla 2¹¹. Cambios en la SB y la SG en estudios de IRM en pacientes en fase aguda de AN en comparación con controles sanos.

ESTUDIO	N, EDAD PACIENTES	MÉTODO	REDUCCIÓN DE SG	REDUCCIÓN DE SB
Katzman et al., 1996	13 adolescentes, 15,4 ± 1,2 años	BIS	6,2%	3,6%
Giordano et al., 2001	20 adultos, 30 ± 5,1 años	ROI (Amígdala, Hipocampo)	27% amígdala- hipocampo	
Swayze et al., 2003	17 adultos, 25,1 ± 7,3 años	BRAINS	No significativo	11%
Connan et al., 2006	16 adultos, 25,4 ± 7,5 años	ROI (hipocampo)	8,2%	
McCormick et al., 2009	18 adultos, 26,2 ± 7,2 años	BRAINS	Sólo en CCA	12,5% CCA
Castro-Fornieles et al., 2009	12 adolescentes, 14,5 ± 1,5 años	VBM	7,7%	6,1%
Joos et al., 2010	12 adultos, 25,0 ± 4,8 años	VBM	4,0%	No significativo
Suchan et al., 2010	15 adultos, 29,5 ± 8,2 años	VBM	No significativo	No significativo
Gaudio et al., 2011	16 adolescentes, 15,2 ± 1,5 años	VBM	8,2%	
Boghi et al., 2011	21 adultos, 29,0 ± 10,0 años	VBM	No significativo	7,7%
Roberto et al., 2011	32 adultos, 26,9 ± 6,4 años	VBM	8,1%	No significativo
Brooks et al., 2011	14 adultos, 26,0 ± 2,9 años	VBM	No significativo	No significativo
Friedrich et al., 2012	12 adultos, 24,3 ± 6,2 años	VBM	4,7%	No significativo
Mainz et al., 2012	19 adolescentes 15,7 ± 1,5 años	VBM	16,0%	No significativo
Bomba et al., 2013	11 adolescentes, 13,6 ± 2,8 años	FSL	10,9%	6,5%
Frank et al., 2013	19 adultos, 23,1 ± 5,8 años	VBM	No significativo	No significativo

BIS: Brain Imaging Software, VBM: Voxel-Based Morphometry, BRAINS: Brain Research: Analysis of Images, Networks, and Systems, FIS: FMRIB Software Library (contiene datos de análisis de imágenes y herramientas estadísticas de función, estructura y difusión de IRM)

En los estudios realizados en pacientes durante la recuperación de la enfermedad, entendiéndose como tal la restauración de un peso corporal normal mantenido en el tiempo, se comprobó que los cambios durante la fase aguda de la enfermedad remitían, restaurándose los volúmenes cerebrales originales casi al completo, como se aprecia en la tabla 3. Destacar la gran cantidad de estudios con resultados no significativos, esto puede deberse al pequeño número de sujetos en los estudios, a las diferentes técnicas de análisis de imagen empleado o la heterogeneidad de las muestras. Aunque parece que persiste una reducción residual de la SG y la SB en los

pacientes recuperados de AN en comparación con los controles sanos, estos datos sólo han alcanzado valor estadísticamente significativo para la SG. Estos cambios permanentes se encuentran en el CCA, lóbulo temporal, parietal (sobre todo en el precúneo⁹), y en las áreas motoras suplementarias¹⁰.

Tabla 3¹¹. Estudios de IRM en pacientes recuperados de AN a corto y largo plazo, clasificados por el tiempo de recuperación tras la enfermedad.

Estudio	N, edad pacientes	Método	Recuperación	Reducción residual de SG	Reducción residual de SB
Roberto et al., 2011	32 adultos, 27,1 ± 6,4 años	VBM	Recuperación de peso	4,2%	No significativo
Swayze et al., 2003	13 adultos, 25,4 ± 7,3 años	BRAINS	Recuperación de peso	No significativo	No significativo
Mainz et al., 2012	19 adolescentes, 15,9 ± 1,5 años	VBM	Recuperación de peso	12,1%	No significativo
Castro-Fornieles et al., 2009	12 adolescentes, 14,5 ± 1,5 años	VBM	7 meses tras inicio terapia	No significativo	- 8,3%
McCormick et al., 2008	48 adultos, 26,1 ± 7,2 años	CCA	1 años	CCA No significativo	No significativo
Mühlau et al., 2007	22 adultos, 23,7 ± 6,0 años	VBM	1,6 años	4.0%	No significativo
Katzman et al., 1997	6 adolescentes, 17,0 ± 1,4 años	BIS	2,7 años	4.2%	No significativo
Wagner et al., 2006	30 adultos, 25,0 ± 6,4 años	VBM	3 años	No significativo	No significativo
Lambe et al., 1997	12 mixto, 18,9 ± 6,9 años	BIS	3 años	2,6%	No significativo
Joos et al., 2011	5 adultos, 19,6 ± 5,1 años	VBM	5 años	No significativo	No significativo
Friedrich et al., 2012	13 adultos, 25,0 ± 4,8 años	VBM	5,7 años	No significativo	No significativo
Chui et al., 2008	66 mixto, 21,3 ± 2,4 años	INSE	6,5 años	No significativo	No significativo
Frank 2013	23 adultos, 30,3 ± 8,8 años	VBM	7,9 años	No significativo	No significativo

Mixto: adolescentes y adultos. BIS: Brain Imaging Software, BRAINS: Brain Research: Analysis of Images, Networks, and Systems, VBM: Voxel Based Morphometry, INSE: Intensity Normalized Stereotaxic Environment

Mientras que los cambios en la SG son más acusados en los pacientes adolescentes, la edad no parece influir en los cambios en la SB. Esto puede estar relacionado con la plasticidad cerebral en el cerebro adolescente, que sigue aún desarrollándose, y es por lo tanto más susceptible a los efectos de la falta de alimento. Así mismo, la SB parece aumentar más rápidamente durante el primer mes tras la ganancia de peso, casi hasta su total recuperación; a diferencia de la SG y el LCR que tardan algo más en restaurar su volumen tras la recuperación.

Por otro lado, además de la reducción global de volumen cerebral, se ha observado que existen zonas del cerebro en las que los cambios volumétricos son más acusados. Estas regiones son: el hipocampo y el córtex cingulado, el mesencéfalo, el cerebelo, la corteza occipital lateral y el córtex estriado. Además, aunque pocos, son dos los estudios^{12, 13} que informan de aumento de volumen en las zonas del córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL), y del córtex orbitofrontal (COF) en pacientes con anorexia durante la fase aguda de la enfermedad.

En otro estudio llevado a cabo con 35 pacientes¹⁶ también se detectó al inicio más temprano de la enfermedad (menos de 12 meses) un decremento en regiones específicas: córtex cingulado (zona medial), precúneo y regiones superior e inferior del lóbulo parietal. Implicadas, respectivamente, en el procesamiento de las emociones sobre todo el miedo y evitación del daño; procesamiento de las imágenes mentales, focalización de la atención y circuitos neuronales implicados en la representación mental del yo; y el procesamiento somatosensorial.

La reducción de la sustancia gris en el hipocampo puede estar en relación con el déficit de atención y memoria que presentan los pacientes con anorexia nerviosa. El córtex cingulado, en especial el córtex cingulado anterior (CCA) está implicado en los circuitos de recompensa y procesos afectivos, como bien veíamos en la introducción.

La disminución de la SG en el córtex estriado, área que forma parte de la corteza visual, se traduce en un menor funcionamiento de las conexiones de esta área con el resto del cerebro, pudiendo estar relacionados con la distorsión de la imagen corporal característica de estos pacientes.

En cuanto a los casos de aumento de SG en la el CPF DL y el córtex orbitofrontal, pueden indicarnos que, efectivamente existen cambios predisponentes para el desarrollo de la enfermedad en el cerebro de ciertas personas; o por otro lado, que pudieren ser debidos a la plasticidad cerebral que es diferente en cada persona, y ser una consecuencia más de la enfermedad, que no afecta por igual a todas las personas.

En otro metanálisis con menor número de estudios se han encontrado cambios significativos de volumen en las regiones somatosensoriales y aquellas relacionadas con el sistema de recompensa⁶. Siendo los lóbulos temporal y occipital los más sensibles a la disminución de SG. Y los lóbulos parietal y temporal y mesencéfalo, los más frecuentemente nombrados entre todos los estudios.

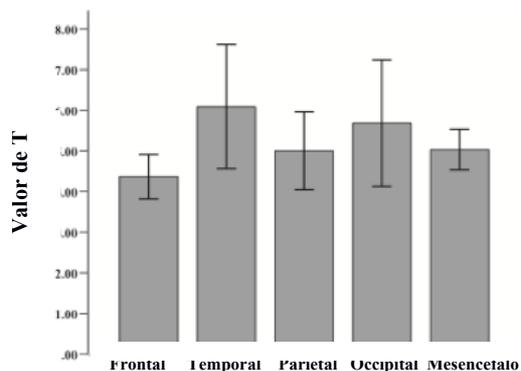


Figura 5⁶. Zonas con mayor reducción de la SG en personas con AN

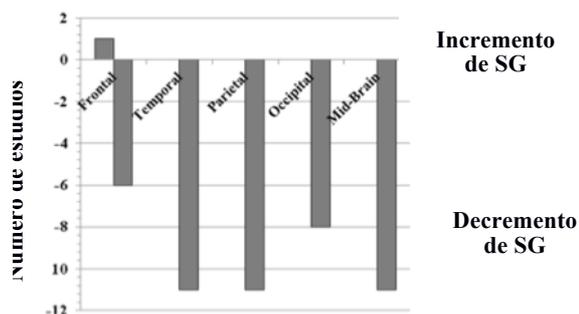


Figura 6⁶. Número de estudios que demuestran cambios regionales en la sustancia gris en personas con AN.

