

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

Departamento de Nutrición y Bromatología I



**EFEECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA EN  
PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA:  
EVALUACIÓN NUTRICIONAL E INMUNOLÓGICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Sonia Gómez Martínez

Bajo la dirección de los Doctores:

Ascensión Marcos Sánchez  
Alberto Álvarez Barrientos

**Madrid, 2001**

**ISBN: 84-669-2030-7**

**TESIS DOCTORAL  
SONIA GÓMEZ MARTÍNEZ**

**"EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA EN  
PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA: EVALUACIÓN  
NUTRICIONAL E INMUNOLÓGICA"**

**DIRECTORES:**

**ASCENSIÓN MARCOS SÁNCHEZ  
ALBERTO ÁLVAREZ BARRIENTOS**

**INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA  
(CSIC-UCM)  
CENTRO DE CITOMETRÍA DE FLUJO Y MICROSCOPIA  
CONFOCAL (UCM)  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**2001**

**Tesis Doctoral presentada por**

**Sonia Gómez Martínez**  
**Aspirante al Grado de Doctora en Farmacia**

**Directores de la Tesis Doctoral,**

**Dra. Ascensión Marcos Sánchez**  
**Directora del Instituto de Nutrición y Bromatología (CSIC-UCM)**  
**Dr. Alberto Álvarez Barrientos**  
**Técnico superior del Centro de Citometría de Flujo y Microscopia Confocal (UCM)**

**VºBº Tutor de la Tesis,**

**Prof. Titular Francisco Sánchez Muniz**  
**Departamento de Nutrición y Bromatología I**  
**Facultad de Farmacia (UCM)**

INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA (CSIC-UCM)  
CENTRO DE CITOMETRÍA DE FLUJO Y MICROSCOPIA CONFOCAL (UCM)  
CIUDAD UNIVERSITARIA  
28040 MADRID  
ESPAÑA  
Fax: +34-91-5495079  
Teléfono: 34-91-5490038

ASCENSIÓN MARCOS SÁNCHEZ, Investigador del Instituto de Nutrición y Bromatología (CSIC-UCM) y ALBERTO ÁLVAREZ BARRIENTOS, Técnico Superior del Centro de Citometría de Flujo y Microscopia Confocal (UCM).

CERTIFICAN:

Que el estudio objeto de la presente Memoria titulada "Efecto de la suplementación dietética en pacientes con anorexia nerviosa: evaluación nutricional e inmunológica", presentada por Sonia Gómez Martínez para optar al Grado de Doctora en Farmacia, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Instituto de Nutrición y Bromatología (CSIC-UCM) y el Centro de Citometría de Flujo y Microscopia Confocal (UCM).

Que dicho estudio ha sido concluido de forma satisfactoria, por lo que autorizamos a su presentación a fin de que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que conste donde proceda se firma el presente documento en Madrid, a veintitres de noviembre de dos mil uno.

Dra. Ascensión Marcos Sánchez  
Directora de la Tesis Doctoral

Dr. Alberto Álvarez Barrientos.  
Director de la Tesis Doctoral

*A Casto, Ernestina, Ernes  
y como no, a ti, Chenko.*

*Quisiera mencionar en estas líneas a todas las personas que me han acompañado durante estos años dedicados a la realización de la tesis.*

*A mi directora de tesis Ascensión Marcos por ayudarme en todo momento, que además de una jefa es una amiga.*

*A mi director de tesis Alberto Álvarez por poner a mi disposición todos sus conocimientos.*

*A mi tutor, Francisco Sánchez Muniz del Departamento de Nutrición, por su apoyo en la realización de este trabajo.*

*A la directora del Departamento de Nutrición y Bromatología I, Ana M<sup>a</sup> Requejo, por su atención y por haberme permitido la presentación de este trabajo.*

*A todos los profesores y ayudantes de dicho Departamento y del Instituto que cuando lo he necesitado han estado dispuestos a echarme una mano.*

*Al Instituto de Nutrición y Bromatología y al Centro de Citometría de Flujo por proporcionarme la oportunidad y medios necesarios para que este trabajo se haya realizado.*

*Al Servicio de Psiquiatría del Hospital Niño Jesús por su colaboración en el presente estudio.*

*A todos mis compañeros por estar cuando los he necesitado: Sara, Ana, Sonia, Olga, Irene, Esther, Esperanza, Bea, Anabel, María, Marcela, Javi, Rocio, Sole, M<sup>a</sup> José y Amalia.*

*A los que han compartido estos años de trabajo: Stefani, Ana Pérez, Bea Sarría, Metodío, Andrés, Lourdes. A Isabel Orvay que me has sacado más de una vez de un apurillo.*

*A Laura Barrios por tu ayuda inestimable en el tratamiento estadístico de los datos.*

*A la Bibliotecaria del Severo Ochoa, mi amiga Isabel.*

*A vosotros mi familia de Madrid ya que sin vuestra ayuda me habría sido imposible realizar este trabajo.*

*A todas las voluntarias que han participado en el estudio con el único objetivo de ayudar en el conocimiento de una enfermedad como la Anorexia Nerviosa.*

*Por último no puedo dejar de mencionar a mis padres que siempre lo han dejado todo por sus hijas y aquí está la pequeña recompensa que yo os puedo ofrecer. A ti Ernest, por hacerte cargo ya sabes de qué, para que yo pudiera seguir trabajando en la Tesis.*

*A ti Chencho, el último en entrar en la familia y no por ello menos importante, que todo lo has entendido, todo lo has aguantado con paciencia, espero resarcirte a partir de ahora de todo el tiempo que no te he dedicado.*

## LISTA DE BREVIATURAS EMPLEADAS

<b>AGB</b>	Area grasa del brazo
<b>AGM</b>	Acido graso monoinsaturado
<b>AGP</b>	Acido graso poliinsaturado
<b>AGS</b>	Acido graso saturado
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>AMB</b>	Area muscular del brazo
<b>AMBc</b>	Area muscular del brazo corregida
<b>AN</b>	Anorexia nerviosa
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>BN</b>	Bulimia nerviosa
<b>CHCM</b>	Concentración de hemoglobina corpuscular media
<b>CMB</b>	Circunferencia muscular del brazo
<b>CRH</b>	Factor de estimulación de corticosterona
<b>FA</b>	Fosfatasa alcalina
<b>FAD</b>	Dinucleotido flavina
<b>fMLP</b>	N-formil-MetLeuPhe.
<b>FMN</b>	Nucleotido flavina
<b>GGT</b>	Gamma glutamil transferasa
<b>GH</b>	Hormona de crecimiento
<b>GOT</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>GPT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>HCM</b>	Hemoglobina corpuscular media
<b>IL</b>	Citoquinas
<b>IMC</b>	Indice de masa corporal
<b>IR</b>	Ingestas recomendadas españolas
<b>MG</b>	Masa grasa
<b>MLG</b>	Masa libre de grasa
<b>MMT</b>	Masa muscular total
<b>PB</b>	Perímetro del brazo
<b>PBi</b>	Pliegue bicipital
<b>PC</b>	Peso correcto
<b>PI</b>	Pliegue suprailiaco
<b>PSb</b>	Pliegue subescapular
<b>PT</b>	Pliegue tricipital
<b>RBP</b>	Retinol binding protein
<b>T3</b>	Triyodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TBK/TBW</b>	Potasio corporal total/ agua corporal total
<b>TCA</b>	Trastornos del comportamiento alimentaria
<b>THCR</b>	Test de hipersensibilidad retardada cutánea
<b>TIBC</b>	Capacidad total de fijación de hierro
<b>TMB</b>	Tasa metabólica basal
<b>TPP</b>	Tiamina pirofosfato
<b>VCM</b>	Volumen corpuscular medio

*Marcela Pugliese:  
La anoréxica vive encapsulada en sí misma;  
Su obsesión:  
Adelgazar hasta desaparecer.*

<b>1- OBJETIVO</b> .....	1
<b>2- SITUACIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	5
2.1- Anorexia Nerviosa .....	7
2.1.1- Aspectos generales .....	7
2.1.2- Criterios diagnósticos .....	9
2.1.3- Epidemiología .....	11
2.1.3.1- Prevalencia .....	11
2.1.3.2- Incidencia .....	13
2.1.3.3- Mortalidad .....	14
2.1.4- Patogénesis .....	14
2.1.4.1- Factores predisponentes .....	15
2.1.4.2- Factores precipitantes .....	17
2.1.4.3- Factores de mantenimiento .....	17
2.1.5- Evolución y pronóstico .....	18
2.1.6- Características de la enfermedad: adaptación a la semiinanición ---	21
2.1.7- Evaluación del estado nutricional en AN .....	30
2.1.7.1.- Estudio dietético .....	30
2.1.7.1.1- Hábitos alimentarios .....	30
2.1.7.1.2- Necesidades calóricas e ingesta de nutrientes .....	33
2.1.7.1.2.1- Macronutrientes .....	34
2.1.7.1.2.2- Micronutrientes .....	39
2.1.7.1.2.2.1- Minerales .....	40
2.1.7.1.2.2.2- Vitaminas .....	41
2.1.7.2- Estudio antropométrico .....	44
2.1.7.3- Estudio hematológico .....	52
2.1.7.4- Estudio Inmunológico .....	54
2.1.7.4- Estudio bioquímico .....	60
2.1.7.5.1- Glucemia .....	61
2.1.7.5.2- Colesterol y triglicéridos .....	62
2.1.7.5.3- Estudio hepático .....	63
2.1.7.5.4- Proteínas séricas .....	65
2.1.8- Intervención médica en la Anorexia Nerviosa .....	73
2.1.8.1- Intervención nutricional .....	74
2.1.8.1.1- Pautas nutricionales durante la hospitalización .....	77
2.1.8.1.2- Pautas nutricionales en el tratamiento ambulatorio	81
2.2- Suplementos .....	83
2.2.1- Compuestos minerales y vitamínicos únicos o múltiples .....	88
2.2.1.1- Compuestos monominerales .....	89
2.2.1.1.1- Calcio .....	89
2.2.1.1.2- Hierro .....	90
2.2.1.1.3- Fluor .....	91
2.2.1.1.4- Cinc .....	92
2.2.1.1.5- Magnesio .....	93

2.2.1.1.6- Yodo-----	94
2.2.1.1.7- Cobre -----	95
2.2.1.1.8- Selenio-----	97
2.2.1.1.9- Fósforo -----	98
2.2.1.1.10- Compuestos Multiminerales -----	98
2.2.1.2- Compuestos vitamínicos -----	99
2.2.1.2.1- Vitaminas Hidrosolubles -----	99
2.2.1.2.1.1- Vitamina B <sub>1</sub> o tiamina -----	99
2.2.1.2.1.2- Vitamina B <sub>2</sub> o riboflavina -----	100
2.2.1.2.1.3- Niacina-----	101
2.2.1.2.1.4- Vitamina B <sub>6</sub> o piridoxina -----	102
2.2.1.2.1.5- Ácido fólico -----	102
2.2.1.2.1.6- Vitamina B <sub>12</sub> o cobalamina-----	103
2.2.1.2.1.7- Vitamina C o ácido ascórbico -----	104
2.2.1.2.2- Vitaminas Liposoluble -----	106
2.2.1.2.2.1- Vitamina A -----	106
2.2.1.2.2.2- Vitamina D -----	108
2.2.1.2.2.3- Vitamina E -----	109
2.2.1.2.2.4- Vitamina K -----	110
2.2.1.2.3- Fibra -----	111
2.2.1.2.4- Alimentos hipernutritivos-----	113
<b>3- SUJETOS Y MÉTODOS -----</b>	<b>117</b>
3.1- Población objeto de estudio-----	119
3.2- Diseño experimental -----	121
3.3- Parámetros estudiados -----	122
3.3.1- Parámetros dietéticos -----	122
3.3.2- Parámetros antropométricos -----	123
3.3.3- Parámetros hematológicos -----	123
3.3.4- Parámetros inmunológicos -----	124
3.3.5- Parámetros bioquímicos -----	125
3.4- Desarrollo de los estudios -----	126
3.5- Técnicas analíticas -----	127
3.5.1- Parámetros dietéticos -----	127
3.5.2- Parámetros antropométricos -----	129
3.5.3- Parámetros hematológicos -----	135
3.5.4- Parámetros inmunológicos -----	136
3.5.5- Parámetros bioquímicos -----	144
3.5.6- Tratamiento estadístico -----	144

<b>4- RESULTADOS</b> -----	147
4.1- Características generales -----	149
4.2- Parámetros dietéticos -----	152
4.2.1- Ingesta calórica -----	152
4.2.2- Perfil calórico -----	155
4.2.3- Perfil de ácidos grasos y colesterol-----	155
4.2.4- Ingesta de minerales-----	157
4.2.5- Ingesta de vitaminas-----	158
4.3- Parámetros antropométricos -----	160
4.4- Parámetros hematológicos -----	173
4.4.1- Serie eritrocitaria -----	173
4.4.2- Serie trombocítica -----	174
4.4.3- Serie leucocitaria -----	174
4.5- Parámetros inmunológicos -----	177
4.5.1- Recuento y porcentaje de subpoblaciones-----	177
4.5.2- Inmunoglobulinas séricas -----	181
4.5.3- Factores de complemento -----	182
4.5.4- Secreción de citoquinas-----	182
4.5.5- Test cutáneo de hipersensibilidad retardada -----	185
4.5.6- Capacidad fagocítica y oxidativa de los neutrófilos -----	186
4.6- Parámetros bioquímicos -----	188
4.6.1- Metabolitos -----	188
4.6.2- Función hepática-----	189
4.6.3- Función renal-----	190
4.6.4- Estudio de proteínas plasmáticas -----	191
4.6.5- Minerales -----	192
4.6.6- Detección de anemias -----	193
<b>5- DISCUSIÓN</b> -----	195
5.1- Características generales -----	197
5.2- Parámetros dietéticos -----	199
5.2.1- Ingesta calórica -----	199
5.2.2- Perfil calórico -----	201
5.2.3- Fibra-----	202

5.2.4- Perfil de ácidos grasos y colesterol-----	203
5.2.5- Ingesta de minerales-----	204
5.2.6- Ingesta de vitaminas-----	206
<b>5.3- Parámetros antropométricos</b> -----	207
<b>5.4- Parámetros hematológicos</b> -----	215
5.4.1- Serie eritrocitaria -----	215
5.4.2- Serie trombocítica -----	218
5.4.3- Serie leucocitaria -----	218
<b>5.5- Parámetros inmunológicos</b> -----	219
5.5.1- Recuento y porcentaje de subpoblaciones linfocitarias-----	219
5.5.2- Inmunoglobulinas séricas -----	223
5.5.3- Factores de complemento -----	224
5.5.4- Secreción de citoquinas-----	224
5.5.5- Test cutáneo de hipersensibilidad retardada -----	227
5.5.6- Capacidad fagocítica y oxidativa de los neutrófilos -----	228
<b>5.6- Parámetros bioquímicos</b> -----	230
5.6.1- Metabolitos-----	230
5.6.2- Función hepática-----	232
5.6.3- Función renal-----	234
5.6.4- Estudio de proteínas plasmáticas -----	235
5.6.5- Minerales -----	236
5.6.6- Anemias -----	238
<b>6- CONCLUSIONES</b> -----	241
<b>7- BIBLIOGRAFÍA</b> -----	247

## 1- OBJETIVO

Actualmente se acepta que la renutrición de las pacientes de anorexia nerviosa (AN) y bulimia nerviosa (BN) es el primer objetivo del equipo médico, pues la psicoterapia no se muestra efectiva hasta que no se ha corregido la malnutrición grave.

Por este motivo, nos hemos planteado estudiar la influencia de distintas terapias nutricionales (en las que se incluyen o no suplementos dietéticos) en la evolución de pacientes con AN durante su ingreso hospitalario, con el fin de conseguir la terapia nutricional más eficaz.

En un primer paso se evaluarán las distintas dietas para observar la influencia de éstas en los cambios del estado nutricional, acaecidos durante el ingreso hospitalario.

Para la valoración del estado nutricional y la evaluación de las distintas terapias, hemos llevado a cabo el estudio de los siguientes parámetros:

- Parámetros **antropométricos**, a través de los cuales se detectará el estado nutricional deteriorado de dichas pacientes al comienzo del estudio y los cambios sufridos durante el tratamiento. Además, este estudio es el que en la mayoría de los casos nos permite la detección de la enfermedad.

- Parámetros **bioquímicos**, que permitirán el estudio de alteraciones metabólicas que, aunque no son evidentes en el comienzo de la enfermedad, sí son más alarmantes en periodos de evolución más largos. Así se evaluará cómo afecta la utilización de dichos suplementos en la recuperación de las alteraciones mencionadas.

- Parámetros **hematológicos**, que permitirán detectar estados de malnutrición clínica que puedan presentar las pacientes y su evolución tras la terapia nutricional.

- Parámetros **inmunológicos**, que nos permitirán observar alteraciones de la inmunocompetencia, ya que en la actualidad está ampliamente aceptado el hecho de que la nutrición es un importante determinante del desarrollo de la respuesta inmune.

## **2- SITUACIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1- ANOREXIA NERVIOSA (AN)**

#### **2.1.1- ASPECTOS GENERALES**

En la actualidad se produce una confluencia cultural ante tres mensajes: “delgadez = salud”, “delgadez = estética”, “comer = satisfacción y placer”. Este triángulo paradójico que se está planteando en la actualidad (Gracia, 1995) desencadena el progresivo incremento de la incidencia de trastornos del comportamiento alimentario (TCA) (Morandé, 1995). Dentro de estos TCA podemos encontrar la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN), los cuadros mixtos y los síndromes parciales (Morandé y Casas, 1997).

La característica principal de la AN es el peso extremadamente bajo al que llegan los pacientes a través de una restricción calórica. Etimológicamente la palabra anorexia tiene su origen en el término griego "anorexía", de "an" (prefijo que indica carencia o privación) y "órexis" (apetito). Las alteraciones en la percepción de la propia imagen corporal, el miedo intenso a la obesidad y una búsqueda incansable de la delgadez les conduce a un rechazo al consumo de alimentos (Garner, 1993).

Debido a que existe una mayor presión social sobre el grupo femenino, es éste el sexo que sufre una mayor incidencia de la enfermedad, pero no se puede tan solo incidir en los factores socioculturales como desencadenantes de la enfermedad, ya que hay descritos casos desde hace 300 años (Ward y col., 2000). En la bibliografía se puede encontrar una descripción hecha por Richard Morton (1689) de una paciente que presentaba una patología que coincide con lo que hoy se conoce como anorexia nerviosa: “total supresión de la menstruación, debido a una multitud de problemas y preocupaciones en su mente, a esto se une que su apetito empieza a disminuir y la ingesta es deficiente: aparece pálida, como un esqueleto, es únicamente huesos y piel; tengo que añadir que su cuerpo está helado, sus pensamientos tienen que ver con su emaciación...” señalando como aspecto clave de la enfermedad la capacidad de vivir en un estado de desgaste totalmente extremo (en Garner, 1993).

Charles Lasségue (1873) y Gull (1874) propusieron el término anorexia nerviosa para una patología consistente en adelgazamiento, amenorrea, estreñimiento, pulso lento, caquexia y sorprendentemente, hiperactividad.

Aunque Skrabanek (1983), y más cautelosamente Bell (1985), identifican algunos casos de ayuno extremo como anorexia ya en la edad media, no es hasta el siglo XIX, cuando se pueden encontrar casos con cuadro de anorexia nerviosa (Habermas, 1996), los cuales afectaban a muy pocos individuos (van Deth y Vandereycken, 1992). Según Brumberg (1988) se trata de jóvenes burgueses que negándose a comer y a las necesidades corporales, pretenden alcanzar la máxima pureza. Hay que destacar que no es hasta principios del siglo XX cuando se relaciona salud con delgadez/gordura, las grasas se convierten en enemigos de la salud (Gracia,1995).

En 1971 Bruch configura la personalidad del anoréxico, poniendo psicológicamente en paralelo, al obeso y al anoréxico; insistiendo en conflictos profundos de la adolescencia, sexualidad y en su relación con la bulimia nerviosa (BN) y la depresión. Crisp (1970) establece el concepto de trastorno neurótico con “fobia al peso”; junto a esto, y dado que es un modelo de interconexión entre procesos psicológicos y biológicos se apunta hacia una inmadurez hipotalámica (Katz y col., 1987), reflejándose un déficit en el factor liberador de gonadotropina, así como anomalías en el control neuroendocrino.

En Inglaterra Crisp (1970) y Russell (1979) y en Norteamérica, Bruch (1971), Lucas (1977) y Halmi (1978) estudian una serie de factores desencadenantes, así como signos clínicos, documentando tratamientos apropiados incluso durante la hospitalización. La aportación de Bruch al estudio de la AN fue muy importante, gracias a la cual se elucidan las manifestaciones psicológicas del desorden y se desarrollan técnicas psicoterapéuticas efectivas (Lucas y Huse, 1994).

## **2.1.2- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Ya que las características de la AN son comunes a otras enfermedades psíquicas (depresión, desórdenes histéricos, esquizofrenia, etc.), como orgánicas (infecciones, tumores, etc.), a juicio de los clínicos es necesario hacer un diagnóstico diferencial (Casper, 1986).

En 1987 la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) edita el "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales" revisado (DSM-III-R, 1987), en el que redefine los criterios diagnósticos de la AN y la BN. El comportamiento hacia la comida es distinto en AN y BN: restrictivo en AN provocando bajo peso y compulsivo en BN con la utilización de métodos compensatorios para evitar la ganancia de peso.

Posteriormente, en 1994, la APA edita el DSM-IV, que junto con la CIE-10 (décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades) de la OMS (1992) constituyen los criterios utilizados actualmente (Halmi, 1995). Estos son:

### DSM-IV. Criterios diagnósticos para AN.

- Rechazo a mantener un peso corporal normal para su edad y talla (manteniéndose por debajo del 85% del ideal por una pérdida de peso ponderal o la incapacidad de una ganancia esperada en el periodo de crecimiento)
  
- Miedo intenso a engordar, aún estando por debajo del peso ideal.
  
- Distorsión de la imagen corporal y de la percepción de su propio peso.  
Negación de la gravedad del peso actual.
  
- En mujeres postmenárgicas, amenorrea con ausencia de al menos 3 ciclos menstruales consecutivos.

## SUBTIPOS

- Restritivo: la persona no sufre un comportamiento purgativo o de atracones
- Atracón/purgativo: la persona se ve implicada en un comportamiento de atracones o purgativos (vómitos autoinducidos, uso de laxantes o diuréticos).

La pauta normal es que los pacientes de AN se encuentren oscilando entre un subtipo y otro, siendo con el tiempo el subtipo atracón/purgativo el que se instaure tras la cronicidad (Hsu, 1988). Es normal encontrar pacientes anoréxicos que expresen su miedo a ser bulímicos y al revés (Morandé y Casas, 1997).

Por todo lo dicho hasta ahora, la asignación de pacientes a un determinado subtipo sería difícil considerando que no se trata de entidades estáticas sino que los pacientes pueden moverse de un subtipo a otro. En consecuencia, existe un desacuerdo en cuanto a si existen o no diferencias entre ambos subtipos de AN (Pryor y col., 1996).

Para algunos autores no existirían diferencias psicopatológicas sustanciales entre ambos subtipos, ni hay relación entre las patologías de la personalidad y la gravedad de los síntomas del comportamiento alimentario (Steiger y col., 1991; Pryor y col., 1996). Para otros autores sí que existen diferencias, siendo los criterios de adscripción los siguientes:

- Individuos con grados distintos de impulsividad y personalidad psicopatológica (DaCosta y Halmi, 1992; Vitousek y Manke, 1994).
- Individuos pertenecientes a familias con distinto grado de cohesión familiar (McIntosh y col., 2000).
- Y diferencias en el porcentaje de grasa corporal (Probst y col., 1996).

### 2.1.3- EPIDEMIOLOGÍA

#### 2.1.3.1- PREVALENCIA

Todos los autores coinciden en el progresivo incremento de la incidencia de los TCA debido a factores socioculturales, aunque no son los únicos que influyen en el desarrollo de estas patologías (Ward y col., 2000). Según Habermas (1992), la prevalencia ha ido aumentando desde los años 20, creciendo de manera definitiva en los años 50 (Willi y col., 1990; Lucas y col., 1991). Debido al crecimiento de estas patologías a partir de los 60 Toro (1996) ha llegado a utilizar el término *epidemia*, al igual que otros autores (Commerci y Williams, 1985; Herzog y Copeland, 1985; Casper, 1986; Toro y Vilardell, 1987; Laminie de Clairac y col., 1989; National Research Council, 1989; Morandé y Casas, 1997).

La AN es un síndrome especialmente común entre mujeres jóvenes, constituyendo la tercera enfermedad crónica en niñas adolescentes (Hoek, 1991; Lucas y col., 1991). El comienzo más habitual se da en dos periodos: a los 13-14 años o a los 16-17 años, mientras que para la BN el comienzo es algo más tardío, a los 18-20 años (Corcos y Jeammet, 1995). No obstante, en otros estudios se han encontrado niñas entre 6 y 12 años preocupadas ya con el peso (Woodside, 1995). De hecho, en los últimos años en nuestro país se están tratando niñas con edades comprendidas entre 8 y 9 años (Morandé y col., 1999). Este aumento en la frecuencia de la anorexia prepuberal, que va acompañada de un retraso en el crecimiento merece una mayor atención, presentándose a menudo de forma particularmente grave (Corcos y Jeammet, 1995).

Tan solo un 5-10% de los pacientes con TCA son varones, (Hoek, 1991; Lucas y col., 1991) siendo los homosexuales los más afectados, presentándose una relación 1:9 entre hombres y mujeres (Neumarker, 1997; Kohn y Golden, 2001). Se ha considerado a la AN una enfermedad relacionada con las clases sociales altas, sin embargo en la actualidad afecta por igual a todo tipo de estratos sociales y ambientes (rural o urbano) (Morandé y col., 1999; McClelland y Crisp, 2001).

La mayor parte de autores están de acuerdo en que la prevalencia de los TCA se sitúa entre un 1-4% de las adolescentes y mujeres jóvenes de raza blanca (Gual, 1999). En la Tabla 1 se pueden ver los resultados de prevalencia encontrados por distintos autores.

**TABLA 1** - Estudios de prevalencia en AN

AUTOR	Edad (años)	Población. Institución	% mujeres
Crisp y col. (1976)	16	Colegio privado	1% (1976)
	16	Colegio público Londres (Gran Bretaña)	0,3% (1976)
Szmukler (1985)		Colegio privado	1,11% (1985)
		Colegio público Aberdeen (Gran Bretaña)	0,14% (1985)
Rastam y col. (1989)	15	Colegio Goteborg (Suecia)	0,84%
Ben-Tovim y Morton (1990)	12	Colegio Sur de Australia	0,1%
Lucas y col. (1991)	15-19	Población de Rochester (Minnesota, EE.UU)	0,48%
Azevedo y Ferreira (1992)	12-20	Islas Azores (Portugal)	0,64%
McCallum (1993)	15-19	Europa y América	0,48%
Rathner y Messner (1993)	11-20	Bressanone (Italia)	1,30%
Fombone (1995)	11-20	Revisión	0,0013%
Rooney y col. (1995)	15-29	Sur de Londres (Gran Bretaña)	0,1%
Morandé y col. (1999)	15	Móstoles (Madrid, España)	0,31% (1985-1986)
			0,69% (1993-1994)
Nobakht y Dezhkam (2000)	15-18	Irán	0,9%
Perez-Gaspar y col. (2000)	12-21	Navarra	0,3%

Se han hallado cifras mayores de TCA en subgrupos de población de alto riesgo (bailarinas, gimnastas y atletas). Según Garner y Garfinkel (1980) es del 6% en un grupo de gimnastas, mientras que Ordeig y col. (1996) describen un 30% de riesgo en el colectivo de bailarinas, un 18% entre las gimnastas y un 13% entre las modelos; sin embargo, Sundgot-Borgen (1993) ha encontrado un mayor porcentaje (34%) de deportistas que padecen algún tipo de TCA.

### 2.1.3.2- INCIDENCIA

Las cifras de **incidencia** poblacional, ajustada en cuanto a las distribuciones de sexo y edad, se sitúan con cierta tendencia entre los 5 y 10 casos por 100.000 habitantes y año. En la Tabla 2 se presentan algunos estudios sobre incidencia en AN realizados por distintos autores.

**TABLA 2** - Estudios de incidencia en AN

AUTOR	POBLACIÓN ESTUDIADA	INCIDENCIA
Theander (1970)	Suiza	0,24/100.000 /año entre 1931-1950 0,45/100.000/año entre 1951-1960
Lucas y col. (1988-1991)	Rochester (EEUU)	52,4/100.000/año entre 1935-1949 21,6/100.000/año entre 1950-1964 48,6/100.000/año entre 1965-1979 26,3/100.000/año entre 1980-1984
Hoek (1991)	Holanda	8,1/100.000/año entre 1985-1989
Moller-Madsen y Nystrup (1992)	Dinamarca	3,37/100.000/año en 1970 11,96/100.000/año en 1987 8,97/100.000/año en 1989
Woodside (1995)	Revisión	5-10/100.000/año

### 2.1.3.3- MORTALIDAD

Como es bien sabido, la mortalidad asociada a problemas psiquiátricos está aumentada respecto a la población general (Harris y Barraclough, 1998). Así encontramos que la mortalidad asociada a la AN se sitúa entre el 1,8 y el 14,1% (Steinhausen y Seidel, 1993b; Eckert y col., 1995; Casper y Jabine, 1996; Steinhausen y Boyadjieva, 1996; Theander, 1996). En dos meta-análisis realizados por Neumarker (1997) y Crisp y col. (1992) aparecen tasas de mortalidad de un 6%. En otro meta-análisis realizado por Sullivan (1995), se incluyeron 42 estudios, se tuvo en cuenta el número de pacientes de cada estudio y como variable independiente la duración del periodo de seguimiento y se dedujo que la tasa de mortalidad era de un 0,56% al año. Las causas de muerte se deben en un 54% a complicaciones de la enfermedad, 27% suicidios y un 19% a causas desconocidas. Con estos datos podemos observar que la tasa de mortalidad en AN es 200 veces mayor de la población normal de mujeres en un intervalo de edad entre los 15 y los 24 años.

Parece ser que la mayor probabilidad de muerte en estas pacientes aparece en los dos años siguientes a su diagnóstico, disminuyendo a partir de los diez años de tratamiento (Kohn y Golden, 2001). Este autor encuentra que aproximadamente la mitad de las muertes son por suicidio, siendo una cuarta parte debidas a complicaciones médicas incluyendo el síndrome de realimentación.

En cuanto a la AN no tratada, la tasa de mortalidad prematura aumenta a valores entre el 10 y 18% (Ratsanuriya y col., 1991) siendo casi la mitad de las muertes debidas a alteraciones cardíacas (Schwartz y Thompson, 1981; Schocken y col., 1989).

### 2.1.4- PATOGÉNESIS

Los pacientes postulan como causa de su patología, la pérdida de apetito y la sensación de hinchazón, que podrían ser consecuencia de la dieta a la que se someten, pero que en ningún caso son la causa para dejar de comer (Habermas, 1996). En cualquier caso siempre tratan de ocultar la razón de su ayuno.

Durante las últimas décadas la teoría unifactorial como causa de la AN ha sido reemplazada por una hipótesis multifactorial (Garfinkel y Garner, 1982, Ward y col., 2000), en el que se deben considerar tanto los factores predisponentes: individuales, familiares y culturales como los precipitantes y de mantenimiento.

#### 2.1.4.1- FACTORES PREDISPONENTES

Los factores predisponentes son de tres tipos: individuales, familiares y culturales.

**Factores individuales:** Referentes al individuo, y a su vez, se pueden subdividir en psicológicos y biológicos.

##### Psicológicos

Según Garner (1993) la inestabilidad emocional y la depresión son factores psicológicos que aparecen en el periodo evolutivo en el que habitualmente se inician estos síndromes, y son claves para la precipitación de este tipo de trastornos, es decir, la pubertad y la adolescencia etapas marcadas por tensiones, conflictos y cambios, en las que se empieza a asumir el papel de adulto, tomar decisiones, afrontar riesgos, abandonar la dependencia paterna, etc. Según Morandé y Casas (1997), casi la totalidad de las pacientes presentan antes de la enfermedad un perfil de personalidad caracterizado por elevada autoexigencia y constancia, aceptación de las normas sociales, aparente autonomía y perfeccionismo. Sin embargo los cambios corporales con un incremento de peso, talla y la aparición de caracteres sexuales secundarios pueden incidir negativamente en el desarrollo del sentimiento de seguridad en el adolescente y repercutir en su autoestima (Gual, 1999).

##### Biológicos

En este periodo de crecimiento, hay que tener en cuenta la vulnerabilidad física y el desarrollo corporal precoz, en muchos casos, acompañado de obesidad o ligero sobrepeso (Garner, 1993). También hay que considerar los factores genéticos, aunque no hay estudios concluyentes sobre la herencia genética de estos trastornos (Fairburn y col., 1999) Hay algunos estudios como el de Holland y col., (1988) realizado en gemelos monocigotos, en el que se observa que el padecimiento de estos trastornos por parte de ambos ocurre en el

50% de los casos, mientras que sólo se presenta en el 10% en los dicigotos. De cualquier forma, no está claro si lo que se hereda es el trastorno específicamente, un rasgo de la personalidad, asociado al mismo, o una vulnerabilidad general a alteraciones psiquiátricas, y más aún, los datos de gemelos criados juntos no permiten distinguir entre el componente genético y el ambiental de la transmisión (Strober y col., 1990, Rutherford y col., 1993). Hoy en día parecen ser varios los *locis* que pueden influir en la aparición o no de esta enfermedad, y se necesitan muchos estudios para dilucidar exactamente cual es el peso genético en esta enfermedad (Vitiello y Lederhendler, 2001).

En los trastornos de la alimentación se han descrito alteraciones en el ámbito de la neurotransmisión, así como disfunciones en los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal e hipotálamo-hipófiso-gonadal, que no se pueden atribuir únicamente a la desnutrición (Gual, 1999; Ward y col., 2000). En la BN en particular se han observado disfunciones en los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, así como una disminución de la acción colecistoquinérgica y un aumento de la capacidad oxidativa del péptido Y (Bousoño y col., 1994; Kaye y col., 1998).