Uno de los problemas que surgen a la hora de intentar analizar todos los estudios realizados hasta la fecha es la dificultad que deriva del hecho de que la gran mayoría están realizados con un número de pacientes pequeño y heterogéneo (sin especificar subgrupo de AN o agrupar por edad o por estadio de la enfermedad, así como la toma o no de fármacos activos en el SNC) y es difícil extrapolar los resultados de forma que en muchos casos no alcanzan significación estadística, además de las diferentes técnicas de imagen utilizadas en cada uno de ellos. Por eso es posible encontrar diferencias en los diversos metanálisis y estudios existentes. A lo largo de esta exposición intentaremos resaltar aquellos resultados que tienden a repetirse con mayor frecuencia en los diferentes estudios.

4.1.1 ¿Es posible la detección temprana del riesgo a desarrollar AN?

Marcadores predisponentes.

Ahora bien, los cambios comentados constatados hasta ahora pueden ser fácilmente cambios tróficos consecuencia de los periodos de inanición en la fase aguda de la enfermedad; pero puesto que hemos visto que no existe recuperación completa, también podemos postular que una pequeña parte de los cambios detectados en las personas con anorexia no sean sólo consecuencia de la enfermedad, si no variables predisponentes para su desarrollo.

Debido a la imposibilidad de estudiar a las personas antes de desarrollar la enfermedad para así poder encontrar rasgos premórbidos que nos permitan una detección precoz y por tanto una prevención primaria, estudiar los cambios existentes en los pacientes recuperados de la enfermedad puede ser la única manera de aproximarnos a aquellos cambios que predisponen a la misma. Por lo tanto, debemos valorar aquellas alteraciones que persisten después de superar la enfermedad puesto que podrían ser útiles como marcadores predisponentes¹⁸.

Cualquiera que sea su causa, esta atrofia cerebral que produce la restricción de alimento, junto con los cambios hormonales que la acompañan, resultan en una menor neuroplasticidad cerebral, sobre todo en pacientes jóvenes, que puede ser la causante de los déficits neurológicos que presentan las personas con anorexia, como los nombrados antes (errores de memoria, disminución de la flexibilidad cognitiva y la capacidad de aprendizaje, etc). Estos déficits podríamos relacionarlos con el característico autocontrol que presentan estas personas, la preocupación por su cuerpo, el aislamiento social y la baja motivación al cambio que pueden dificultar la terapia y el tratamiento. Este período de tiempo en el que se detiene el desarrollo y funcionamiento normal del cerebro puede explicar que los volúmenes cerebrales persistan disminuidos incluso después de la recuperación del peso, como veíamos en los resultados comentados arriba, así como la perpetuación de las conductas de la enfermedad influyendo en la cronificación de la misma.

Por esto, sería primordial a la hora del tratamiento detener cuanto antes el estado catabólico en el que se encuentran las personas con anorexia en el estado agudo de la enfermedad, puesto que para la correcta recuperación psicológica del paciente es necesario que el cerebro funcione de forma óptima y eso sólo es posible tras una ganancia de peso inicial¹⁷. Además, es posible que una terapia de rehabilitación de las funciones cognitivas ayude al paciente a mantenerse libre de enfermedad a corto y largo plazo.

En la revisión hecha por Guido K.¹⁸ se nos propone la ansiedad como rasgo característico predisponente y describe cómo a partir de ellas se puede desencadenar la enfermedad:

Hasta ahora se ha constatado que uno de los rasgos característicos de las personas con AN es la ansiedad. Esta ansiedad se ha traducido mediante estudios de IRMf en una mayor activación del córtex frontal y el C. cingulado, que puede considerarse como un rasgo predisponente. Cuando los factores ambientales tales como estrés, o la baja autoestima de estos pacientes, desencadena el miedo al sobrepeso, este circuito de la ansiedad es alimentado por esos miedos proporcionando las bases neurobiológicas necesarias para mantener la preocupación por la imagen corporal y la comida. La restricción de la comida y por lo tanto el estado de inanición puede conllevar a modificaciones en estos circuitos de ansiedad y recompensa ya sensibles de por sí, estableciendo unas bases biológicas sólidas en las conductas de evitación de la comida y preocupación exagerada con el peso. Y como ya comentábamos al inicio, estas conductas que adoptan les permiten controlar la ansiedad y el estrés, haciendo que sea más difícil cambiar los hábitos y dificultando así la recuperación.

Otro de los rasgos alterados en estos pacientes que se nos propone en esta misma revisión esta en relación con el circuito de recompensa y la DA. Teniendo en mente los

altos niveles de ansiedad en estos pacientes, se llevaron a cabo varios estudios basados en el modelo de condicionamiento clásico, en lo que llaman “test de predicción del error”²². En ellos se presenta a varios sujetos imágenes (estímulos) que se asocian o no con estímulos de sabor dulce (recompensa o refuerzo, y por tanto liberación de DA); y se registra la actividad cerebral mediante técnicas de IRMf. Una vez los pacientes han sido condicionados asociando las imágenes con el estímulo de recompensa, esta secuencia se altera presentándose una imagen que no va seguida de recompensa. A esto es a lo que se llama respuesta anticipatoria. Tras varios de estos estudios se ha comprobado que puede estar aumentada en los pacientes con AN^{18,20,21}, de forma que su ansiedad aumenta ante señales o estímulos relacionados con la comida. Como veremos más adelante, la liberación de DA en respuesta a una “recompensa” comida en este caso, se relaciona en individuos con AN con mayores niveles de ansiedad en lugar de con estados de euforia como en pacientes sanos.

En línea también con estos rasgos de ansiedad y de alteración de la DA, en una de las revisiones más completas que he encontrado, Walter H Kaye²⁰ describe los rasgos característicos que preceden a la enfermedad, los cuales tienen su base en pequeñas alteraciones a nivel cerebral, tales como diferente concentración y distribución de los receptores, hiper- o hipoactividad en determinadas zonas o malfuncionamiento de los circuitos implicados en algunas características de la personalidad.

Como bien hemos visto, la AN está asociada con altos niveles de ansiedad, y ésta es considerada un rasgo predecesor a la enfermedad, que además persiste tras la ganancia de peso. Así mismo, los trastornos de ansiedad son comorbilidades frecuentes en los pacientes con AN. La presencia en la infancia de trastornos de ansiedad predice unos síntomas más severos de TCA, así como un menor IMC y mayor psicopatología. Se ha asociado además con pobres resultados en el tratamiento. Al igual que el alto grado de perfeccionismo que también se ha observado en los pacientes enfermos y tras la recuperación. Así mismo un mayor grado de éste se relaciona con un peor resultado. Este perfeccionismo es mayor además en las conductas relacionadas con las normas autoimpuestas.

Otra de las disfunciones de base existentes es el desbalance entre los circuitos de recompensa e inhibición. Las personas con AN se caracterizan por su estricta conducta de autocontrol y su anhedonia. Mediante IRMf se ha comprobado que tienen alta sensibilidad al castigo y baja sensibilidad a la recompensa lo que lleva a conductas de evitación del daño (lo explicaremos más adelante), tanto durante la enfermedad como tras la recuperación. El aumento de las conductas inhibitorias en estos pacientes se relaciona con hipo-actividad del circuito límbico de recompensa e hiperactividad del circuito de ejecución motora²⁶.

Tienen, además, una baja flexibilidad cognitiva (caracterizada por la incapacidad para cambiar sus conductas o creencias previas, inflexibilidad en sus conductas adquiridas y perseveración de las mismas) y una débil coherencia central (una atención desmesurada en los detalles en contraposición a una visión errónea del conjunto)²⁴ que está en concordancia con la resistencia al cambio que muestran muchos pacientes durante el tratamiento y las continuas recaídas.

La conducta de evitación del daño, es un rasgo muy característico que a su vez engloba elementos de ansiedad anticipatoria, inhibición y baja flexibilidad cognitiva. Se ha visto también en sujetos enfermos y tras la recuperación.

La capacidad de interocepción, así como el manejo de los sentimientos (alexitimia) también parecen estar dañados en estos pacientes. Aquí juega un importante papel la ínsula, que como hemos visto más arriba, es una constante en los diversos estudios de imagen. La percepción alterada del “yo” junto con la dificultad para identificar sentimientos pueden relacionarse con la falta de conciencia de enfermedad, la percepción distorsionada de la imagen corporal y por tanto entorpecer el tratamiento y la motivación al cambio.

Todos estos rasgos en conjunto alteran la regulación del apetito, de tal manera que (como ya comentamos en la introducción) la dieta reduce la ansiedad presente de base en estas personas, mientras que la ingesta la aumenta. Esto junto a un mayor autocontrol así como la ansiedad anticipatoria en relación con estímulos de comida contribuyen a mantener la restricción de la ingesta.²⁶

Como ya hemos mencionado, los principales neurotransmisores implicados son la dopamina (DA) y la serotonina (5HT). Ahora profundizaremos un poco más en las alteraciones específicas en el funcionamiento de ambos que han sido estudiadas mediante técnicas de SPECT y PET, y que pueden explicar los rasgos predisponentes que acabamos de mencionar.

En cuanto al sistema dopaminérgico, varios estudios han demostrado un aumento de la actividad de los receptores de DA (D_2/D_3) en el núcleo estriado en los pacientes recuperados de AN. La ingesta de comida agradable al gusto produce liberación de DA en el caudado (núcleo estriado)²⁰, que en sujetos normales se asocia con sensación placentera, pero en sujetos tanto enfermos como recuperados de AN, se ha asociado con aumento de los niveles de ansiedad, razón por la cual las personas con AN mantienen su conducta de restricción de la ingesta ya que esto les permite controlar sus altos niveles de ansiedad.

Por otro lado, relativo al sistema serotoninérgico, se ha visto en varios estudios un incremento de la unión a los receptores $5HT_{1A}$ y una menor unión a los $5HT_{2A}$, tanto en pacientes enfermos como aquellos recuperados²⁰. Ya vimos al inicio que estos

receptores están muy relacionados con la modulación de la ansiedad, la atención, impulsividad, etc. Por lo tanto un desbalance ($5HT_{1A} > 5HT_{2A}$) puede estar presente de base aumentando la susceptibilidad a padecer estos trastornos.

De forma que podemos resumirlo de la manera siguiente: esta conducta de evitar la ingesta para evitar el aumento de ansiedad es lo que se conoce como conducta de evitación del daño, y está asociada con los niveles de DA en el núcleo caudado, que se ha comprobado que persisten alterados en los pacientes recuperados. Por tanto, es posible que una alteración de la función dopaminérgica en el núcleo caudado, y por consiguiente, en las vías ejecutivas corticoestriadas, predisponga a una vulnerabilidad para desarrollar ansiedad, un rígido autocontrol, pobre flexibilidad cognitiva y conductas aversivas de riesgo. Rasgos que hemos explicado antes que son muy característicos en los pacientes con AN incluso antes de desarrollar el trastorno.

Y como último hallazgo de este desbalance entre DA y 5HT: se cree que la serotonina es fundamental en el sistema de adaptación a estímulos aversivos, lo que está en contraposición con la DA que se libera en respuesta a estímulos placenteros. Teniendo esta idea en mente, se puede hipotetizar que los individuos con AN tienen esta balanza desviada hacia el lado de control de respuestas aversivas o respuestas inhibitorias (5HT); más que hacia el otro extremo de recompensa y motivación (DA)²⁰.

Así pues, podemos concluir que no existen aún claros marcadores que nos permitan predecir el riesgo de una persona a padecer esta enfermedad. Lo único que tenemos hasta el momento son rasgos de personalidad que parecen aumentar la vulnerabilidad de la persona, con suficiente evidencia para afirmar que los rasgos descritos antes son características que hacen más susceptible a la persona de padecer AN, resaltando de entre ellas la ansiedad. Y que se relacionan con una alteración en la actividad monoaminérgica cerebral, así como una disfunción del núcleo caudado.

Además de estos rasgos, hay factores desencadenantes. Así por ejemplo, durante la pubertad, el cambio hormonal puede exacerbar el desbalance existente entre 5HT y DA. Así mismo, a nivel cerebral existen otros cambios relacionados con la pubertad como el aumento de la actividad en la zona del córtex frontal, en relación con el desarrollo cognitivo de la persona, que puede contribuir a afianzar esos rasgos predisponentes de los que hablábamos²⁰.

Otros factores externos a la persona también pueden desencadenar el inicio de la enfermedad, como estrés y la presión social y cultural característica de la pubertad que fomenta en muchos casos la ansiedad y rasgos obsesivos²⁰.

4.1.2 ¿Existen cambios que nos adviertan sobre el éxito o fracaso del tratamiento?. Marcadores pronóstico

Debido a las consecuencias tan severas de la enfermedad y al alto porcentaje de enfermos crónicos, es importante identificar marcadores clínicos que nos ayuden a guiar el tratamiento en función del pronóstico.

A propósito de los cambios regionales mencionados al comienzo de la discusión, un reciente estudio¹⁵ (en el que se investiga la posible asociación entre la pérdida de volumen cerebral y el pronóstico a largo plazo) ha encontrado asociación entre los cambios en el volumen del cerebelo y la probabilidad de cronificación. El volumen cerebeloso se encuentra disminuido en los pacientes crónicos y está relacionado con la duración de la enfermedad^{15,23}. Hace además hincapié en el hecho de que al afectar a adolescentes y al tener el cerebelo un mayor tiempo de maduración, éste está más influenciado. Se interrumpe su desarrollo, y aquellos en los que se ve más afectado tiene tendencia a persistir un malfuncionamiento de las funciones cognitivas relacionadas con el mismo ya que desempeña un papel importante en la creación de hábitos y rituales; lo cual encaja con los rasgos obsesivo compulsivos que presentan estos pacientes.

Además de este hallazgo, en este mismo estudio se ha visto que la disminución de la sustancia blanca también puede influir en la cronificación de la enfermedad en adolescentes. Al afectarse la correcta mielinización, sobre todo en la corteza prefrontal, áreas de asociación o el córtex cingulado (el cual también ha sido asociado con el resultado clínico a largo plazo^{14,29}), así como sus conexiones, pueden producirse malformaciones o mal-conexiones que podrían perpetuar las actitudes típicas de la enfermedad.

Este estudio concluye que, el volumen cortical y subcortical de SG está asociado con el peso al inicio del tratamiento. Mientras que el volumen de SB cortical así como de la SB y SG cerebelosas pueden predecir el aumento de peso durante el seguimiento y, por tanto, la posibilidad de cronificación.

En relación a la sustancia blanca, se ha visto que hay alteraciones, en particular en las zonas del fórnix y las fimbrias (zonas constituyentes del circuito límbico), que constituyen vías de salida de información desde el hipocampo, y conectan con las zonas de la corteza frontal y las regiones subcorticales implicadas en el circuito de recompensa como el estriado. Y estas alteraciones en las personas con AN están en íntima relación con las conductas por evitación del daño¹⁹.

Esto nos puede llevar a pensar que existe una mala conexión entre las regiones implicadas. Al inicio precoz de la enfermedad, cuando la persona con AN comienza a

sobrevalorar las ideas de delgadez, la amígdala se sensibiliza a la comida y los estímulos relacionados con la imagen corporal se procesan como amenaza por lo que comienza la restricción de comida. Con la progresión de la enfermedad se producen los cambios estructurales de los que hemos estado hablando y las conexiones, en particular las del circuito límbico con el córtex frontal (CF), se debilitan. De esta forma, el CF es incapaz de controlar los estímulos adversos relacionados con la comida y el peso que provienen de la amígdala, aunque la persona con AN intente revertir el curso de la enfermedad. Esta conducta de evitación del daño que lleva a una menor ingesta de comida, contribuye a debilitar aún más estas conexiones, de forma que se entra en un círculo vicioso que podemos relacionar con la resistencia al cambio que presentan los pacientes. A esto se le suma las alteraciones en la percepción de la propia imagen corporal, que puede ser debida a una disfunción de la ínsula¹⁸, el córtex parietal y el occipital, como veíamos más arriba.

Como bien comentábamos en el apartado anterior, se ha visto que las personas con AN tienen déficits cognitivos que muchas veces dificultan la adherencia y el correcto tratamiento. Entre ellos una escasa flexibilidad cognitiva, caracterizada por la incapacidad o dificultad para cambiar de ideas o hábitos adquiridos, se ha asociado con un peor pronóstico.

Amy Garret et al²⁴ proponen el grado de flexibilidad cognitiva como marcador predictivo del resultado del tratamiento. Existen test para valorar estas habilidades, como por ejemplo, el test de Wisconsin fue el empleado en este estudio realizado con personas con AN adultas; comprobando mediante IRMf las áreas de activación durante la prueba.

En personas sanas, las áreas con mayor activación durante esta prueba son CPFDL, CPFV (cortex prefrontal ventral) y la zona anteromedial de la circunvolución frontal; además de CCA, córtex parietal y cerebelo.

Puntuaciones altas obtenidas en estos test se relacionan con mayor activación del CPFDL y CPFV. Y las mejoras en la flexibilidad cognitiva en los pacientes en tratamiento se correlacionó con una baja activación del CPFV y una alta activación de la circunvolución frontal anteromedial.

La flexibilidad cognitiva requiere la implicación de zonas del córtex frontal, el CPFV es importante en la selección de respuestas, por ello se cree que pacientes con déficit en estas zonas se pueden beneficiar más de la terapia cognitiva. La capacidad para mantener la inhibición de una respuesta no deseada a largo plazo, es mediada por la circunvolución frontal anteriomedial, por ello es una característica que predice el resultado favorable al tratamiento cognitivo, ya que este se fundamenta en la capacidad de retener nuevas habilidades cognitivas en un largo periodo de tiempo.

Una menor activación del CPFDL durante el test se vio en los pacientes que además de AN presentaban como comorbilidad trastorno de ansiedad, sugiriendo que los síntomas de la ansiedad pueden comprometer la función cerebral asociada con la función ejecutiva. También comentamos en el apartado anterior que altos niveles de ansiedad tienen mayor probabilidad de peor pronóstico.

Esta activación en CPFV y la ínsula durante el test refleja la combinación de la toma de decisiones relacionada con el test y los síntomas de ansiedad. La activación de CPFV se cree que está asociada a la toma de decisiones en función del contexto así como la regulación de las emociones. La ínsula está implicada en la interocepción y el estado de ansiedad. Por ello, una mayor activación en el CPFV y la ínsula predicen una peor respuesta al tratamiento cognitivo debido a que los síntomas de la ansiedad interfieren con el mismo.

Esta característica hace que la colaboración, la fijación de objetivos y la adquisición de nuevos comportamientos (que es la clave del tratamiento cognitivo) mucho más difícil. Además de esto, se concluye que la terapia cognitivo conductual (TCC) junto con la terapia de rehabilitación cognitiva (TRC) predicen una mayor mejoría en las funciones ejecutivas tras el tratamiento, que sólo la terapia cognitivo conductual. En particular porque TRC trabaja sobre la flexibilidad cognitiva y la coherencia central, mientras que la mejora en las funciones ejecutivas se debe a la TCC sería probablemente un resultado secundario. La TRC pretende mejorar en general la función ejecutiva más que los síntomas directos de la conducta alimentaria. Por lo tanto, la TRC, permite que a la larga se puedan utilizar con mejores resultados las terapias dirigidas a los síntomas.

En conclusión, la flexibilidad cognitiva está relacionada con la activación en el córtex prefrontal en los pacientes con AN. Una menor activación en CPFV y la ínsula predice mejoría en la flexibilidad cognitiva tras el tratamiento conductual y rehabilitador, asociándose con mejores resultados.