**Factores familiares:** Referentes al conjunto familiar.

Se describen en la bibliografía un alto grado de asociación de desordenes alimentarios en familiares de primer grado de pacientes ya diagnosticados (Lilenfeld y col, 1998).

Vandereycken y col., 1989 han demostrado patrones de sobreprotección y rigidez, con madres muchas veces dominantes, que crean una importante dependencia madre-hija. Es frecuente encontrar algún miembro de su familia depresivo o que abuse del alcohol. Además, en algunos casos los pacientes han sufrido abusos sexuales en la infancia por algún miembro de su familia (Morandé y Casas, 1997). Strober y col. (1990) han indicado que los trastornos del comportamiento alimentario se presentan con una probabilidad seis veces mayor entre familiares de primer grado de pacientes, que en las familias de la población general, este valor aumenta a un 10 % según Vitiello y Lederhendler (2001).

**Factores culturales:** Referentes al ámbito sociocultural.

La presión estética en las sociedades occidentales actuales conduce al adelgazamiento para conseguir el estereotipo de mujer delgada y dinámica, en contra de la tendencia natural al incremento de peso motivada por la sobrealimentación y el sedentarismo, dando lugar al desarrollo de la AN (Toro y Vilardell, 1987; Andersen, 1988). Es cierto que la publicidad actúa como detonante en la persecución de cánones estéticos establecidos; sin embargo, el hecho de seguir una dieta aunque sea muy estricta no implica que se desarrolle un síndrome de estas características. Parece ser que existe una mayor susceptibilidad si el individuo se encuentra atravesando un mal momento en su vida profesional o emotiva (Morandé y Casas, 1997).

2.1.4.2- FACTORES PRECIPITANTES

La utilización de dietas de adelgazamiento, para conseguir felicidad y éxito, cosa que nos dicta la moda de las últimas décadas, se convierte en numerosos casos en un factor precipitante de la enfermedad (Garner y Garfinkel, 1980; Hsu, 1996, Morandé y col., 1999). Brumberg (1988) atribuye la restricción alimentaria a las normas culturales mientras que los factores predisponentes tanto biológicos como psicológicos son los que conduce a determinados individuos a esta patología. La depresión es considerada otro factor precipitante (Rastam, 1992), al igual que la incapacidad de hacer frente a situaciones adversas (Mynors-Wallis y col., 1992).

2.1.4.3- FACTORES DE MANTENIMIENTO

La pérdida de peso y la inanición crónica tiene efectos tanto biológicos como psicológicos que ayudan al mantenimiento de la enfermedad. Por una lado la depresión lleva a hacer dieta para así conseguir mejorar la autoestima, por otro la inanición provoca un mayor deterioro del estado anímico y un aumento de la preocupación por la comida. Por esto se forma un círculo vicioso, en el que el paciente sigue haciendo dieta para conseguir una satisfacción personal al sentirse capaz de dominarse ante la comida y perpetuando así la enfermedad (Garner, 1993; Woodside, 1995). Una vez conseguido el bajo peso, el individuo lo asimila como una experiencia gratificante. De este modo, la persona no se siente enferma y

no es capaz de entrever el carácter patológico de su deseo de delgadez. Incluso, cuando finalmente percibe el riesgo que corre, aún sigue teniendo pánico ante la posibilidad de engordar (Bruch, 1973).

Las alteraciones cognitivas, en cuanto a la percepción y valoración de su propio cuerpo pueden ser tanto un factor predisponente como de mantenimiento (Garner, 1993). Es muy importante la reacción de la familia ante la enfermedad para el desarrollo de gravedad y perpetuación de la sintomatología (Morandé y Casas, 1997).

La sensación de plenitud y la dificultad en el vaciamiento gástrico que sufren estas pacientes es considerado por algunos autores (Morandé y Casas, 1997) otro factor de mantenimiento.

Últimamente se le está empezando a dar un papel importante a la actividad física en el mantenimiento de la AN. En estudios recientes se sugiere que el ejercicio físico intenso induce una serie de factores biológicos que facilitan el mantenimiento de la enfermedad (Davis, 1997)

### **2.1.5- EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO**

La anorexia nerviosa es una patología que necesita un tratamiento prolongado para conseguir un buen pronóstico (Kohn y Golden, 2001), aunque podemos encontrar en la bibliografía altos porcentajes de cronificación (Corcos y Jeammet, 1995). La tasa de cronificación o mala evolución parece encontrarse en torno al 18-21% en estudios de seguimiento a largo plazo (Morgan y col., 1983; Schork y col., 1994; Herpertz-Dahlman y col., 1996).

Se han encontrado tasas de recuperación distintas en estudios durante 7 años de evolución que van desde el 58% (Herpertz-Dahlmann y col., 1996) hasta el 74% (Strober y col., 1997), siempre aplicando los criterios de recuperación de Morgan y Russell (1975), modificados por Ratnasuriya y col. (1991) y basados en el peso y la función menstrual. El trastorno del comportamiento alimentario suele ser el diagnóstico más frecuente entre los pacientes no recuperados sin otras especificaciones y dentro de estos el subtipo restrictivo

con o sin actividad física excesiva, sin completar criterios de AN ni de BN (Norrington y Sohlberg, 1993; Herpertz-Dahlmann y col., 1996).

En un 86% de las pacientes parece recuperarse la función menstrual (Herpertz-Dahlmann y col., 1996), sin embargo las alteraciones psiquiátricas tienden a permanecer durante periodos más largos, concretamente de fobia social, y los problemas afectivos (Smith y col., 1993; Herpertz-Dahlmann y col., 1996; Strober y col., 1997).

En los adultos, las tasas de recuperación total varían entre un 76% (Theander, 1985) y un 32% (Russell, 1992) a los 20 años de seguimiento. En los escasos estudios realizados con adolescentes las cifras que aparecen de recuperación oscilan entre un 32% y un 86% (Martin, 1985; Kreipe y col., 1989; Steinhausen y Seidel, 1993b; Smith y col., 1993; Casper y Jabine, 1996; Theander, 1996).

Como se ha dicho hasta ahora, la evolución de la anorexia nerviosa es bastante impredecible (Yates, 1990; Russell, 1992). No existe ningún factor claramente demostrado que influya sobre el pronóstico de la enfermedad. Aunque algunos autores hacen más hincapié en determinados factores, como por ejemplo el grado de alteración en la conducta alimentaria (Patton, 1989), y el uso de laxantes y la presencia de vómitos que pueda empeorar el pronóstico (Garfinkel y Garner, 1982). Sin embargo, parece ser que son muchos los factores que pueden influir en el pronóstico (obesidad premórbida, mayor edad al diagnóstico, mayor tiempo de evolución, retraso en el inicio del tratamiento, desarrollo de rasgos bulímicos, hospitalización previa sin éxito terapéutico, inmadurez sexual persistente, psicopatología familiar y alteraciones psiquiátricas asociadas, duración de la enfermedad, gravedad de los síntomas, peso mínimo y velocidad con que se alcanza el mismo, deterioro en las relaciones interpersonales, comportamiento compulsivo, edad de inicio, cronicidad, motivación hacia la terapia y negación de la enfermedad (Theander, 1983; Russell, 1992; Hsu, 1992; Morandé y col., 1995; Fichter y Quadflieg, 1999).

No existe acuerdo entre los diversos estudios de seguimiento acerca de si realmente estos factores afectan negativamente al pronóstico de la AN. Por ejemplo, un peso muy bajo al inicio del tratamiento para algunos autores implica un mal pronóstico (Morgan y Russell, 1975; Hsu y col., 1979; Burns y Crisp, 1984), definiendo el peso muy bajo aquel

menor del 60% del peso ideal (Morgan y Russell, 1975). Algunos estudios de tipo prospectivo apoyan esta idea (Steinhausen y Seidel, 1993a; Herzog y col., 1993). Sin embargo, otros no identifican el bajo peso con pronóstico negativo (Steinhausen y col. 1991; Strober y col., 1997).

También existe controversia respecto a la posible asociación entre edad temprana del inicio del cuadro anoréxico y un mejor pronóstico. Garfinkel y Garner (1982) y Martín (1985) afirman que sí existe dicha relación, sin embargo, estudios recientes parecen mostrar que la edad de instauración de la enfermedad no es relevante para la recuperación (Strober y col., 1997).

Tanto Hsu y col. (1979) como Commerci y col. (1985) y Woodside (1995) encuentran una correlación negativa entre la duración de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, por lo que afirman que es necesario un diagnóstico precoz. En este sentido, también se ha indicado la importancia de obtener un diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado desde el principio de la enfermedad para evitar que prospere el estado de malnutrición en estas pacientes (Marcos, 2000). Los adolescentes parecen tener mejor evolución de la enfermedad que los pacientes adultos, posiblemente porque en adultos hay mayor presencia de cronicidad (Woodside, 1995). Sin embargo, para Schoemaker (1997) no es posible establecer esta correlación debido a los defectos metodológicos de los trabajos publicados. En este sentido, varios autores exponen que la mayoría de los estudios de seguimiento a largo plazo están influidos por unos criterios de diagnóstico y de evolución de la enfermedad indeterminados, con una duración variable del seguimiento y una valoración subjetiva del estado mental de los pacientes (Hsu, 1992; Herpertz-Dahlman y col., 1996). En un estudio de seguimiento prospectivo durante 15 años, Strober y col. (1997), utilizando criterios estrictos de recuperación, no han detectado relación entre una mayor duración de la enfermedad y un peor resultado en el seguimiento a largo plazo.

En lo que sí están todos los autores de acuerdo es con la idea de que un tratamiento apropiado en la anorexia nerviosa permite alcanzar una tasa de recuperación parcial bastante elevada, aunque la recuperación total es bastante difícil de alcanzar. (Herzog y col., 1999).

### **2.1.6- CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD: adaptación a la semiinanición.**

La AN (patología encuadrada dentro de los trastornos mentales) es un modelo de desnutrición como consecuencia de la carencia de aporte energético, con las consiguientes complicaciones médicas derivadas del estado de malnutrición alcanzado (Kaplan, 1993, Rigaud, 2000; Kohn y Golden, 2001). Dependiendo de la duración y severidad de la reducción de la ingesta y del grado de pérdida de peso, aparecerán diversos problemas secundarios, que se pueden presentar tanto como afectaciones metabólicas como fisiológicas (Casper, 1986). El síndrome completo se alcanza cuando la pérdida de peso es superior al 25% del peso ideal, llegando en casos extremos a un 60% del peso normal (Beaumont y col., 1993). Si la instauración de la enfermedad es en edades muy tempranas las complicaciones son aún más graves debido al retraso del crecimiento de los individuos, este problema puede remitir con la recuperación nutricional (Toro y Vilardell, 1987, Hartman y col., 2000).

Normalmente estos pacientes parten al comienzo de su enfermedad de una buena condición física, suelen ser personas que realizan alguna actividad física, que incluso se ve aumentada a pesar de su estado de malnutrición, ya que ésta es una de las tácticas a las que recurren para aumentar la pérdida de peso (Herzog y Copeland, 1985; Rigaud y col., 2000). La hiperactividad es una de las características de estos pacientes; en efecto, además de practicar distintos deportes como gimnasia, danza, etc., realizan otras actividades en movimiento, que en principio deberían ser sedentarias, como el estudio y la comida (Toro y Vilardell, 1987).

A través de cambios metabólicos y neuroendocrinos los pacientes de AN disminuyen la demanda de nutrientes celulares en sus periodos de inanición (Viteri y Torun, 1987; Silber y Mass, 1994; Rigaud y col., 2000). De este modo, se consigue el mantenimiento de un estado de salud aceptable, a lo que se conoce como "adaptación"(Waterlow, 1986a).

En un estudio realizado por Keys y col. (1950) para conocer las consecuencias secundarias que la semiinanición puede producir, se tomó una muestra de hombres a los que se les suministró una ingesta media 1570 kcal/día durante seis meses. Tras este periodo

los síntomas que presentaron eran similares a los que se observan en la AN, tales como irritabilidad, despego por la vida social, pérdida de la libido, preocupación por la comida, comportamiento obsesivo y en ocasiones, pérdida de la concentración y aletargamiento todo acompañado de una pérdida de peso del 25% (Beaumont y col., 1993), a excepción de la distorsión de la imagen corporal y el deseo de adelgazar.

Con todo lo dicho anteriormente, es comprensible que el estado nutricional más frecuentemente encontrado en pacientes con AN es el de una malnutrición calórica relativa (Varela y Marcos, 1994) o calórica en cualquiera de sus distintos grados (Megia y col, 1994). A pesar de ello, en general se admite que, como estableció Lucas (1977): "Los resultados de los análisis de laboratorio, incluyendo el recuento sanguíneo completo, el análisis de la orina y la bioquímica sanguínea, son perfectamente normales, incluso en el caso de un desgaste considerable de los tejidos corporales. Los mecanismos compensatorios son destacables y las alteraciones de los datos de laboratorio pueden no ser evidentes hasta que la enfermedad está muy avanzada". Sin embargo, cuando se afina en el estudio del hemograma y los parámetros bioquímicos, se ha llegado a conseguir encontrar alteraciones indicativas del déficit nutricional que padecen estas enfermas (Marcos y col., 1989; 1993a).

Los mecanismos adaptativos que sufren los pacientes con AN pueden dividirse en dos categorías: bioquímicos y los que afectan al gasto energético (Black y col., 1993).

Entre los bioquímicos podemos observar alteraciones del metabolismo de la glucosa y la hipercolesterolemia (Sánchez-Múniz y col., 1991; Silber y Mass, 1994, Feillet y col, 2000).

En relación a los que afectan al gasto energético, y teniendo en cuenta que la mayoría de los problemas causados por la inanición van encaminados a un ahorro de energía, los síntomas más frecuentes son: sequedad en la piel; el pelo se vuelve fino; la cianosis de la piel, frialdad en pies y manos, lo que representa un recorte en la vascularización periférica; la bradicardia en la AN es otro intento de conservar energía reduciendo el trabajo del corazón y finalmente, se presenta la lentitud psicomotora, que no siempre se debe a un

estado de depresión, sino a la debilidad propia del desgaste muscular y en casos extremos a desequilibrios electrolíticos (Toro y Vilardell, 1987; Woodside, 1995, Rigaud, 2000).

Como se está observando con todo lo dicho hasta ahora, los pacientes de anorexia nerviosa debido a su estado de malnutrición, sufren una serie de adaptaciones funcionales para conseguir el mantenimiento de la vida:

Adaptación metabólica a la carencia de aporte:

- Relentización de la frecuencia cardiaca, defecto en el retorno venoso, cambios electrolíticos con hipofosfatemia.
- Disminución de las despensas energéticas tanto de reposo, posprandiales, como para la actividad física y de termorregulación con los consiguientes cambios fisiológicos y metabólicos que conlleva.
- Deficiencia en la función diafragmal de la inspiración máxima y débito de la espiración máxima.
- Menor capacidad de esfuerzo.
- Menor reflujo gastroesofágico, puesto que las concentraciones gástricas no son suficientes para abrir el píloro.
- Ralentización del tiempo de tránsito intestinal y aumento del estreñimiento.

La función neuroendocrina está muy alterada (Sharp y Freeman, 1997), a diferencia de las funciones inmunitarias que parecen ser las que menos se ven afectadas en un principio, aunque estos pacientes son susceptibles a enfermedades oportunistas (Rigaud, 2000). De hecho, se ha visto que la inmunocompetencia de estas pacientes está bastante alterada a pesar de la baja casuística de infecciones (Marcos, 1997).

Las complicaciones cardiovasculares pueden presentarse hasta en el 80% de los casos y son la causa más común de muerte en estas pacientes (Schocken y col., 1989). Las más características son bradicardia e hipotensión. Esta última es la mayoría de las veces una consecuencia de la deshidratación que acompaña a la AN grave y moderada. La arritmia se produce de forma secundaria a alteraciones electrolíticas debidas a vómitos o abuso de laxantes, o a consecuencia de la bradicardia, si ésta es importante (Woodside,

1995). Con bastante frecuencia se describe disminución del volumen cardíaco con adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo, prolapso de la válvula mitral y cambios en el electrocardiograma (Beaumont y col., 1993). En este sentido, la prolongación del intervalo QT es preocupante ya que predice arritmias cardíacas serias (Isner y col., 1985; Durakovic y col., 1994).

La realimentación brusca puede dar lugar a insuficiencia cardíaca iatrogénica (Powers, 1982), ya que al llevar a cabo la rehabilitación nutricional, queda expuesta la debilidad intrínseca del corazón y su incapacidad de adaptarse al incremento de la tasa metabólica (Keys y col., 1947; Kohn y col., 1998).

La disminución de la tasa metabólica en situaciones de inanición es secundaria a la pérdida de peso y a la disminución de la ingesta calórica (Schebendach y Nussbaum, 1992; Platte y col., 1994). En la AN se ha observado que parte de la reducción de la tasa metabólica en reposo (TMB) se debe a la disminución de la masa libre de grasa, pero además la actividad metabólica de la restante es menor. De esta forma la TMB por unidad de masa libre de grasa puede ser hasta un 15% más baja que la de partida (Shah y col., 1988) y el descenso global en la TMB hasta de un 22% (Elliot y col., 1989). Con ello se consigue ahorrar energía y también promover más fácilmente la ganancia de peso una vez se disponga nuevamente de alimento (Black y col., 1993). Por otro lado, se ha encontrado una correlación casi significativa entre la disminución de la TMB y el descenso en la concentración de T3 (triyodotironina) en pacientes de AN, de forma que, en parte, también la reducción en el nivel de T3 podría contribuir, directa o indirectamente, al descenso en la TMB (Casper y Schoeller, 1993).

En la AN existe un enlentecimiento del vaciado gástrico por una alteración de la motilidad antral a consecuencia de la atrofia muscular y flacidez del estómago que ha estado recibiendo muy pocas cantidades de comida durante un tiempo continuado (Dubois y col., 1984; McCallum y col., 1985). El aumento significativo frente a controles en la secreción de colecistoquinina y somatostatina después de una comida, podría contribuir al enlentecimiento del vaciado gástrico en pacientes anoréxicas, ya que ambas hormonas estimulan el músculo pilórico retardando el vaciado. También explicarían la sensación de

sacidad (Pirke y col., 1993). Este efecto desaparece después de la renutrición (Pirke y col., 1993), normalizándose también el vaciado gástrico (Rigaud y col., 1988).

También en la AN, como en situaciones de inanición, las alteraciones del sistema endocrino y el hipotálamo median muchas de estas respuestas adaptativas, iniciando mecanismos para conservar energía que se normalizan con la ganancia de peso (Beaumont y col., 1993, Kaye y col 1998). Así, se han descrito alteraciones de los ejes hipotálamo-hipófiso-gonadal y suprarrenal, modificaciones en la secreción de la hormona de crecimiento, en la función neurohipofisaria, en la termorregulación, etc., (Toro y Vilardell, 1987; Russell y Beaumont, 1987; Goldbloom y Kennedy, 1993; Woodside, 1995; Kaye y col., 1998; Doucet y col., 2001).

Como ya se ha dicho, son muchas las anormalidades asociadas a la anorexia nervosa, una de ellas es la amenorrea. También está bien descrito el hipotiroidismo y el hipercortisolismo como mecanismo de preservación energética. La hormona de crecimiento está aumentada en muchos casos como resultado del hambre que padecen. Los niveles de insulinemia y glucemia están disminuidos, pero la prolactina se mantiene normal. No obstante, estos resultados no sólo son debidos al bajo peso sino a la disfunción hipotalámica, y la alteración de monoaminas, neuropéptidos y leptina que están implicados en la regulación del apetito. Sin embargo, no está bien clarificado aún si la alteración del apetito es un efecto secundario o parte de la etiología de la propia enfermedad (Hasegawa, 2001). Se ha observado una disminución de los niveles de leptina en anorexia nerviosa, lo que puede ser consecuencia de la desaparición de la masa magra, o de las alteraciones del sistema hipotalámico-leptina NPY, solo o en combinación con las anomalías descritas en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos que pudieran contribuir al desencadenamiento y/o mantenimiento de esta enfermedad (Grinspoon y col., 1996). Wabitsch y col. (2001) concluyen que igual que se ha visto que la leptina juega un papel importante en la fertilidad de mujeres malnutridas, esto también sucede en hombres. Una manifestación típica, incluida en los criterios diagnósticos de la enfermedad, es la aparición de amenorrea, secundaria o primaria, dependiendo de la edad de comienzo del trastorno. La amenorrea está asociada con los bajos niveles de gonadotropinas circulantes secundarios a una baja estimulación por el factor liberador de gonadotropina hipotalámico a consecuencia de la malnutrición (Russell y Beaumont, 1987, Kaye y col., 1998). En

1977, Frisch expuso la necesidad de un 17% de grasa corporal para que tuviera lugar el inicio de la ovulación y de un 22% para mantener los ciclos menstruales. Desde entonces, se han presentado datos contradictorios pues la amenorrea puede preceder en ocasiones a la pérdida de peso. Además, la recuperación del peso ideal no restablece necesariamente la menstruación a menos que se resuelva también la situación de estrés psicológico (Falk y Halmi, 1982; Carpenter, 1994; Copeland y col., 1995), habiéndose encontrado una secreción de gonadotropinas inadecuada para la edad en algunos pacientes que ya están recuperados en su peso (Pirke y col., 1984).

Son muchas las alteraciones neuroendocrinas que se han descrito en AN (Sharp y Freeman, 1997) que afectan a la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y que tienden a normalizarse tras la recuperación clínica (Kaye y col., 1998). Por ejemplo, se ha observado hipercortisolismo (Gold y col., 1986) y niveles de neuropéptido Y que pueden contribuir a la amenorrea (Kaye y col., 1990). En relación con ello, se ha detectado un aumento de episodios secretores de cortisol diarios (Doerr y col., 1980) y altas concentraciones de CRH (Hormona liberadora de corticotropina) en fluido cerebrospinal (Hotta y col., 1986). Además aparece una supresión incompleta de la secreción de cortisol tras administración de dexametasona, por lo que en la AN parece existir una respuesta alterada del eje al efecto inhibitorio de los glucocorticoides (Gerner y Gwirstman, 1981; Scacchi y col., 1995). El aumento de cortisol deja de ser evidente seis meses después de haber corregido la pérdida de peso (Gold y col., 1986; Casper, 1986). Todos estos fenómenos afectan de forma espiral en el mantenimiento y perpetuación de la enfermedad (Kaye y col., 1998).

Los efectos a largo plazo de estos reajustes hormonales pueden ser graves. Así, las mujeres jóvenes corren riesgo de desarrollar osteopenia y osteoporosis (Davis y col., 1990; Rigotti y col., 1991; Salisbury y Mitchell, 1991) causadas tanto por la disfunción hormonal (bajos estrógenos circulantes, hipercortisolismo, alteración del balance ácido-base) como por la falta de una alimentación con adecuado contenido de calcio, vitamina D y otros minerales que se requieren en la construcción del hueso (Beaumont y col., 1993; Woodside, 1995; Oliveri y col., 1999). El pronóstico para una recuperación completa de la densidad de masa ósea es bastante bajo, pero el tratamiento del desorden depresivo subyacente, la mejora de la nutrición con un incremento ponderal y la recuperación

espontánea de la menstruación se asocian con un restablecimiento de la salud ósea (Carmichael y Carmichael, 1995; Hartman y col., 2000).

En relación con los niveles de la hormona de crecimiento (GH), se han descrito tanto la existencia de una resistencia a GH (Masuda y col., 1988; Gianotti y col., 1998) como una deficiencia de GH (Nussbaum y col., 1990; Gianotti y col., 1998), observándose diferentes cambios fisiológicos en individuos distintos. Golden y col. (1994) postulan que la disminución de la secreción de GH puede ser una respuesta adaptativa temprana a la malnutrición en AN y es seguida de un estado de resistencia a GH en pacientes mayores con síntomas más duraderos. En la AN los factores de crecimiento como IGF-1 están disminuidos (Rappaport y col., 1980; Gianotti y col., 1998), al igual que ocurre en ayuno y en otras formas de malnutrición (Clemmons y col., 1981; Underwood y col., 1986). Los bajos niveles de las proteínas transportadoras GHBP e IGFBP-3 encontrados en AN en comparación con controles, vuelven a la normalidad con la realimentación. Además, se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de ambas proteínas y el IMC, por lo que se cree que son cambios secundarios a la malnutrición (Golden y col., 1994).

Los trabajos que ofrecen datos de valores de hormonas tiroideas séricas en anorexia nerviosa son muy numerosos (Kvetny, 1983; Curran-Celentano y col., 1985; Cortazar y col., 1986; Casper y col., 1991; Komaki y col., 1992; Obarzanek y col., 1994). Todos coinciden en observar niveles de triyodotironina (T3) inferiores a lo normal con cifras de tiroxina (T4) normales o bajas. Las tasas de rT<sub>3</sub>, forma poco activa, se han encontrado elevadas en varias ocasiones (Kvetny, 1983; Curran-Celentano y col., 1985). La desyodación periférica alterada que transforma la T4 preferentemente en rT3 en detrimento de la formación de T3 parece un mecanismo de protección del organismo para evitar el consumo excesivo de energía (Moshang y col., 1975; Curran-Celentano y col., 1985). Clínicamente los pacientes con AN presentan varios síntomas de hipotiroidismo como hipotermia, intolerancia al frío, bradicardia, estreñimiento, elevados niveles de colesterol y carotenos y metabolismo basal disminuido (Casper, 1986; Khon y Golden, 2001). Kaplan y Woodside (1993) y Komaki y col. (1992) indican que existe una normalización de la función tiroidea con la realimentación.

Por último, las alteraciones en los sistemas que regulan la saciedad y el apetito a través del hipotálamo pueden estar asociadas con los patrones anormales de la ingesta propios de la AN. En relación con este tema, se ha observado que el sistema serotoninérgico permanece alterado tras alcanzarse el peso normal, ofreciendo un impedimento para la recuperación completa (Kaye y col., 1991; Kaye y col., 1998). En ocasiones se ha planteado que los niveles alterados de algunos neurotransmisores podrían constituir una disfunción primaria y se ha sugerido que podrían tener un papel en el origen de la enfermedad.

Un hallazgo importante fue descubrir que las pacientes no sufren anorexia propiamente dicha, es decir no pierden el apetito sino que, por el contrario, se hallan francamente preocupadas por la alimentación y la comida, coincidiendo en esto con otros estados de inanición (Bruch, 1985). Fernstrom y col. (1994) sugieren que las pacientes con AN conservan la señal o sensación de hambre, ya que han observado que éstas comen voluntariamente, *ad libitum*, en 3-5 ocasiones al día. Sin embargo, dada la corta duración y contenido energético de las comidas parece existir también una cierta alteración en su sensación de la saciedad. Se desconoce si es por una actividad anormal del sistema nervioso central (Fernstrom y col., 1987; Hoebel y col., 1992), por señales periféricas del sistema intestinal (Gibbs y Smith, 1992), o una combinación de ambos mecanismos. Se ha comprobado que cuando los niveles cerebrales de serotonina son altos, inducen el consumo preferente de proteína y reducen la ingesta de hidratos de carbono (Blundell y Rogers, 1980). Por otro lado, numerosos argumentos indican que a nivel hipotalámico, la serotonina inhibe la ingesta alimentaria, reduciéndose la cantidad y duración de la comida, sin afectar al tiempo de latencia de la iniciación de las sucesivas comidas. Esto ha llevado a considerar que la serotonina actúa ante todo favoreciendo la saciedad más que inhibiendo el hambre (Hill y Blundell, 1990). Estos efectos podrían estar actuando en el comportamiento alimentario anormal de pacientes con AN, pues se ha encontrado aumentado el intercambio de serotonina a nivel cerebral en esta patología (Morley y Levine, 1982; Blundell y Cooper, 1988; Halmi, 1996; Kaye y col., 1998).

La gravedad de las manifestaciones hematológicas en la AN parece correlacionarse con el déficit de peso, volviendo a la normalidad con el restablecimiento de éste (Herpertz-Dalman y Reschmidt, 1988; Devuyst y col., 1993). Los cambios hematológicos de la AN

se han asociado con hipoplasia de médula ósea, un hallazgo común en estas pacientes que se produciría en respuesta a una disminución de los requerimientos de tejido hematopoyético al reducirse la masa corporal (Devuyst y col., 1993; Lambert y col., 1997).

Las manifestaciones a nivel del sistema inmunológico se caracterizan por una disminución de las células T, tanto la T colaboradoras (CD4+) como la T citotóxicas (CD8+), así como de las células *natural killer* (CD57+) (Pirke y col., 1992; Marcos y col., 1997) e incluso una disminución del cociente CD4/CD8 (Marcos y col., 1993b), parámetro considerado como indicador de malnutrición (Chandra, 1991a y b).

También la inmunidad celular *in vivo*, evaluada a través del test de hipersensibilidad retardada cutánea está disminuida en este tipo de pacientes, mientras que la inmunidad humoral no suele afectar ni a los linfocitos B, ni a la secreción de inmunoglobulinas (Marcos y col., 1993b; Marcos y col., 1997).

A nivel de inmunidad celular, se ha demostrado que la malnutrición proteico-energética puede reducir tanto el número como la capacidad fagocítica y bactericida de los leucocitos polimorfonucleares (Chandra, 1999).

Otro componente del sistema inmunitario que parece encontrarse alterado en estados de malnutrición es el sistema del complemento que posee un importante papel en la defensa contra las infecciones. Kergoat y col. (1987) encontraron una reducción de los niveles séricos de las fracciones C3 y C4, considerándolos entre los principales discriminantes bioquímicos de estados de malnutrición. Lotfy y col. (1998) han observado en malnutrición proteico-energética la disminución de los factores del complemento, aumentando de este modo la susceptibilidad a las infecciones.

Por último, hay que destacar el hecho de que las alteraciones que tienen lugar en el sistema inmune como consecuencia de déficits nutricionales pueden ser reversibles, remitiendo con el restablecimiento de una nutrición adecuada (Chandra, 1999).

## **2.1.7- EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN ANOREXIA NERVIOSA.**

El conocimiento tanto del tipo de dieta como de la conducta alimentaria y la realización de un examen físico apropiado permite la evaluación del estado nutricional de un individuo (Hernández y Sánchez, 1993) y la detección de posibles deficiencias específicas (Jeejeebhoy, 1994).

El estudio de la dieta es importantísimo ya que una ingesta escasa, un aumento de los requerimientos o una alteración en la absorción y utilización de los nutrientes puede desembocar en el consumo de una dieta inadecuada, la cual influye negativamente sobre la composición y funciones del organismo (Jeejeebhoy, 1994). Hay que destacar que los tres factores que durante la adolescencia tienen una repercusión directa sobre la nutrición son: el aumento de la masa corporal, la modificación de la composición corporal y la tendencia a la perturbación de los hábitos alimentarios (Hernández, 1993a).

Para la realización de una historia clínica precisa, se han de reflejar las enfermedades que puedan perturbar la digestión y/o absorción de los alimentos, y analizar todas aquellas circunstancias que influyan en los hábitos alimentarios o el gasto energético, tales como el ejercicio físico o las relaciones sociales (Hernández y Sánchez, 1993).

### **2.1.7.1- ESTUDIO DIETÉTICO**

Una dieta adecuada ha de proporcionar la cantidad de energía, macronutrientes y micronutrientes necesarios e imprescindibles para mantener el buen funcionamiento del organismo (Williams 1985). De ahí la importancia de su estudio:

#### **2.1.7.1.1- HÁBITOS ALIMENTARIOS**

Los pacientes de AN presentan una actitud de rechazo hacia los alimentos. Disminuyendo su ingesta de forma gradual en el transcurso de la enfermedad llegando incluso al ayuno completo (Casper, 1986). Aunque no hay muchos estudios relacionados con el comportamiento alimentario de estos pacientes, sí aparecen algunos trabajos que analizan los

patrones exhibidos en una sola comida (ej. Russell, 1967, Drenowski y col. 1988, Sunday y Halmi, 1990).

El modelo dietético está regido por la restricción energética, evitándose aquellas comidas con alta densidad calórica y dejando de ingerir dulces y postres desde el comienzo de la enfermedad (Beaumont y col., 1981; Casper, 1986; Andersen, 1988).

Varios autores establecen que los pacientes de AN rechazan, particularmente, los alimentos ricos en hidratos de carbono (Crisp, 1965; Russell, 1967; Hurst y col., 1977; Garner y Garfinkel, 1979; Crisp, 1981, Moreiras-Varela y col., 1990). Sin embargo, las evidencias más recientes indican que la aversión se dirige más hacia las grasas que hacia los hidratos de carbono (Beaumont y col., 1981; Huse y Lucas, 1983, 1984; Drenowski y col., 1988; Sunday y Halmi, 1990; Simon y col., 1993; Fernstrom y col., 1994), de tal forma que algunos pacientes calculan sistemáticamente los gramos de grasa de su ingesta más que el total de calorías ingerido (Schebendach y Nussbaum, 1992). Por otro lado, se ha señalado que en personas con AN existe un rechazo a la sensación oral y al gusto que produce la grasa comparado con sujetos controles (Sunday y Halmi, 1990; Simon y col., 1993).

Diversos autores no han encontrado diferencias en cuanto a la composición relativa en macronutrientes entre la dieta de pacientes con AN y controles (Marshall, 1978; Gwirstman y col., 1989), sin embargo en un estudio realizado por Fernstrom y col. (1994) para valorar la ingesta diaria *ad libitum* de pacientes frente a controles sanas, encuentran que las enfermas presentan una ingesta con menor cantidad de calorías procedentes de grasa, más procedentes de hidratos de carbono y porcentajes similares de las proteínas.

Se ha indicado la existencia de un perfil calórico en la dieta para estos pacientes con una elevada proporción de calorías procedentes de la proteína (mayor del 20%), un moderado aporte de lípidos y una importante disminución de los hidratos de carbono. Hay que destacar que las preparaciones culinarias preferidas por estas pacientes son cocción, hervor o plancha y normalmente suprimen el aliño de las ensaladas (Nuñez y col., 1995).