El proceso y el grado de plegamiento de la corteza cerebral como consecuencia del crecimiento del cerebro durante el desarrollo postnatal, es decir, el proceso de formación de los surcos y circunvoluciones, también ha sido estudiado como posible factor de implicación pronóstica²⁵. Se ha constatado que anomalías en este proceso, están asociadas con complicaciones obstétricas y están implicadas en el neurodesarrollo de otras enfermedades psiquiátricas, tales como esquizofrenia y autismo²⁵, por lo tanto se cree que también puede estar relacionada en la AN con peor pronóstico y la cronificación de la enfermedad.

En un estudio llevado a cabo con 3 grupos diferentes de mujeres²⁵, pacientes con AN en fase aguda, pacientes libres de enfermedad durante 3 años de seguimiento y personas sanas se comprobó que, efectivamente, aquellos pacientes con una pobre respuesta al tratamiento y tendencia a la cronificación de la enfermedad mostraban un menor grado de plegamiento de la corteza cerebral, comparado tanto con los pacientes sanos como con aquellos con recuperación completa, sobre todo en la corteza frontal y la corteza parietal superior. Y así mismo, los pacientes en remisión completa no presentaban diferencias con los controles.

Y lo que es más, en este estudio se descarta la asociación de déficits en este proceso con variables clínicas predictoras de baja respuesta al tratamiento, tales como IMC, el porcentaje de peso perdido, la duración de la enfermedad y la edad de inicio.

Como bien comentamos en los cambios producidos en la fase aguda de la enfermedad, se produce una disminución general en los volúmenes de la SG. En este estudio se han comparado ambos, la reducción del volumen de la corteza cerebral en áreas significativas y el déficit en el plegamiento cortical que se propone en este estudio, viendo que sólo se solapan en una mínima parte de las regiones y rechazando por tanto la hipótesis de que este déficit de plegamiento se deba a la reducción volumétrica que tiene lugar durante la fase aguda de inanición. Además al no encontrar alteraciones en el plegamiento cortical de las mujeres en remisión completa apoya la hipótesis de que los cambios agudos de la enfermedad carecen de consecuencias cerebrales a largo plazo.

En conclusión, aunque los resultados de este estudio son significativos, aún se necesitan más estudios que corroboren éstos, para comprobar la reproducibilidad de los resultados, así como esclarecer si existe algún otro factor implicado en los cambios que suceden en la corteza cerebral

4.1.3 Tratamiento neurobiológicamente informado.

Una nueva forma de terapia.

Quizá la mayor aportación de la neuroimagen en estas patologías haya sido la posibilidad de entender y conocer las bases neurobiológicas que subyacen a los TCA, permitiendo de este modo desestigmatizar la enfermedad y a las personas que la padecen. Las técnicas de neuroimagen han permitido a los clínicos entender mejor la enfermedad y sus causas, pudiendo de este modo idear nuevas terapias y tratamientos.

La AN es una enfermedad severa que en su estado de cronicidad puede llevar a la muerte del paciente. Hasta la fecha no existen tratamientos efectivos para adultos, de forma que aumentan los índices de cronicidad, morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

Como llevamos viendo durante esta revisión, las personas con AN tienen asociados unos rasgos de personalidad característicos, que si recordamos son principalmente: ansiedad, insensibilidad a la recompensa, alteración del conocimiento interoceptivo y rigidez e inflexibilidad cognitiva. Estos rasgos son muy importantes tanto en el desarrollo como en el mantenimiento de la enfermedad, además persisten de forma leve en la mayoría de los casos tras la recuperación²⁶.

Janet Treasure et al²⁸. nos plantean la cronificación de la enfermedad como un proceso de neuroprogresión, en el que podemos dividir el curso de la AN en varias fases:

1. Fase prodrómica, que es propiciada por los rasgos de personalidad que hemos visto hasta ahora. En esta fase los síntomas son leves e imperceptibles y pueden remitir con o sin intervención médica.
2. AN propiamente dicha, es decir, si los síntomas anteriores no remiten y acompañan al paciente durante el crecimiento, manifestándose finalmente la fase aguda de la enfermedad. El periodo de tiempo fijado para esta etapa es de aproximadamente 3 años.
3. Estado duradero de la enfermedad o AN crónica, aquella que persiste durante 7 años o más.

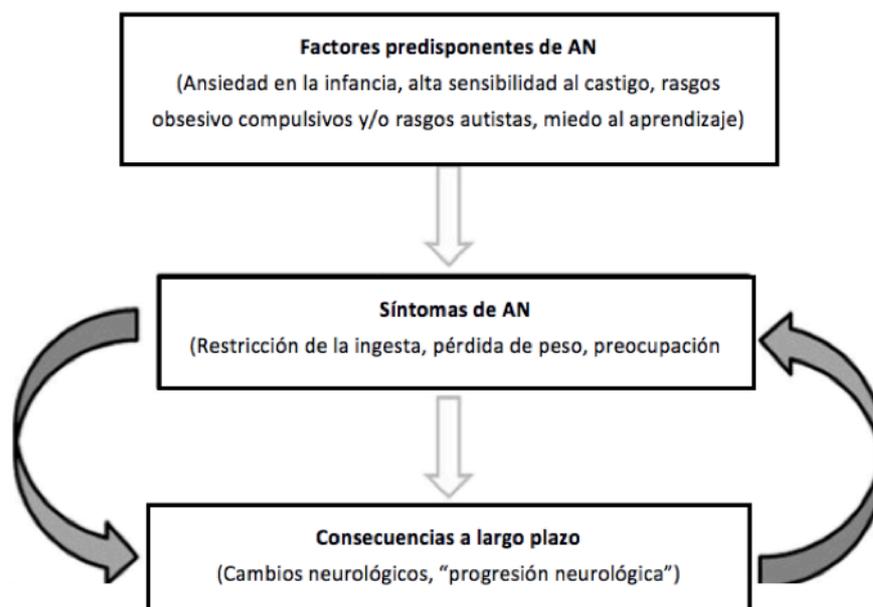


Figura 7²⁸. Esquemización del desarrollo de la AN crónica severa.

Una nueva idea en este campo del tratamiento está cogiendo forma y fuerza, se trata de terapias que pretenden instruir al paciente y a sus convivientes en estrategias de afrontamiento constructivas²⁶. Una nueva forma de “tratamiento comprensivo” que pretende reducir los síntomas claves de la enfermedad usando terapias que permitan el manejo de las conductas típicas de estos pacientes²⁷.

En concordancia con el modelo anterior, se proponen diferentes tipos de tratamiento dependiendo de la enfermedad²⁸. Así para las primeras fase de la misma contamos con la terapia basada en la familia. En ésta se pretende buscar el apoyo del núcleo familiar con el que vive el paciente, de tal manera que se educa a la familia en las causas y consecuencias de la enfermedad, el objetivo principal es que la persona con AN recupere su peso normal, manteniendo unos hábitos sanos de comida. Esto último es fundamental, puesto que a la larga, si no se controlan los factores mantenedores de la enfermedad, llegamos a la fase final en el adulto, de la que los niveles de remisión son bajos y los tratamientos poco efectivos²⁸. Este método basado en la familia es muy similar al que veremos a continuación para los adultos, pero hace énfasis especial en la terapia familiar, no sólo en terapia individual para el paciente. En cuanto a los tratamientos para la enfermedad en su fase crónica y severa son una forma de extrapolar esa terapia familiar que tan buenos resultados da a las personas con las que convive el adulto con AN.

Así pues, primeramente estos pacientes sufren trastorno de ansiedad, así como intolerancia a la incertidumbre y conductas de evitación del daño patológicas, rasgos que aúnan elementos de ansiedad, inhibición e inflexibilidad. Los elevados niveles de ansiedad anticipatoria, caracterizados por la excesiva preocupación por las consecuencias o eventos futuros, es decir, gran intolerancia a la incertidumbre, explican la tendencia a las conductas de evitación del daño e inhibición. En la AN se relacionan con el miedo a ganar peso y la aversión a la comida que este miedo les ha generado, de forma que cualquier estímulo relacionado con la comida, les genera una intensa ansiedad anticipatoria, así como la ingesta de comida; esto hace que eviten ambas y sigan con su estricta dieta. En relación con esto, ensayos en los que se ha llevado a cabo terapias de exposición progresiva a la comida y la prevención de respuesta se ha asociado con una mayor ingesta calórica tras la terapia. En conclusión, la ansiedad pre-ingesta de comida es una posible diana de estos nuevos tratamientos enfocados al temperamento.

El segundo rasgo importante en el que se centra este nuevo modelo de tratamiento es la insensibilidad a la recompensa, como ya comentábamos antes, estos pacientes se caracterizan por baja reactividad a la recompensa y alta sensibilidad al castigo, por lo que adoptan conductas evitativas o inhibitorias que les impiden “disfrutar” de la recompensa porque están más preocupados con las consecuencias. Además se ven

muy afectados por las críticas, tendiendo a percibir sus acciones como incorrectas. Esto es lo que conocemos como desbalance entre recompensa e inhibición.

Esto lo que conlleva es una escasa motivación del paciente en cuanto al aprendizaje de nuevas experiencias y conductas que faciliten la recuperación. La excesiva preocupación a cerca de ganar peso que lleva consigo la recuperación ensombrece otros aspectos positivos de la recuperación como mejorar el estado de la salud, retomar las actividades sociales normales, etc. Esta capacidad de retrasar la recompensa por sobrevalorar las consecuencias ayuda a mantener la enfermedad.

Por último, la afectación de la conciencia interoceptiva en estos pacientes dificulta su conciencia de enfermedad, así como la habilidad para leer las señales que le manda su cuerpo (es decir, hambre, cansancio...).