Hay que tener en cuenta que los pacientes con AN tienden a clasificar los alimentos como "buenos y malos", omitiendo el consumo de gran número de ellos; esta clasificación la

hacen basándose en sus conocimientos dietéticos, los cuales no son siempre los acertados. De este modo, los enfermos eliminan de sus dietas las carnes rojas en general, sin diferenciar la parte más rica en grasa (Schebendach y Nussbaum, 1992). El porcentaje de pacientes que las evitan suele ser alto: 30% y 54 % en los estudios de O'Connors y col. (1987) y Moreiras-Varela y col. (1990), respectivamente.

Entre los alimentos grasos existe rechazo hacia la mantequilla, salsas, ensaladas aliñadas y leche entera (Garner y Garfinkel, 1979; Crisp, 1981; Casper, 1986), mientras que se presume de forma generalizada que el consumo de verduras, ensaladas y frutas es más frecuente de lo habitual en anoréxicas. Por otra parte, también existe una mayor aversión hacia dulces, azúcar, chocolate, pastel de manzana, zumo de frutas azucarado y otras bebidas dulces, junto con cierto rechazo hacia alimentos ricos en almidón como el arroz y las patatas y hacia la carne, el pescado y las legumbres (Van Binsberger y col., 1988a). La exclusión de la carne y los productos lácteos de sus menús supone la eliminación de las principales fuentes de hierro y calcio con las que cuenta la dieta, respectivamente (Doyle, 1995). Sin embargo, también se ha encontrado cierta preferencia por algunos quesos (Lafeber, 1976). Ocasionalmente se presentan pacientes con una alimentación estrictamente vegetariana. Es importante promover en estas enfermas la adopción de un patrón lacto-ovo-vegetariano para asegurar la ingesta de proteínas de alto valor biológico (Schedenbach y Nussbaum, 1992).

Moreiras-Varela y col. (1990) han observado que en el consumo por grupos de alimentos las pacientes presentan ingestas inferiores (g/persona/día) de cereales y de grasas y aceites que las controles.

Aunque los patrones individuales son muy diversos, tanto en la elección de alimentos como en la actitud en cuanto a los horarios y reglas que se autoimponen para las comidas, Huse y Lucas (1984) consideran en general, una práctica de sobrealimentación el hecho de comer entre horas, a pesar de llevar un control de la ingesta calórica diaria (Schebendach y Nussbaum, 1992).

Entre los comportamientos inusuales y rituales cabe destacar el rechazo a participar en las comidas familiares, la omisión sistemática de alguna comida, la trituración de los alimentos, y no comer otra comida que la cocinada por ellas mismas (Corcos y Jeammet,

1995). Estos comportamientos son típicos de los estados de semiinanición y tienden a desaparecer con la realimentación y el aumento de peso (Rock y Yager, 1987). En algunas ocasiones pueden permanecer a lo largo de la realimentación (Schebendach y Nussbaum, 1992) e incluso persistir en pacientes supuestamente "curadas" (Rosenvinge y Moulard, 1990; Windauer y col. 1993, Sunday y Halmi, 2000). Se ha observado que la recuperación de las proporciones corporales no refleja necesariamente que se esté siguiendo un comportamiento alimentario normal (Jarman y col., 1991).

#### *2.1.7.1.2- NECESIDADES CALÓRICAS E INGESTA DE NUTRIENTES*

Las necesidades calóricas dependen de variables individuales, como, ritmo de maduración, velocidad de crecimiento y actividad física por lo que no se pueden establecer unas normas aplicables a toda la población (Hernández, 1993b).

La necesidad diaria total de energía suele estimarse sumando el gasto de energía en reposo, el que se dedica para cualquier tipo de actividad física y el efecto térmico de los alimentos (Heim, 1985).

Son varios los métodos por los que se puede obtener el gasto energético en reposo (tasa metabólica basal o TMB), que depende del grado de precisión deseado; cuando se precisa un valor exacto se suele obtener a través de la calorimetría. Si es suficiente una estimación general, suele hacerse utilizando ecuaciones estándar. Este es un tema muy en auge ya que debido al metabolismo alterado que presentan estas pacientes y dependiendo del momento en el que se les haga el estudio (cuando presentan el peso más bajo o durante la recuperación) el metabolismo va cambiando y las necesidades también (Russell y col., 2001). Las fórmulas ampliamente utilizadas son las de Harris-Benedict, desarrolladas en 1919:

Mujeres:  $TMB \text{ (Kcal)} = 655,1 + 9,56 P + 1,85 A - 4,68 E$

Varones:  $TMB \text{ (Kcal)} = 66,5 + 13,75 P + 5,0 A - 6,78 E$

(E = edad en años; P = peso en kg; A = altura en cm)

La OMS (FAO/WHO/UNU, 1985) ha propuesto las ecuaciones a utilizar en el cálculo de la tasa metabólica basal (TMB) o gasto energético en reposo, a partir del peso.

Las necesidades medias de energía, teniendo en cuenta el gasto por actividad física, se calculan como múltiplos de la TMB, utilizando los coeficientes correspondientes de acuerdo con el tipo de actividad desarrollada, ligera, moderada o alta y el sexo del sujeto (FAO/WHO/UNU, 1985).

El efecto térmico de la comida, en la práctica, se determina como el 10% de la suma de la TMB y la energía gastada en la actividad física (Mahan y Arlin, 1992a).

#### *2.1.7.1.2.1- Macronutrientes*

Las proteínas de la dieta son utilizadas en procesos anabólicos (proporcionando los aminoácidos necesarios para construir y conservar tejidos corporales, dependiendo de los requerimientos necesarios para el crecimiento, fabricación de enzimas, reposición de proteínas degradadas), así como en otras funciones metabólicas. Es un hecho constatado que la cantidad de proteína que se sintetiza a diario es mayor que la cantidad que se consume, por lo que es necesario que los aminoácidos liberados en el catabolismo de proteínas viejas sean utilizados de nuevo para la síntesis (Young y col., 1975).

Los requerimientos medios de proteína en el adulto están en torno a los 0,6 g/kg/día (FAO/WHO/UNU, 1985) y se piensa que menos del 15% se requiere en forma de mezcla equilibrada de aminoácidos esenciales (Young y Bier, 1987).

Como fuente de energía proporcionan 4 kcal/g. Sin embargo, su coste es superior al de hidratos de carbono, tanto en términos de adquisición como en la cantidad de energía necesaria para su metabolismo (Mahan y Arlin, 1992a). En condiciones de ingesta dietética energéticamente insuficiente, la proteína es utilizada para obtener energía; en consecuencia, es mucho más probable que ocurra una deficiencia proteica en dietas con escasa energía (Jackson, 1993).

Cuando la ingesta proteica es baja, el hígado tiene un papel clave en los procesos adaptativos, ya que el nitrógeno de los aminoácidos pasa a urea sólo a nivel hepático (Waterlow, 1986b). Probablemente, en estas situaciones con déficit proteico el mantenimiento del *turn-over* de la proteína en el hígado se efectúa a través de cambios en la actividad de las enzimas hepáticas. Así, el nivel de enzimas activadoras de aminoácidos para la síntesis es alto y el de la argininosuccinasa, enzima responsable de la formación de la urea, es bajo (Stephen y Waterlow, 1968). Es sabido que de la producción diaria total de urea, una parte se recupera en el colon para su reutilización debido a la actividad de la microflora intestinal. El funcionamiento de este mecanismo depende del nivel de ingesta proteica que presenta el sujeto (Jackson, 1993).

Las alteraciones que tienen lugar a nivel hormonal juegan también un papel importante en las diferentes respuestas del organismo al déficit proteico, que puede ir acompañado de grados variables de déficit calórico. El balance energético determina la predominancia del cortisol o la insulina. De este modo, con una ingesta adecuada de hidratos de carbono la secreción de insulina está estimulada, hecho que favorece el depósito de aminoácidos en el músculo a expensas del hígado. Si prevalece una situación de inanición, la secreción de insulina es baja pero el cortisol se incrementa, produciéndose un desgaste muscular y un mayor depósito de proteína en el hígado (Coward y col., 1977).

Por tanto, para considerar plenamente la idoneidad de una dieta en términos proteicos se requiere conocer cada uno de los tres aspectos del metabolismo del N, los aminoácidos y la proteína, como son: el balance externo, y los dos ciclos internos, *turn-over* proteico y recuperación de N ureico (Jackson, 1993).

La calidad de la proteína depende en gran medida de su composición en aminoácidos y de su capacidad para permitir la construcción de nuevos tejidos. En cualquier proteína el aminoácido que se encuentra en cantidad inferior respecto al estándar es el aminoácido limitante (Passmore y Eastwood, 1986a).

El rápido crecimiento de la masa libre de grasa durante el estirón prepuberal exige un elevado aporte proteico para la síntesis de nuevos tejidos y estructuras orgánicas. Por ello,

en una dieta equilibrada, que satisfaga los altos requerimientos de este periodo, es necesario que el 12-15% de las calorías proceda de las proteínas (Hernández, 1993b).

Beaumont y col. (1981), a través de una reconstrucción de la ingesta de 24 horas correspondiente a la etapa de mayor emaciación de los pacientes, han encontrado un porcentaje de consumo de proteínas significativamente mayor que el observado en controles (21% vs 13%). A pesar de ello, podría ocurrir que dada la escasez del aporte calórico de la dieta, fuese necesaria la utilización de toda la proteína ingerida, impidiendo así mantener una reserva proteica apropiada (Schebendach y Nussbaum, 1992). Además muchas pacientes confiesan ser vegetarianas, por lo que es más difícil que la ingesta proteica posea un valor biológico adecuado (Schebendach y Nussbaum, 1992).

En condiciones de bajo peso, debe establecerse el intervalo de normalidad de la ingesta proteica, con relación a las IR, en g/kg de peso ideal (Schebendach y Nussbaum, 1992). Según Fernstrom y col. (1994), dicha ingesta proteica, sólo está ligeramente disminuida y permite una compensación fisiológica adecuada. Estos autores proponen la existencia de una causa fisiológica que aumenta el consumo proteico, como así lo sugieren estudios realizados con animales (Ashley, 1985). A este respecto, es importante tener en cuenta que de los 10 a los 16 años la proteína puede ser el nutriente limitante para el crecimiento (Hernández, 1993).

Los lípidos incluyen triacilgliceroles (triglicéridos), fosfolípidos y esteroides (ej: colesterol). Los triglicéridos, constituidos principalmente de ácidos grasos, son la forma más común de almacenamiento de la grasa. Por su alta densidad de energía y baja solubilidad son la fuente lipídica de energía más importante de los alimentos y también la principal forma de almacenamiento de energía en el tejido adiposo (Bangert, 1995). Cada gramo de grasa proporciona 9 kcal. La grasa ahorra proteínas para la síntesis tisular que, de otra manera, se utilizarían para obtener energía (Mahan y Arlin, 1992a).

La deficiencia de grasa dietética generalmente no parece ser un problema, ya que la mayoría de los lípidos necesarios para el organismo pueden sintetizarse de forma endógena cuando se ingiere una alta cantidad de energía total en forma de hidratos de carbono. Sin embargo, el ácido linoleico (C18:2,  $\omega$ -6) y ácido linolénico (C18:3,  $\omega$ -3) parecen ser

esenciales, al menos en pequeñas cantidades. Son componentes importantes de los fosfolípidos de membrana, también están implicados en la regulación del transporte, catabolismo y excreción del colesterol y son precursores del ácido araquidónico (C20:4,  $\omega$ -6), eicosapentaenoico (C20:5,  $\omega$ -3) y docosahexaenoico (C22:6,  $\omega$ -3), importantes a su vez en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (Snachez Muniz y Bastida, 2000). Los efectos clínicos del déficit de ácidos grasos esenciales son dermatitis, alopecia e hígado graso (Bangert, 1995).

Aunque no se han establecido ingestas dietéticas recomendadas, se estima que la necesidad de ácido linoleico en el hombre es de 1 a 2% del total de la energía ingerida (National Research Council, 1989).

Como era de esperar por el comportamiento alimentario de estos pacientes se ha encontrado una baja ingesta de grasa en AN. Beaumont y col. (1981) señalan un consumo de sólo 10 g de grasa en anoréxicas durante la etapa más grave de la enfermedad. Esta restricción de grasa dietética total aumenta el riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales, lo que ha sido documentado también por Langan y Farrell (1985) en un colectivo similar. Estos autores recomiendan una ingesta diaria relativamente alta de ácidos grasos esenciales para estas pacientes, de un 5 a un 7% de las calorías totales en forma de linoleico.

En relación con la ingesta de grasas, es interesante considerar que la pérdida de peso se asocia principalmente con variaciones en el porcentaje de energía ingerida aportada por éstas, y no tanto con los cambios en la ingesta energética total (Sheppard y col., 1991). En animales de experimentación se ha demostrado que el incremento del consumo de grasa en ausencia de un aumento de la energía total ingerida conduce a un mayor depósito de grasa (Oscay y col., 1984; Salmon y Flatt, 1985; Oscay y col., 1987). La grasa dietética tiene un efecto termogénico menor que los hidratos de carbono o la proteína y por eso puede ser almacenada como tejido adiposo con mucha mayor eficacia metabólica (Sheppard y col., 1991).

La mayor parte de la energía necesaria para el movimiento, el trabajo y la vida se consume en forma de hidratos de carbono. Como fuente de energía proporcionan alrededor de 4 kcal/g (Mahan y Arlin, 1992a).

En ingestas carentes de hidratos de carbono los aminoácidos y el glicerol de las grasas pueden convertirse en glucosa para nutrir el cerebro y el sistema nervioso central. Sin embargo, una dieta que no proporcione al menos 50-100 g de hidratos de carbono al día es probable que origine cetosis, catabolismo excesivo de proteínas tisulares, pérdida de sodio y otros cationes y deshidratación involuntaria. El National Research Council (1989) recomienda que al menos la mitad de los requerimientos de energía después de la infancia se proporcionen en forma de hidratos de carbono, en especial hidratos de carbono complejos.

Los azúcares se almacenan en el organismo en depósitos de baja capacidad (Wooton, 1988; Coyle, 1991). En la sangre sólo se dispone de 50 kcal procedentes de glucosa de forma inmediata. El glucógeno hepático puede proporcionar alrededor de 250-300 kcal, en tanto que el glucógeno muscular de un hombre adulto puede estar, dependiendo del tipo de ejercicio, de la dieta y del grado de entrenamiento, entre 20-200 mmol/kg de músculo (Hargreaves, 1991), proporcionando unas 400-500 kcal (Wooton, 1988). Las reservas de glucógeno se mantienen exclusivamente mediante el aporte continuado de hidratos de carbono a través de la dieta, ya que no se sintetiza en cantidades apreciables a partir de las proteínas o de la grasa (Wooton, 1988).

En cuanto a los hidratos de carbono, un estudio realizado por Crisp (1981) confirma que las pacientes con AN presentan una ingesta mínima de éstos, aproximadamente 40g al día, cuando la ingesta habitual de sociedades desarrolladas como la nuestra, supera los 300g/día (Moreiras y col., 1990).

A continuación se presenta un Tabla-resumen de una revisión de trabajos que estudian la ingesta de energía y macronutrientes en pacientes con AN.

**TABLA 3-** Estudios de diversos autores sobre la ingesta energética y de macronutrientes en AN.

Estudio	Periodo estudio	Pacientes AN (n, tipo)	Energía (kcal/d)	Proteínas (g/d)	Grasas (g/d)	CHO (g/d)
Beaumont y col., 1981	4	17	701	38	-	-
	5	17	296	17	10	35
Thibault y Roberge, 1987	1	25, restrictivas	773±349	37±14	31±18	87±42
Gwirstman y col., 1989	1	14, restrictivas 10, bulímicas	1017±54	41±4	34±2	136±204
Moreiras-Varela y col., 1990	3	30, restrictivas 13, purgativas	1400±654	68±32	58±33	158±75
Fernstrom y col., 1994	2	8, restrictivas	828±210	29±19	12±11	151±33
Nova y col., 2001a	1	14, restrictivas	1151±558	57±27	32±20	161±71
	3	14, restrictivas	2262±454	101±20	86±18	280±56

1- Previo al diagnóstico o en un periodo con mantenimiento de bajo peso ; 2- 24 h de alimentación *ad libitum*, entre una y tres semanas después de la admisión hospitalaria; 3- Durante tratamiento en cualquiera de sus etapas (ingreso o ambulatoria) 4- Comienzo de la enfermedad; 5- Fase tardía de la enfermedad.

#### 2.1.7.1.2.2- Micronutrientes

El importante incremento de la masa corporal durante el brote de crecimiento puberal conlleva, además de una elevación de las necesidades proteicas y energéticas como ya se ha mencionado anteriormente, también un aumento de las necesidades de algunos micronutrientes, haciendo al adolescente muy sensible a las restricciones energéticas y a las carencias en proteínas y en oligoelementos (Hernández, 1993a).

Resultados de investigaciones indican que las deficiencias en micronutrientes en esta población pueden ser más habituales de lo que en un principio se admitía (Rock y col., 1987; Phillipp y col., 1988; Van Binsbergen y col., 1988b; Mira y col., 1989; Rock y Vasantharajan, 1995).

#### 2.1.7.1.2.2.1-Minerales

Los requerimientos de minerales se incrementan durante la etapa de crecimiento acelerado de la adolescencia, sin embargo son muy frecuentes las ingestas inadecuadas en pacientes con desórdenes de la alimentación (Schebendach y Nussbaum, 1992).

El aporte de calcio en la mayoría de los pacientes con AN es aún más escaso que en los adolescentes sanos. A ello contribuye el que los productos lácteos, fuente importante de calcio, sean también ricos en grasa y calorías (Fisher, 1992; Key y Key, 1994).

Se han encontrado ingestas de alrededor de 300 mg/d en AN (Rock y Yager, 1987; Thibault y Roberge, 1987), siendo las RDA americanas de 1200 mg entre los 11 y los 24 años y de 1000 mg las IR españolas entre los 10 y los 19 años. Se han señalado valores más altos de 687 mg/día, aunque sin alcanzar las recomendaciones (Moreiras-Varela y col., 1990).

Las deficiencias nutricionales detectadas en la dieta de pacientes con AN afectan también al hierro, magnesio, y cinc (Nuñez y col., 1995).

A pesar de que la deficiencia de cinc provoca una pérdida del sentido del gusto no se ha encontrado una correlación entre ambos en pacientes con AN. Se ha propuesto como un factor perpetuador, este deficit, de la enfermedad (Casper y col., 1980). Existen estudios que han demostrado la intervención de mecanismos reguladores localizados en el intestino que regulan el balance de cinc incluso con ingestas muy bajas (3-5 mg/d) (King, 1990). No obstante, se han encontrado anomalías en la absorción y metabolismo de este mineral en algunos enfermos con AN (Dusmore y col., 1985).

Algunos autores han señalado que la concentración de este mineral en plasma se encuentra disminuida y por tanto se recomiendan suplementos de cinc en la dieta de estas pacientes (Safai-Kutti y Kutti, 1984, 1986; McClain y col., 1992). En la bibliografía se pueden encontrar estudios que apoyan esta suplementación por la mejoría alcanzada a nivel psicológico en pacientes con AN, aunque dicha terapia no parece tener ningún efecto sobre aspectos fisiológicos como la ganancia ponderal (Katz y col., 1987). Por el contrario otros

trabajos (Birmingham y col., 1994) han puesto de manifiesto que la suplementación con cinc es capaz de incrementar al doble el incremento del IMC en los pacientes que reciben el suplemento frente a los que ingieren un placebo.

Debido al tipo de dieta que realizan estos pacientes con el rechazo de carnes rojas y la deficiente ingesta energética, es probable encontrar deficiencias dietéticas en la ingesta de hierro (Schedenbach y Nussbaum, 1992).

La deficiencia de micronutrientes se ha puesto de manifiesto también en un grupo de mujeres deportistas de élite, que cumplían criterios diagnóstico de AN o anorexia atléctica, encontrándose ingestas bajas de calcio y hierro (Sundgot-Borgen, 1993).

La deficiencia en cobre produce neutropenia, alteración en la función reticuloendotelial en la capacidad bactericida de los fagocitos, al igual que una disminución en la actividad citotóxica de los CD8+ y una falta de respuesta a la concavalina A (Martinez y Muñoz, 1993).

Se ha comprobado en animales de experimentación sometidos a bajos niveles de selenio en la dieta que la reacción de hipersensibilidad retardada se encuentra suprimida, ya que se altera la inmunidad celular. La función de las células B también se ve afectada, al observarse una reducción en el número de células formadoras de colonias y un menor título de anticuerpos (Kukreja y Khan, 1998).

#### *2.1.7.1.2.2- Vitaminas*

Algunos de los síntomas de la enfermedad como la piel seca, el pelo fino y el lanugo son consecuencia de la malnutrición y pueden estar relacionados con un estado deficiente en vitaminas (Van Binsbergen y col., 1988b).

Se ha observado que suelen aparecer correlaciones estadísticamente significativas entre la ingesta de energía y la de algunas vitaminas, lo que demuestra que éstas son muy susceptibles de sufrir deficiencias con dietas hipocalóricas, como queda reflejado cuando se analizan los niveles sanguíneos.

En este sentido, Thibault y Roberge (1987) encuentran que la baja ingesta de energía de un grupo de pacientes del subtipo restrictivo conlleva la reducción drástica del aporte de tiamina, riboflavina, niacina y ácido ascórbico, comparada con la de un grupo control. Sin embargo, al cuantificar la ingesta diaria por el método de "recuerdo de 48h", Moreiras-Varela y col. (1990) observan que la dieta de pacientes se compone en gran medida de alimentos cuyo contenido en vitaminas y proteínas es especialmente alto. Estos autores señalan que, en lo que se refiere a las vitaminas, tan sólo las ingestas de tiamina y vitamina D, son inferiores a las mostradas por el grupo control.

Las vitaminas cuyas tasas plasmáticas parecen ser deficientes en mayor proporción en estos pacientes son tiamina, riboflavina y vitamina B<sub>6</sub> (Rock y col., 1987; Philipp y col., 1988; Nuñez y col., 1995). Rock y Vasantharajan (1995) han encontrado déficits de vitamina B<sub>6</sub> y riboflavina en un tercio de un grupo de pacientes con AN o BN recién admitidos a un programa de tratamiento, presentando una asociación entre un porcentaje bajo del peso correcto y un estado deficitario en riboflavina. En otro estudio realizado por Mira y col. (1989) se ha observado una asociación similar en relación con la situación ponderal y el estado deficitario de vitamina B<sub>6</sub>.

Diversos autores han encontrado que los niveles plasmáticos de retinol y ésteres de retinol están elevados (Curran-Celentano y col., 1985; Van Binsberger y col., 1988b; Mira y col., 1989). Se ha sugerido que las causas podrían ser un metabolismo alterado de los mismos, unido a los bajos niveles de T3 circulante (Curran-Celentano y col., 1985), un defecto del funcionamiento del citocromo P450 bajo condiciones de déficit de proteína y micronutrientes (Anderson y Kappas, 1991; Rock y Curran-Celentano, 1994), o un aclaramiento retrasado de quilomicrones (Langan y Farrell, 1985; Vaisman y col., 1992b; Rock y Curran-Celentano, 1994).

Parece ser que los niveles circulantes de retinol no son un buen indicador de su "status" porque las reservas hepáticas mantienen el nivel hasta que el órgano se halla muy empobrecido, además la demanda de dicha vitamina en AN parece estar disminuida debido a su masa tisular más baja (Budowski y Sklan, 1980). Datos contrarios a los expuestos hasta ahora han presentado Vaisman y col. (1992b), al encontrar tasas significativamente

más bajas de vitamina A en pacientes anoréxicas que en los controles sanos, desapareciendo esa diferencia después de la realimentación.

En relación con la vitamina A es necesario hacer referencia a la hipercarotenemia mostrada en ocasiones por pacientes con AN. Según Rock y Yager (1987), la concentración sérica de carotenos se encuentra con frecuencia elevada, debido probablemente a un defecto adquirido en su metabolismo, aunque también se han apuntado otras causas posibles, como un aumento de la absorción, una ingesta elevada, una liberación incrementada desde los depósitos grasos, o como sugieren Rock y Swendseid (1993), una escasa capacidad de almacenamiento debida a la reducción de masa corporal.

Por otro lado, a nivel intracelular la vitamina A (como ácido retinoico) funciona de forma similar a los estrógenos y las hormonas tiroideas, y los receptores nucleares pertenecen a la misma familia génica (Rock y Curran-Celentano, 1994), por lo que las interacciones entre estos compuestos podrían tener significación clínica. Así, una concentración alta de vitamina A podría relacionarse con una disfunción menstrual. En este sentido, se ha podido observar como pacientes hipercarotenémicas, después de reducir su ingesta de carotenos, son capaces de presentar una disminución en los niveles séricos de los mismos y de mejorar la función menstrual (Kemman y col., 1983). Sin embargo, la evidencia hasta la actualidad indica que la hipercarotenemia en estas pacientes no implica un mayor riesgo de hipervitaminosis A (Rock y Curran-Celentano, 1994).

Respecto a la vitamina E se han encontrado datos contradictorios. Dowd y col. (1983), Langan y Farrell (1985) y Van Binsbergen y col. (1988b) encuentran concentraciones plasmáticas normales, sin embargo Vaisman y col. (1992b) han observado niveles más bajos en pacientes con AN que en controles, e incluso rayando el mínimo adecuado (5mg/L, Machlin y Brin, 1980). Langan y Farrell (1985) encuentran valores reducidos sólo para los tocoferoles  $\beta$  y  $\gamma$ , por lo que sugieren que la ingesta a partir de alimentos que contienen vitamina E es deficiente y el aporte de esta vitamina se debe mayoritariamente a suplementos vitamínicos que se suelen suministrar a estas pacientes. En este sentido, se ha observado que la concentración plasmática de  $\alpha$ -tocoferol es mayor en pacientes que consumen suplementos vitamínicos en comparación con los que no los ingieren y con el grupo control (Mira y col., 1989).

Por último, cabe señalar que la deficiencia de vitaminas puede jugar un papel importante en la alteración de la función cognitiva y en la comorbilidad de los desórdenes psiquiátricos que se observan en esta población (Hamsher y col, 1981; Rock y Curran-Celentano 1994). La vitamina E se ha relacionado con problemas cognitivos y neuropsicológicos, por lo que hay que considerar su interés clínico, siendo necesaria una mayor investigación para averiguar las circunstancias en que puede aparecer una alteración en la biodisponibilidad de esta vitamina. Tiamina, riboflavina y vitamina B<sub>6</sub> también pueden contribuir a los problemas cognitivos y a las características fisiológicas asociadas con la semiinanición de la AN (Rock y Curran -Celentano, 1994). Los requerimientos de estas vitaminas están en función de la utilización de sustratos, la gravedad de la malnutrición, la realimentación y la etapa de recuperación. No obstante, la medida de los niveles sanguíneos parece ser de poca utilidad clínica excepto que la historia o el examen físico indiquen que puede existir una deficiencia específica (Kreipe y Higgins, 1995).

#### 2.1.7.2- ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO.

La valoración del estado nutricional, a través del estudio de parámetros antropométricos está muy difundida, ya que permite con un número reducido de medidas somáticas diferenciar cuadros de malnutrición crónica de episodios agudos. Este estudio es sencillo, tanto en la recogida como en la interpretación de los datos y proporciona la posibilidad de valorar la evolución del proceso, mediante el seguimiento a intervalos regulares de los cambios que se van produciendo a lo largo del tiempo (Hernández y Sánchez, 1993).

En el caso de la AN las medidas antropométricas básicas son importantes en el diagnóstico de la enfermedad, ya que además de servir para elegir el tipo de tratamiento a utilizar ayudan a valorar los progresos de las pacientes (Toro y Vilardell, 1987; Morande y col., 1995).

En líneas generales se puede afirmar que el peso, perímetro del brazo y panículo adiposo reflejan las alteraciones recientes de la nutrición, mientras que la talla se afecta solamente en los cuadros crónicos (Hernández y Sánchez, 1993).

La talla es el parámetro antropométrico menos afectado en AN, ya que las alteraciones en el crecimiento, como consecuencia de la malnutrición, se producirán tan solo cuando la enfermedad se instaure antes de la aparición de la menstruación (Nussbaum y col., 1985), ya que el pico máximo de crecimiento tiene lugar el año anterior a la menarquia (Mataix, 1998).

Existen distintas maneras de clasificar los estados de malnutrición que se irán describiendo más adelante. Gómez (1955) apoya su calificación en la valoración del porcentaje del peso para la edad, estableciendo tres grados de malnutrición:

- leve, cuando el peso se encuentra entre el 75-90% del peso medio para la edad y el sexo del sujeto;

- moderada, cuando se sitúa entre el 60-75 %;

- grave si es inferior al 60%.

Las limitaciones de esta clasificación son las siguientes:

- No se tiene en cuenta la talla, con lo que no se puede establecer si la disminución del peso se debe a desnutrición o a un retraso del crecimiento en longitud.

- No discrimina los distintos componentes corporales, lo que constituye una causa de error en casos de edemas, como sucede en el kwashiorkor (Sánchez y col., 1991).

Otra clasificación publicada por Waterlow (1972) está basada en las modificaciones de la relación peso/talla. Basándose en todo lo dicho hasta ahora, se han construido una serie de gráficas que permiten valorar fácilmente la situación nutricional simplemente con el conocimiento de la talla, peso y edad (Hernández y Sánchez, 1993).

Parece ser que el índice más útil en la valoración del estado nutricional es el introducido por Quetelet en 1869, que utiliza la relación peso/talla<sup>2</sup>, rebautizado por Keys y col. (1972) como Índice de Masa Corporal (IMC). En el numerador aparece el peso por ser éste más sensible a los cambios en el estado nutricional y en la composición corporal; en el

denominador se presenta la talla, siendo de esta manera el resultado del cociente menos dependiente de este último valor (Garrow y Webster, 1985; Cole, 1991).

En cuanto a los límites de este índice, se acepta por consenso que el percentil 25 marca la frontera de la delgadez y el percentil 75 la del sobrepeso de las tablas obtenidas en estudios longitudinales, como ya se había comentado antes (Hernández y Sánchez 1993).

El IMC no siempre es un índice preciso de la composición corporal, dado que el índice medio es más o menos el mismo para hombres y mujeres durante la adolescencia y juventud; sin embargo, existen diferencias entre sexos en cuanto a la grasa corporal (Forbes, 1994). Por otra parte, sí que es un índice muy utilizado en AN, incluso, más habitual que el porcentaje de desviación respecto al peso medio de una población o la desviación del peso ideal para la talla (Hannan y col., 1995; Woodside, 1995) Así pues, es frecuente el empleo de este índice para establecer el diagnóstico de la AN, entre otros criterios (Lewellyn-Jones y Abraham, 1984; Beaumont y col., 1988; APA, 1994).

Los resultados del trabajo de Hebebrand y col. (1996a y b), realizados en pacientes con AN en fase aguda y en un período de varios años de seguimiento, indican que el IMC en el momento de iniciar el tratamiento influye en el peso que va a presentar un paciente en el futuro. Los pacientes que parten de un IMC muy bajo ( $\leq 12 \text{ kg/m}^2$ ) no muestran una mayor tendencia, tras largos periodos, a experimentar incrementos en el IMC por encima de la media. Se ha sugerido que el valor de IMC en el momento de la admisión puede incluso predecir con bastante certeza la mortandad a causa de la emaciación, así como la cronificación de la AN.

La utilización de la puntuación Z o "Standard Deviation Score" frente a la de una población representativa sirve para seguir la evolución de un determinado paciente en periodos prolongados (Hernández y Sánchez, 1993).

El IMC se utiliza también como variable dependiente en estudios de evaluación terapéutica (ej. Killen y col. 1993). Sin embargo, hay que tener en cuenta que carece de exactitud como estimador indirecto de la grasa corporal como ya se ha comentado anteriormente. De hecho, aunque existen buenas correlaciones entre el porcentaje de masa

grasa (MG) y el IMC (Kushner y Schoeller, 1986; Brodie y Slade, 1988; Heymsfield y col., 1990; Hergenroeder y col., 1991; Casper y Schoeller 1993; Hannan y col., 1995; Probst y col., 1996), diversos estudios realizados tanto en población de adolescentes sanos, como en pacientes con AN, han mostrado que los resultados no son buenos cuando se trata de explicar o predecir la variabilidad en el %MG a través del IMC (Hannan y col., 1995; Probst y col., 1996). Así, en pacientes con desórdenes alimentarios deben tenerse en cuenta las alteraciones electrolíticas y del balance de fluidos a la hora de interpretar cambios en el IMC como modificaciones sufridas en la grasa corporal (Mitchell y Truswell, 1987; Hannan y col., 1995).

Hannan y col., (1993) establecen que un determinado valor de masa grasa puede ser un mejor objetivo en el tratamiento de la AN que uno de IMC, así como para establecer el grado de severidad de la enfermedad. Se ha sugerido que la cantidad de grasa corporal en el momento de recibir el alta puede ser un factor importante en el resultado a largo plazo de la enfermedad (Frisch, 1988). También Trocki y col. (1998) opinan que el empleo del IMC u otros parámetros relacionados con el peso presenta diversos problemas, como la variabilidad existente entre sujetos adolescentes de la misma edad y talla en función de su estadio puberal. Por lo tanto, su comparación respecto a los valores normales, representados por las tablas construidas a partir de poblaciones, no constituye un método apropiado para juzgar la respuesta a la terapia nutricional. En su lugar, consideran más útil la determinación de la masa celular del cuerpo por medida del potasio corporal total.

Para obtener una mayor información sobre la composición corporal hay que utilizar otros parámetros antropométricos, principalmente los pliegues cutáneos y algunos perímetros que informan sobre el compartimento graso y muscular. La medida del espesor de pliegues cutáneos permite estimar con bastante aproximación la cantidad de grasa subcutánea, que constituye el 50% de la grasa corporal. En la clínica los más usados son el pliegue tricípital (PT) y subescapular (PSb). El pliegue del tríceps estima la obesidad generalizada o periférica, mientras que el pliegue subescapular mide preferentemente la obesidad troncular (Hernández y Sánchez, 1993). Además la relación pliegue subescapular/pliegue tricípital es un buen indicador del patrón de distribución de la grasa y se correlaciona positivamente con las fracciones lipídicas asociadas al riesgo cardiovascular (Terry y col., 1989). Para ambos

pliegues, los valores por encima del percentil 90 deben ser considerados indicadores de obesidad y por debajo del percentil 3 indican desnutrición (Hernández y Sánchez, 1993).

El porcentaje de grasa corporal total puede calcularse a partir de la suma de cuatro pliegues medidos en las localizaciones bicipital, tricípital, suprailíaca y subescapular (Durnin y Womersley, 1974).

Dentro de los perímetros, el del brazo (PB) es el que tiene mayor interés en antropometría nutricional. Por su sencillez y precisión es de gran utilidad para estimar el estado de nutrición en los países en vías de desarrollo (Jeliffe, 1966). Un valor inferior al 75% de la media para la edad indica malnutrición grave; entre el 75-80%, leve, y por encima del 85% se considera normal. Dado que el valor de este perímetro depende del estado de los compartimentos graso y muscular en el brazo, se han ideado una serie de fórmulas para estimar el área muscular y el área grasa del brazo, combinando el valor del perímetro del brazo con el pliegue cutáneo del tríceps Gurney y Jeliffe (1973).

La estimación de estas áreas constituye un instrumento útil en los estudios nutricionales, ya que se considera que la circunferencia muscular mide la reserva proteica, mientras que el área grasa estima indirectamente la reserva energética (Gurney y Jeliffe, 1973).

También aquí se pueden describir una serie de limitaciones en la utilización de los pliegues cutáneos, ya que no se tiene en cuenta el estado de deshidratación. Además existen pocos estudios en los que se haya comparado el grosor de pliegues cutáneos con otros métodos de referencia. Por otro lado, al utilizar la técnica del grosor de los pliegues cutáneos se asumen valores constantes para la compresibilidad y el grosor de la piel y para el contenido en grasa del tejido adiposo (Martin y col., 1985), constantes que pueden no ser válidas en el caso de pacientes con AN. Además, el edema en la piel y zona subcutánea puede enmascarar el grado en que ha tenido lugar la pérdida de tejido subcutáneo durante la inanición; sin embargo, hay que destacar que las zonas donde se miden los pliegues bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco se ven poco afectadas y la escasez de grasa corporal en estas pacientes incrementa la facilidad de la identificación anatómica y el acceso al lugar de medida, permitiendo así una estimación de la masa grasa potencialmente más exacta (Birmingham y col., 1996). En resumen, la medida de los pliegues parece ser el mejor método

alternativo por su sencillez y bajo coste, y la principal utilidad de esta herramienta se encuentra en el seguimiento del progreso de un paciente durante el tratamiento, más que en la definición del nivel de grasa corporal en un momento dado (Kreipe y Higgings, 1995; Hannan y col., 1995; Probst y col., 1996). Hay que especificar, que se requiere un alto grado de entrenamiento en la realización de estas medidas para obtener resultados fiables y reproducibles (Lohman, 1981; Birmingham y col., 1996).

En cuanto al compartimento magro, puede evaluarse a través de la circunferencia muscular del brazo, para la que también existen valores estándares de población sana (Frisancho, 1981). Vaisman y col. (1988a) han encontrado en sus pacientes de AN que existe una correlación positiva entre la circunferencia muscular del brazo y la masa libre de grasa, calculada a partir de la medida del potasio corporal total.

La malnutrición asociada a la AN tiene un perfil marásmico, caracterizado por una depleción significativa del tejido graso y los depósitos de proteína somáticos pero con un compartimento proteico visceral relativamente intacto y una bioquímica normal (Vaisman y col., 1988a; Schedenbach y Nussbaum, 1992). El descenso en la grasa corporal que tiene lugar en los pacientes de AN, tiene importantes consecuencias fisiológicas en términos de morbilidad y mortalidad (Russell y col., 1983).

Los datos obtenidos en la bibliografía acerca del porcentaje de grasa en mujeres sanas oscilan entre los valores medios de un 24% (Jackson y Pollock, 1985) y un 28% (Mitchell y Truswell, 1987), siendo los valores mínimos de 7 y 14% (Behnke y Wilmore, 1974; Katch y col., 1980; Williams y col., 1984), que se consideran asociados a alguna patología cuando el porcentaje de masa grasa se encuentra por debajo del 5% (Steinbaugh, 1984). En un estudio realizado en 200 pacientes de AN, se ha observado que el 61% presenta un porcentaje de grasa corporal inferior al 15%, e incluso un 25% de las mismas muestra valores por debajo del 10%, siendo la media de 13,5% (Probst y col., 1996), lo que coincide con lo obtenido por otros autores que utilizan los mismos métodos, medida de pliegues cutáneos y pesada bajo el agua (Davies y col., 1978; Russell y col., 1983; Charest- Lilly y col., 1987; Vaisman y col., 1988a y b; Mayo- Smith y col., 1989; Casper y col., 1991; Krahn y col., 1993).

El severo deterioro del depósito graso se pone de manifiesto también en las pacientes ambulatorias estudiadas por Dempsey y col. (1984b), que muestran un grosor medio del pliegue tricípital, lo que representa tan solo un 39,4% del estándar de población sana (Frisancho, 1974); mientras que la circunferencia muscular del brazo es un 74,3% respecto al estándar, dando idea de la existencia de una depleción muscular moderada.

Para diversos autores las pérdidas son mucho más acusadas en el compartimento graso que en el muscular (Johnston y col., 1984; Mayo-Smith y col., 1989). Un ejemplo de la magnitud tan notable del cambio experimentado en el compartimento graso ha sido puesto de manifiesto por Mayo-Smith y col. (1989) al estudiar la distribución de la grasa mediante la técnica de tomografía computerizada, encontrando que la grasa intrabdominal de pacientes anoréxicas es la mitad que la de controles, y la grasa subcutánea es cinco veces menor.

También por medio de la absorciometría dual de rayos X se ha obtenido que la pérdida de peso se debe en mucha mayor proporción a la depleción del depósito graso que al desgaste proteico (Mazess y col., 1990; Lambert y col., 1997).

La reducción de la masa grasa, según diversos autores, oscila entre una cantidad tan baja como el 9% en jóvenes adolescentes con AN hasta 23% en mujeres adultas con AN (Fohlin, 1977; Forbes y col., 1982; Russell y col., 1983; Dempsey y col., 1984a; Pirke y col., 1986; Vaisman y col., 1988a y b; Melchior y col., 1989; Casper y col., 1991; Fransilla-Kallunki y col., 1991; Vaisman y col., 1992a; Casper y Schoeller, 1993). La gran variabilidad encontrada se debe además a diferencias en la pérdida de peso entre los diversos estudios (Casper y Schoeller, 1993).

En cuanto a la reducción de la masa magra, distintos autores la sitúan alrededor del 14% (Ljuggren y col., 1957; Fohlin, 1977; Forbes y col., 1982; Russell y col., 1983; Pirke y col., 1986; Vaisman y col., 1988a y b; Melchior y col., 1989; Casper y col., 1991; Fransilla-Kalunki y col., 1991). Sin embargo, no está del todo establecido hasta qué punto se ve afectado el depósito muscular. Powers y col. (1995) señalan que puede haber una pérdida significativa de masa magra de acuerdo con el déficit de potasio corporal total, hallado en pacientes con desórdenes alimentarios. Por el contrario, Dempsey y col. (1984b) destacan una pérdida mayoritaria de grasa basándose en que sus pacientes anoréxicas presentan un elevado

cociente TBK/TBW (potasio corporal total/ agua corporal total). Ambos parámetros se encuentran aumentados por kg de peso corporal en pacientes respecto a controles. Los autores explican estos resultados por un desgaste extremo de los depósitos de grasa con una masa celular corporal menos desgastada y relativo mantenimiento de la integridad celular.

Otra técnica utilizada en la valoración de la composición corporal es la impedancia bioeléctrica. Se basa en la resistencia que ofrecen el agua y los tejidos corporales al paso de una corriente eléctrica. Esta resistencia viene determinada por el contenido de agua y los electrólitos. Ante bajas frecuencias la corriente pasa principalmente a través de fluidos extracelulares, mientras que a frecuencias elevadas penetraría en los fluidos intra y extracelulares. Las medidas obtenidas con frecuencias bajas reflejarían el volumen de líquido extracelular, mientras que las obtenidas con frecuencias altas reflejarían el agua corporal total. A partir de la aplicación de ecuaciones de regresión se puede medir la distribución del agua intra y extracelular. Es una técnica fácil y además no necesita la colaboración del individuo. Pero tiene un grave problema, sus resultados no son muy fiables en individuos con posible distribución anómala del agua en su cuerpo (Planas Vilá y Pérez Portabella, 2000), como es el caso de los pacientes de AN.

Los estudios del contenido del agua corporal encuentran sistemáticamente un descenso del contenido total de la misma y un aumento del agua extracelular calculada como porcentaje del peso corporal (Ljunggren y col., 1957; Vaisman y col., 1988a; Casper y col., 1991; Casper y Schoeller, 1993; Krahn y col., 1993). Este fenómeno se manifiesta como edema. Por ello, a juicio de Lukaski (1987), los métodos basados en la estimación del contenido en agua para calcular la masa magra, no son de utilidad en estos pacientes.

A pesar de la mayor afectación del depósito de grasa, desde la perspectiva clínica es más útil centrarse en la masa magra que en la masa grasa. Por ejemplo, se ha sugerido que podría existir una relación entre la depleción del depósito proteico o del nitrógeno corporal y la cronicidad en la AN, pues se ha observado una correlación positiva con el número de hospitalizaciones (Russell y col., 1994a). Por otra parte, la hipótesis de Frisch (1977), acerca de la necesidad de un nivel mínimo de grasa para la iniciación y mantenimiento de los ciclos menstruales, no está del todo esclarecida, mientras que el incremento del compartimento magro facilita la recuperación de un funcionamiento físico normal (Kreipe y Higgins, 1995).

### 2.1.7.3- ESTUDIO HEMATOLÓGICO.

El estudio de la serie roja sanguínea, al formar parte de la analítica de rutina en el laboratorio clínico, puede ser el primer indicador de ciertas anomalías nutricionales. Los déficits de determinados nutrientes se manifiestan generalmente como anemias, mientras que tanto el exceso como el desequilibrio de nutrientes tienen un efecto menos marcado (Hernández-García, 1992).

Como es sabido, la anemia se caracteriza principalmente por una reducción de la masa eritrocitaria habitual, siendo ésta insuficiente para aportar el oxígeno necesario a las células sin que actúen mecanismos compensadores (Hernández-García y Hernández-Nieto, 1992).

En cualquiera de los casos, el estudio hematológico revela una disminución del tamaño eritrocitario o microcitosis, que se acompaña siempre de hipocromía. Estas manifestaciones suelen desaparecer fácilmente con un suplemento adecuado de hierro (Hernández-García, 1992).

Por último, cabe señalar que en los estados de escasez generalizada de nutrientes aparece una reducción de la concentración de hemoglobina que en algunas ocasiones puede ser grave. La anemia suele ser de tipo normocítico y normocrómico, pero son infrecuentes las formas micro y macrocíticas, que orientan generalmente hacia el déficit de algún nutriente concreto (Baker y Jacob, 1983; Fondu, 1989).

Los valores de hemoglobina media, y sus puntos de corte para definir la anemia, varían en función de la edad y el sexo (Taylor y col., 1993). Dallman y Siemes (1979) han elaborado curvas de percentiles de las concentraciones de hemoglobina y VCM en niños de raza blanca. El percentil 3 es 12 g/dL en las niñas entre 12 y 16 años y en los varones asciende de 12 g/dL a los 12 años a 13 g/dL a los 16.

Existe una gran controversia respecto a las alteraciones hematológicas que se producen en la AN, debido a la gran disparidad de los resultados encontrados. Se ha señalado la aparición de leucopenia como parece ser habitual en esta patología sin consecuencias clínicas (McLoughin, 2000). Parece, de acuerdo con hallazgos de varios investigadores, que la

severidad de los cambios hematológicos se correlaciona ampliamente con el déficit de peso (Herpertz-Dalhman y Reschmidt, 1988). Devuyst y col., 1993 han encontrado una correlación positiva entre IMC y número de eritrocitos, leucocitos y neutrofilos, y Lambert y col. (1997) señalan que existe una alta correlación de la concentración de hemoglobina con la masa grasa expresada tanto en valor absoluto como en porcentaje de peso corporal. En este sentido, se han obtenido pruebas de que las alteraciones hematológicas, en los casos más graves de AN, se relacionan con cambios en la médula ósea caracterizados por la sustitución de la sustancia grasa medular, por otra de naturaleza ácida mucopolisacárida, que ofrece un patrón de tipo acuoso en la imagen de resonancia magnética (Mant y Faragher, 1972; Van de Berg y col., 1994; Lambert y col., 1997).

En trabajos previos, nuestro grupo ha encontrado diferencias tanto en el número de eritrocitos como en la concentración de hemoglobina de las pacientes anoréxicas en relación con un grupo control, observándose que las pacientes en fase aguda o emaciadas muestran una concentración de eritrocitos en el límite inferior del intervalo normal (NHANES II) y un porcentaje de anemia que incluye el 18% de las pacientes, mientras que cuando se estudian otras enfermas que han recuperado parte del peso, la situación de estos parámetros mejora significativamente y el porcentaje de anemia disminuye a un 11%. Sin embargo aún presentan diferencias significativas respecto a controles (Santacruz, 1989; Marcos y col, 1993b ).

La manifestación de la desnutrición en forma de anemia no es un síntoma generalizado en esta patología (Passmore y Eastwood, 1986c; Bhanji y Mattingly, 1988). Sin embargo, se han encontrado porcentajes de anemia en torno al 27-33%, significativamente mayores que en los grupos controles (Rieger y col., 1978; Palla y Litt, 1988, Devuyst y col., 1993).

En la mayoría de los casos esta anemia es de tipo normocrómico, y sólo a veces es marcadamente ferropénica, y por tanto microcítica e hipocrómica (Drossman y col., 1979) y se ha observado que cuando se presenta, no es de forma grave. Se han presentado 3 de 8 casos de pacientes con AN mostrando una ligera deficiencia de hierro y tan sólo una paciente con deficiencia grave de hierro (2,5 mmol/L de Fe con una hemoglobina de 8,6g/dL) en un estudio realizado por McLoghin y col. (2000). Mant y Faragher (1972) han descrito una anemia leve por deficiencia subclínica de hierro y ácido fólico en pacientes con AN. Para Schedenbach y Nussbaum (1992), el hecho de que la anemia ferropénica no sea muy común

podiera explicarse por un descenso de las necesidades en mujeres amenorreicas, además de ser una consecuencia del estado catabólico que presentan. Devuyst y col. (1993) refieren que la anemia es normocítica en el 66% de los casos y megaloblástica en menos del 25%. En vista de que los valores de proteínas séricas, hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> suelen ser normales, se ha apuntado que la deficiencia de otros nutrientes como ácidos grasos esenciales o elementos traza podrían estar implicados en las alteraciones hematológicas y de la médula ósea (Devuyst y col., 1993).

Cuando el paciente muestra una anemia moderada se ha podido observar que la realimentación la empeora inicialmente, lo que se podría atribuir a una hemodilución (Toro y Vilardell, 1987). De forma similar, Forbes y col. (1984) han observado una disminución del hematocrito durante la realimentación que se hace más marcada a medida que la dieta contiene menos proteína.

#### 2.1.7.4- ESTUDIO INMUNOLÓGICO

En 1845 Simon observa que la malnutrición y la infección están íntimamente ligados, agravando una a la otra; hipótesis que fue confirmada a principios de los años 70 (Chandra, 1974), poniéndose de manifiesto que una deficiencia nutricional altera el sistema inmune facilitando la incidencia de infecciones (Powell y col., 2001). De hecho, la malnutrición es la primera causa de inmuodeficiencia en el mundo (Chandra, 1999).

Un gran número de trabajos ha referido la existencia de asociación sinérgica entre la malnutrición proteico-energética y el deterioro del sistema inmune, en particular la inmunidad celular, la capacidad fagocítica, la producción y afinidad de los anticuerpos y citoquinas, y el sistema del complemento (Chandra, 1999).

Por todo lo dicho anteriormente queda claro que una medida útil del estado nutricional es el estudio de la inmunocompetencia (Marcos, 1997; Chandra, 1999).

Numerosos autores están de acuerdo en afirmar que tanto la mayoría de los factores del complemento como su actividad hemolítica, se afectan negativamente en casos de malnutrición, apareciendo valores normales cuando se recupera el estado nutricional

(Chandra, 1975; Koster y col., 1981; Kumar y col., 1984). Chandra (1976) señala que la modificación de la funcionalidad del complemento se podría interpretar como una alteración de la síntesis proteica en general o como una disfunción hepática.

Golla y col. (1981) han encontrado que, tanto en enfermas en el momento de menor peso como en aquellas que recuperan parte del mismo, los valores séricos de los factores C3 y C4 del complemento están dentro del intervalo de normalidad. Sin embargo, Sigal y Snyder (1989) y Wyatt y col. (1982) han observado valores disminuidos de C3 junto con tasas normales de C4. Por último, Varela y col. (1995) indican una disminución del factor C4 respecto al grupo control en un grupo con AN aguda pero no en un grupo con AN en buena evolución juzgada por el porcentaje de peso ideal. Debido a que las pacientes anoréxicas de este estudio no presentan infección alguna, los bajos niveles de los factores de complemento parecen deberse a una disminución en su síntesis.

En este sentido, se ha visto que algunas proteínas del sistema del complemento se producen en el tejido adiposo, por lo que no es de extrañar que en condiciones donde la inanición va asociada a una atrofia tisular con deterioro de los adipocitos, se produzca un descenso de los factores del complemento (Pomeroy y col., 1997).

Por otra parte, en estas pacientes se ha observado una alta correlación del porcentaje de peso ideal, de los cambios en el peso corporal y de la transferrina sérica con la tasa sérica de proteínas del complemento (Pomeroy y col., 1997).

En la actualidad, una de las técnicas que más se está utilizando para el estudio inmunológico es la citometría de flujo, debido a su amplio campo de trabajo, de hecho se está empezando a utilizar como rutina clínica en muchas patologías.

El comportamiento alimentario alterado que sufren estas pacientes es muy particular, ya que por extraño que pueda parecer las enfermas anoréxicas no contraen infecciones fácilmente, aún teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos tienen que pasar largas temporadas hospitalizadas (Silverman, 1974; Dally y col., 1979; Palla y Litt, 1988; Marcos, 2000). Se ha observado en este síndrome que el proceso infeccioso puede aparecer cuando el estado de malnutrición llega a ser muy avanzado (Lamine de Clairac y col.,

1989) o bien cuando empiezan a recuperar el buen funcionamiento de otros sistemas orgánicos, previamente deteriorados por la enfermedad. Sin embargo, aunque en muchos casos estos pacientes parecen presentar un estado saludable, es muy probable que sufran secuelas o síntomas secundarios al déficit nutricional.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que durante la inanición la función inmune se encuentra afectada, manifestándose principalmente por alteraciones en las subpoblaciones linfocitarias, en su producción de citoquinas o en su activación (Powell y col., 2001). Los pacientes con AN se encuentran gravemente malnutridos pero los resultados obtenidos en referencia a su inmunodeficiencia asociada son controvertidos (Silber y Chan, 1996; Fink y col., 1996; Mustafa y col., 1997; Marcos y col., 1997; Allende y col., 1998).

Las alteraciones inmunológicas más significativas que sufren son: leucopenia, descrita por primera vez por Pearson (1967) junto con una linfocitosis relativa (Marcos y col., 1993b; Marcos y col., 1997; Marcos y col., 2001), la alteración en las reacciones de los granulocitos polimorfonucleares, identificada por Palmblad y col. (1977), la disminución de la respuesta al test de hipersensibilidad con un patrón de anergia, detectado por Pertchuck y col. (1982) y en trabajos previos de nuestro grupo (Marcos y col., 1997), así como el bajo contaje de las subpoblaciones CD4+, CD8+ y CD57+, descrito por Pirke y col. (1992). Se piensa que la combinación de la enfermedad psiquiátrica y el estrés psicológico debido no sólo a la propia enfermedad, sino también a la hospitalización y la realimentación en contra de su voluntad, pueden originar un deterioro de inmunocompetencia en estas pacientes (Silber y Chan, 1996).

Se han llevado a cabo numerosos estudios para dilucidar dicho estado inmunológico. Así, en el trabajo realizado por Allende y col. (1998) en 40 pacientes anoréxicas comparadas con un grupo de 14 chicas sanas, se ha encontrado que los niveles circulantes en sangre periférica de IL-1  $\beta$  y TNF- $\alpha$  son altos, y además responsables de las alteraciones encontradas en las subpoblaciones de linfocitos T, es decir, el aumento de CD8+ y una disminución de CD4+ CD45RA+, así como de la alteración en la activación de linfocitos T, a través de una regulación deprimida de las vías de activación de los CD2+ (CD69+). A la vista de estos resultados, los autores concluyen que la alteración encontrada

no es sólo en la función de los linfocitos T, sino también en la cooperación de linfocitos T-B, aunque este desorden se subsana tras la realimentación. Estos datos son contradictorios con los encontrados por Mustafa y col. (1997) quienes observan que las diferencias más significativas en las subpoblaciones linfocitarias corresponden a los linfocitos memoria tanto CD8+ como CD4+ que están disminuidos. No obstante, la mayoría de los autores coinciden en el hecho de que los valores tienden a normalizarse tras la realimentación. Se ha demostrado también una disminución en el cociente CD4+ naive/memoria, lo que podría estar relacionado con la ausencia de sintomatología viral infecciosa de estas pacientes cuando se encuentran en una situación de bajo peso y que adquieren cuando recuperan su peso ideal (Allende y col., 1998). Según otros autores (Nagata y col., 1999), la falta de infección que sufren este tipo de pacientes con bajo peso se podría deber a una disminución en los niveles de CD8+, con el consiguiente incremento del CD4/CD8 permaneciendo normal la capacidad para producir interleuquinas (IL) (Nova y col., 2001b).

En el estudio realizado por Silber y Chan en 1996 se concluye que no existe una alteración significativa en la alteración del sistema inmune en adolescentes malnutridos con AN. Sin embargo, otros autores (Pirke y col., 1992) han encontrado una reducción en el número de linfocitos CD4+, CD8+ y CD57+. Estos resultados contradictorios podrían tener su explicación en el hecho de que en el primer estudio las pacientes presentan una evolución más corta y edades en torno a los quince años, mientras que en el segundo las pacientes son mayores y con un periodo de evolución mucho más alto.

Los linfocitos T descritos en adultos con AN están relacionados con su persistente estado de hipercortisolismo (Walsh y col., 1987), y a su vez el patrón de secreción del cortisol se ve influido por los cambios de peso (Doerr y col., 1980), que induce un ritmo circadiano en los linfocitos T, B y NK en sangre periférica (Abo y col., 1981). Así mismo, los glucocorticoides inducen una redistribución de los linfocitos T, aunque se duda que sea en médula ósea (Cupps y col., 1984).

El comportamiento de los linfocitos B en este tipo de síndromes es completamente diferente al de los linfocitos T. De hecho, mientras que las subpoblaciones de células T se encuentran disminuidas respecto a valores controles, las células CD19+ no se modifican,

por lo que el cociente CD2/CD19, usado como índice de estado nutricional, también disminuye (Marcos y col., 1993b; Marcos y col., 1997).

**TABLA 4** - Estudios de diferentes autores de las subpoblaciones linfocitarias en AN.

Estudio	Nº de pacientes/edad	IMC o % peso correcto (%PC)	Subpoblaciones respecto al grupo control
Silber y Chan, 1996 n=26 (11-19 años)	n=26/15 años	IMC<16	CD3↓, %CD19↓
Fink y col., 1996 n=14 (16-42 años)	n=14/27 años n=14/27 años	%PC= 67 %PC= 90	CD8↓, %CD8↓ CD8↓, %CD8↓
Mustafa y col., 1997 n=20 (14-42 años)	n=20/24 años	IMC=14,2	CD3↓,CD4↓,CD8↓, %CD8↓
Marcos y col., 1997 n=15 (10-20 años)	N=15/15 años	IMC=15,66	CD2↓,%CD2↓,CD3↓,CD4↓, CD8↓,CD57↓,%CD57↓,%CD19↓, CD2/CD19↓
Allende y col., 1998 n=40 (14-18 años)	n=21/17 años n=19/17 años	IMC=15,8 IMC=20,0	%NK↓, %CD8↑ %NK↓, %CD4↑
Nagata y col., 1999 n=7 anorexia restrictiva n=6 anorexia purgativa	n=7/19,5 años n=6/24,6 años	IMC= 14,1 IMC= 13,2	CD8↓ %CD4↑, CD4/CD8↑

La función inmune celular, evaluada a través de la respuesta a un test cutáneo de hipersensibilidad retardada, sufre alteraciones importantes como consecuencia del déficit nutricional al que se autosomenta este tipo de pacientes (Marcos y col., 1993b). En este sentido, nuestro grupo ha encontrado una menor respuesta de las pacientes a *Streptococo*, mientras que frente a *Candida* presentan una respuesta similar al grupo control, al igual que observan otros autores (Golla y col., 1981; Pertschuk y col., 1982). Las anoréxicas muestran respuestas positivas frente a *Tétanos*, *Candida* y *Difteria*. En trabajos previos, se ha podido observar que incluso, existe una tendencia a empeorar las respuestas al test de hipersensibilidad retardada a lo largo de tres meses de tratamiento nutricional (Marcos y col., 1993b), aunque este hecho parece ser debido al estado de malnutrición del que parte la paciente.

En cuanto al estudio de las citoquinas, es prioritario aclarar que es un parámetro que presenta variaciones interindividuales muy acusadas (Yaqoob y col., 1999), lo que no es de extrañar debido a la diversidad de medicamentos, alteraciones neuroendocrinas y al bajo peso que presentan estas pacientes (Marcos y col., 1997).

Los pacientes con AN presentan elevados niveles de IL-6 y TNF- $\beta$  en suero que revierten a valores normales después de la realimentación (Pomeroy y col., 1994), aunque este hecho no ha sido confirmado por suficientes estudios (Vaisman y col., 1996; Brambilla y col., 1997). Otros autores (Schattner y col., 1990) encuentran también una disminución significativa en la producción de IFN- $\gamma$  y de la citotoxicidad mediada por células, aunque los valores de TNF aparecen elevados. Todos ellos se normalizan tras la rehabilitación nutricional. Las implicaciones que pueden tener estos datos *in vivo* no están claras, pero se cree que el aumento en la producción de TNF- $\alpha$  puede influir en la disminución de la ingesta de alimentos y en el aumento del catabolismo característico de estas pacientes (Vaisman y Hahn, 1991). Otros autores (Nagata y col., 1999) han sugerido la menor capacidad de producir IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  en un grupo de pacientes con AN, mientras que al recuperar peso la capacidad de los monocitos para producir estas mismas citoquinas es superior a la de un grupo control de jóvenes sanas; este resultado puede ser debido a la interacción entre el estado nutricional, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el sistema inmune, sobre todo al comenzar la realimentación. Más aún, estos autores han señalado la implicación del sistema nervioso autónomo para explicar la hiperproducción de citoquinas por parte de los monocitos en estas condiciones.

En un estudio longitudinal realizado en una población homogénea con AN, se ha observado que la mayoría de las IL, en sueros no estimulados, no son detectables (Nagata y col., 1999). Sin embargo, al estimular los sueros con lipopolisacáridos (LPS), la producción de las citoquinas: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IFN- $\gamma$  se incrementa significativamente respecto al ingreso. Por su parte, los niveles de IFN- $\gamma$  también se elevan, aunque no llega a ser significativo cuando se expresan como producción de la citoquina por número de linfocitos.

Por el contrario, Nagata y col. (1999) no han encontrado valores elevados de TNF- $\alpha$ , ni de IL-6 en pacientes con AN, resultado que no difiere de lo encontrado en

poblaciones que sufren malnutrición proteico-energética. Estos autores sugieren que este hecho podría ser debido a la dieta rica en proteína que ingieren los pacientes con AN, y también a los diferentes métodos empleados para la detección de las citoquinas en los diversos estudios (ELISA, radioinmunoensayo, bioensayo). Sin embargo, Bessler y col. (1993) han puesto de manifiesto que a pesar de existir una menor capacidad para sintetizar IL-2 y una liberación disminuida de IL-3, se potencia la actividad estimuladora del suero en pacientes con AN sobre la producción de IL-2. Se ha sugerido por ello que el suero de las pacientes debería contener un factor o factores que indujeran la secreción de citoquinas compensando así la baja producción de las mismas. Estos factores según Sävendahl y Underwood (1997) podrían ser niveles elevados en suero de las proteínas transportadoras IGFBP-I e IGFBP-2 que aumentarían la biodisponibilidad del IGF-I para preservar la proliferación de las células T durante el ayuno. Este mecanismo de compensación podría explicar la razón por la cual estos pacientes no parecen tener una elevada susceptibilidad a infecciones, lo que sería lógico, teniendo en cuenta el deterioro de su sistema inmune como consecuencia de su estado de malnutrición.

En un estudio realizado en nuestro grupo se observaron valores de INF- $\gamma$  y IL-2 similares a controles en suero estimulado con PHA. Según Schattner y col (1990) estos niveles de INF- $\gamma$  se regularizan tras la realimentación cosa que no se observó en el trabajo realizado por nuestro grupo tras un mes de realimentación. En cuanto a las citoquinas TNF- $\alpha$  y IL-6 presentaron valores más bajos que controles tanto al ingreso hospitalario como tras la realimentación a diferencia de la IL1- $\beta$  que en todo momento presentó valores elevadas (Nova y col., 2001b).

#### 2.1.7.5- ESTUDIO BIOQUÍMICO

Con los datos bioquímicos, además de confirmar los hallazgos realizados por observaciones clínicas y estudio dietario, se pueden identificar deficiencias subclínicas antes de que los síntomas sean evidentes. Las determinaciones de laboratorio son útiles para poner de manifiesto cambios adaptativos secundarios a una ingesta inadecuada de alimentos, modificaciones de los niveles de algunos nutrientes en plasma y orina, y lesiones bioquímicas, que van a alterar el metabolismo intermediario, originando descenso o elevación de metabolitos y/o enzimas en el suero, orina, hígado y otros tejidos (Guthrie, 1986). Además,

estas determinaciones analíticas sirven para excluir otras causas de inanición y aportan datos para evaluar con cierta profundidad el grado de malnutrición (Toro y Vilardell, 1987).

El chequeo analítico inicial que debe efectuarse de forma complementaria en una paciente anoréxica, aparte del hemograma, incluye (Morande y col, 1995):

- Cloro, sodio, potasio.
- Gasometría (capilar o venosa).
- Urea, creatinina, glucosa, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, fosfatasa alcalina.
- Colesterol, triglicéridos.
- Calcio, fósforo, magnesio, cinc.
- Proteínas totales, albúmina, prealbúmina, proteína transportadora de retinol.
- Hierro, ferritina, transferrina.

#### 2.1.7.5.1- *GLUCEMIA*

Cuando la ingesta de todos o algunos macronutrientes es muy baja se producen ligeros descensos de la glucemia, aunque parece ser que los niveles de glucosa están más sujetos a un control hormonal (Dietz y Wolfe, 1985). Thibault y Roberge (1987) encuentran en pacientes anoréxicas en ayunas, concentraciones de glucosa en el límite inferior de los valores normales, pero sin llegar a situaciones de hipoglucemia, y lo asocian a unos niveles bajos de hormonas pancreáticas.

También otros autores han observado los niveles basales de insulina, glucosa y glucagón plasmáticos reducidos en AN (Zuñiga-Guajardo y col., 1986; Kumai y col, 1988; Kirriker y col., 1990). Estos niveles se restauran con la normalización del peso (Kanis y col., 1974; Casper y col., 1977). Sin embargo, según Kumai y col. (1988) parece ser que la insulina no se recupera. Por su parte, Crisp y col., (1967) observan que la respuesta prolongada de insulina a una sobrecarga oral de glucosa todavía se mantiene después de la recuperación del peso normal.

Al realizar un test de sobrecarga oral o intravenosa de glucosa en pacientes con AN se obtienen respuestas anormales, aunque a través de mecanismos diversos. El tipo de

alteraciones observadas apunta a: 1) un disparo de la secreción de insulina (Schweiger y col., 1986). Este tipo de respuesta se presenta también en situaciones de inanición (Unger y col., 1963), 2) una respuesta de insulina prolongada (Crisp, y col., 1967), 3) una respuesta de insulina menor que en controles junto con niveles de glucagón más elevados, lo que indica un fallo en la supresión de las células alfa pancreáticas (Kumai y col., 1988).

Cuando los depósitos de glucógeno se agotan, la lipólisis se convierte en la fuente principal de obtención de energía. Este proceso libera ácidos grasos y cuerpos cetónicos como ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, que aparecen elevados en AN y BN (Pahl y col., 1985; Pirke y col., 1987).

#### *2.1.7.5.2- COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS*

La dieta en general influye sobre los niveles de colesterol y lípidos plasmáticos (Muñoz, 1993). Sin embargo, se han encontrado concentraciones elevadas de colesterol circulante en pacientes con desórdenes alimentarios sometidos, como ya se ha estado comentando, a dietas hipocalóricas y con bajas ingestas de grasas saturadas (Klinefelter, 1965; Crisp y col., 1968; Nestel, 1974; Halmi y Fry, 1974; Mordasini y col., 1978; Casper, 1986; Mira y col., 1987; Arden y col., 1990; Kohn y Golden, 2001). La prevalencia de hipercolesterolemia en pacientes de AN, durante el tratamiento intrahospitalario o en período ambulatorio aproximadamente es de un 50% (Sánchez-Muniz y col., 1991; Megia y col. 1994); este hecho podría repercutir en un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (Thompson, 1984; Mira y col., 1987).