El tratamiento basado en el temperamento²⁶ tiene como objetivo facilitar estrategias para que los pacientes modifiquen sus hábitos de comida trabajando sobre estos rasgos que acabamos de resumir.

Este nuevo modelo pretende instruir tanto a los pacientes como a las personas que conviven con ellos o “cuidadores”, en las causas y consecuencias de la enfermedad, de forma que ambas comprendan y aprendan a reconocer estos patrones de comportamiento perjudiciales y puedan modificarlos. Se trata de desarrollar estrategias de afrontamiento constructivas que les permitan aprender a manejar su carácter más que a erradicarlo o modificarlo.

Algunos ejemplos, la mejor forma de manejar la intolerancia a la incertidumbre es diseñar una dieta de forma que así se valen de su tendencia de adherirse a las normas (“rigidez”), mediante una rutina prefijada, y a la vez ingerir suficientes calorías a diario pero sin la necesidad de tener que escoger la comida cada día.²⁶

Así como en adolescentes es más fácil puesto que la actuación de la familia facilita la ganancia de peso y recuperación, en adultos es más complicado debido a que los padres ya no ejercen tanta autoridad, por ello entra en juego el papel de los “cuidadores” que no son más que las personas que mantienen algún vínculo afectivo con el paciente, como puede ser la pareja. Este tratamiento pretende instruir al cuidador tanto en las bases neurobiológicas de la enfermedad como en técnicas y habilidades que le ayuden a llevar el carácter del paciente y ayudarlo a recuperarse. Es un elemento importante en la recuperación puesto que muchas veces el desconocimiento de la enfermedad puede llevar a relaciones hostiles, con falta de empatía, críticas destructivas, etc., que dificultan la recuperación.

Otro modelo terapéutico que sigue este mismo estilo, El “NEW FED TR” (Neurobiologically Enhanced With Family Eating Disorder Trait Response Treatment)²⁷, es otro modelo de tratamiento neurobiológicamente informado. Sus objetivos son los mismos que acabamos de describir: (1) educación neurobiológica que permita reducir la culpa y faciliten el apoyo, (2) entrenamiento en habilidades que permitan redireccionar los déficits y construir métodos para convivir con el temperamento, (3) educar a los cuidadores en estrategias que les permitan manejar la situación y, como novedad, (4) aprendizaje experimental dirigido a practicar la implementación de estas habilidades en un ambiente terapéutico. Es decir, cursos intensivos que permitan adquirir y establecer todos estos conocimientos para poder llevarlos mejor a la práctica en el día a día, con el posterior seguimiento semanal para corroborar el cumplimiento de objetivos.

Es importante destacar que este último es un modelo experimental y la evidencia científica al respecto es muy escasa aún.

En la siguiente figura se recogen los diferentes tratamientos propuestos para cada rasgo de la enfermedad. La estimulación cerebral de la que no hemos hablado, son nuevas técnicas que, aunque aún necesitan más estudios para probar definitivamente su utilidad, parecen prometedoras. Se trata de, mediante diferentes técnicas (electroestimulación interna, externa, o estimulación mediante campos magnéticos) modificar el funcionamiento de aquellos factores neurobiológicos implicados en el mantenimiento de la enfermedad²⁸.

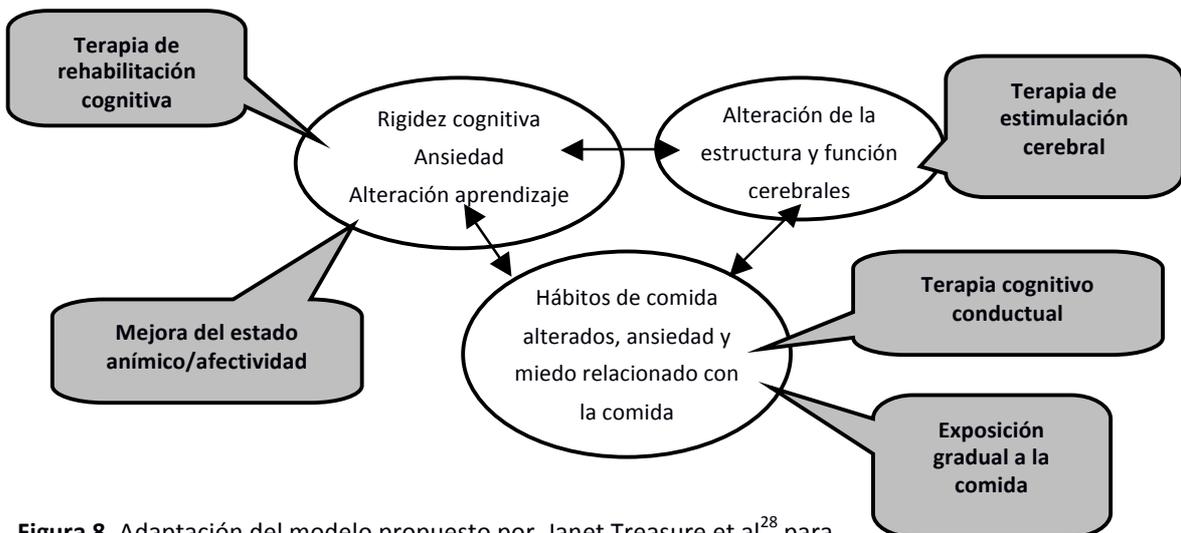


Figura 8. Adaptación del modelo propuesto por Janet Treasure et al²⁸ para el tratamiento de la AN adaptado a los rasgos de la enfermedad.

En conclusión, la AN no sólo se trata de un trastorno que afecte a los hábitos alimentarios, si no que las personas tienen afectados otros aspectos de su

personalidad. Por ello es necesario abrir el tratamiento para abarcar no sólo las conductas alimentarias mediante las cuales se manifiesta la enfermedad, si no también todos aquellos rasgos que las acompañan y favorecen su desarrollo y su mantenimiento.

Estas nuevas terapias han surgido recientemente, sobre todo debido a la necesidad de encontrar otras salidas para las personas con AN crónica-severa, que generalmente son adultos. En resumen, lo que pretenden es centrarse menos en los síntomas principales que son las conductas alimentarias, y tratar también las otras dimensiones afectadas del individuo para mejorar su calidad de vida³⁵.

4.2. Bulimia nerviosa

Antes de comenzar con esta patología cabe destacar que el número de estudios realizados sobre la misma es inferior al de la Anorexia Nerviosa, por lo que puede que no consigamos dar respuesta a todas las preguntas que nos planteamos en los objetivos.

Quizá este menor número de artículos disponibles sobre la BN se deba a que es una patología con menor índice de mortalidad que la AN, ya que los pacientes por norma general mantienen un IMC normal, mientras que en la AN los pacientes sufren de grave desnutrición que les puede llevar al fallecimiento.

Lo que sí que está claro es que ambas patologías comparten síntomas, el síntoma central de ambas es la obsesión con las ideas de delgadez, que en el caso de la bulimia lleva a los pacientes a adoptar medidas compensatorias como son los vómitos y las purgas.

Además de las ideas de delgadez, ambas patologías muestran alterados los circuitos de recompensa y ansiedad, por lo que para facilitar la discusión de los hallazgos de neuroimagen y puesto que coinciden muchos de ellos, en la discusión de esta enfermedad se hará una comparativa con la AN en algunos aspectos.

Así como en la AN se apreciaban cambios en el volumen global de todo el cerebro, en la BN no se aprecia reducción del volumen cerebral^{29,30,31}. Lo que sí se ha hallado en varios estudios son alteraciones volumétricas en regiones específicas^{29,30,31}.

Bien es cierto que existe discrepancia entre algunos de los estudios como ocurría en la AN, ya que los estudios se llevan a cabo con un número pequeño de pacientes, las

muestras son heterogéneas en cuanto a edad, severidad, estado (inicial o avanzado) de la enfermedad y tratamiento.

En las personas con BN existe una reducción de volumen de la superficie cerebral que predomina en las zonas frontal y temporoparietal. Además, una mayor reducción de volumen en estas áreas, especialmente en la corteza frontal inferior se detectó en pacientes con mayor número de episodios purgativos y en aquellos con mayor preocupación con su cuerpo y peso³¹.

En otros estudios se objetiva un aumento del volumen en el núcleo estriado³⁰, asociándose un mayor volumen del mismo con un menor IMC y una mayor frecuencia de purgas³⁰. Debido a que los pacientes vomitan para reducir el estrés que les producen los atracones de comida, esta conducta se convierte en un refuerzo negativo. El núcleo estriado, además de estar implicado en valor placentero de la comida, está implicado en la adquisición de comportamientos relacionados con la obtención de recompensas según experiencias previas. Así mismo se objetiva un aumento del COF en varios estudios^{13,21,30,32}, que junto al anterior muestran una alteración conjunta de los circuitos de recompensa y de la perpetuación de comportamientos para reducir el estrés asociado a la comida.

En cuanto a la edad, se observó que las reducciones de volumen en las circunvoluciones frontales inferior (CFI) y medial (CFM), y la circunvolución poscentral (CPoC) se hacía más evidente a medida que aumentaba la edad de diagnóstico en las personas con BN³¹. Lo que puede implicar que la progresión de la enfermedad curse con disminución de volumen en estas zonas. Así como en los controles sanos se objetivó una disminución del volumen en el lóbulo parietal inferior con la edad y no así en los pacientes con BN poniendo de manifiesto un posible aumento del volumen en el LPI en estos pacientes³¹.

En este mismo estudio se comprobó mediante IRMf que las personas con BN presentan una menor activación en la corteza frontal (CFI) durante la realización del test de Stroop, herramienta para medir la atención selectiva³¹. Esto sumado a la disminución de volumen en estas zonas sugiere que estas alteraciones contribuyan al deterioro del control sobre su propia conducta: la impulsividad y su inhabilidad para regular la ingesta de comida o los comportamientos impulsivos, como el consumo de sustancias y las conductas autolesivas.