Rock y Curran-Celentano, 1994 han asociado las alteraciones a nivel del sistema endocrino que presentan estos pacientes a la hipercolesterolemia encontrada en AN, ya que las hormonas tiroideas, los estrógenos y los corticosteroides están todos relacionados con la síntesis y regulación de las lipoproteínas y sus receptores. El hipoestrogenismo se considera como factor determinante de la alteración del metabolismo lipídico, dada la mayor frecuencia del colesterol elevado en los pacientes con amenorrea (Mira y col., 1988).

Kohn y Golden, en su reciente revisión del 2001 destaca que el aumento de colesterol va acompañado de un incremento en la fracción de colesterol-HDL, aunque son muchos los

autores que reflejan una elevación de la fracción colesterol-LDL (Mordasini y col., 1978, Feillet y col., 2000). En relación con esto, la apolipoproteína B, mayoritariamente presente en la fracción colesterol-LDL, se encuentra elevada en plasma con una prevalencia también del 50% y con valores medios superiores a los de sujetos sanos (Sánchez-Muniz y col., 1991; Varela y col., 1997). Se ha observado tras el tratamiento durante 30 días de pacientes con AN que a pesar de no disminuir la fracción LDL-colesterol, se produce un descenso de la apolipoproteína B (Feillet y col., 2000).

Por su parte, Rock y Vasantharajan (1995) en un grupo de 9 pacientes ya tratados encuentran un descenso en la concentración plasmática de triglicéridos, pero no de la colesterolemia. Halmi y Fry (1974) tampoco han observado modificación alguna de la concentración de colesterol circulante tras la recuperación ponderal en 12 pacientes de AN. Por el contrario, Mordasini y col. (1978) hallan una normalización de los niveles de colesterol en pacientes que recuperan peso, y no así en los pacientes que mantienen un peso bajo. De acuerdo con estos resultados, en trabajos previos nuestro grupo ha encontrado en pacientes en fase aguda, con un peso por debajo del 75% del peso ideal, concentraciones de colesterol, triglicéridos y Apo B más elevadas que en controles, mientras que los pacientes, con un peso entre 75 y 90% del ideal, tienden a normalizar estos parámetros (Sánchez-Muniz y col. (1991).

Rock y Curran-Celentano (1994) consideran que no deben relacionarse las alteraciones cardíacas observadas en la AN con los problemas cardiovasculares derivados de la hipercolesterolemia y añaden que, de hecho, la evidencia sugiere que el aumento de la cantidad de grasa y colesterol en la dieta de realimentación de las pacientes, produce un descenso de las concentraciones de colesterol-LDL, a condición de que éstas consigan restaurar el peso y superar su estado de malnutrición. Rigaud y col (2000) apoya esta teoría diciendo que estos problemas cardiovasculares se deben a la debilidad coronaria y cambios electrolíticos que sufren estos pacientes.

#### *2.1.7.5.3- ESTUDIO HEPATICO*

En cuanto al estudio hepático, se observa que en AN las enzimas de transaminación aparecen con frecuencia elevadas (Casper, 1986; Palla y Litt, 1988; Kohn y Golden, 2001).

Hay que tener en cuenta que los valores de actividad plasmática de la AST (aspartato aminotransferasa o GOT) y la ALT (alanina aminotransferasa o GPT) son los más ampliamente utilizados como indicador de daño hepatocelular (Johnson, 1995). Laminie de Clairac y col. (1989) atribuyen el aumento de GOT y GPT en AN a una probable infiltración grasa del hígado.

Halmi y Falk (1981), Milner (1985) y Van Binsbergen y col. (1988b), encuentran elevaciones de GPT y GGT séricas en jóvenes anoréxicas respecto a controles bien nutridas, señalando que ello podría ser indicativo de una disfunción hepática y/o de la deshidratación. Durante la realimentación se ha detectado un aumento de la actividad de la GOT en suero, que desaparece posteriormente al recuperar el peso (Halmi y Falk, 1981).

Sin embargo, otros autores han señalado valores medios de transaminasas normales (Varela y col., 1991; Vaisman y col., 1992a).

El efecto de los fármacos antidepresivos sobre la actividad de las enzimas hepáticas es un hecho suficientemente conocido (Physician's Desk Reference, 1981). De acuerdo con esto, Curran-Celentano y col. (1985) encuentran que las enzimas GOT y GPT, presentan valores séricos elevados en una enferma tratada con medicamentos antidepresivos, atribuyendo este aumento enzimático a dicha terapia.

La correlación estadísticamente significativa que Colombo y col. (1995) han encontrado entre la pérdida de peso y la variación en el nivel de algunas enzimas hepáticas (GOT y GPT) podría ser interesante. En su opinión, estos índices de necrosis hepática pueden ser contemplados como marcadores, no sólo para una más cuidadosa evaluación clínica de la paciente anoréxica, sino también para un mejor seguimiento de la eficacia de la terapia dietética.

Respecto a la fosfatasa alcalina (FA), marcador óseo de fácil cuantificación aunque con algunos inconvenientes como la poca sensibilidad y especificidad (Martínez y col., 1993b), sus niveles son muy variables entre las pacientes con AN.

La FA lisosomal, de naturaleza hidrolásica y con una gran actividad en el tejido hepático, parece tener un papel regulador en el *turn-over* proteico de este órgano (Segal y col., 1976; Ward y Mortimore, 1978). Numerosos trabajos coinciden en afirmar que no se modifica en el curso de la anorexia nerviosa, salvo en algunas excepciones. Así, Forbes y col. (1984), Curran-Celentano y col. (1985) y Van Binsbergen y col. (1988b) observan que la actividad sérica de FA en estas pacientes se encuentra en el intervalo normal. En la bibliografía se pueden encontrar datos acerca de la baja actividad de esta enzima en estados de deficiencia de cinc severos y moderados (Prasad y col., 1978; Rothbaum y col., 1982). Sin embargo, en trabajos realizados por nuestro grupo, se ha señalado que existe una disminución no asociada a un déficit de cinc, y que por tanto podría reflejar una situación de ahorro proteico y energético (Varela y col., 1992). Por último, coincidiendo con el período de realimentación, Halmi y Falk (1981) encuentran que aparece elevada la actividad en suero de la FA.

#### *2.1.7.5.4- PROTEINAS SERICAS*

En las primeras etapas de la enfermedad, la proteína relativamente elevada de la dieta y el importante ejercicio que realizan las pacientes, ejercen un efecto de ahorro proteico de forma que la pérdida de peso inicial se debe mayoritariamente a tejido adiposo. Pero cuando las reservas de grasa son escasas y el rechazo a la comida se hace más intenso, el catabolismo proteico aumenta, la pérdida de agua del compartimento intracelular se acelera y se producen alteraciones metabólicas y electrolíticas (Beaumont y col., 1993).

La valoración proteica visceral se mide a través de la concentración sérica de las proteínas secretadas por el hígado, especialmente albúmina de vida media prolongada y las proteínas de vida media corta: transferrina, prealbúmina, proteína transportadora de retinol (*Retinol Binding Protein*; RBP), indicando los niveles bajos, depleción proteica y/o biodisponibilidad de aminoácidos disminuida para la síntesis proteica (Tojo y Regueiro, 1986).

Albúmina (vida 20 días) es poco sensible a los cambios precoces de la malnutrición proteica (Tojo y Regueiro, 1986).

Transferrina (vida 9 días), se incrementa ante una deficiencia de hierro, por lo que en determinadas situaciones no se puede utilizar como indicador del estado proteico (Ingenbleek y col., 1975).

Prealbúmina (vida 2 días), parece afectarse más por la restricción energética que por el consumo proteico (Shetty y col., 1979).

RBP (vida 12 horas) con una sensibilidad semejante al de la prealbúmina para definir un estado nutricional, su inconveniente es la mayor dispersión en los valores normales y además es muy lábil en condiciones de estrés o infección (Ingenbleek y de Visscher, 1979; Large y col., 1980).

La transferrina, prealbumina y RBP son más sensibles a la depleción proteica corporal, reflejan mejor el contenido proteico de la dieta y se normalizan sus niveles plasmáticos con la terapéutica más rápidamente que los de la albúmina (Tojo y Regueiro, 1986).

Mientras que en el ayuno es frecuente observar situaciones de hipoalbuminemia severa, esto no es frecuente en AN (Mant y Faragher, 1972, Kohn y Golden, 2001), ya que no suele haber privación absoluta de proteína en estas pacientes (Casper, 1986; Pugliese, 1990).

Muchos trabajos señalan que los valores séricos de proteínas totales y albúmina se mantienen dentro de los límites normales y no presentan diferencias significativas respecto a controles (Pertschuk y col., 1982; Dowd y col., 1983; Mira y col., 1987; Van Binsberger y col., 1988b; Vaisman y col., 1988a y b; Laminie de Clairac y col., 1989; Casper y Schoeller, 1993; Smith y Robinson, 1996). En este aspecto, la AN se asemeja a las situaciones de malnutrición proteico-energética, pues una amplia bibliografía coincide en señalar que ésta, a diferencia del kwashiorkor, no provoca disminución de los niveles de albúmina ni de las proteínas plasmáticas totales (Coward y Lunn, 1981; Viteri y Torun, 1987). Barbe y col. (1993) obtienen resultados parecidos, ya que los valores de prealbúmina, RBP y transferrina en pacientes anoréxicas antes de ganar peso son similares a los del grupo control. Por otro lado, los datos recogidos en pacientes con AN bajo tratamiento ambulatorio demuestran que estos parámetros bioquímicos se encuentran dentro de la normalidad, con excepción de

aquellos casos con un grado mayor de malnutrición calórica que muestran niveles inferiores a 3 mg/dL de RBP (Megia y col., 1994).

Por su parte, Muñoz-Vélez (1990) encuentra que la albúmina en pacientes anoréxicas presenta valores porcentuales de la proteína sérica total mucho mayores que en controles. Incluso se han encontrado niveles elevados de prealbúmina en pacientes de AN en fase de bajo peso (301 mg/L) en comparación con el grupo control (244 mg/L) (Van Binsbergen y col., 1988b). Por otra parte, cuando las pacientes se someten a tratamiento de realimentación se observan, tras la ganancia de peso, incrementos significativos de la prealbúmina y la transferrina (Barbe y col., 1993). Según Varela y Marcos, (1994) el reajuste de esta fracción, que podría atribuirse a una síntesis prioritaria o, coincidiendo con Russell (1967), a un descenso en el catabolismo de la albúmina, puede contribuir a la aparente normalidad del estado proteico de las pacientes con AN. También se han propuesto cambios en la tasa de filtración glomerular (Fohlin, 1977) y del agua corporal total (Dempsey y col., 1984b) para explicar el adecuado nivel de las proteínas séricas.

No obstante, en un reducido número de pacientes se puede encontrar hipoalbuminemia, que podría ser secundaria a una dilución por expansión del volumen plasmático o a un aporte insuficiente de aminoácidos al hígado (Yap y col., 1975; Toro y Vilardell, 1987).

Vázquez-Martínez (1987) indica que en la AN la tasa normal de proteínas plasmáticas en el momento de la desnutrición grave es sólo aparente, ya que disminuyen sus niveles paradójicamente durante la renutrición, debido al inicio del anabolismo proteico celular. Esta hipoproteinemia, que aparece en la fase de realimentación durante las primeras semanas, es una de las causas que puede conducir a edemas leves periféricos, que generalmente son transitorios y no requieren terapéutica, salvo la moderación en la ingesta de sodio.

Las concentraciones elevadas en plasma de creatinina y urea en pacientes con AN son un reflejo del aumento del catabolismo proteico muscular (Beaumont y col., 1993). Los niveles séricos de urea, pueden aparecer también incrementados al aumentar la ingesta de proteína (Grisolía y col., 1975; Richterich y Colombo, 1983). Por este motivo, Crisp (1981) atribuye los altos niveles de urea sanguínea encontrados en sus pacientes a una "intoxicación" proteínica autoinducida. Para algunos autores la alta concentración de urea se debe a una

disminución en la tasa de filtración glomerular y/o deshidratación (Silverman, 1983; Commerci y Williams, 1985; Palla y Litt, 1988).

Los trabajos relacionados con el *status* del hierro en estas pacientes no son muy abundantes, probablemente debido a que cuando se han medido las concentraciones séricas de hierro y parámetros relacionados, los valores parecen indicar que la situación es relativamente normal. En un estudio realizado por Martínez-Olmos (1997) se observa ferropenia en las pacientes. Van Binsbergen y col. (1988b) señalan que las únicas diferencias respecto a controles se encuentran en unos bajos niveles séricos de capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y una mayor concentración de ferritina. Devuyst y col. (1993) coinciden al hallar una tasa de hierro sérico semejante a la del grupo control con valores de TIBC disminuidos. A pesar de que todo parece indicar que los depósitos de hierro no están afectados, algunos autores opinan que los depósitos en la médula ósea pueden ser deficitarios (Mant y Faragher, 1972; Van Binsberger y col., 1988b).

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro y se encuentra en todas las células, aunque la mayor parte del hierro está almacenado en el sistema reticuloendotelial. La cantidad de hemosiderina, la otra proteína de almacenamiento del hierro, aumenta en situación de sobrecarga de hierro. Una pequeña cantidad de la ferritina se encuentra en plasma, y aunque ésta no es importante en términos de transporte de hierro, su concentración refleja el contenido tisular de ferritina (Bangert, 1995). Aunque generalmente se acepta que los valores de ferritina sérica inferiores a 12 o 10  $\mu\text{g/L}$  representan almacenes deficientes de hierro, algunos investigadores sugieren que los valores de ferritina entre 12 y 20  $\mu\text{g/L}$  ya indican depleción de hierro (Cook y Finch, 1979; Dallman y col., 1980; Deinard y col., 1983; Tershakovec y Weller, 1991; Nelson y col., 1993).

La saturación de transferrina es un índice más sensible que la concentración de hierro sérico por sí sola, y suele disminuir en la ferropenia. El porcentaje de saturación corresponde con más exactitud a la disponibilidad de hierro para la hematopoyesis (Lanzkowsky, 1986).

Distintos autores señalan un aumento significativo de la transferrina después de 4 semanas de realimentación a partir de valores en el límite inferior del intervalo de normalidad (Russell y col., 1983; Wyatt y col., 1982). Muy similar es el comportamiento observado por

Fink y col. (1996) en los valores de transferrina, que experimentan un aumento significativo con el tratamiento, pasando de ser significativamente inferiores a los de controles en el momento de la admisión a mostrar valores superiores a estos tras la ganancia de peso. Estos autores confirman una mayor sensibilidad respecto a la albúmina para reflejar cambios en el estado nutricional de las pacientes anoréxicas.

Las modificaciones en las proteínas séricas, sobre todo de la albúmina, constituyen una de las variables que influyen en el calcio sérico. El calcio iónico proporciona la medida más fisiológica de la calcemia. Las alteraciones del pH en sangre pueden variar las cifras de calcio iónico, ya que éste depende de su unión a las proteínas. La acidosis produce un aumento de la fracción de calcio iónico, y la alcalosis un descenso (Martínez y col., 1993b).

La eficacia de la absorción de fósforo, junto con la amplia difusión de este elemento en los alimentos, hace que sean raras las deficiencias de fósforo por una ingestión inadecuada (Martínez y col., 1993a). En anorexia nerviosa suele presentarse el fósforo sérico en niveles normales aunque puede disminuir con la realimentación de manera ostensible (Kohn y Golden, 2001).

Los estudios sobre la frecuencia e importancia de las modificaciones electrolíticas, realizados en pacientes de AN, han proporcionado resultados muy variables (Greenfeld y col, 1995). Las diferencias parecen encontrarse entre los distintos subtipos de AN, pues la incidencia de alteraciones electrolíticas es mucho mayor en aquellas pacientes que utilizan laxantes, diuréticos y/o vomitan que en aquellas que se encuentran dentro del subtipo restrictivo (Palla y Litt, 1988). En las primeras es frecuente encontrar hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis metabólica (Beaumont y col., 1993; Rock y Curran Celentano, 1994; Silber, 1994, Kohn y Golden, 2001).

Entre los electrolitos en suero, la determinación más importante es la de potasio, ya que en concentraciones anormales puede dar lugar a síntomas graves y suponer una amenaza para la vida (Greenfeld y col, 1995, Ishikawa y col., 1999). Las pacientes con AN restrictiva son por lo general normopotasémicas (Palla y Litt, 1988); incluso aquellas con pesos peligrosamente bajos o con comportamientos alimentarios que están fuera de todo control tienen aún concentraciones de electrolitos en suero dentro de los intervalos normales. Por lo

tanto, según Greenfeld y col. (1995), cuando se encuentra hipopotasemia en un paciente con un trastorno del comportamiento alimentario, se puede afirmar que está desarrollando una conducta purgativa al menos diariamente.

En estas circunstancias se ponen en juego diversos mecanismos: 1) en principio, existe una pérdida de potasio directamente a través del vómito, 2) la pérdida de ácidos del estómago produce una alcalosis metabólica, que a su vez conduce al paso del potasio desde el espacio extracelular al interior de las células, disminuyendo así su concentración en suero, 3) el abuso de laxantes provoca pérdidas de solutos, principalmente potasio, en las diarreas, 4) la hipovolemia originada por los vómitos y diarreas es causa de un hiperaldosteronismo secundario que persigue la retención de iones sodio mediante el intercambio en los túbulos renales con iones de hidrógeno y potasio (Greenfeld y col., 1995). Por todo esto, para normalizar su situación, los pacientes con déficit de potasio requieren un suplemento tanto de éste (Ishikawa y col., 1999) como de sodio, evitándose así la pérdida renal del primero (Greenfeld y col., 1995).

La concentración sérica de sodio no define la cantidad total de este elemento en el organismo y se puede asumir que, en pacientes de AN con hipopotasemia, la baja concentración de sodio se debe a un fenómeno de dilución, debido a la pérdida de fluidos corporales ricos en solutos y a la ingesta de líquidos pobres en ellos, por lo que no sería una indicación real de un déficit global de sodio (Greenfeld y col., 1995).

Por el contrario, en algunos casos el contenido corporal total de potasio puede estar deficiente a pesar de mostrar una concentración en suero normal (Moore y col., 1963; Powers y col., 1995), por lo que ésta puede descender súbitamente y contribuir al riesgo de sufrir arritmias cardíacas inesperadas u otras alteraciones fisiológicas, como el edema de la realimentación (Rigaud y col, 2000). Así, es necesario reponer el contenido total de potasio corporal para poder restablecer la masa magra y asegurar una buena salud (Powers y col., 1995). Se han observado déficits de potasio y fosforo en el suero de pacientes con AN, que podrían ser los causantes de la debilidad muscular que presentan estas anoréxicas, pero no se ha encontrado correlación con la miopatía esquelética que presentan (McLoughlin y col., 2000).

Se han encontrado valores séricos de sodio y potasio ligeramente elevados en algunas pacientes anoréxicas asociados a una situación de deshidratación (Kohn y Golden, 2001). Curran-Celentano y col. (1985) indican que con una pérdida de peso mayor del 15% del peso previo, lo que no se considera una situación de deshidratación o fallo renal, es posible encontrar niveles ligeramente elevados de estos dos minerales.

Aunque la ingesta de calcio es por lo común mucho menor que la IR, los niveles de este micronutriente en suero suelen ser normales y su excreción urinaria se encuentra incrementada con frecuencia. Esto puede deberse a la resorción de hueso que ocurre normalmente con los altos niveles de cortisol que se observan con frecuencia en la AN (Abrams y col., 1993). Sin embargo, otras veces se presenta también una hipocalcemia (Morandé y Casas, 1997). En pacientes que se inducen el vómito o usan laxantes puede producirse una hipocalcemia como consecuencia de una malabsorción de calcio (Commerci y willians, 1985). En ocasiones se ha detectado una hipovitaminosis D con hiperparatiroidismo secundario en relación con la homeostasis del calcio, sin embargo, esta situación es poco frecuente (Fonseca y col., 1988; Olmos y col., 1991, Oliveri y col., 1999).

Durante la realimentación se produce con frecuencia hipofosfatemia debido a que la demanda metabólica supera las reservas corporales de fósforo (Solomon y Kirby, 1990; Beaumont y Large, 1991; Kohn y col., 1998).

La hipomagnesemia es especialmente importante en casos refractarios de hipopotasemia (Beaumont y col., 1993). Es importante medir el magnesio en caso de que persista la hipopotasemia a pesar del tratamiento, ya que los riñones no pueden reabsorber potasio si hay niveles bajos de magnesio (Hall y col., 1988).

Los niveles descritos de cinc y de cobre en plasma son muy variables, desde deficitarios hasta en el intervalo alto de la normalidad (Casper y col., 1980; Van Binsbergen y col., 1988b; Mira y col., 1989; Varela y col., 1992; Lask y col., 1993). Probablemente la disparidad de estas cifras se deba a que los estudios se han realizado en distintos estadios de la enfermedad y a la dificultad para establecer los niveles reales de un elemento traza en el organismo dada su amplia redistribución. Los niveles de cinc en suero son difíciles de medir y

de interpretar. Por ello, probablemente, los estudios de balance son más útiles clínicamente que los niveles en suero.

### **2.1.8- INTERVENCIÓN MÉDICA EN LA ANOREXIA NERVIOSA**

La AN es una enfermedad muy compleja en la que se requieren hospitalizaciones largas y períodos de seguimiento prolongados, dos años como media de tratamiento y 5 más de seguimiento adicional (Morandé y Casas, 1997). Además otros autores afirman que desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico en el hospital transcurre una media de 1'3 años (Madruga y col., 1994). Debe ser tratada desde un enfoque multidisciplinar (incluyendo específicamente psiquiatras, endocrinólogos, médicos de familia, psicólogos, nutriólogos, enfermeras, dietistas, asistentes sociales, y pediatras en el caso de que la paciente así lo requiera por su edad) (Yager y col., 1993; Kohn y Golden, 2001) y es conveniente que tanto la familia, el paciente y los clínicos tengan unas normas claras y estructuradas para conseguir buenos resultados (Woodside, 1995).

Hay distintos niveles de intervención dentro del tratamiento de la enfermedad:

Tratamiento estrictamente médico

Educación y consejo nutricional

Tratamiento farmacológico

Intervenciones psicoterapéuticas individuales y/o en grupo y familiares (Chinchilla, 1995; Kaye, 1999; Kohn y Golden, 2001).

Aunque la pérdida de peso es la característica más llamativa en esta enfermedad, hasta que no aparecen otro tipo de manifestaciones como desnutrición, vómitos o atracones, o complicaciones clínicas, estas pacientes no son llevadas a la consulta, y en general no lo hacen de manera voluntaria (Chinchilla, 1995).

El coste de las hospitalizaciones y los tratamientos prolongados es bastante elevado, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz que conduzca a una mayor probabilidad de eficacia terapéutica (Kaye y col., 1999). En la bibliografía podemos encontrar numerosos estudios en los que se observa que un alto porcentaje de adolescentes presenta problemas de percepción en su imagen corporal, aunque no esté diagnosticado de AN (Morandé y col., 1999; Vitiello y Lederhendler, 2000).

La intervención nutricional es el primer objetivo para un paciente de AN o BN (Woodside, 1995), ya que según Bruch (1982): "no se puede perfilar la imagen real del problema psicológico ni la psicoterapia puede ser efectiva hasta que no se haya corregido la malnutrición grave".

En este sentido, Corcos y Jeammet (1995) y Morandé y Casas (1997) comentan tres aspectos fundamentales en la recuperación de la paciente con AN:

1) tratamiento del síntoma principal, es decir, de la alteración del comportamiento alimentario, por tres razones: a) por las consecuencias físicas graves que provoca, b) ya que actúa manteniendo y autoperpetuando la propia enfermedad al modo de las toxicomanías, c) y por tener efectos psicológicos negativos.

2) tratamiento de la personalidad mediante la psicoterapia y quimioterapia antidepressiva o ansiolítica.

3) tratamiento de las disfunciones familiares, pues algunas veces juegan un papel en la génesis del problema y muchas otras ayudan a su mantenimiento.

Dependiendo del método de intervención nutricional, el ritmo de incremento de peso será distinto (Marcos y col., 1993a; Rock y Curran-Celentano, 1994). Se ha visto que con la instauración de unidades especializadas para este tipo de tratamiento se ha alcanzado una ganancia de peso mayor y una mortalidad a largo plazo significativamente menor (Royal College of Psychiatrists, 1992; Crisp y col., 1992).

#### 2.1.8.1- INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

Como ya se ha comentado la intervención prioritaria en el tratamiento de la AN es mejorar el estado nutritivo y modificar las alteraciones del comportamiento propias de cada paciente (Megia y col., 1994).

No se puede hablar de curación hasta el momento en que los patrones y comportamientos alimentarios, conductas relacionadas con el peso y su control y la percepción de la imagen corporal se hayan normalizado ( Reiff y Reiff, 1992).

Se trata de recuperar el peso como mecanismo para conseguir recobrar la sensación de control (Kreipe y Higgins, 1995). Sin embargo, el ritmo de incremento ponderal perseguido, el grado de seguimiento médico y la filosofía del programa para conseguir el aumento de peso marcan las diferencias entre los distintos métodos de intervención nutricional (Rock y Curran Celentano, 1994).

Con el fin de lograr buenos resultados la terapia nutricional tiene dos etapas: educativa y experimental. La primera se centra en ofrecer información a la paciente; en la segunda, el dietista está integrado en el equipo de tratamiento con objetivos a largo plazo, y se basa en ofrecer consejo psiconutricional (Reiff y Reiff, 1992).

FASE EDUCATIVA: El primer paso es conocer las características individuales de cada paciente, para lo cual el dietista debe realizar una historia detallada, para luego elaborar un plan de tratamiento adecuado (American Dietetic Association Reports, 1994).

A los pacientes debe explicárseles el papel de la comida como combustible del cuerpo (Kreipe y Higgins, 1995), discutir con ellos algunos conceptos sobre la comida, la nutrición y el peso, y cuales son los efectos de la inanición, los atracones, las purgas o la restricción (Huse y Lucas, 1984), así como aclarar qué el restablecimiento del comportamiento alimentario normal disminuirá su obsesión por la comida, reducirá su atracción hacia los atracones, aliviará el cansancio y la depresión y les permitirá una mejor relación con sus familiares y compañeros (Beaumont y col., 1993).

Los pacientes de AN con frecuencia consideran que tienen un buen conocimiento del balance energético, la utilización calórica, el contenido en nutrientes de los alimentos, la composición corporal y las técnicas dietéticas, sin embargo las fuentes de dicha información pueden no ser fiables y su interpretación estar distorsionada por la enfermedad (Schebendach y Nussbaum, 1992).

Por ello, una manera de favorecer la recuperación es proporcionar a los pacientes información sobre las necesidades de nutrientes para el crecimiento y el control del peso, ayudarles a elegir sus alimentos, aconsejar horarios regulares para las comidas y una reintroducción gradual de los alimentos “temidos” ( Garner y col, 1985; Health and Public Policy Committee, 1986; Reiff y Reiff, 1992). Uno de los puntos donde es necesario insistir es en la adopción de unos hábitos dietéticos que incluyan una alimentación variada y equilibrada y nunca rígida (Rock y Curran Celentano, 1994). Prescribir una nutrición estricta en el tratamiento es contraproducente, ya que la rigidez es una característica típica de la alimentación que los pacientes se autoimponen. Por ello es preferible un plan nutricional flexible, basado en el intercambio de alimentos (Kreipe y Higgins, 1995). Se puede explicar el concepto de la "pirámide de los alimentos", pero la paciente debe concebir estas recomendaciones como patrón de una alimentación saludable y nunca como un régimen dietético con la particularidad de ser más equilibrado (Doyle, 1995). De ahí la importancia de la intervención de nutriólogos y dietistas, profesionales en el campo de la nutrición, en el tratamiento de estas pacientes.

FASE EXPERIMENTAL: Esta parte de la intervención se basa en preparar las estrategias para modificar su comportamiento frente a la comida y el peso. El plan nutricional diseñado para cada paciente debe especificar la ingesta calórica diaria, la tasa de ganancia ponderal, un intervalo establecido de peso al alta, limitación en la elección de alimentos si es necesario, e indicaciones sobre si el paciente debe ser vigilado durante las comidas o después y también en relación con el ejercicio que realiza (Tolstrup, 1975; Krause y Maham, 1992; American Dietetic Association Reports, 1994).

Se recomiendan comidas frecuentes y pequeñas con densidades relativamente altas de nutrientes, ricas en hidratos de carbono y desde primera hora del día; de hecho al comenzar con un buen desayuno se facilita enormemente que el aporte calórico diario sea el adecuado (Kreipe y Higgins, 1995). Para alcanzar el aumento en la ingesta calórica requerida se recurre a la adición de alimentos de alta densidad energética o suplementos nutricionales (Doyle, 1995). Para algunos pacientes los suplementos líquidos son muy útiles pues ocupan un volumen pequeño y tienen un tránsito más rápido que las comidas sólidas (Kreipe y Higgins, 1995).

Es importante que el paciente no pierda la confianza en la intervención nutricional y no la abandone, para ello es necesario que los incrementos de peso se hagan lentamente, pues los cambios rápidos dan al paciente la sensación de haber perdido el control sobre su entorno y su peso (Garrow, 1980).

Se ha de llevar un control estricto de la evolución de la paciente con medidas periódicas de peso, medidas antropométricas, tasa metabólica, y en pacientes ambulatorias registro de la dieta diaria, incluyendo lugar, hora y compañía en que se realizó cada comida, así como registro del ejercicio llevado a cabo (Schebendach y Nussbaum, 1992).

Se debe incidir en el hecho de considerar la comida como un acto social, para así llegar a ser capaces de comer con otros sin controlar cada alimento que se consume, es algo que no se consigue hasta las últimas etapas del tratamiento (Reiff y Reiff 1992).

#### *2.1.8.1.1- PAUTAS NUTRICIONALES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN*

Son varios los factores que se han de tener en cuenta a la hora de decidir una hospitalización:

- cantidad de peso perdido, IMC ( $\text{peso}/\text{altura}^2$ ) y ritmo de la pérdida,
- alteraciones metabólicas graves,
- disfunciones cardíacas, enlentecimiento psicomotor,
- problemas psicológicos asociados (depresión grave o riesgo de suicidio),
- atracones y purgas severos,
- crisis familiar,
- falta de respuesta al tratamiento ambulatorio (Reiff y Reiff, 1992; Hodges, 1992)

Treasure y col. (1995) consideran necesaria la hospitalización con un IMC menor de 13,5, aunque en la actualidad los criterios están variando, aumentando el IMC con el que se considera necesario el ingreso hospitalario.

De acuerdo con Beaumont y col. (1993), el peso que deben alcanzar las pacientes tras la hospitalización debe ser el peso normal en referencia a las normas científicas establecidas. Con frecuencia, este peso se establece en un 90% del ideal para la edad y talla (Nussbaum y col., 1985; Marcos y col., 1989; Rock y Curran Celentano, 1994; Strober y col., 1997). Por otro lado, se ha recomendado el uso de percentiles de IMC para establecer el objetivo ponderal a conseguir en las pacientes que están siguiendo un tratamiento de realimentación (APA, 1994; Beaumont y col., 1993). También se emplean las Tablas Fogarty (Royal College of Physicians, 1983) y se fija como peso adecuado el relacionado con el mínimo valor dentro del intervalo aceptable para la altura, que corresponde a un IMC de entre 18,5 y 19 (Doyle, 1995).

En un primer momento se ha de tener en cuenta que estas pacientes, debido a los periodos largos en los que no han ingerido comida de manera adecuada, están como ya se ha dicho anteriormente adaptadas. En consecuencia, estas enfermas presentan un estado hipometabólico que debe ser estudiado a través de técnicas indirectas como puede ser la calorimetría indirecta o calculado a través de ecuaciones como la de Harris-Benedict, y a partir de aquí hacer cálculos sobre la dieta que se les va a imponer. Según Schebendach y Nussbaum, (1992) ha de ser de un 130% del valor obtenido por alguno de los métodos anteriormente citados.

Son diversas las pautas de tratamiento que aparecen en la bibliografía y todas coinciden en aumentar progresivamente la ingesta calórica para evitar lo que se conoce como síndrome de la realimentación que puede surgir si lleva un tratamiento con una realimentación demasiado agresiva (Crook y col., 2001), como se indica en la Tabla 5:

**TABLA 5-** Pautas de tratamiento en AN

<b>PRESCRIPCIÓN CALÓRICA INICIAL kcal/día</b>					
1200-1500 Garfinkel y Garner 1982	1400-1800 Casper 1986	1000-1400 Schebendach y Nussbaum 1992	<1500 Beaumont y col., 1993	<1000 Kreiper y Higgins, 1995	1000-1500 Russell y col 2001
<b>INCREMENTOS DE ENERGIA DURANTE EL TRATAMIENTO kcal/día</b>					
100 inicio hasta 3000 Schebendach y Nussbaum 1992	200 después alcanzar 3600 Garfinkel y Ganer 1982	500-700 Anderson y col 1985	500 cada 3-4días Casas y col 1994	200-300 cada 2-3 días Kreiper y Higgins 1995	Hasta alcanzar Progresivamente 2500-4000 Russell y col 2001

El hecho de comenzar la realimentación con ingestas calóricas más bajas parece afectar tan solo a la duración del ingreso para alcanzar el mismo peso al alta (Marcos y col., 1993a).

El tratamiento ha de ser individualizado, ya que los requerimientos energéticos durante el periodo de realimentación pueden ser superiores a los previstos para conseguir un aumento de peso continuado (Weltzin y col., 1991; Pertschuk, 1993). A este respecto, la necesidad de incrementar las calorías para aumentar un kg de peso según avanza la realimentación parece deberse a la variabilidad en la composición del peso ganado, siendo en la última etapa cuando los pacientes acumulan más grasa (Russell y col., 1983; Forbes y col., 1984). Según Russell y col., (2001) el coste tan elevado de la lipogénesis en la realimentación de estas pacientes tan desnutridas es lo que impide que en los primeros momentos del tratamiento aumente la cantidad de grasa de manera ostensible.