La reducción de volumen en las zonas de la superficie parietal, temporal y frontal se corresponden a la reducción de la SB subyacente³¹, esto está en concordancia con los estudios que objetivan una disminución de las conexiones entre estas zonas y la ínsula¹³, circuitos que se encuentran dañado en los TCA como hemos comentado anteriormente. Estas zonas se relacionan con la somatopercepción por lo que pueden

contribuir a la percepción alterada de la imagen corporal. En concreto, la alteración del LPI²⁹ se ha relacionado en ambas patologías (AN y BN) con la obsesión con ideas de delgadez; esta es una zona clave en la integración de la percepción corporal.

Por el contrario, como ya comentamos antes que existía discrepancia entre los diferentes estudios, otros hallazgos nos hablan de aumento del volumen en la circunvolución precentral, precuña y otras zonas somatosensoriales³², relacionadas a la integración de la información sensorio-motora del cuerpo así como la representación mental del cuerpo.

Además, la duración de la enfermedad está relacionada con las reducciones de volumen en la corteza occipital, el LPI y en córtex cingulado³¹.

4.2.1 ¿Es posible la detección temprana del riesgo a desarrollar BN?

Marcadores predisponentes.

Como bien comentábamos en la AN, ya que es imposible estudiar a las personas antes de desarrollar la enfermedad para determinar los rasgos premórbidos que nos permitan una detección precoz y por tanto una prevención primaria, estudiar los cambios existentes en los pacientes recuperados de la enfermedad puede ser la única manera de aproximarnos a aquellos cambios que predisponen a la misma. Por lo tanto, debemos valorar aquellas alteraciones que persisten después de superar la enfermedad puesto que podrían ser útiles como marcadores predisponentes.

Además, al contrario que en la AN en la que los pacientes se encuentran en estado de desnutrición y esto es lo que podía explicar en parte la disminución del volumen cerebral, en la BN los pacientes generalmente mantienen un IMC más alto que en la AN, por lo que podemos hipotetizar que los cambios volumétricos cerebrales que se han visto en la fase aguda de la enfermedad pueden ser también alteraciones de base que predisponen a la misma.

Son varios los estudios que han objetivado un aumento del volumen insular en los pacientes con BN^{13,18,21,32}, que parece persistir tras la recuperación. Además mediante estudios IRMf se ha comprobado que existe una hiperactividad en la zona anterior de la ínsula en respuesta a estímulos relacionados con la comida. Además, la ínsula está conectada con regiones tales con el COF medial. La disfunción en la ínsula está relacionada, entre otras cosas, con la “fobia” o aversión a la propia imagen corporal.

Así mismo, nos permiten hacer la diferencia entre AN (de tipo restrictivo) y BN^{13,18,21}. La ínsula izquierda recibe información de la distensión gástrica y la sensación de “estar lleno”, por lo que la alteración de esta zona de la ínsula puede impedir detectar la sensación de saciedad, que hace que continúen comiendo de forma incontrolada

durante los atracones²¹ y tras ello se dispara la necesidad de vomitar tras la excesiva ingesta y la sensación de culpa¹³ y malestar¹⁸. Por otro lado, la zona insular anterior se relaciona con la representación abstracta del yo, es decir puede influir en la percepción errónea de estar gordo a pesar de estar muy por debajo del peso mínimo, la alteración en esta parte de la ínsula está más relacionada con la AN restrictiva^{18,21}.

Además los pacientes con BN tienen un volumen aumentado de COF¹⁸ que puede contribuir a la alteración de las conductas relacionadas con la ingesta y con la impulsividad.

El aumento de volúmenes del COF y de la ínsula están presentes tanto antes como durante y tras la recuperación del estado agudo de la enfermedad¹⁸.

También se ha hallado una reducción de volumen en el núcleo caudado, habiéndose objetivado una activación anormal en este núcleo en los pacientes con BN durante la realización de test relacionados con el procesamiento de la comida. El núcleo caudado está implicado también en procesos de motivación y recompensa³².

Los hallazgos en las imágenes de pacientes con BN apoyan la idea del concepto reciente de modelo de control de impulsos² en la génesis de los TCA, en el que alteraciones en los circuitos mesolímbicos de recompensa pueden explicar la carencia de control y la impulsividad presente característica de los pacientes con BN.³²

Como bien comentábamos en la introducción son dos los principales circuitos implicados en el desarrollo de estas patologías, el de la ansiedad y la serotonina; y el de la recompensa y la dopamina.

En relación con el circuito de recompensa y la dopamina, un exceso de consumo de comida desensibiliza este circuito y disminuye el número³³ y la sensibilidad de los receptores de dopamina¹⁸.

Si retomamos el mismo test de predicción de error del que hablábamos en el apartado de AN se ha comprobado que la respuesta a estímulos condicionados está disminuida en sujetos con BN¹⁸, además de que un alto índice de atracones y purgas predice una baja respuesta en este test²¹. Una posible explicación para la baja respuesta en los test de predicción del error es que los episodios repetidos de atracones regulan a la baja la actividad de las neuronas dopaminérgicas, lo que puede interpretarse como una menor liberación de dopamina con la ingesta, una menor sensibilidad a la misma y por lo tanto, un aumento de la tolerancia a la comida.

Apoyando estos hallazgos, estudios mediante imágenes PET ponen de manifiesto que los niveles de DA en las personas con BN son más reducidos que en las personas

sanas³³. Al igual que veíamos en la AN, estas alteraciones se encuentran fundamentalmente en el núcleo estriado.

Al igual que en la AN, la ansiedad es un constante en la BN. Mediante IRMf se ha visto que la presentación de imágenes o estímulos relacionados con la comida producen una respuesta aumentada en el córtex frontal (CF), córtex cingulado (CC), córtex occipital CO, y córtex insular (CI) y sugieren un aumento de la ansiedad.

Los pacientes con BN son generalmente ansiosos y esto se traduce en una mayor activación del CCA que puede así mismo ser un rasgo premórbido. Cuando se empiezan a sobrevalorar las ideas de delgadez, este circuito predispuesto asocia la ansiedad a las mismas, de forma que actúa de base para perpetuar estas preocupaciones. Pero en los pacientes con BN, este miedo a la comida por el temor a engordar choca con su ya de base hiposensible circuito de recompensa. Esta sensibilidad disminuida predispone a atracones, y estos mismos favorecen una mayor disminución de la sensibilidad de este circuito en respuesta a la ingesta excesiva de comida, entrando en un círculo vicioso. El miedo a ganar peso junto con la vulnerabilidad del primer circuito de ansiedad (ansiedad ante la idea de engordar) hace que entre los episodios de atracones se controle la ingesta de comida y se recurra a episodios de purgas.

Los altos volúmenes del COF y de la ínsula están presentes tanto antes como durante y tras la recuperación del estado agudo de la enfermedad. El incremento en la ínsula izquierda puede ser un rasgo predisponente que haga a los individuos con bulimia menos sensibles a la distensión gástrica y por tanto promueva la necesidad de aliviar la culpa y malestar tras el atracón mediante la inducción del vómito.

A parte de los hallazgos en la neuroimagen, al igual que en los pacientes con AN, las personas con BN tienen unos rasgos de personalidad característicos que pueden estar implicados en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad³⁴. Las personas con BN son más propensas a experimentar más emociones negativas y menor satisfacción, así como ser más reactivos al estrés. Estas personas tienen tendencia a estar más nerviosos, afectados y preocupados por la culpa. Además, durante la infancia y adolescencia parecen tener tendencia a comer de más, dificultad con el control de impulsos y problemas de atención que pueden manifestarse mediante TDAH. La ansiedad así mismo es un rasgo que se asocia tanto a la BN como a la AN²⁸.

4.2.2 ¿Existen cambios que nos adviertan sobre el éxito o fracaso del tratamiento?. Marcadores pronóstico

Como ya comenté al inicio del apartado de BN, los estudios de neuroimagen llevados a cabo en este campo son menores que los de la AN, y con respecto al pronóstico de la enfermedad no hay estudios que objetiven cambios estructurales o funcionales que puedan predecir mejor o peor resultado de los tratamientos. Sin embargo, podemos plantear algunas hipótesis partiendo de los hallazgos que hemos comentado hasta ahora.

La BN está asociada a unos rasgos de personalidad específicos, así como la ansiedad, la reactividad al estrés, la dificultad para sentir satisfacción, tendencia al nerviosismo y la impulsividad. Todos estos rasgos están relacionados con los cambios que venimos comentando hasta ahora, cambios en los niveles y receptores tanto de DA como de 5HTA. Además, los cambios volumétricos en las estructuras vistas hasta ahora se correlacionan con los síntomas y rasgos de la enfermedad. Así pues me aventuro a hipotetizar que un mayor tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del tratamiento puede acentuar estos cambios y hacerlos más permanentes y persistentes.

Estas alteraciones que presentan de base predisponen a que adopten ciertos hábitos de conducta, puesto que estos hábitos les permiten disminuir la ansiedad y dar salida a esos rasgos de personalidad, se entra en un círculo vicioso de retroalimentación que hace que los hábitos permanezcan y estos cambios cerebrales se acentúen.

En concordancia con esta idea, J. Treasure et al.²⁸ proponen la cronificación de la enfermedad con un proceso de neuroprogresión en el que los hábitos que se adquieren al comienzo afianzan las anomalías presentes en el cerebro.

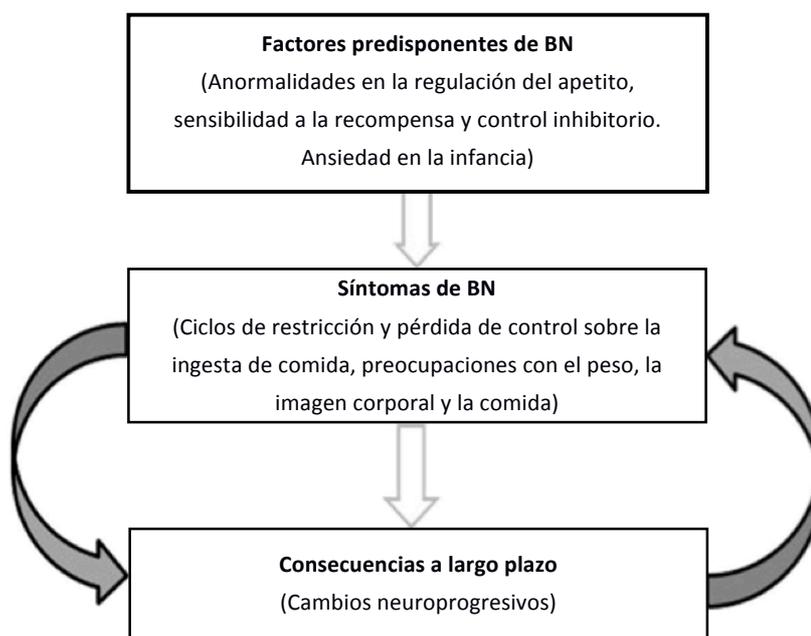


Figura 9²⁸. Esquematización del desarrollo de la BN con tendencia a la cronicidad

4.1.3 Tratamiento neurobiológicamente informado.

Una nueva forma de terapia.

Al igual que comentábamos en la AN, una de las mayor aportación de la neuroimagen en estas patologías es la posibilidad de entender y conocer las bases neurobiológicas que subyacen a los TCA. Facilitando su comprensión y la búsqueda de nuevos tratamientos.

Las personas que padecen BN tienen asociados déficits cognitivos, dificultad para manejar las emociones y problemas para relacionarse, entre otros. Al igual que en la AN, los nuevos tratamientos no sólo actúan sobre las conductas relacionadas con la comida si no que tratan de mejorar todos los aspectos de la personalidad, de forma que previenen las recaídas a largo plazo.

En la BN, el método que ha dado mejores resultados es la terapia cognitivo conductual (TCC), que recientemente gracias a los nuevos avances se ha mejorado, centrándose no sólo en las conductas aberrantes alimentarias como también en aquellos rasgos de la personalidad que impiden una recuperación completa.

La TCC mejorada³⁵ tiene varias fases bien definidas que duran aproximadamente 5 o 6 meses. Comienza con sesiones de psicoeducación donde se instruye a la persona en las características de su enfermedad así como de los factores que contribuyen a su mantenimiento y cronicidad. Se trata de descubrir cuáles son los problemas principales que se trataran en las fases posteriores. Trata a la vez de cambiar los hábitos alimentarios de la persona y de mejorar aquellos rasgos de la personalidad que interfieren en su recuperación, tales como la ansiedad, la impulsividad, los déficits cognitivos, el estado de ánimo, etc.

Si recordamos el modelo de neuroprogresión que hemos comentado para ambas enfermedades, podemos asumir que al inicio de la enfermedad el tratamiento obtiene mejores resultados, pero una vez avanzamos en el tiempo, cambios secundarios como hábitos alimentarios más rígidos, cambios adictivos, dificultades cognitivas y en el plano social y anormalidades cerebrales refuerzan la enfermedad, haciendo que sea más difícil el tratamiento²⁸. Es en este contexto donde surgen los nuevos tratamientos enfocados más al comportamiento global de la persona y no sólo a sus conductas relacionadas con la comida.

La revisión de J. Treasure et al.²⁸ nos propone varios rasgos clave en este trastorno con sus correspondientes terapias para mejorarlos: el déficit cognitivo, la dificultad en el manejo de las emociones, y las dificultades sociales y de relación interpersonal.

En cuanto al déficit cognitivo, al igual que la AN, la TRC ha mostrado ser eficaz. Aunque estos avances se han centrado en la AN, esta terapia parece ser prometedora también para la BN, aunque son necesarios más estudios para afianzarla en esta patología²⁸.

En lo que al manejo de las emociones se refiere, se ha comprobado que en pacientes con BN, los atracones se relacionan con momentos de ánimo bajo, por esto, estudios han objetivado que las estrategias de mejora del ánimo en estos pacientes se asocian con menor número de atracones²⁸.

La terapia de modificación de sesgos se propone como herramienta para mejorar el ámbito social. Es un procedimiento que se usa con el propósito de cambiar los sesgos negativos de interpretación y de atención en un amplio abanico de trastornos, como los trastornos afectivos, TOC, y abuso de sustancias. En el caso de la BN, esta terapia iría encaminada a mejorar la ansiedad que puede producir ciertas situaciones sociales de incertidumbre en estos pacientes²⁸; además sería bueno ampliar la terapia a los pensamientos autoreferenciales y la autoestima, así como las preocupaciones a cerca de la comida, la imagen corporal.

A parte de estos rasgos acompañantes, la terapia además se centra en los síntomas principales de la enfermedad. Propone trazar planes y estrategias para cambiar el comportamiento mediante el planteamiento de situaciones comunes en el paciente en las que se pueden desencadenar, por ejemplo, los atracones; y proponiendo soluciones para cada situación planteada que luego puedan llevarse a cabo. Hasta la fecha no hay estudios que avalen el uso de estas estrategias en la BN o en la AN. Podría ser útiles en el tratamiento de los TCA en conjunto con las técnicas de autoevaluación que se utiliza a menudo como parte de las intervenciones de la TCC²⁸.

Otra de las técnicas se centra en el control de los impulsos, de forma que mediante entrenamiento se pretende reorientarlos y reforzar los procesos inhibitorios. Esta técnica ayudaría en las personas con BN a controlar sus impulsos ante los estímulos relacionados con comida muy sabrosa²⁸.

Y por último, una técnica novedosa es la presentación de imágenes de comida que provoquen el deseo o necesidad de comer, y tras ellas las personas con BN han de contener las ganas de comer. Pero al igual que las últimas técnicas comentadas hasta ahora, esta sólo se ha estudiado en personas obesas que siguen dietas de adelgazamiento²⁸, pero podría trasladarse su uso a la BN en cuanto al control sobre los atracones.

Por tanto, la estructura general del tratamiento de la BN es similar al de la AN. Se trata no solo de centrarse en las conductas principales de la enfermedad relacionadas con la comida, si no en todos los rasgos de la persona que favorecen en desarrollo y mantenimiento de la enfermedad. En la siguiente figura se esquematizan los diferentes

tratamientos propuestos para la BN, aparece también la estimulación cerebral de la que hablamos en la AN.

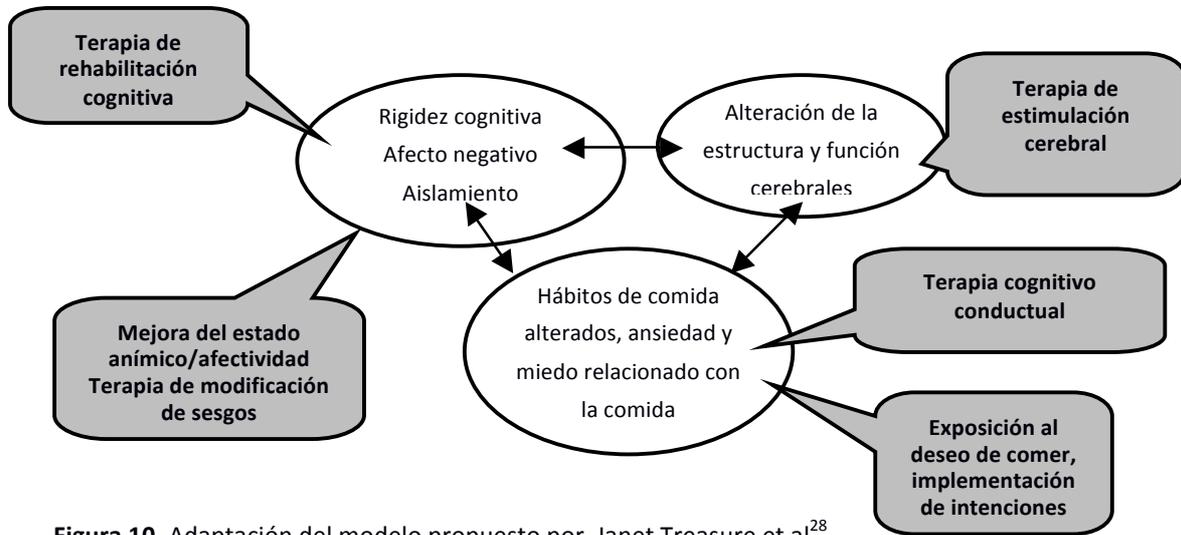


Figura 10. Adaptación del modelo propuesto por Janet Treasure et al²⁸ para el tratamiento de la BN adaptado a los rasgos de la enfermedad.

5. Conclusiones

Los estudios realizados hasta ahora han sido poco concluyentes, puesto que están realizados con pocos pacientes, técnicas de imagen diferentes, muestras heterogéneas en cuanto a los subgrupos de AN o BN, la edad de los pacientes, si estaban tomando tratamientos o no, el estadio de la enfermedad, etc. Por ello es necesario en el futuro realizar estudios con mayor número de pacientes y muestras más homogéneas para afianzar los resultados encontrados hasta la fecha.

En cuanto a las cuestiones que nos planteábamos al principio, una vez revisada la bibliografía podemos concluir:

1. Detención temprana del riesgo a desarrollar algún tipo de TCA:

Los marcadores de riesgo identificados por el momento son aquellos relacionados con la personalidad premórbida del paciente. Hasta ahora se sabe que existen personas con mayor susceptibilidad que otras, que presentan mayores niveles de ansiedad (común en AN y BN), perfeccionismo, pobre flexibilidad cognitiva y ansiedad anticipatoria en AN; y alteraciones en el control de impulsos, problemas en la atención y mayor afectación por la culpa en la BN. Estos rasgos se relacionan con alteraciones en los receptores y las concentraciones de neurotransmisores (DA y 5HTA) que ejercen de sustrato biológico para que, en un momento determinado, sobre todo en la pubertad, cuando surgen las ideas típicas de la enfermedad, se asienten y perpetúen acentuando aún más los rasgos premórbidos ya presentes y dificultando el cambio.