La utilización de suplementos dietéticos en la realimentación de estas pacientes ha sido valorado positivamente en algunos estudios realizados anteriormente por nuestro grupo (Varela y col., 1989), pudiéndose suplementar algunos minerales como el calcio en

cantidades de 1200 a 1500 mg/día (Kohn y Golden, 2001). Aunque no hay que olvidar las consecuencias psicológicas que puede conllevar la utilización de estos productos, y siempre que sea posible es recomendable la utilización de una alimentación lo más natural posible (Beaumont y col., 1993).

En cuanto a la distribución calórica Kreipe y Higgins (1995) consideran la dieta apropiada: 15-20% proteína, 20-25% grasa, 55-60% hidratos de carbono. Sin embargo, el contenido en grasa puede que sea necesario bajarlo al inicio del tratamiento por la fobia de estas pacientes a dicho macronutriente (Schedenbach y Nussbaum, 1992).

Se considera aceptable un aumento de peso de 0,45 kg a 1,36 kg por semana (McComb, 1993; Schebendach y Nussbaum, 1992). Otros autores proponen una ganancia semanal de peso de entre 1 y 1,5 kg (Touyz y col., 1990; Beaumont y col., 1993).

La probabilidad de recaídas es menor siempre que el alta se de cuando se haya alcanzado el peso adecuado (Yager y col., 1993; Baran y col., 1995). Según Beaumont y col., 1993, los pacientes no deben ser dados de alta inmediatamente después de recuperado su peso, sino que deben acostumbrarse a realizar comidas normales. Hace dos décadas, el periodo de hospitalización estaba establecido entre 45 y 90 días (Nussbaum y col., 1985), más recientemente Morandé y Casas (1997) han confirmado que es suficiente para la recuperación una estancia hospitalaria media de 4 a 6 semanas.

Como ya se ha dicho hasta ahora, todos los especialistas se inclinan por una realimentación lo más natural posible, por eso tan solo en casos de extrema necesidad y por riesgo para la vida del paciente se utilizará la alimentación con sonda nasogástrica o intravenosa, y su uso debe limitarse a la estabilización del estado de aquellos pacientes incapaces de consumir suficiente energía de forma oral (Tolstrup, 1975; Anderson y col., 1985; Krause y Mahan, 1992). Es necesario tener mucho cuidado con los posibles problemas de riesgo clínico por retención de fluidos, alteraciones electrolíticas e hipofosfatemia (Clagget, 1980; Weinsier y Krumdieck, 1980; Schocken y col., 1989). También existen riesgos psicológicos como la sensación de pérdida de control, aumento en la distorsión de la imagen corporal y pérdida de confianza en el equipo médico (American Dietetic Association Reports, 1994).

En cuanto a la actividad física, Beaumont y col., 1993 apoyan la idea de reforzar las terapias con programas de actividad física bajo vigilancia, estos autores indican que de este modo se puede ayudar a moderar la tendencia de estas pacientes a realizar un ejercicio excesivo y proporciona un alivio contra la sensación de malestar abdominal que les causa el aumento rápido de peso.

#### *2.2.3.1.2- PAUTAS NUTRICIONALES EN EL TRATAMIENTO AMBULATORIO*

Es importante continuar el seguimiento de los pacientes en tratamiento ambulatorio con el fin de prevenir las recaídas (Geller 1975; Hauserman y Lavin, 1977). Incluso aquellas enfermas clínicamente recuperadas presentan una gran vulnerabilidad a reiniciar los síntomas bajo ciertas condiciones estresantes (Chinchilla, 1995). Pero Kreipe y Higgins (1995) destacan que la mayoría de los pacientes salen beneficiados de la hospitalización y no requieren ser readmitidos. El porcentaje de recaídas o pérdida de peso por debajo del 85% del peso correcto después de recibir el alta se sitúa alrededor del 29% de las pacientes, con un mayor riesgo que se concentra en los 12 meses posteriores al alta (Strober y col., 1997).

Megia y col. (1994), en un trabajo que describe el tratamiento recibido por sus pacientes de AN entre 1989 y 1991 exponen que la utilización de una dieta libre acompañada de consejos nutricionales (una vez analizados los hábitos existentes) junto con la psicoterapia de grupo es la pauta terapéutica más utilizada con los pacientes ambulatorios.

Los candidatos para un tratamiento ambulatorio son aquellos pacientes cuya delgadez no es extrema  $>75\%$  y  $<85\%$  del peso ideal (Kohn y Golden, 2001) o  $(\text{IMC}>17)$ , sin complicaciones médicas graves, que están motivados hacia el cambio y que cuentan con familiares y amigos que les apoyan (Beaumont y col., 1993).

En los programas que se llevan a cabo bajo el nombre de "hospital de día" se prescribe una determinada ingesta calórica diaria total, realizándose dos comidas dentro del hospital. El consejo y la educación dietética se ofrecen más para grupos que de forma individual (Rock y Curran-Celentano, 1994). Esta modalidad es recomendada también por

Beaumont y col. (1993) para llevar a cabo el paso del hospital a casa, una vez que las pacientes han recibido el alta.

**TABLA 6**-Incrementos de peso o calorías administradas en el tratamiento ambulatorio

<b>INCREMENTO DE PESO</b>	0,5-1,0 kg/semana	McComb,1993 Strober y Yager, 1985
	0,22-0,45 kg/semana	Schebendach y Nussbaum, 1992
<b>INCREMENTO CALORÍAS</b>	800-1200 kcal/d al inicio 200-250 kcal/d/ semana posteriormente	Huse y Lucas, 1983 Strober y Yager, 1985 Rock y Yager, 1987
	1200-1400 kcal/d al inicio 200-300 kcal/d/semana posteriormente	Kohn y Golden, 2001

## 2.2- SUPLEMENTOS

Son varias las sustancias que pueden administrarse como suplementos en la dieta. Hasta 1990, las más usadas eran las vitaminas en forma de preparados multivitamínicos, con minerales añadidos o aislados o sin ellos. Los trabajos de Pauling sobre los beneficios de las altas dosis de vitamina C para curar o prevenir el catarro común e incluso algunos tipos de cáncer fomentaron el uso de estos suplementos vitamínicos (Herbert y Barret, 1981).

Una nutrición correcta es de gran importancia para conseguir un estado de salud óptimo y una capacidad funcional satisfactoria. Por ello, la mejora nutricional de la población se convierte en un tema prioritario, tanto a nivel individual como colectivo (Ortega, 1999).

En las sociedades desarrolladas las deficiencias clínicas de nutrientes son poco frecuentes, lo que hace aparentemente innecesaria la utilización de suplementos. Sin embargo, siguen existiendo carencias subclínicas que perjudican la salud y calidad de vida de los individuos y que es necesario corregir (Bidlack, 1996). Siendo las personas mayores junto a los adolescentes los grupos poblacionales con mayor riesgo de padecer estas deficiencias, a diferencia de los países en desarrollo, donde la infancia es el grupo más sensible (Halsted, 2000).

Hay cuatro estrategias principales que pueden ponerse en práctica para superar la malnutrición por la deficiencia de micronutrientes:

- La diversificación de la dieta
- El enriquecimiento de los alimentos
- La administración profiláctica de suplementos
- La utilización de las medidas internacionales para el control de enfermedades.

Las estrategias basadas en la alimentación, que incluyen diversificación de la dieta y enriquecimiento de los alimentos, son los enfoques más sostenibles para aumentar el consumo de micronutrientes entre la población general (FAO/ILSI, 1997). Los problemas

específicamente asociados a algún micronutriente como por ejemplo el yodo, hierro y vitamina A, reflejan la necesidad de contar con estrategias basadas en los alimentos. En la práctica, el enfoque más factible a largo plazo para eliminar la deficiencia de yodo es fortificar los alimentos con este mineral, la deficiencia de hierro se combate mediante el enriquecimiento de los alimentos con el mismo. La vitamina A, susceptible de administrarse de diferentes maneras, quizás sea más fácil de administrar mediante el enriquecimiento de los alimentos, la administración de suplementos y la diversificación de la dieta. En todos los casos, para la deficiencia de micronutrientes, se reconoce como práctica más común la estrategia de fortificar los alimentos (FAO/ILSI, 1997).

Un suplemento es un aporte extra de nutrientes. De acuerdo con el DSHEA (Dietary Supplements Health and Education Act) de 1994, los suplementos dietéticos son productos "que añadidos a la dieta tienen como función mejorar la salud" (Halsted, 2000).

Los suplementos dietéticos pueden incluir:

Macronutrientes

Fibra

Vitaminas A,D,E,C,B, folatos, etc.

Minerales: calcio, hierro, cinc, magnesio, manganeso, selenio, cobre, etc.

Aminoácidos: lisina, triptófano, valina, cisteína, arginina, glutamina.

Según Zeisel (1999) hay que diferenciar entre alimento funcional y suplemento dietético ya que el primero reparte ingredientes activos en matriz alimentaria y aditivos alimentarios para dar aroma y sabor pero sin valor nutricional y el segundo reparte de forma concentrada en una matriz no alimentaria componentes alimentarios activos para mejorar la salud.

La utilización de suplementos es una medida adicional en determinadas condiciones fisiológicas o estilos de vida específicos, ya que como se ha dicho antes, las necesidades nutricionales de una persona pueden obtenerse manteniendo una dieta equilibrada y nunca debe basarse la alimentación de un individuo en la utilización de estos productos a expensas de la alimentación convencional. Hay que destacar que los suplementos nutricionales no constituyen un remedio milagroso para determinados procesos ni tampoco

para su profilaxis, sino que tienen unas indicaciones precisas y concretas y que pueden provocar efectos adversos cuando no están correctamente prescritos (Angell y Kassier, 1998).

Se puede hablar de suplementación cuando se administran fórmulas nutricionales, fundamentalmente por vía oral, en situaciones en que, por diferentes motivos, no es posible cubrir todas las necesidades con la ingestión exclusiva de alimentos naturales. En distintos grupos de pacientes esta suplementación mejora la evolución de la enfermedad. En estos casos se utilizan fórmulas energéticas, proteicas o energético-proteicas. Actualmente se considera muy importante el papel de la fibra en la alimentación, tanto la soluble como la insoluble, razón por la cual se adiciona fibra a muchas de estas fórmulas (Sierra y col., 2000).

Hay que tener en cuenta que la proteína de la dieta puede modificar la respuesta inmune y se ha demostrado que la deficiencia proteica origina alteraciones en la formación de anticuerpos, disminución de los niveles de inmunoglobulinas séricas, especialmente IgA, deterioro de la función tímica y de la formación de linfocitos, así como disminución de la respuesta al test de hipersensibilidad retardada cutánea (Scrimshaw y SanGiovanni, 1997 ).

Por otra parte, la deficiencia de ciertos aminoácidos, tales como triptófano, fenilalanina, leucina o caseína, afecta preferentemente a la inmunidad humoral, disminuyendo la capacidad de los linfocitos B para sintetizar anticuerpos (Chandra, 1991).

Sin embargo, aminoácidos como la arginina y la glutamina son los que tienen más influencia en la inmunidad. Se ha comprobado que los suplementos de arginina en la dieta mejoran la función inmune celular, ya que estimulan la actividad de los linfocitos T (Daly y col., 1990) y promueven la proliferación linfocítica en respuesta a mitógenos (Barbul y col., 1981; Barbul, 1990). Por otra parte, la glutamina es considerada como el aminoácido más implicado en la respuesta inmune por ser el combustible principal junto a la glucosa de las células del sistema inmune (Ardawi y Newsholme, 1983; Brand, 1985; Castell y Newsholme, 1998). Así, la glutamina es el nutriente fundamental de las células del sistema inmune en cultivo para que se produzca una adecuada proliferación de linfocitos,

producción de citoquinas y fagocitosis de macrófagos (Newsholme y Calder, 1997; Calder y Yaqoob, 1999).

Además, se ha establecido una correlación entre la actividad de las células *natural killer* y una adecuada concentración sérica de glutamina (Rohde y col., 1998). Por otra parte, se piensa que es el nutriente favorito de los enterocitos intestinales. Se ha visto que la administración enteral de glutamina estimula el crecimiento de la mucosa intestinal, por lo que mantiene la barrera de mucosa intacta frente a posibles infecciones (Souba y col., 1990).

La suplementación proteica puede hacerse con proteína entera, oligopéptidos, aminoácidos, etc. El suplemento energético puede administrarse en forma modular con aporte de oligosacáridos o grasa o como fórmula completa.

La importancia de una adecuada ingesta de hidratos de carbono y su relación con el sistema inmune, parece estar enfocada desde el punto de vista de la influencia que ejercen a nivel neuroendocrino. Un reciente estudio (Nieman y Pedersen, 1999) ha establecido que una disminución de los niveles sanguíneos de glucosa se relaciona con una activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y por tanto con un incremento en la liberación de hormona adrenocorticotropa y cortisol, incremento de los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento, una disminución de los niveles de insulina, y efectos variables de los niveles sanguíneos de adrenalina (Nieman, 1998). El cortisol tiene un efecto supresor sobre el sistema inmune, disminuyendo el número y la función de leucocitos, la producción de IgA, IgG e IgM, la respuesta proliferativa de linfocitos frente a mitógenos y la actividad citotóxica de las células *natural killer* (Nieman y col., 1998). Si se suplementa con hidratos de carbono, y se mantienen los niveles plasmáticos de glucosa, se atenúan los cambios relativos a estas hormonas del estrés y por tanto, se reducen sus efectos sobre el sistema inmune (Pedersen y col., 1997; Bishop y col., 1999).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que una dieta rica en hidratos de carbono, puede ser una fuente pobre en determinados micronutrientes, como es el caso del cinc, y además dietas altas en hidratos de carbono con frecuencia contienen ciertos constituyentes, como el hierro que a su vez interfiere en la absorción del cinc (Singh y col., 1994).

Las indicaciones de estos suplementos son múltiples: dificultad para deglutir, malabsorción intestinal, anorexia, incremento de las necesidades, etc. Así mismo, los fármacos pueden alterar el proceso de nutrición y el aprovechamiento de los nutrientes y como consecuencia puede llegar a modificar el estado nutricional (Thomas y Burns, 1998).

Algunos de los grupos de población que pueden necesitar suplementos dietéticos especiales son:

- Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Los niños pequeños
- Los vegetarianos
- Los alcohólicos
- Las personas enfermas
- Las mujeres postmenopáusicas
- Las personas de edad avanzada

En la actualidad existe por parte de algunos sectores de la población una enorme esperanza en la efectividad de la suplementación de alimentos para tratar o prevenir diversas enfermedades, sin tener en cuenta que, en la mayoría de los trastornos de salud, sobre todo degenerativos, las causas que los originan son múltiples (Camire y Kantor, 1999).

No se ha probado que tomar dosis altas de suplementos dietéticos sea efectivo, por el contrario puede ser tóxico. El Instituto Nacional de la Salud no recomienda el suplemento de la dieta con vitaminas y, o nutrientes más allá de las raciones diarias recomendadas (sus siglas en inglés son RDA) para la población general. Se habla de suplemento de vitaminas o minerales cuando se administra entre el 50% y el 150% de las RDA. La indicación terapéutica de estas sustancias suministra entre 5 y 10 veces las RDA (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

### **2.2.1- COMPUESTOS MINERALES Y VITAMÍNICOS ÚNICOS O MÚLTIPLES**

Los minerales tienen una función plástica, ya que forman parte de la estructura de muchos tejidos, y además intervienen en otras funciones metabólicas como coenzimas (Ames, 2001). También tienen diferentes funciones dentro del sistema inmune, la deficiencia de alguno de ellos originaría disfunciones a nivel de la inmunidad celular, no produciendo efectos significativos en la función de las células B. La suplementación de elementos deficientes en la dieta, puede revertir los fallos inmunológicos, sin embargo, un exceso en la suplementación ocasionaría efectos secundarios en el sistema inmune (Kodama, 1996).

La clasificación de los minerales se basa en la cantidad que el organismo precisa diariamente, lo cual no se relaciona en absoluto con la importancia funcional de cada uno de ellos. Los elementos mayores son aquellos de los que se requieren más de 100 mg por día, y los elementos menores o microelementos aquellos que son necesarios en una cuantía inferior a ésta (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

Entre los elementos mayores se incluyen: calcio, fósforo, sodio, potasio, magnesio, cloro y azufre. En el grupo de los microelementos, también denominados oligoelementos, se incluyen: hierro, cobre, flúor, cinc, cromo, manganeso, yodo, selenio, molibdeno y cobalto. Otros minerales como estroncio, boro, níquel, silicio, etc., se consideran actualmente como "posiblemente esenciales" (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

Como ya se ha dicho anteriormente, la suplementación debe hacerse con cuidado ya que en el caso de los minerales el intestino tiene una capacidad limitada para absorberlos y, por consiguiente, el aporte excesivo de uno de ellos puede dificultar el aprovechamiento de otros. Así, una alta concentración de hierro en la luz intestinal dificulta la absorción de cinc y, al mismo tiempo, una ingesta exagerada de cinc compromete la absorción de cobre (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

La Food and Drug Administration Americana (FDA) regula en sus reglamentos las combinaciones adecuadas de minerales y vitaminas (Food and Nutrition Board, 1999). No

obstante, algunos trabajos han intentado demostrar que las recomendaciones de las RDA para algunos minerales, como el calcio y el magnesio, distan de ser "ideales", y que para prevenir ciertas enfermedades puede resultar aconsejable incrementar las recomendaciones para dichos minerales y para algunas vitaminas, como C, D y E, folatos y betacarotenos. El desconocimiento por parte de la población, no siempre bien informada de estos datos, la impulsa a tomar suplementos vitamínicos y minerales de forma incontrolada (Ferris y col, 1999).

#### 2.2.1.1- COMPUESTOS MONOMINERALES

##### 2.2.1.1.1- CALCIO

La tendencia a enriquecer los alimentos con calcio es creciente, así se comercializan numerosos productos suplementados con este mineral con la finalidad de prevenir la osteoporosis. El calcio tiene efectos en funciones fisiológicas como proliferación celular, respuesta hormonal y liberación de neurotransmisores (Allen y wood, 1994). Actualmente se sabe que existe una llamativa desproporción entre la ingesta recomendada y la ingesta real de este elemento, lo cual apoya la necesidad de la suplementación (Martínez, 1997).

Los requerimientos de calcio son variables en las diferentes etapas del desarrollo. El objetivo principal del calcio de la dieta es favorecer el depósito de este mineral en el hueso, tan necesario en etapas de crecimiento rápido. Es preciso recordar que 1 cm de incremento de talla supone 20 gr de calcio (Johnston y col, 1992).

Casi el 99% del calcio corporal se halla en el esqueleto y una escasa cantidad está presente en el plasma y los líquidos corporales. El calcio sérico se mantiene dentro de límites constantes por acción de las hormonas paratiroidea y calcitonina y su absorción es regulada en el intestino, de forma pasiva independientemente de la vitamina D o de forma activa dependiendo de esta vitamina (Bushinsky y Monk, 1998).

En situaciones en que se compruebe una disminución del contenido mineral óseo, está indicada la suplementación, aparte de la corrección del trastorno que esté produciendo esta disminución (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

No hay que olvidar que el aporte excesivo de calcio tiene efectos negativos sobre la absorción de hierro, fósforo y magnesio pero no induce hipercalcemia por la regulación intestinal de la absorción y la efectividad de los mecanismos de homeostasis, dependientes de la vitamina D y del sistema endocrino. En la bibliografía consultada existen estudios que contradicen lo dicho anteriormente y apoyan que la suplementación con calcio no afecta a largo plazo el estatus de hierro en mujeres por una adaptación en la absorción de éste (Bendich, 2001).

#### *2.2.1.1.2- HIERRO*

En la sociedad actual, también es frecuente el déficit de hierro, tanto en los países industrializados como en los no desarrollados. La anemia causada por esta deficiencia puede repercutir a largo plazo en la salud del individuo que la padece. La OMS estima que alrededor de 2000 millones de personas en el mundo presentan anemia ferropénica. La infancia es una etapa de la vida con riesgo especial de ferropenia porque su dieta es limitada y sus necesidades altas.

En el caso del hierro no hemo, el calcio es el mayor inhibidor como ya se ha dicho anteriormente; las proteínas de la dieta, los folatos, el manganeso y los polifenoles también actúan como inhibidores de la absorción. La adición de ácido ascórbico o de otros ácidos orgánicos, como láctico o cítrico, facilita la absorción intestinal del hierro aportado. En el caso del hierro hemo, que se ingiere fundamentalmente en forma de carne, sólo el calcio interfiere en el transporte intracelular (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

El estado nutricional de un individuo con respecto al hierro puede conocerse con bastante aproximación a partir de datos de laboratorio. La cuantificación de la ferritina informa sobre el estado de los depósitos, que pueden estar mermados antes de que aparezca anemia ferropénica. La cuantificación de la protoporfirina eritrocitaria libre también es un buen parámetro, al igual que el volumen corpuscular medio, la hemoglobina y el hematocrito, parámetros que se afectan más tardíamente (Fairbanks, 1994).

El hierro es esencial en varios procesos metabólicos, una deficiencia de hierro va a originar un fallo en los mecanismos de defensa del individuo, como una menor capacidad de fagocitosis y una disminución de la capacidad oxidativa (Van Asbeck y col., 1984), una baja respuesta de linfocitos a la estimulación con mitógenos, un descenso en el número y actividad de las células NK, y una hipersensibilidad retardada cutánea deprimida. Sin embargo, tanto los linfocitos B como la síntesis de anticuerpos no parece estar afectada en estas condiciones deficitarias (Bryan y Stone, 1993).

El suplemento de hierro está indicado en los casos comprobados de déficit y, de forma profiláctica, en niños menores de un año que no se alimentan con leche materna. En el segundo semestre del embarazo debe suplementarse también a la embarazada con hierro para prevenir su déficit. Se aconseja una dosis de 60 mg/día para evitar la depleción de los depósitos durante la gestación (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

#### 2.2.1.1.3- FLÚOR

Aunque el fluor no se ha identificado como nutriente esencial, es un importante componente del esmalte dentario. La alta prevalencia de caries en la población infantil, el conocimiento de que la fluorapatita del esmalte dentario es más resistente al ácido que la hidroxiapatita, y dado que la leche de mujer aporta poco flúor se ha planteado la necesidad de dar suplementos de este mineral a la población para prevenir la caries dental (Marés y col., 1996).

El flúor se almacena adecuadamente si se aporta con el agua de bebida en cantidad mínima de 0,3 mL/L (Tate y col., 1990).

Actualmente se sabe que si bien el flúor aportado por vía oral se incorpora al esmalte del diente en el período preeruptivo y ejerce un efecto protector frente a la caries, también se sabe que el flúor puede actuar tópicamente sobre la superficie del diente. En efecto, remineraliza el diente, inhibe la pérdida de mineral por el efecto de los ácidos formados en la placa dentaria por acción de las bacterias e inhibe la metabolización de los polisacáridos por los microorganismos, disminuyendo además las poblaciones de *Streptococcus mutans* (Padilla y Davis, 2001).

Es muy importante recordar que el exceso de flúor conduce a la fluorosis dentaria, que provoca hipomineralización del diente, dando lugar a un esmalte poroso que pigmenta por lesión de los ameloblastos productores del esmalte. El hecho de haber constatado la presencia de fluorosis en niños que reciben dosis adecuadas de flúor ha obligado a plantearse la existencia de otras fuentes de flúor, como plantas usadas para infusiones o dentríficos fluorados, y la fortificación con flúor de la sal que se añade a las comidas. Por ello, se recomienda un uso restringido de suplementos fluorados en los niños (Fomon y col., 2000).

#### *2.2.1.1.4- CINC*

El cinc es un elemento que interviene en la formación de numerosas metaloenzimas, como anhidrasa carbónica, carboxipeptidasa, ADN polimerasa, ARN sintetasa, fosfatasa alcalina (Passmore y Eastwood, 1986b; Ames, 2001 ). También juega un papel importante en la respuesta inmunitaria celular y en la estabilización de la membrana frente a los radicales libres (Nishi, 1996).

El déficit de cinc se manifiesta por anorexia, retraso del crecimiento, disgeusia, acrodermatitis y alopecia. También se ha descrito retraso en la maduración sexual (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001). Sin embargo, se han encontrado niveles excesivamente altos del metal en suero, orina y pelo en pacientes con anorexia nerviosa aunque con una reducción de las enzimas dependientes de este mineral (Marcos y col., 1991).

Los bajos niveles de cinc en suero se asocian con una alteración en la inmunidad celular, como es una atrofia linfoide, una menor respuesta proliferativa de linfocitos tras estimulación, una menor respuesta al test cutáneo de hipersensibilidad retardada, una disminución de las subpoblaciones CD4+ y CD8+ y del cociente CD4/CD8 y de la producción de inmunoglobulinas, así como una alteración en la actividad de las células NK y en la capacidad fagocítica de los neutrófilos (ingestión y migración) (Sherman, 1992; Chandra, 1997; Chandra, 1999; Baum y col., 2000). Además, puesto que el cinc es un cofactor para las fosfolipasas A<sub>1</sub> y C, su deficiencia produce una disminución en la actividad NADPH oxidasa (Chandra, 1999).

Además, un periodo de restricción en cinc está asociado con un descenso en la producción de IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por linfocitos con respuesta Th1, aunque no se ha observado ninguna alteración en cuanto a las citoquinas liberadas por linfocitos con respuesta Th2 (IL-4, IL-6 e IL-10) (Beck y col., 1997; Sprietsma, 1997; Prasad, 1998; Solomons, 1998).

En cuanto a la deficiencia de cinc (Seiler, 2001) puede ser revertida con suplementos de este mineral con efectos inmunológicos significativamente beneficiosos (Monget y col., 1996).

Sin embargo, no hay que olvidar que el exceso de cinc también altera la función inmune (Chandra, 1984). Así, se ha observado que suplementos de cinc incrementan la secreción de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  (Erickson y col., 2000).

El suplemento de cinc está indicado en casos de acrodermatitis enteropática o dietas carenciales y en estados deficitarios motivados por diversas enfermedades, como cirrosis hepática, alteraciones digestivas con malabsorción, etc. El suplemento puede darse en forma de sulfato de cinc (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

No hay que olvidar que el exceso de este mineral puede provocar náuseas, vómitos, epigastralgia, somnolencia y fatiga. Además, origina un descenso de los niveles de cobre, pudiendo aparecer anemia y neutropenia si se mantiene el exceso de aporte. Se han observado también modificaciones en el cociente colesterol LDL/colesterol HDL por aumento del numerador, lo que puede causar efectos perjudiciales a nivel cardiovascular (Black y Medeiros, 1998).

#### *2.2.1.1.5- MAGNESIO*

El magnesio es el segundo mineral más abundante después del potasio como catión intracelular. Aproximadamente el 40% del magnesio corporal reside en los músculos y tejidos blandos, alrededor del 1% en el líquido extracelular y el resto en el esqueleto (Aikawa, 1981).

El magnesio se relaciona con una gran variedad de procesos bioquímicos y fisiológicos, entre ellos la contractilidad muscular y la excitabilidad nerviosa. Se trata de un catión esencial involucrado en muchas reacciones enzimáticas. Como cofactor de adenosina trifosfatasa participa en todos los procesos biosintéticos, glucolisis, formación de AMP cíclico, transporte de membranas con consumo de energía y transmisión del código genético (Martínez y col., 1993a).

La deficiencia de magnesio se manifiesta clínicamente por anorexia y falta de crecimiento, así como por alteraciones cardíacas y neuromusculares, debilidad, irritabilidad y desórdenes mentales. Precisamente, la malnutrición proteica conocida como kwashiorkor se encuentra dentro de los trastornos en los que pueden presentarse deficiencias agudas de magnesio (Czajka-Narins, 1992).

Hay evidencias en animales de experimentación y en estudios epidemiológicos, en los que se observa que la deficiencia de magnesio puede afectar a la integridad y función de la membrana, incrementando la susceptibilidad al estrés oxidativo, favoreciendo enfermedades cardiovasculares y acelerando el envejecimiento. Actualmente se están revisando las recomendaciones de este mineral (Hartwig, 2001), encontrándose en la bibliografía estudios donde se recomienda 350 mg/d (Walter, 2001).

#### *2.2.1.1.6- YODO*

El contenido de yodo del organismo se encuentra distribuido entre la glándula tiroides, que contiene más del 75% del total, y el resto del cuerpo. La única función conocida del yodo se relaciona con su uso como una parte integral de las hormonas tiroideas (Czajka-Narins, 1992).

El yodo es el mineral que presenta mayor variabilidad de contenido en los alimentos, pues la proporción en que aparece está sujeta a numerosos factores agrícolas, como el empleo de fertilizantes, tipos de suelos, etc. Y también a otros factores estacionales e industriales, tales como el procesamiento de los alimentos o el empleo de colorantes y saborizantes (Hazell, 1985). Además, existen algunos alimentos bogigénicos, como la col, la soja y la mandioca

que interfieren en la captación de yodo por el tiroides y en la formación de hormonas tiroideas (López y Sorribes, 1992).

Se pueden encontrar niveles de yodo inferiores a los recomendados en zonas donde no está iodada la sal, en estos casos se puede suplementar de forma farmacológica (Stephenson y col, 2000).

Se han sugerido unas RDA de 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  de yodo para adultos y adolescentes. Las recomendaciones españolas para adolescentes son algo más bajas, entre 115 y 145  $\mu\text{g}/\text{día}$  en varones de 10 a 19 años según la edad y de 115  $\mu\text{g}/\text{día}$  para el sexo femenino en el mismo intervalo de edad. En países en vías de desarrollo el cretinismo y el retraso mental por déficit de yodo son endémicos en poblaciones con ingestas menores de 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  (Kretchner y col., 1996). Los programas de prevención se apoyan en el uso de las sales yodadas como medida preventiva frente a la aparición de déficits (López y Sorribes, 1992).

Es conocido por todo el mundo que la deficiencia en yodo en la población infantil a pesar de las medidas utilizadas con la yodación de la sal no es rara (Delange y col., 2001a). Así, se pueden considerar grupos de riesgo en la deficiencia de este mineral tanto a los niños como a las mujeres embarazadas (Bhan y col., 2001). En un estudio realizado por Delange y col. (2001b) en niños de nacionalidad belga y que presentaban esta deficiencia, los autores han señalado que esta población necesita la suplementación sistémica para evitar la deficiencia, en principio subclínica que presentan y así mejorar su desarrollo cognitivo. A estas mismas conclusiones se ha llegado para las zonas que aún no tienen medidas de yodación de sal (Stephenson y col., 2000). Furnee y col. (2000) han demostrado en su trabajo realizado con suplementación de yodo, que la recuperación de esta deficiencia puede estar influenciada por el estado de malnutrición del que parten previamente los individuos; de hecho, estos autores encuentran una ligera influencia negativa en la recuperación de los niveles de yodo cuando los individuos partían de valores antropométricos más bajos.

#### *2.2.1.1.7- COBRE*

El cobre interviene en la función de numerosas enzimas que cumplen una función primordial en procesos metabólicos vitales. El cobre se absorbe, fundamentalmente, en el

intestino delgado y en el estómago. Tiene antagonismo competitivo con otros oligoelementos como el hierro, cinc, cadmio, molibdeno y fitatos (Olivares y Bueno-Lozano, 1999).

Los síntomas más precoces de la deficiencia de cobre se observan a nivel hematopoyético y del esqueleto, encontrándose como primeras manifestaciones anemia, neutropenia y osteoporosis. Cuando la carencia es más severa y prolongada se pueden ver reacciones periósticas, anormalidades metafisarias, fracturas espontáneas, hipopigmentación, alteración de los vasos sanguíneos, diarrea y manifestaciones neurológicas. La anemia se explica en una parte por la disminución de la ferroxidasa de la ceruloplasmina por incapacidad de los depósitos tisulares para liberar hierro y también por reducción de la enzima peróxido-dismutasa; por su parte, la hipopigmentación es debida a la disminución de la tirosinasa. Parece ser que las alteraciones del hueso, podrían ser debidas a la carencia de la lisil-oxidasa, enzima que interviene en la formación del colágeno. El déficit inmunológico se produce por una menor capacidad fagocítica de los macrófagos (Milner, 1990).

También las bajas ingestas de cobre se han visto relacionadas con problemas de isquemia cardíaca; por ello para conseguir un control de la presión sanguínea, colesterol y glucosa conviene que la ingesta de cobre sea adecuada (Klevay, 1998).

Como ya se ha dicho anteriormente, el cobre es esencial para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del sistema inmune, siendo necesario para la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes, así como para la secreción de citoquinas, con propiedades autocrinas, paracrinas y endocrinas. Además, es un importante componente de la hemoglobina y mioglobina. Actúa como antioxidante, ya que es un cofactor esencial de una gran variedad de enzimas, incluyendo citocromo C oxidasa, Cu, Zn-superóxido dismutasa, ceruloplasmina (Prohaska y Failla, 1993). También se utiliza este mineral para el metabolismo de catecolaminas y para la protección celular del daño ocasionado por la oxidación (Squali Houssaini y col., 1997).

Se ha puesto de manifiesto que una ingesta inadecuada de cobre tiene efectos negativos en la inmunidad innata y adquirida. En este sentido, las células T parecen estar más afectadas que las B. Además la capacidad oxidativa y la actividad microbicida de neutrófilos y macrófagos, así como la actividad citolítica de las células NK se encuentran

deterioradas. La hipersensibilidad retardada, la producción de anticuerpos y la respuesta *in vitro* a mitógenos se encuentran también dañadas en estas condiciones (Lukasewycz y Prohaska, 1990; Sherman, 1992; Prohaska y Failla, 1993; Scrimshaw y SanGiovanni, 1997).

En la actualidad el cobre se está utilizando en enfermedades de la piel como psoriasis y en algunas alteraciones metabólicas como la gota (Kruse-Jarres, 1995).

#### 2.2.1.1.8- SELENIO

El papel mejor conocido del selenio es formar parte de la enzima glutathion peroxidasa, catalizando la destrucción de radicales libres e hidroperóxidos de los ácidos grasos poliinsaturados y del metabolismo oxidativo de los xenobióticos (Levander, 1987; Berry y Largan, 1992).

Se considera al selenio como un agente protector frente al estrés oxidativo. Parece que también interviene en la respuesta inmune al observarse que suplementos de selenio incrementan la citotoxicidad de linfocitos y la activación de NK (Erickson y col., 2000).