Son muchas las alteraciones estructurales que se ha hipotetizado que puedan estar implicadas en esta patología, aquellas alteraciones más consistentes parecen estar localizadas en el córtex frontal, el córtex parietal, córtex cingulado, la ínsula y núcleo estriado.

Con esta predisposición y puesto que el comienzo de la enfermedad suele ocurrir en la adolescencia, cuando el cerebro aún se está desarrollando, es importante el diagnóstico e intervención precoz para que el estado de desnutrición no favorezca la perpetuación de los cambios en el cerebro, haciendo más difícil la recuperación.

2. Pronosticar el éxito o fracaso de la terapia y recuperación del paciente

No existen por otro lado marcadores pronósticos claros que nos permitan predecir el éxito o fracaso del tratamiento, pero se puede hipotetizar que un mayor periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del tratamiento puede dificultar la recuperación puesto que facilita que se refuercen las alteraciones cerebrales que ya existían y que se produzcan nuevos cambios que acaben por asentar la enfermedad.

3. Utilidad terapéutica en familiares y pacientes

Y, sin lugar a dudas, la mayor aportación de los estudios recogidos en este trabajo, es la mejor comprensión de la enfermedad, su causas y las bases neurobiológicas que predisponen a ello. Permitiendo de este modo el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas como es el tratamiento neurobiológicamente informado. Esta nueva forma de tratamiento engloba diferentes terapias que no trabajan sólo la conducta alimentaria, si no todos los rasgos de personalidad asociados que conlleva la enfermedad y que son en realidad, los que perpetúan la misma. Así, se educa al paciente y a sus convivientes sobre su enfermedad y el por qué de la misma, y se trabaja y facilita estrategias para manejar estos rasgos asociados, trabajando en todos los ámbitos de la vida del paciente, se pasa de “actuar de forma directa sobre la conducta alimentaria” a actuar de forma indirecta trabajando en los ámbitos de personalidad y conducta del paciente.

6. Referencias bibliográficas

1. Asociación Americana de Psiquiatría, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5®), 5aEd. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.
2. Brooks et al.: *A debate on current eating disorder diagnoses in light of neurobiological findings: is it time for a spectrum model?*. BMC Psychiatry [Internet], 2012 [febrero 2016], 12:76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475111/>
3. Kaye.W, 2008. *Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. Purdue Ingestive Behavior Research Center Symposium Influences on Eating and Body Weight over the Lifespan: Children and Adolescents.* *Physiol Behav.* [Internet], Abril 2008 [febrero 2016]; 94(1): 121–135. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2601682/>
4. Guido K.W. Frank, M.D. *Advances in the diagnosis of anorexia nervosa and bulimia nervosa using brain Imaging.* *Expert Opin Med Diagn.* [Internet] 2012 [febrero 2016]; 6(3): 235–244. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427937/>
5. Nicole M. Avena, Miriam E. Bocarsly. *Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa.* *Neuropharmacology.* [Internet] 2012, [febrero 2016]; (63): 87 – 96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366171/>
6. Titova et al. *Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies.* BMC Psychiatry [Internet], 2013 [Febrero 2016], 13:110. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664070/>
7. F. Pietrini, G. Castellini, V. Ricca, C. Polito, A. Pupi, C. Faravelli. *Functional neuroimaging on anorexia nervosa: A clinical approach.* *European Psychiatry* [Internet], 2011 [febrero 2016], (26):176–182. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933810001550>
8. John Ashburner and Karl J. Friston. *Voxel-Based Morphometry - The Methods.* *NeuroImage* [Internet]. 2000 [febrero 2016]; (11): 805–821. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811900905822>
9. Joos A et al.: *Grey matter deficit in long-term recovered anorexia nervosa patients.* *Eur. Eat Disord Rev* [Internet], 2011 [Marzo 2016]; 19(1):59–63. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>
10. J. Castro-Fornieles et al.: *A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa.* *Journal of Psychiatric Research* [Internet] 2009 [Mazo 2016]; (43): 331–340. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395608000782>
11. Jochen Seitz, Katharina Bühren, Georg G.von Polier, Nicole Heussen, Beate Herpertz-Dahlmann, and Kerstin Konrad. *Morphological Changes in the Brain of Acutely Ill and Weight-Recovered Patients with Anorexia Nervosa. A Meta-Analysis and Qualitative Review.* *Z. Kinder - Jugendpsychiatr. Psychother* [Internet], 2014 [Enero 2016] 42 (1): 7–18. Disponible en: <http://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/1422-4917/a000265>
12. SJ. Brooks et al.: *Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study.* BMC Psychiatry [Internet], 2011 [Febrero 2016] 11:179. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/179>

13. Frank, G. K., Shott, M. E., Hagan, J. O., & Mittal, V. A. *Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa*. *American Journal of Psychiatry* [Internet], 2013 [Febrero 2016] (170): 1152–1160. Disponible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2013.12101294>

14. K. van Kuyck et al. *Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: Evidence from functional neuroimaging Studies*. *Journal of Psychiatric Research* [Internet], 2009, [abril de 2016] (43): 1133–1145. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395609000843>

15. Jochen Seitz et al. *Brain volume reduction predicts weight development in adolescent patients with anorexia nervosa*. *Journal of Psychiatric Research* [Internet], 2015 [abril 2016] (68): 228-237. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.019>

16. S. Gaudio et al.: *Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents*. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [Internet], 2011 [marzo 2016] (191): 24–30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492710002258>

17. Fabio Bernardoni. *Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study*. *NeuroImage* [Internet], 2016 [marzo 2016], (130): 214–222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.003>

18. Guido K. W. Frank. *Altered Brain Reward Circuits in Eating Disorders: Chicken or Egg?*. *Curr Psychiatry Rep.* [Internet], 2013 [Abril 2016], 15:396. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888645/>

19. Kazlouski D et al. *Altered fimbria-fornix white matter integrity in anorexia nervosa predicts harm avoidance*. *Psychiatry Res.* [Internet]; 2011 [Abril 2016]; 192(2):109–16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085716/>

20. Walter H Kaye et al. *Nothing Tastes as Good as Skinny Feels: The Neurobiology of Anorexia Nervosa*. *Trends Neuroscience* [Internet], 2014 [Abril 2016], (36): 2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880159/>.

21. . Guido K. W. Frank. *Recent Advances in Neuroimaging to Model Eating Disorder Neurobiology*. *Curr Psychiatry Rep* [Internet], 2015 [Abril 2016] 17: 22. Disponible en: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-015-0559-z>

22. O’Doherty JP et al. *Temporal difference models and reward-related learning in the human brain*. *Neuron* [Internet], 2003 [Abril 2016]; (28): 329–337. Disponible en: <http://www.gatsby.ucl.ac.uk/~dayan/papers/odfcd03.pdf>

23. Andrea Boghi et al., *In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa*. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [Internet], 2011 [marzo 2016]; 192:154–159. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492710004300>

24. Amy Garrett et al., *Predicting Clinical Outcome Using Brain Activation Associated with Set-Shifting and Central Coherence Skills in Anorexia Nervosa*. *J Psychiatr Research, NIH* [Internet], 2015 [marzo 2016] (0):26–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127363/>

25. Angela Favaro et al., *Gyrification Brain Abnormalities as Predictors of Outcome in Anorexia Nervosa*. Human Brain Mapping [Internet] 2015 [Abril 2016], (36):5113–5122. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.22998/abstract>
26. Walter H. Kaye et al., *Temperament-based Treatment for Anorexia Nervosa*. Eur Eat Disord Rev. 2015, (23):12-18.
27. Stephanie Knatz et al., *Neurobiologically informed treatment for adults with anorexia nervosa: a novel approach to a chronic disorder*. Dialogues in Clinical Neuroscience [Internet], 2015 [Abril 2016] (17): 229-236. Disponible en: www.dialogues-cns.org
28. J. Treasure, et al., *New treatment approaches for severe and enduring eating disorders*. Physiol Behav [Internet] 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.007>
29. Andreas Joos et al., *Voxel-based morphometry in eating disorders: Correlation of psychopathology with grey matter volumen*. Psychiatry Research: Neuroimaging [Internet] 2010 [febrero 2016], (182):146–151. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492710000703>
30. Axel Schäfer, Dieter Vaitl, Anne Schienle. *Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder*. Neuroimage [Internet], 2010 [febrero 2016], (50): 639-643. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909013524>
31. Rachel Marsh et al., *Anatomical Characteristics of the Cerebral Surface in Bulimia Nervosa*. Biological Psychiatry [Internet]; 2013 [abril 2016]; 77 (7): 616 – 623. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933456/>
32. Federico Amianto et al., *Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: A Voxel-based morphometry study*. Psychiatry Research: Neuroimaging [Internet]; 213 [marzo 2016]; (213): 210–216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.010>
33. Allegra Broft et al., *Striatal Dopamine in Bulimia Nervosa: a PET Imaging Study*. Int J Eat Disord. [Internet], 2012 [abril 2016]; 45(5): 648–656. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640453/>
34. Carol B. Peterson et al., *Personality dimensions in bulimia nervosa, binge eating disorder, and obesity*. Comprehensive Psychiatry [Internet], 2010 [Abril 2016]; (51):31–36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838502/>
35. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry [Internet], 2014 [Abril 2016]; Vol. 48(11) 977–1008. Disponible en: <http://anp.sagepub.com/content/48/11/977.full.pdf+html>