Se ha observado que la suplementación con selenio con o sin otros antioxidantes mejora la función inmune en ancianos, así como la lipoperoxidación (Monget y col., 1996). Se recomiendan suplementos 55-100 microgramos de selenio al día para ancianos con deficiencia subclínica en este mineral (Richard y Roussel, 1999).

Asimismo se recomienda la suplementación de selenio en áreas geográficas donde este mineral es pobre en los suelos y en el agua para evitar la aparición de dos patologías endémicas: la enfermedad de Keshan (cardiomiopatía) y la enfermedad de Kashin-Bech (condrodistrofia) (Entrala, 1999a).

La suplementación será necesaria en los casos de baja ingesta tanto para evitar los efectos asociados a su déficit (estrés oxidativo y problemas inmunológicos) como para prevenir el riesgo de cáncer (Combs, 2001).

#### *2.2.1.1.9- FÓSFORO*

Se trata del segundo elemento mineral más abundante del organismo después del calcio. El organismo adulto contiene alrededor de 600 a 900 g como fosfato, un 85% del mismo en el tejido óseo como fosfato cálcico e hidroxapatita, y el resto se encuentra distribuido por los líquidos extracelulares y tejidos blandos formando parte de muchas sustancias necesarias para la vida, fosfolípidos, fosfoproteínas y ácidos nucleicos (Miján de la Torre, 2000) .

El fósforo es también responsable de la reposición de la energía metabólica en forma de enlaces de alta energía y regulador de muchas enzimas (Ballabriga y col., 1995).

La eficacia de la absorción, junto a su amplia difusión en los alimentos, hace que las deficiencias por ingesta inadecuada sean raras. Se ha señalado una disminución en la absorción de fósforo como consecuencia de la ingesta de suplementos de calcio; al formarse fosfato cálcico insoluble se impide la absorción eficaz de ambos minerales (Gibson 1990).

Se ha visto que los casos de hipofosfatemia aparecidos en niños con kwashiokor están asociados al incremento de la mortalidad (Manary y col., 1998), así en estudios como el realizado por Carvalho y col. (2001), se observa que es necesaria la suplementación con fósforo junto con otros micronutrientes para obtener una mejoría en un estado de malnutrición.

#### *2.2.1.1.10- COMPUESTOS MULTIMINERALES*

Como se ha visto hasta ahora la utilización de compuestos multiminerales está limitada por la interacción ejercida sobre la biodisponibilidad de unos minerales sobre otros, de manera que las concentraciones de los distintos componentes deben quedar dentro de estrictos márgenes, y aún así es difícil conocer la absorción efectiva de cada uno de los elementos contenidos en la fórmula.

## 2.2.1.2- COMPUESTOS VITAMÍNICOS

Actualmente se consideran vitaminas 13 sustancias de origen orgánico con carácter de nutrientes esenciales, es decir, que el organismo no sintetiza en cantidad adecuada y son indispensables para el desarrollo normal del organismo. Deben ser, por tanto, aportadas mediante los alimentos (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

### 2.2.1.2.1- VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Algunas vitaminas hidrosolubles como la tiamina (B<sub>1</sub>), niacina, riboflavina (B<sub>2</sub>) y ácido pantoténico cumplen importantes funciones en el metabolismo energético y por eso sus recomendaciones se basan en la ingesta calórica. Son coenzimas esenciales para la obtención de energía por glucólisis y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Linder, 1988).

Estas vitaminas normalmente no se almacenan en el cuerpo en cantidades apreciables, en consecuencia, es aconsejable su administración diaria para evitar su agotamiento y la interrupción de funciones fisiológicas normales (Mahan y Arlin, 1992).

Debido a las interrelaciones estrechas entre las vitaminas del grupo B, la ingesta inadecuada de una de ellas puede deteriorar la utilización de otras. En clínica rara vez se observan carencias discretas de vitaminas B aisladas (Mahan y Arlin, 1992).

#### 2.2.1.2.1.1- VITAMINA B<sub>1</sub> O TIAMINA

Aunque la tiamina es necesaria para el metabolismo de grasas, proteínas y ácidos nucleicos, su mayor implicación es el metabolismo de los hidratos de carbono. La descarboxilación del piruvato es lo primero que se altera en la carencia de tiamina. La molécula de tiamina pirofosfato (TPP) es coenzima de la carboxilasa encargada de la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico (McCormick, 1988a).

El cuadro clínico que aparece por deficiencia se denomina beri-beri y es causado por la afección de la función cardiovascular (beri-beri húmedo) y nerviosa (beri-beri seco). El síndrome de Wernicke Korsakoff también se produce por deficiencia de B<sub>1</sub> (Wilson, 1991).

Entre los signos característicos se pueden citar confusión mental, anorexia, debilidad muscular, ataxia y parálisis periférica (Platt, 1967).

Las reservas corporales de tiamina son de 30 mg. El 80% está contenido en los eritrocitos como pirofosfato de tiamina y tiamina libre. Esta vitamina permanece poco tiempo en el cuerpo, se metaboliza a gran velocidad y se excreta rápidamente por la orina. Por tanto, no es infrecuente que se puedan desarrollar deficiencias subclínicas en breve período de tiempo, siendo particularmente vulnerables las personas que no siguen de forma adecuada un equilibrio nutricional acorde con la energía total ingerida (seguimiento de dietas esotéricas, mala planificación dietética en el deportista, ancianos con escasos recursos económicos, pobreza). Se ha sugerido que un elevado porcentaje de neuropatías periféricas que presentan los ancianos pueden ser producidas por deficiencias de tiamina (Entrala, 1999b; Planas Vilá y Portabella Maristany, 2000).

En los estudios realizados con suplementación de tiamina tanto en pacientes en hemodiálisis (Descombes y col., 1993) como en mujeres gimnastas cuya dieta era deficitaria, se alcanzan valores basales aceptables tras la intervención dietética (Haymes, 1991).

#### *2.2.1.2.1.2- VITAMINA B<sub>2</sub> O RIBOFLAVINA*

La riboflavina se combina con ácido fosfórico para formar parte de la estructura de dos coenzimas: el mononucleótido de flavina (FMN) y el dinucleótido de flavina-adenina (FAD), que catalizan numerosas reacciones de oxido-reducción en numerosas rutas metabólicas y en la respiración celular. Puesto que la riboflavina es esencial para el funcionamiento de las vitaminas B<sub>6</sub> y niacina, algunos síntomas atribuidos a su carencia se deben en realidad a la insuficiencia de los sistemas que necesitan estos otros nutrientes para operar con efectividad (McCormick, 1988b).

Los síntomas carenciales pueden presentarse después de periodos prolongados de restricción alimentaria o como consecuencia del consumo de dietas carentes en proteína de origen animal y de vegetales foliáceos. Los signos de déficit incluyen lesiones de la cavidad orobucal, dermatitis seborreica generalizada, lesiones cutáneas y anemia normocítica (McCormick, 1988b).

La suplementación con esta vitamina no parece ser muy necesaria salvo en casos especiales como malabsorción, nutrición artificial, hemodiálisis (Descombes y col., 1993), alcoholismo y niños pretérmino (Lucas y Bates, 1987).

#### *2.2.1.2.1.3- NIACINA*

La niacina, término genérico para la nicotinamida y el ácido nicotínico, es un componente de las coenzimas de nicotinamida  $\text{NAD}^+$  y  $\text{NADP}^+$ , que participan en gran número de procesos metabólicos y son esenciales en las reacciones de oxidorreducción relacionadas con la liberación de energía de hidratos de carbono, grasas y proteínas (Linder, 1988).

La pelagra es un síndrome deficitario que se asocia con dietas que proporcionan niveles bajos de equivalentes de niacina y de otras vitaminas del grupo B. Se caracteriza por dermatitis, diarrea, inflamación de las mucosas y en los casos graves, demencia (Harris, 1941).

El consumo de productos que contienen triptófano, como los lácteos, es importante en relación con la niacina, ya que este aminoácido es un precursor de esta vitamina (Poleman y Peckenpaugh, 1991). Por ello, la dosis dietética recomendada se expresa en términos de equivalentes de niacina en reconocimiento a la contribución del triptófano a la cantidad total. Casi todos los alimentos ricos en proteína también lo son en triptófano. Una ingesta dietética de 60 g de proteína completa proporciona 0,5 g de triptófano, y es interesante indicar que 60 mg de triptófano equivalen a 1 mg de niacina (Mahan y Arlin, 1992c).

La suplementación está indicada en aquellas poblaciones de especial riesgo, como en alcohólicos crónicos, ancianos con pobre ingesta energética y de escasa densidad nutricional, en tratamientos prolongados con L-DOPA (enfermedad de Parkinson) y con isoniazidas (Entrala, 2001).

#### *2.2.1.2.1.4- VITAMINA B<sub>6</sub> O PIRIDOXINA*

La vitamina B<sub>6</sub> comprende tres formas relacionadas desde los puntos de vista químico, metabólico y funcional: piridoxina, piridoxal y piridoxamina. Estas formas son convertidas en el hígado, los hematíes y otros tejidos en fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina, que participan como coenzimas en reacciones de transaminación, siendo esenciales para el metabolismo del triptófano y para la conversión de éste en niacina. El fosfato de piridoxal (PLP) es importantísimo para muchas otras reacciones, por ejemplo en la síntesis de hemoglobina, de esfingolípidos de la vaina de mielina y del neurotransmisor GABA (Linder, 1988).

Dado que el músculo almacena grandes cantidades de piridoxina y que la síntesis bacteriana por parte de la flora intestinal contribuye a mantener las reservas corporales, su deficiencia es rara en el hombre (Castillo y Cárdenas, 1986) y cuando tiene lugar, suele asociarse al déficit conjunto de varias vitaminas del complejo B, apareciendo convulsiones epileptiformes, dermatitis y anemia (McCormick, 1988c). Las necesidades de vitamina B<sub>6</sub> aumentan a medida que es mayor la ingesta de proteínas, debido al importante papel del fosfato de piridoxal en el metabolismo de los aminoácidos (Schultz y Leklem, 1981).

La deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) causa atrofia linfoide y alteración en la respuesta humoral y celular (Grimble, 1997). Además en las células inmunocompetentes produce el fallo en la síntesis de los ácidos nucleicos (Huang y col., 1998) y en la proliferación celular. Otras alteraciones son defectos en la maduración y en la proliferación de los linfocitos T, anergia en el test de hipersensibilidad retardada, alteración de la citotoxicidad mediada por las células T y disminución de la producción de IL-2. Sobre la inmunidad humoral, el déficit de vitamina B<sub>6</sub> reduce la formación de anticuerpos después de la inmunización (Chandra y Sudhakaran, 1990; Rall y Meydani, 1993).

#### *2.2.1.2.1.5- ACIDO FÓLICO*

Folato o folacina son términos genéricos que incluyen sustancias con propiedades nutricionales y estructuras químicas similares a las del ácido fólico (ácido pteroil-

glutámico o APG). Los folatos actúan como coenzimas en el transporte de grupos metilo en el metabolismo de los aminoácidos y la síntesis de ácidos nucleicos (Mahan y Arlin 1992c). Los folatos constituyen la forma natural de presentarse este nutriente en los alimentos, y el ácido fólico la forma de utilización farmacológica.

El incremento de la ingesta de folatos parece reducir el riesgo de sufrir distintos tipos de neoplasias (Lachance, 1998; Kim, 1999).

También es importante suplementar con ácido fólico la dieta de la mujer para prevenir defectos del tubo neural (MRC Vitamin study Research Group, 1991). Durante el embarazo no es fácil aumentar el aporte de folatos sólo con modificaciones de la dieta, por lo que es necesario suplementar con ácido fólico farmacológico. La administración de ácido fólico para prevenir los defectos del tubo neural del feto es eficaz si se hace entre 2 meses antes de la concepción y 12 semanas posconcepción. Debido a la imposibilidad de prever, en la mayoría de los casos, el embarazo, el suplemento puede estar indicado siempre que exista posibilidad de embarazo o durante la edad fértil de la mujer, aportando 0,4 mg/día (Berg, 1999). En el caso de mujeres con antecedentes de hijos nacidos con malformación del tubo neural, el suplemento con ácido fólico debe ser de 4 mg/día (Callender, 2001).

#### *2.2.1.2.1.6- VITAMINA B<sub>12</sub> O COBALAMINA*

Las principales formas naturales de vitamina B<sub>12</sub> son 5-desoxiadenosilcobalamina, metilcobalamina e hidroxicobalamina. La vitamina B<sub>12</sub> es cofactor en sólo dos enzimas humanas conocidas, metionina sintetasa y metil-malonil CoA mutasa (Cooper y Rosenblatt, 1987). Asimismo, participa en la transferencia de grupos metilos para la producción de tetrahidrofolato en la síntesis de ácidos nucleicos (Chanarin y col., 1980).

Es esencial para la función normal del metabolismo de todas las células, en especial del aparato digestivo, médula ósea y tejido nervioso. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> produce anemia megaloblástica macrocítica, síntomas neurológicos por desmielinización de la médula espinal, cerebro, nervio óptico y nervios periféricos, además de originar otros trastornos

menos específicos. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es rara; más del 95% de los casos son debidos a la existencia de una absorción inadecuada (Herbert y Colman, 1988).

La vitamina B<sub>12</sub> también es esencial para la síntesis de ácidos nucleicos (Ames, 2001) y su carencia origina una disminución en la proliferación de los linfocitos en respuesta a mitógenos, un descenso en el número de linfocitos, en especial de linfocitos CD8+, por lo que el cociente CD4/CD8 aumenta, y una reducción de la actividad de las células natural killer, efectos que revierten tras suplementar con esta vitamina (Chandra, 1999; Tamura y col., 1999).

Las necesidades de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> son también elevadas en adolescentes y el riesgo de carencia es especialmente alto en los casos de dietas unilaterales, tales como los regímenes vegetarianos estrictos (Hernández, 1993b).

La deficiencia de B<sub>12</sub> típica en las personas mayores debido a problemas de malabsorción puede llegar a producir problemas hematológicos y neurológicos, que en algunos casos pueden ser confundidos con los producidos por la deficiencia de ácido fólico. Esta es la causa por la que se recomienda la suplementación de ambos micronutrientes en el caso de la aparición de anemia (Clarke, 2001).

La suplementación está indicada en los vegetarianos estrictos y en personas ancianas, sobre todo en los casos que se producen manifestaciones neuropsiquiátricas por carencia de B<sub>12</sub>, en los casos de malabsorción crónica y en anomalías metabólicas hereditarias (Entrala, 1999b).

#### *2.2.1.2.1.7- VITAMINA C O ÁCIDO ASCÓRBICO*

La vitamina C es un antioxidante hidrosoluble que puede ser sintetizado por muchos mamíferos, pero no por el ser humano. Su propiedad bioquímica mejor definida es su función como co-sustrato en hidroxilaciones que requieren oxígeno molecular, por ejemplo en la hidroxilación de prolina y lisina para formar colágeno (Levene y Bates, 1975), en la de dopamina para obtener noradrenalina (Levin y col., 1960) y en la síntesis de 5-hidroxitriptófano a partir de triptófano (Cooper, 1961). Reduce el hierro férrico a ferroso en el intestino para facilitar su absorción (Cook y Monsen, 1977), se relaciona con la transferencia

del mismo de la transferrina del plasma a la ferritina hepática y bloquea la degradación de la ferritina a hemosiderina, de la cual se separa mal el hierro, asegurando así su disponibilidad. La vitamina C actúa también sobre la funcionalidad de leucocitos en general y de macrófagos en particular, en la cicatrización de heridas y en reacciones alérgicas (Van der Beek, 1991).

En relación a la vitamina C, se ha observado que afecta a algunos parámetros del sistema inmune, pudiendo producir una disminución en la susceptibilidad a sufrir infecciones, sobre todo a nivel del tracto respiratorio superior, disminuyendo la duración y severidad de estos procesos (Hemila, 1999). Parece que el ácido ascórbico actúa incrementando la capacidad proliferativa de los linfocitos T, atenuando los efectos supresores de los glucocorticoides sobre el sistema inmune (Hemila, 1996). El riesgo de padecer infecciones respiratorias está aumentado sobre todo en individuos que practican ejercicio físico intenso, encontrándose el sistema inmune deprimido en estas condiciones, al menos de forma temporal. En este sentido, se han observado cambios inmunológicos tanto a nivel de la inmunidad innata (función fagocítica y oxidativa de neutrófilos) como a nivel de la adquirida (función de las células T y B). Dado el poder antioxidante de la vitamina C, se ha sugerido que la suplementación en este micronutriente produce una mejora en el sistema inmune y como consecuencia, una menor incidencia de estas infecciones (Nieman, 1997). A este respecto, hay numerosos estudios en deportistas donde la suplementación de vitaminas esta relacionada con una menor incidencia de infecciones (Peters y col., 1993; Peters-Futre, 1997).

La deficiencia dietética de ácido ascórbico puede llegar a producir escorbuto, una enfermedad grave caracterizada por debilidad de las estructuras colágenas, con hemorragias capilares generalizadas (Hornig, 1975).

La evidencia del papel protector de los antioxidantes frente a las enfermedades degenerativas del ojo, morbilidad y mortalidad por cáncer y enfermedades cardiovasculares, lleva a cuestionar el reajustar las ingestas recomendadas de esta vitamina. De hecho, en EEUU se ha llegado a la unanimidad de aumentar la ingesta recomendada para personas mayores, y en el caso de fumadores que sea de 100 mg/día (Lachance, 1998).

#### *2.2.1.2.2- VITAMINAS LIPOSOLUBLES*

Las vitaminas A, D, E y K se absorben con otros lípidos, y para que su absorción sea eficiente se requiere la presencia de bilis y jugo pancreático; se transportan al hígado por los vasos linfáticos como parte de las lipoproteínas y se almacenan en los diversos tejidos corporales, aunque no todas en los mismos o en igual magnitud (Mahan y Arlin, 1992c).

##### *2.2.1.2.2.1- VITAMINA A*

La vitamina A abarca un grupo de sustancias con acciones esenciales en la visión, el crecimiento, el desarrollo óseo, la formación y conservación de los tejidos epiteliales, los procesos inmunológicos y la reproducción normal (Goodman, 1984).

Hace ya más de cuatro décadas que Moore (1957) obtuvo la prueba definitiva de que el caroteno era precursor de la vitamina A. La necesidad corporal de vitamina A puede cubrirse mediante la ingesta dietética de retinoides preformados con actividad vitamina A o bien a partir de precursores carotenoides, como  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno y criptoxantina. Las fuentes más ricas de retinol preformado son el hígado y los aceites de hígado de pescado, aunque también existen cantidades apreciables en la leche completa y los huevos. Los carotenoides biológicamente activos abundan en las zanahorias y en los vegetales cuyas hojas presentan un color verde más oscuro, como las espinacas (Goodman, 1984).

Los betacarotenos pertenecen al sistema vitamínico de protección contra los radicales libres, y se ha sugerido que pueden actuar a largo plazo en la prevención de enfermedades como cáncer, cataratas, determinadas afecciones cardio-respiratorias, etc. En dosis elevadas pueden actuar como prooxidantes generando gran cantidad de radicales libres. Es más correcto catalogarlo como agente redox y, por tanto, indicar la administración de suplementos exclusivamente en situaciones que lo requieran. El betacaroteno es menos tóxico que la vitamina A, ya que se transforma en ésta según las necesidades del organismo (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

La deficiencia de vitamina A causa ceguera nocturna y queratosis folicular (Hume y Krebs, 1949). Los efectos clínicos de la deficiencia de vitamina A sólo aparecen en personas cuya dieta ha sido deficiente en productos lácteos y vegetales durante un periodo prolongado de tiempo y aunque no se han detectado carencias clínicas en los países desarrollados, cuando se hacen encuestas sobre la ingesta o determinaciones de los niveles séricos de esta vitamina, se observa que es una de las deficiencias subclínicas que se descubren con más frecuencia, como ya se había comentado anteriormente. Por consiguiente, es uno de los nutrientes esenciales cuyo contenido en la dieta hay que vigilar (Hernández, 1993b).

Aunque todavía no sea clara la función exacta de la vitamina A en el metabolismo del hierro, su carencia origina finalmente una anemia que se corrige con suplementos de la misma, de hierro o de ambos simultáneamente (Mejia y Chew, 1988).

Una deficiencia de la vitamina A (retinol) está asociada con una atrofia del timo, disminución de la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos y una alteración en la capacidad de producir IgA, (Chandra, 1991), descenso en algunas citoquinas excretadas (IL-4, IL-5, IL-2), disminución de la capacidad fagocítica de neutrofilos (Meydani y col., 2001). Por tanto un déficit de esta vitamina, provoca un aumento en la vulnerabilidad a la infección (Chandra, 1999; Semba, 1999). La suplementación con altas dosis de vitamina A, a niños y adultos, se asocia con un aumento en el número absoluto de linfocitos T en sangre periférica (Coutsoudis y col., 1992). Estos descubrimientos sugieren que la vitamina A modula la diferenciación de los linfocitos T, al favorecer la linfopoyesis del timo (Dawson y Ross, 1999). Por otra parte, la suplementación con  $\beta$ -caroteno aumenta el número de células CD4+ en individuos sanos y estimula la actividad de las células NK (Santos y col., 1996).

Además, se ha observado que la carencia simultánea de vitaminas A, C, B<sub>6</sub> y ácido fólico alteran el sistema del complemento, el timo y el número de linfocitos (Chandra, 1987). La suplementación con cinc y vitamina A a niños se asocia con una menor incidencia de padecer diarreas e infecciones respiratorias (Chandra, 1999).

Entre las indicaciones de los suplementos de vitamina A destacan: a) disminución del aporte por mala educación sanitaria, penuria económica; b) malabsorción intestinal por

síndrome de colestasis, fibrosis quística, resección intestinal, síndrome de asa ciega, entre otros; c) anomalías del transporte por abetalipoproteinemia, déficit de proteína transportadora de retinol (RBP) y d) sobrecarga oxidativa por estrés, ejercicio excesivo, contaminación ambiental, abuso de alcohol, tabaco (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001).

#### *2.2.1.2.2.2- VITAMINA D*

La vitamina D (calciferol) es esencial para la formación del esqueleto y para el equilibrio mineral. Existe un número de compuestos químicamente relacionados entre sí, con estructura de esteroides, que tras exposición a luz ultravioleta sufren un cambio estructural que les confiere propiedades antirraquíticas. La exposición de la piel a la luz ultravioleta cataliza la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol a partir del 7-dehidrocolesterol. La otra forma importante de la vitamina, la D<sub>2</sub> o ergocalciferol, es producto de la conversión del ergosterol en las plantas, inducida por la luz ultravioleta (De Luca, 1981).

La forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol) promueve la absorción intestinal activa de calcio. Asimismo, puede participar la fosfatasa alcalina, cuya síntesis es inducida también por el calcitriol. La vitamina D estimula de igual manera el sistema de transporte de fosfato activo en el intestino; junto a la hormona paratiroidea, actúa para movilizar el calcio de los huesos y regular la reabsorción tubular renal de calcio (Mahan y Arlin, 1992c).

La deficiencia de vitamina D se caracteriza pues, por la mineralización deficiente del hueso: en los niños puede originar la deformación del esqueleto (raquitismo), mientras que en el adulto, la deficiencia de vitamina D produce una submineralización del osteoide de la matriz ósea; la hipocalcemia consiguiente se acompaña de hiperparatiroidismo secundario que, en ocasiones, provoca una pérdida ósea excesiva y, en casos extremos, fracturas (osteomalacia) (Nordin, 1973).

La suplementación está indicada, en dosis de 400-1000 UI/día en nuestro medio, en niños con lactancia materna, puesto que la leche de mujer no es rica en esta vitamina y, además, la forma en que se contiene (sulfato) no es especialmente activa (Salle y col., 1988). También está indicada en personas mayores y con poca exposición a la luz solar

(Rasmussen y col., 2000). En estudios realizados con suplementación de calcio y vitamina D<sub>3</sub> se observa una reducción en los valores de fracturas de cadera en ancianos institucionalizados (Chapuy y col., 1992; Rasmussen y col., 2000).

En pacientes con malabsorción intestinal de diversa etiología y en el síndrome nefrótico puede también estar indicada la administración suplementaria de vitamina D. En niños con fibrosis quística con esteatorrea se aconseja suplementar con 1000 UI/día de vitamina D. En niños con alimentación parenteral es deseable administrar dosis bajas de vitamina D debido a su posible interacción con el aluminio que contienen las soluciones nutritivas administradas. Si la dosis de vitamina D es excesiva, puede tener efectos tóxicos y provocar vómitos, diarreas, alteraciones renales y otros efectos de la hipercalcemia (Entrala, 1999b).

#### *2.2.1.2.2.3- VITAMINA E*

La vitamina E se encuentra en dos grupos de sustancias vegetales: los tocoferoles ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) y los tocotrienoles. El tocoferol  $\alpha$  es el más potente y se sintetiza comercialmente; su característica química más importante es su poder antioxidante. La vitamina E actúa en los alimentos para prevenir la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados (AGP). A nivel celular protege las membranas celulares y subcelulares del deterioro, eliminando los radicales libres que contienen oxígeno y que catalizan la peroxidación de los AGP, componentes estructurales de las membranas (Mahan y Arlin, 1992c).

Las manifestaciones clínicas ocasionadas por el déficit de esta vitamina son alteraciones neurológicas, anemia hemolítica y función plaquetaria anormal. Debido a su acción sobre el sistema inmunitario, una dosis alta de vitamina E puede facilitar la progresión de enfermedades autoinmunes. Por esta razón, en casos de sobredosificación puede aparecer sangrado y supresión de la inmunidad celular (Argüelles, y Argüelles-Arias, 2001).

Es indiscutible el hecho de que una ingesta adecuada de vitamina E es esencial para el correcto funcionamiento del sistema inmune. Se ha podido demostrar que la deficiencia de este nutriente está asociada con una respuesta inmune deteriorada (Grimble, 1997),

produciéndose alteraciones en la inmunidad humoral, inmunidad celular y la función fagocítica (Meydani y col., 1997). La vitamina E tiene un efecto protector frente a las infecciones, ya que estimula la producción de inmunoglobulinas y aumenta la respuesta al test de hipersensibilidad retardada, mejorando la función inmune humoral y celular (Meydani y Beharka, 1998).

Además, la vitamina E reduce la formación de PGE<sub>2</sub> y es capaz de revertir el efecto inmunosupresor del estrés probablemente por reducir los niveles de corticosteroides (Tengardy, 1990; Kramer y col., 1991). Por otra parte, debido a su función antioxidante, la vitamina E es consumida durante los procesos oxidativos, por lo que se necesitaría mayor cantidad de esta vitamina en función de la implicación de los factores desencadenantes de estrés oxidativo (consumo de dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados, presencia de ciertas patologías y envejecimiento) (Borek, 1993; Beharka y col., 1997; Weber y col., 1997).

La suplementación con distintos micronutrientes como cinc, selenio vitamina C, vitamina E y carotenoides parece tener efectos beneficiosos en el proceso de envejecimiento y aumento de radicales libres (Richard y Roussel, 1999).

Parece ser que la suplementación de vitamina E puede ser beneficiosa tanto en personas de edad avanzada como en niños malnutridos como mecanismo de defensa ante diversas infecciones. (Meydani y col., 2001). La administración de suplementos de esta vitamina está indicada en la fibrosis quística con malabsorción intestinal y en cuadros de colestiasis prolongada, en individuos expuestos a radiaciones o con estrés oxidativo, en recién nacidos pretérmino para la prevención de la displasia broncopulmonar, en la retinopatía del prematuro o la hemorragia periventricular o intraventricular por su alto poder antioxidante (Entrala, 1999b).

#### *2.2.1.2.2.4- VITAMINA K*

Es esencial en la regulación de la coagulación sanguínea. Es termoestable, muy lábil a la luz y sensible al oxígeno ambiental. Interviene en la agregación plaquetaria y en la activación de los factores II, VII, IX y X de la coagulación (Booth y col., 1996).

Se requieren cantidades muy bajas de esta vitamina que se encuentra en casi todos los alimentos, por lo que la carencia es rara; no obstante, puede presentarse un déficit en caso de ingesta escasa, tratamientos prolongados con antibióticos o malabsorción intestinal (Entrala, 2001).

En los estado de hipovitaminosis K se presentan alteraciones de la coagulación, con hemorragias de diversa localización e intensidad variable. Esta hipovitaminosis puede ser más frecuente en recién nacidos que en edades posteriores debido a la escasez de depósitos y al bajo contenido de esta vitamina en la leche materna. También es más baja la absorción intestinal y escasa la síntesis por parte de los microorganismos que habitan en el intestino grueso de los niños en los primeros años (Olson, 1993).

La administración de vitamina K está indicada en recién nacidos, generalmente por vía parenteral y en dosis de 1 mg y en cuadros de malabsorción intestinal con esteatorrea acusada (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

La toxicidad de esta vitamina es rara, posiblemente porque se almacena poco. Las dosis altas de vitamina E pueden agravar el déficit de vitamina K (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

#### *2.2.1.2.3- FIBRA*

Las sustancias que suelen denominarse como fibra son compuestos de origen vegetal no disponibles como fuentes de energía porque las enzimas del intestino humano no pueden hidrolizarlos. La mayor parte son polisacáridos no almidones aunque también se incluye la lignina y almidones modificados que se denominan almidones resistentes (Mahan y Arlin, 1992b).

En relación a la fibra, es de todos conocido que la fibra dietética mantiene el equilibrio biológico de la flora intestinal y el trofismo de la mucosa, mediante la fermentación y la producción de ácidos grasos de cadena corta (de Oca, 1994). Además, las dietas ricas en fibra estimulan la producción de moco que actúa como barrera natural

impidiendo la adhesión de las bacterias al epitelio (Vahouy y col., 1989). De esta forma, la fibra evita la translocación bacteriana o paso de gérmenes de origen gastrointestinal al interior del organismo, lo que podría comprometer seriamente el sistema inmune (Wells y col., 1988).

El consumo de dietas ricas en fibra se relaciona inversamente con el tiempo de tránsito intestinal, mejora la sintomatología de la diverticulitis o la fibrosis quística pancreática, mejora la glucemia posprandial en diabéticos, disminuye la concentración de colesterol y ayuda en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, previene el cáncer de colon, estimula el trofismo intestinal de individuos con intestino corto o enfermedad inflamatoria intestinal (Council on Scientific Affairs, 1989; Salas-Salvadó y García-peris, 2000). En relación con esto, parece ser que hay varias teorías para explicar el mecanismo por el que disminuye el colesterol sérico: 1) la fibra provocaría un secuestro de los ácidos biliares promoviendo la excreción de esteroides y provocando indirectamente la disminución del colesterol sérico (Story y col., 1979; Spiller y Kay, 1980), lo que ha sido demostrado tanto *en vivo* como *in vitro*, 2) el propionato procedente de la fermentación de la fibra por la flora intestinal inhibiría la síntesis de colesterol hepático y aceleraría el aclaramiento del colesterol LDL, tan sólo está demostrado *in vitro*, 3) la fibra soluble disminuiría la absorción intestinal de colesterol dietético, 4) las dietas ricas en fibra son ricas en hidratos de carbono complejos y pobres en grasa, por lo que ayudaría a controlar las concentraciones de colesterol sanguíneo (Salas-Salvadó y García-Peris, 2000).

Aunque no se han establecido recomendaciones específicas de la cantidad de fibra alimentaria, varios grupos recomiendan que debe aumentarse su ingestión y que tal incremento debe comprender gran variedad de productos de grano entero, frutas y vegetales, incluyendo legumbres (Life Sciences Research Office, 1987; Surgeon General's Report on Nutrition and Health, 1988). Elevar la cifra a 30 gramos al menos es una recomendación general de nutriólogos y organizaciones sanitarias, encuadrada en una dieta con menor cantidad de grasa animal (Dreher, 1995). El National Cancer Institute recomienda una ingestión diaria de 20 a 30 g, con un máximo de 35 ya que por una parte estimula la funcionalidad gastrointestinal pero por otra puede interferir en la absorción de otros nutrientes (Zarzuelo, 2001).

No hay que olvidar que el agua es un componente primordial de las células y también de los líquidos orgánicos. La ingestión de líquidos como tal o como constituyentes de los alimentos, es necesaria para el normal funcionamiento del organismo. Es importante señalar que la suplementación de fibra debe acompañarse siempre de la ingesta conjunta de líquidos (1,5-2 litros al día). El motivo es doble, en primer lugar, para poder realizar mejor sus efectos beneficiosos y, en segundo lugar para evitar la aparición de obstrucciones intestinales.

Existen estudios sobre las ventajas de suplementar la dieta con fibra y sus efectos beneficiosos sobre la reducción del colesterol con la fibra soluble (Fillmore y col., 1999). También se ha visto que el aumento del consumo de fibra hace que la sensación de saciedad se produzca antes con lo que se puede utilizar para controlar el peso (Howarth y col., 2001). En diversos estudios se ha observado que el consumo de fibra elevado tiene una correlación con la aparición de determinados tipos de cáncer (Shankar y Lanza, 1991). También es beneficiosa la utilización de fibra para el tratamiento del estreñimiento (Floch y Wald, 1994).

#### *2.2.1.2.4- ALIMENTOS HIPERNUTRITIVOS*

En la actualidad existe en el mercado la posibilidad de fabricar alimentos "a la carta", que ayudan a optimizar el crecimiento y permiten una más rápida recuperación de determinadas enfermedades.

Existen bastantes estudios en la bibliografía que afirman la existencia de la malnutrición en un alto porcentaje de personas de edad avanzada (Seiler, 2001). Allison y col., (2000) han encontrado que los ancianos ingieren el 70% de las recomendaciones de energía (30 a 35 kcal por kg y día) y 1g de proteínas por kg y día.

No cabe duda que los distintos aceites y grasas de la dieta a través de sus contenidos específicos en ácidos grasos diversos, son capaces de influir y determinar ciertos aspectos celulares y por tanto pueden ayudar a explicar diferentes respuestas del sistema inmune (Calder, 1996, 1998).

Los ácidos grasos tienen dos efectos principales; en primer lugar, son componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares, manteniendo su grado de insaturación,

regulando la fluidez de la membrana y permitiendo la actuación de proteínas receptoras o antígenos de membrana e interacción en general de moléculas y componentes diversos (incluidos microbios) con las células inmunocompetentes. En segundo lugar, ejercen un efecto inmunomodulador, un efecto antiinflamatorio y en general inmunosupresor, sea cual sea el tipo de grasa. En concreto, la respuesta proliferativa a mitógenos es inhibida en presencia de ácidos grasos poliinsaturados (AGP o PUFA) (eicosapentaenoico, araquidónico, docosahexaenoico, linoleico y linolénico), sin embargo el efecto es más pronunciado en el caso de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (Calder y Newsholme, 1992).

Los ácidos grasos poliinsaturados (n-6) (ácido linoleico), más comúnmente el ácido araquidónico, son precursores de los eicosanoides, entre ellos, la prostaglandina E<sub>2</sub> que modula la función inmune, pues disminuye la producción de linfocitos T citotóxicos (implicados en las reacciones autoinmunes), la secreción de citoquinas como la IL-2, la respuesta a mitógenos y la proliferación de células linfoides (Calder y Newsholme, 1992; Meydani y Dinnarello, 1993; König y col, 1997).

Si se consumen aceites de pescado ricos en ácidos grasos poliinsaturados (n-3) (ácido linolénico), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico, se produce una sustitución en la membrana celular de ácido araquidónico por ácido eicosapentaenoico. Estos cambios originan un desequilibrio, lo que da lugar a una disminución en la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. El consumo de aceites de pescado va a ocasionar una disminución aún mayor de la proliferación celular, en la citotoxicidad de las células inmunocompetentes, en la actividad de las células NK, y en la producción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF). Por ello, la suplementación con aceites de pescado puede ser útil en procesos que cursan con una sobreactivación de la respuesta inmune, como en inflamaciones agudas o crónicas o en enfermedades autoinmunes (Endres y col., 1993; Calder, 1998).

Algunos autores coinciden en que los resultados varían dependiendo de la cantidad de PUFA en la dieta y de la relación n-6/n-3. Así, se ha observado que cuando la dieta es baja en PUFA (17,5g/100g ácidos grasos), a medida que disminuye el valor del cociente n-6/n-3, disminuye también la proliferación de linfocitos. Sin embargo, cuando la dieta es

alta en PUFA (35g/100g ácidos grasos) el valor del cociente n-6/n-3 no influye en la proliferación linfocitaria. Este resultado significa que el ácido  $\alpha$ -linolénico reduce la proliferación linfocitaria, pero este efecto depende de la cantidad de PUFA de la dieta y de los niveles de ácido linoleico (Jeffery y col, 1997). De igual forma en animales alimentados con dietas ricas en ácido  $\alpha$ -linolénico, se ha observado una respuesta de proliferación linfocitaria inferior que en aquellos alimentados con una dieta rica en ácido linoleico (Jeffery y col., 1996).

Así, se han sintetizado lípidos denominados estructurales con la incorporación de ácidos grasos n-3, la reutilización de los triglicéridos de cadena media, y ello ha conducido a la denominada era de la farmacología nutricional. Estos lípidos estructurales, sintetizados a partir de varias combinaciones de ácidos grasos de cadena larga y aceite de coco, resultan especialmente útiles, ya que se han mostrado superiores desde el punto de vista de efectividad nutricional a las mezclas de triglicéridos de cadenas media y larga (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

La adición de dipéptidos y tripéptidos a las soluciones de alimentación permite también el aporte de cisteína, tirosina y taurina, con lo que se mejoran sus cualidades nutricionales. Los productos usados para alimentación artificial precisan cantidades significativas de arginina, glutamina y tirosina. La utilización de dipéptidos y tripéptidos abre la posibilidad de incorporar estos aminoácidos de forma estable a estos productos (Argüelles y Argüelles- Arias, 2001).

Lo que sí parece claro es que es necesario un aporte de suplementos proteicos para alcanzar un buen estado nutricional ya que en la mayoría de los casos con la alimentación convencional no se alcanzan las recomendaciones, en la bibliografía se encuentran estudios en los que se observa que una suplementación proteica reduce las posibles complicaciones en pacientes hospitalizados por rotura de cadera (Delmi y col., 1990). Bos y col. (2001) ha observado que la suplementación proteica en personas malnutridas de edad avanzada origina una mejoría significativa de los parámetros antropométricos relacionados con un aumento de masa libre de grasa.

La ingesta de hidratos de carbono de las personas de edad avanzada se encuentra en general en un 40-50%, no ajustándose a las recomendaciones que están en un 55-60% del aporte calórico diario. Sin embargo, podría aceptarse como válidos estos porcentajes ya que se ajustan a la dieta tipo de países mediterráneos en los cuales se ingiere más ácidos grasos poliinsaturados (Ballesteros-Pomar y col., 2000). Los problemas que se pueden encontrar en estas personas son la intolerancia a la glucosa y la lactosa y los posibles problemas de obesidad.

Hogarth y col. (1996) han observado que con la suplementación de glucosa y/o vitaminas no se obtienen diferencias en el estado mental o duración de la estancia hospitalaria de personas ancianas. Beckoff y col., (2001) recientemente ha estudiado el vaciado gástrico, homeostasis de la glucosa posprandial y el apetito en ancianos y ha puesto de manifiesto que con el suplemento de glucosa se acelera el vaciado gástrico, cosa que no sucede con un suplemento de lípidos, de este modo modifica la homeostasis posprandial e incrementa la ingesta energética, resultado que permite un tratamiento más efectivo del bajo peso de los ancianos malnutridos.

En la bibliografía aparecen pocos estudios que traten los efectos beneficiosos de los suplementos dietéticos en AN, siendo este uno de los primeros trabajos que valoran la suplementación desde varios campos de estudio.

### **3- SUJETOS Y MÉTODOS**

#### **3.1- POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en 59 jóvenes de sexo femenino con edades entre 11-19 años, diagnosticadas de anorexia nerviosa e ingresadas en el Hospital del Niño Jesús de Madrid por el Dr. Morandé (Jefe de Servicio de Psiquiatría Infantil y de la Unidad de Trastornos Alimentarios) siguiendo los criterios recogidos en el DSM-IV para AN. Las pacientes estaban hospitalizadas y sometidas a terapia de realimentación.

Todas las enfermas que participaron en el estudio dieron su consentimiento previo por escrito y en el caso de las menores de edad lo hicieron sus padres o tutores.

Estas pacientes fueron divididas en tres grupos:

1- Un primer grupo estaba constituido por 19 pacientes que recibieron durante su estancia hospitalaria (aproximadamente 1 mes) un suplemento dietético (200 ml PENTADRINK FIBRA) además de la terapia nutricional administrada (ANPD).

2- Un segundo grupo estaba constituido por 19 pacientes que recibieron durante su estancia hospitalaria (aproximadamente 1 mes) dos suplementos dietéticos (400 ml PENTADRINK FIBRA) además de la terapia nutricional administrada (ANPPD).

3- El tercer grupo estaba formado por otras 21 pacientes que no recibieron el suplemento dietético (ANSPD).

Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo control (C) formado por 25 voluntarias sanas, que cumplían las mismas características en cuanto a edad y nivel sociocultural que las pacientes.

Como ya se ha comentado anteriormente, hubo dos grupos a los que se les intercambia algunos alimentos por uno o dos dosis de suplemento. Las características de dicho suplemento son:

**PRESENTACIÓN:** Pentadrink Fibra. Brick de 200 ml  
Sabores vainilla y naranja

Dieta completa y equilibrada a base de caseína, saborizada, para administrar por vía oral. Cubre las necesidades con un menor volumen.  
Contiene 4,5 g de fibra por brick. (50% polisacáridos de soja, 50% inulina).  
Clínicamente sin lactosa y sin gluten.

**INDICACIONES:**

Al estar enriquecido con fibra está especialmente indicado en:

- Pacientes con nutrición enteral prolongada (anorexia, SIDA).
- Pacientes en los que sea aconsejable una dieta con residuos (estreñimiento)

Trastornos en la masticación y/o deglución.

Durante la radioterapia y/o quimioterapia.

**DENSIDAD ENERGÉTICA:** 1,5 Kcal/ml

**REPARTO ENÉRGÉTICO:** Kcal no proteicas/g de nitrógeno:166

Carbohidratos 48%                      Proteínas 13%                      Lípidos 39%

**ANÁLISIS MEDIO:** (por 100 ml)

ENERGIA		MINERALES		VITAMINAS	
	630KJ(150Kcal)	Na	0,08 g	Vitamina A	100 µg
PROTEINAS	5 g	K	150 mg	Vitamina D	0,75 µg
Caseína	5 g	Cl	110 mg	Vitamina E	1,64 mg
Nitrógeno	0,78 g	Ca	58 mg	Vitamina K	6,0 µg
CARBOHIDRATOS	17,9g	P	55 mg	Vitamina C	7,5 mg
Lactosa	<0,025 g	Mg	24,2 mg	Tiamina (B1)	0,15 mg
Sacarosa	3,56 g	Fe	1,65 mg	Riboflavina (B2)	0,165 mg
Dextrinomaltoza	13,91 g	Zn	1,65 mg	Niacina	1,80 mg
Otros	0,4 g	Mn	495 µg	Vitamina B6	0,195 mg
LÍPIDOS	6,5 g	Cu	248 µg	Ac fólico	19,95 µg
Aceites vegetales	6,5 g	I	16,5 µg	Vitamina B 12	0,3 µg
Ac. Linoleico	1,68 g	F	165 µg	Ac. patotenico	0,6 mg
Ac. α-linolénico	0,34 g	Mo	8,25 µg	Biotina	15,0 µg
FIBRA DIETÉTICA	2,25 g	Cr	5,53 µg	Colina	30 mg
soluble	1,20 g	Se	7,01 µg		
insoluble	1,05 g				

### 3.2- DISEÑO EXPERIMENTAL

Este trabajo es un estudio longitudinal con el que se pretende conocer la evolución del estado nutricional de pacientes con AN sometidas a distintos tipos de rehabilitación nutricional durante un mes. La realimentación se integra dentro de un programa global de intervención; en dicho programa trabajan de manera conjunta pediatras, psiquiatras, endocrinólogos, enfermeras y familiares.

La homogenización de la muestra de estudio se llevó a cabo imponiendo unos criterios de inclusión en el estudio:

- Adolescentes entre 11-19 años del género femenino
- Tener un índice de masa corporal (IMC) ( $\text{Kg}/\text{talla}^2 (\text{m}^2)$ ) por debajo de 18
- Con amenorrea primaria o secundaria.

Al tratarse de una valoración evolutiva se diseñó un estudio longitudinal, que constó de dos puntos de toma de muestra:

- 1- Ingreso hospitalario (ANI)
- 2- Al alta hospitalaria, aproximadamente después de un mes de dicho ingreso (ANA)

El estudio se realizó en dos fases:

En una primera fase, se incluyeron en el estudio 48 pacientes ingresadas en el servicio de psiquiatría a las que se les asignaba de manera aleatoria al grupo ANSPD y ANPD, de las cuales hubo que descartar 8, 2 que pertenecían al grupo ANSPD y 3 del ANPD por falta del segundo punto, y 1 del ANSPD y 2 de ANPD por problemas digestivos graves.

Tras un primer análisis de los resultados se decidió hacer una ampliación del estudio y se realizó el seguimiento de otro grupo al que se le administró dos dosis del suplemento.

En esta segunda fase, se incluyeron 24 pacientes en el grupo ANPPD de las cuales 3 fueron excluidas por problemas diarreicos y 2 por no tener el punto final, ya que pidieron el alta voluntaria antes de tiempo.

La valoración nutricional se realizó mediante estudio antropométrico, dietético, hematológico, inmunológico y bioquímico y un cuestionario general que incluyó preguntas sobre actividad, sueño, menarquia, amenorrea, consumo de medicamentos, suplementos dietéticos, tabaco y alcohol, etc.

Los datos obtenidos de las pacientes se compararon en todos los casos con un grupo control compuesto por 25 jóvenes adolescentes sanas procedentes de un colegio y un instituto público de Madrid y con el mismo status socio-económico.

### **3.3-PARÁMETROS ESTUDIADOS**

En cada uno de los grupos objeto de estudio anteriormente citados se determinaron los siguientes parámetros:

#### **3.3.1-PARÁMETROS DIETÉTICOS**

- Ingesta diaria de:

Energía

Proteínas

Hidratos de carbono

Lípidos

Fibra

Vitaminas

Minerales

---

### **3.3.2-PARÁMETROS ANTROPOMETRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL**

- Edad
- Talla
- Peso
- Índice de masa corporal (índice de Quetelet) (IMC)
- Z"score"
- Porcentaje del peso correcto ( %PC).
- Perímetro del brazo (PB)
- Pliegues cutáneos:
  - Tricipital (PT)
  - Bicipital (PBi)
  - Subescapular (PSb)
  - Suprailíaco (PS)
- Densidad
- Masa grasa
- Masa libre de grasa
- Circunferencia muscular del brazo (CMB)
- Área grasa del brazo (AGB)
- Área muscular del brazo (AMB)
- Área muscular del brazo corregida (AMBc)
- Masa muscular total (MMT)
- Impedancia bioeléctrica

### **3.3.3-PÁRAMETROS HEMATOLÓGICOS**

- Serie eritrocitaria.

- Recuento de hematíes.
- Hemoglobina total.
- Índice hematocrito.

Volumen corpuscular medio (VCM).  
Hemoglobina corpuscular media (HCM).  
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

- Serie trombocítica.

Recuento de plaquetas

- Serie leucocitaria.

Recuento de leucocitos

Fórmula leucocitaria.

Recuento de:

Linfocitos  
Monocitos  
Neutrófilos  
Eosinófilos  
Basófilos

### **3.3.4-PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS**

- Recuento y porcentaje de subpoblaciones linfocitarias:

CD2 (linfocitos T totales).

CD3 (linfocitos T maduros).

CD4 (linfocitos T colaboradores).

CD8 (linfocitos T citotóxicos-supresores).

CD56 (células NK).

CD19 (linfocitos B).

- Cocientes linfocitarios CD4/CD8 y CD2/CD19

- Tasa sérica de inmunoglobulinas: IgG, IgA e IgM.

- Factores del sistema del complemento: C3 y C4.

- Función inmune celular “*in vitro*” a través de la determinación de la secreción de interleukinas: IL1, IL2, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL6.
- Función inmune celular “*in vivo*” a través de la valoración de las respuestas al test de hipersensibilidad retardada cutánea (THCR).
- Capacidad fagocítica y oxidativa de los neutrófilos.

### **3.3.5- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

- Metabolitos:
  - Glucosa.
  - Colesterol y triglicéridos.
- Función hepática
  - Aspartato aminotransferasa (GOT)
  - Alanina aminotransferasa (GPT)
  - Gamma glutamil transferasa (GGT)
  - Fosfatasa alcalina
  - Bilirrubina total.
- Función renal
  - Ácido úrico
  - Urea
  - Creatinina
- Estudio proteico
  - Proteínas totales
  - Prealbúmina
  - $\alpha$ 1-antitripsina
- Detección de anemia ferropénica
  - Hierro
  - Ferritina
  - Transferrina
- Minerales
  - Calcio
  - Fósforo

### 3.4- DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS

Todas las jóvenes objeto de los estudios citados en el diseño experimental se sometieron en ayunas a primera hora de la mañana a la toma de los datos antropométricos y extracción de 13 ml de sangre venosa, a fin de realizar las determinaciones analíticas correspondientes.

La sangre se recogió del siguiente modo:

1.- 3 ml en un tubo con EDTA-K<sub>3</sub>, con una concentración final de 8,5 g%. Se realizaron los recuentos globulares (eritrocitos y leucocitos), así como las determinaciones de hemoglobina, índice hematocrito, índices hemáticos (VCM, HCM y CHCM) y fórmula leucocitaria. Este tubo se utilizó también para la determinación de las subpoblaciones linfocitarias (500µl).

2.- 6,5 ml en tubos con heparina. Se realizaron los cultivos celulares para posterior determinación de citoquinas extracelulares estimuladas por ELISA tras 48 horas de incubación (resultados pendientes de procesamiento informático) por ELISA.

3.- 0,5 ml en tubos con heparina. Se realizaron las pruebas de capacidad fagocítica y oxidativa de neutrófilos.

4.- 3 ml se depositaron en un tubo seco con gel sin anticoagulante, que se centrifugó a 3.500 rpm durante 15 minutos para obtener el suero y determinar a partir de éste, inmunoglobulinas séricas, factores del complemento y el estudio bioquímico.

Seguidamente se les aplicó en el antebrazo un test de hipersensibilidad cutánea retardada (Multitest CMI, Merieux Institute Inc., Miami) y se les realizó una encuesta detallada sobre sus datos personales, hábitos dietéticos.

Comentario [AM1]: Sí o no?

Dos días más tarde se realizó otra visita a todas las adolescentes para valorar la respuesta al test cutáneo de hipersensibilidad retardada y revisar la encuesta dietética de 7 días

que se les administró, para aclarar si fuera necesario cualquier duda que hubiera podido aparecer en la confección de las mismas. Dicha encuesta se recogió 5 días más tarde.

### 3.5- TÉCNICAS ANALÍTICAS

A continuación se explican detalladamente todas las técnicas analíticas empleadas en la determinación de los parámetros antropométricos, dietéticos, hematológicos, inmunológicos y bioquímicos citados.

#### 3.5.1- PARÁMETROS DIETÉTICOS

La evaluación dietética en las jóvenes sanas fue realizada a través de la técnica de "registro de consumo de alimentos" durante 7 días consecutivos. Durante la primera visita a las jóvenes se les dió las explicaciones pertinentes para el correcto confeccionamiento de dichos cuestionarios, utilizando pesos o medidas caseras.

**Comentario [AM2]:** como se va a hacer una encuesta de 7 días consecutivos sin incluir un fin de semana, hay alguna otra posibilidad? Quítalo.

La dieta de las pacientes fue controlada a lo largo de todo la estancia hospitalaria y se complementó con dos encuestas "recuerdo de 24 horas", al ingreso y alta hospitalario.

Una vez conocido el consumo de alimentos y bebidas se transformó en energía y nutrientes utilizando el programa informático "Diet-Check" (Dietética versión 1.1) del Dr. Miguel Aguilar y las Tablas de Composición de Alimentos del Instituto de Nutrición y Bromatología (CSIC) (1990).

De este modo, se calcularon las ingestas de:

- Energía
- Proteínas
- Hidratos de carbono
- Lípidos totales
- Minerales: calcio, hierro, magnesio, zinc, yodo.

- Vitaminas: Tiamina, riboflavina, equivalentes de niacina, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, ácido ascórbico, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina A (equivalentes de retinol), vitamina D, vitamina E.

El cálculo de la contribución de los macronutrientes al total calórico se realizó teniendo en cuenta los siguientes coeficientes (Southgate, 1974):

- Proteína (4 kcal/g); grasa (9 kcal/g); hidratos de carbono (3,75 kcal/g); alcohol (7 kcal/g).
- La fibra se refiere a la suma de los polisacáridos no digeribles más la lignina
- La niacina se expresa como equivalentes de niacina, considerando la contribución del triptófano:  $\text{mg equivalentes de niacina} = \text{mg de niacina} + (\text{mg de triptófano}/60)$ .
- El ácido fólico está expresado en folatos totales.
- La vitamina A se expresa como equivalentes de retinol, que considera la contribución de los carotenos:  $\mu\text{g equivalentes de retinol} = \text{mcg retinol} + "A"$ , donde: "A" =  $\mu\text{g betacarotenos}/2$  en el caso de leche y derivados y "A" =  $\mu\text{g betacarotenos}/6$  para el resto de alimentos.

El cálculo de adecuación de la ingesta a las recomendaciones dietéticas (IR) se llevarán a cabo utilizando las Tablas de Ingestas Recomendadas de Nutrientes para la Población Española (Departamento de Nutrición, 1999), teniendo en cuenta la edad y la actividad física de los sujetos estudiados.

Al comparar las ingestas con las IR, conoceremos si la dieta es o no adecuada para cada uno de los nutrientes analizados, ayudándonos a conocer la situación nutricional y evolución de las jóvenes objeto de estudio.

### 3.5.2- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

#### Talla, peso e índice de masa corporal

Se realizaron con el sujeto descalzo, de pie y en posición vertical.

La talla se midió con un tallímetro marca ANO-SAYOL, de precisión 1mm.

El peso se determinó en una balanza electrónica marca SECA-ALPHA, modelo 770, con una precisión de 100g.

El índice de masa corporal o de Quetelet viene expresado por la relación (W.H.O., 1986):

Peso (kg)/ Talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)

“Z score” del IMC: o número de desviaciones estándar respecto a la media de la población

$Z = (X - \text{valor de } P_{50}) / \text{desviación estándar}$

Es imprescindible para valorar a los sujetos que se encuentran fuera de los percentiles 3 y 97 y comparar entre sí sujetos de distintas edades (Hernández y col., 1988)

#### Peso correcto (kg y %)

El peso correcto se calculó mediante el empleo de curvas y tablas de crecimiento (Hernández y col., 1988).

#### Perímetro del brazo

La medición del perímetro del brazo se realizó según las normas establecidas, con el antebrazo pegado al cuerpo, relajado y en posición horizontal, en el punto medio entre el acromion y el olecranon del brazo no dominante (Lohman y col., 1988). Se utilizó una cinta métrica de acero HOLTAIN (intervalo 0-150 cm).

#### Medida de pliegues cutáneos

Todos los pliegues se midieron en el lado izquierdo del cuerpo utilizando un lipocalibre HOLTAIN (presión constante, 10 g/mm<sup>2</sup> y precisión, 0,2 mm). Las medidas fueron realizadas por triplicado, obteniendo la media de los tres valores obtenidos. De esta forma, se consigue una mayor fiabilidad de los resultados obtenidos.

Para la medida del espesor del tejido adiposo subyacente a la piel, se separó un pliegue de tejido superficial sujetándolo firmemente con los dedos pulgar e índice de la mano izquierda y situando sobre él y alejado unos 2 cm de los dedos, el lipocalibre, teniendo especial cuidado en no arrastrar con el pliegue alguna fibra de tejido muscular. Las mediciones se leyeron a los 2 segundos permitiendo que la lectura del lipocalibre se estabilizara.

Los pliegues medidos fueron:

##### Pliegue bicipital (mm)

Se separó un pellizco superficial en el brazo izquierdo, sobre la cara anterior del biceps braquial, en posición vertical y en el punto medio entre el acromion y oleocranon (la misma zona donde se midió el perímetro del brazo).

##### Pliegue tricipital (mm)

Se realizó la medida en el mismo lugar que el bicipital pero sobre la región posterior del brazo izquierdo, encima del tríceps, también en posición vertical.

Pliegue subescapular (mm)

Se midió en la espalda, con los brazos paralelos al cuerpo. Sobre el vértice inferior de la escápula izquierda de forma que el pliegue siguiese la línea que marca el borde de la misma. La dirección del pliegue es oblicuo, formando 45° con la línea horizontal y siguiendo la líneas de pliegues de la piel (Tanner y Whitehouse, 1962).

Pliegue suprailíaco (mm)

Se midió sobre la cresta ilíaca izquierda y por debajo de las costillas flotantes sobre la línea que baja desde el centro de la axila.

Cálculo de la composición corporal

Posteriormente, a partir de las medidas anteriores se calcularon los índices correspondientes de acuerdo con WHO Working Group (1986). Estos índices incluyen:

Densidad corporal (Durnin y Womersley)

% Grasa (Siri )y (Brozek)

Masa grasa y masa libre de grasa (Siri)

% Masa grasa y % Masa libre de grasa (Siri)

Circunferencia muscular del brazo (CMB) (Gurney y Jellife)

Área muscular del brazo (AMB) (Gurney y Jellife)

Área muscular del brazo corregida (AMBc)(Heymsfield)

Masa muscular total (MMT)(Heymsfield)

Área grasa del brazo (AGB) (Gurney y Jellife)

Todos los coeficientes que van a aparecer en este apartado corresponden al sexo femenino.

Densidad corporal (Durnin y Womersley) (g/cm<sup>3</sup>)

Se obtiene a partir de la suma de los cuatro pliegues (SP), utilizando las ecuaciones establecidas para edad y sexo, por Durnin y Womersley (1974).

$$\text{Densidad (g/cm}^3\text{)} = 1,1567 - (0,0717 \times \log(\text{SP}))$$

Porcentaje de grasa corporal (Siri) y (Brozek)

Se obtiene a partir de la densidad, empleando las fórmulas de Siri (1956):

$$\% \text{ grasa} = [(4,95/\text{densidad}) - 4,5] \times 100$$

y Brozek y col (1969):

$$\% \text{ grasa} = [(4,57/\text{densidad}) - 4,14] \times 100$$

Masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG) (Siri)

Se obtienen a partir del porcentaje de grasa corporal (Siri, 1956):

$$\text{Masa grasa (kg)} = \text{grasa}(\%) \times (\text{peso (kg)} / 100)$$

$$\text{Masa libre de grasa (kg)} = \text{peso (kg)} - \text{masa grasa (kg)}$$

Masa grasa (%) y masa libre de grasa (%)

Se obtienen a partir de los valores de masa grasa y masa libre de grasa calculados en el apartado anterior:

$$\text{Masa grasa (\%)} = [(100 * \text{MG}) / (\text{MG} + \text{MLG})]$$

$$\text{Masa libre de grasa (\%)} = [(100 * \text{MLG}) / (\text{MG} + \text{MLG})]$$

Circunferencia muscular del brazo (CMB) (Gurney y Jellife)

Se obtiene a partir de los valores del perímetro del brazo (PB) y del pliegue tricípital (PT) utilizando la ecuación de Gurney y Jellife (1973):

$$\text{CMB} = \text{PB} - (\pi * \text{PT})$$

Área muscular del brazo (AMB) (Gurney y Jellife)

Se obtiene a partir de los valores de la circunferencia muscular del brazo (CMB) utilizando la ecuación de Gurney y Jellife (1973):

$$\text{AMB} = (\text{CMB})^2 / (4 * \pi)$$

Área muscular del brazo corregida (Heimsfield y col)

Se obtiene a partir de los valores del área muscular del brazo (AMB) utilizando la ecuación de Heimsfield y col (1982):

$$\text{AMB corregida} = \text{AMB} - 6,5$$

Masa muscular total (MMT)(Heimsfield y col)

Se obtiene a partir de los valores de la talla y del área muscular del brazo corregida (AMBc) utilizando la ecuación de Heymsfield y col (1982):

$$MMT=Talla*(0,0264+0,0029* AMBc)$$

Área grasa del brazo (AGB) (Gurney y Jellife)

Comentario [AM3]: Dejas el año?

Se obtiene a partir de los valores del perímetro del brazo (PB) y del pliegue tricípital (PT) utilizando la ecuación de Gurney y Jellife (1973):

$$AGB=(PB*PT/2)-(\pi PT^2/4)$$

El IMC y el %PC son indicadores relativos de adiposidad, la CMB, el AMB y la MMT indicadores de la proteína muscular y el AGB refleja el depósito graso.

#### Impedancia bioeléctrica

Además de la utilización de fórmulas el estudio de la composición corporal se realizó mediante impedancia bioeléctrica utilizando un analizador de la composición corporal Maltron.

El método de impedancia bioeléctrica se basa en la determinación de las diferencias existentes en la conductibilidad eléctrica entre el tejido graso y el no graso (Thomasset, 1962; Chumlea y Waumgartner, 1990). Para ello se mide la impedancia de una débil corriente eléctrica (200 mcA; 50 KHz) que pasa entre el tobillo y la muñeca del mismo lado del sujeto. La impedancia es directamente proporcional a la longitud del conductor (una distancia que es habitualmente una función de la altura del individuo) e indirectamente el área transversal. O sea, la impedancia es proporcional al

cuadrado de la longitud del conductor (individuo), dividido por su volumen. Algunas situaciones clínicas, tales como deshidratación, edemas, ascitis pueden invalidar los resultados (Rodríguez y col., 2000).

Al utilizar este método se tuvieron en cuenta tres precauciones: la persona a evaluar debe desprenderse de los objetos metálicos, se le limpian las zonas donde se colocan los electrodos con alcohol, y hay que asegurarse que la piel está seca antes de colocar los electrodos.

Los cuatro electrodos se colocan en la muñeca, el tercer nudillo del dedo corazón, en la parte alta del tobillo y entre el segundo y el tercer dedo del pie del mismo lado del cuerpo.

Mediante un programa informático y con la resistencia de la bioimpedancia, se obtienen directamente en kilogramos, y en su correspondiente porcentaje, la composición grasa, magra y agua del organismo, así como el peso óptimo y la energía basal.

La prueba se realizó a primera hora de la mañana en ayunas tanto en pacientes como en controles, sin haber bebido líquidos ni practicado ningún tipo de deporte.

### **3.5.3- PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS**

#### Serie eritrocitaria y trombocítica

El recuento de hematíes, plaquetas y las determinaciones de hemoglobina, hematocrito e índices hemáticos (VCM, HCM, CHCM) se realizaron en un contador automático H1 (Technicon-Bayer).

#### Serie leucocitaria

Recuento de leucocitos totales y su perfil mediante la determinación de la fórmula leucocitaria

El recuento de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos, así como la fórmula leucocitaria se realizaron, simultáneamente con los parámetros de la serie roja, en un contador H1 (Technicon-Bayer).

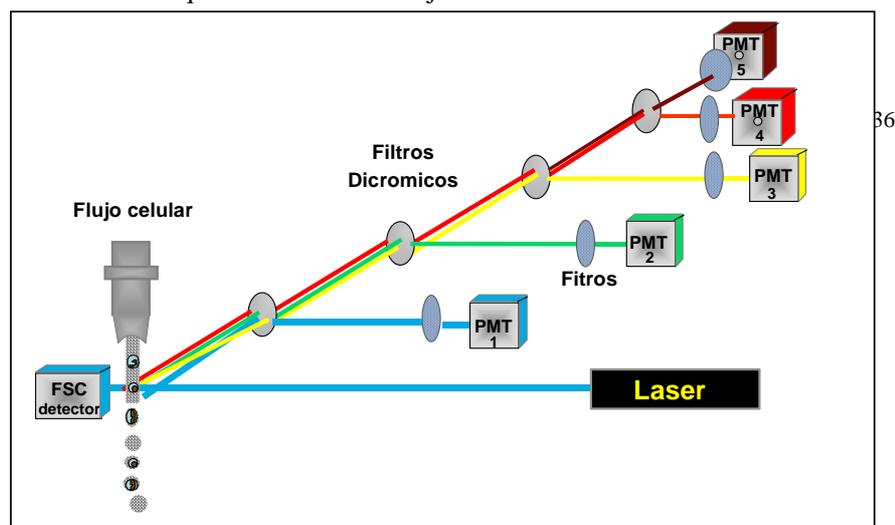
### 3.5.4- PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

#### Recuento y porcentaje de subpoblaciones linfocitarias

Las subpoblaciones linfocitarias (células T totales (CD2), células T maduras (CD3), células T "helper" o cooperadoras (CD4), células T citotóxicas o supresoras (CD8), células B (CD19) y células natural Killer (CD56)), se determinaron mediante la incubación de sangre venosa anticoagulada con EDTA-K<sub>3</sub>, con el anticuerpo monoclonal correspondiente a cada subpoblación (CD4/CD8 (Leu-3a/2a), conjugado con un fluorocromo (isocianato de fluoresceína (FITC) el CD4 y ficoeritrina (PE) el CD8, CD3/CD19 (Leu-4/12 conjugado con FITC y PE respectivamente, CD2 (Leu-5b) conjugado con PE, CD56 (My31) conjugado PE) Becton-Dickinson, Mississauga, ON), en un Q-PREP EPICS (Coulter Diagnostics). Este sistema consta de un reactivo lisante de eritrocitos (Immunoprep A), un estabilizador de leucocitos (Immunoprep B), y un fijador de membrana celular (Immunoprep C).

Posteriormente, las muestras marcadas se analizaron por citometría de flujo, ya que éste es un método analítico que permite la medida de emisión de fluorescencia y dispersión de luz, producidas por la iluminación apropiada de las células o partículas microscópicas de una en una y arrastradas por un flujo portador, a medida que desfilan frente a un sistema de detección (Figura 1).

**FIGURA 1-** Esquema citómetro de flujo.



Los citómetros de flujo utilizados fueron: FASCan (Becton-Dickinson) EPICS XL (Coulter) y consta de:

Sistema hidráulico: Rodea la suspensión celular en flujo, con una vaina externa, formada por un fluido libre de partículas, que mueve la muestra, a velocidad constante y controlada, a través de la zona de detección ("cámara de flujo"), donde las células o partículas son expuestas, una a una, al haz iluminador.

Sistema de iluminación: Produce un haz de luz que ilumina la muestra. La mayor parte de los citómetros (como es nuestro caso) utilizan luz láser, por ser coherente, monocromática, polarizada, estrecha, estable y de intensidad conocida, aunque hay sistemas que disponen de lámparas de mercurio.

Sistema óptico: Enfoca la iluminación de las partículas de muestra, detecta la luz dispersada por ellas y selecciona la fluorescencia emitida, a medida que las partículas atraviesan el haz luminoso.

Sistema electrónico: Proporciona una iluminación de intensidad constante, detecta y amplifica la respuesta de las partículas en forma de pulso analógico, transforma las señales en forma digital y controla el proceso de separación celular electromagnética ("Cell Sorting").

Sistema de adquisición y análisis de datos: En la mayor parte de los citómetros modernos, es compatible con ordenadores personales y sistemas operativos comunes (plataformas Ms-DOS, Windows y MacIntosh). Permite la adquisición multiparamétrica de datos y el análisis en tiempo real y en modo de lista (matrices de datos no correlacionados), así como el análisis restringido a subpoblaciones seleccionadas ("acotamiento"). Los datos se presentan en forma de histogramas monoparamétricos o representaciones biparamétricas de la distribución, junto con información estadística de las distribuciones. Existen diferentes programas comerciales de apoyo, utilizables en ordenadores independientes (Alvarez-Barrientos y col., 2000).

Tras este análisis se calcularon los cocientes CD4/CD8 y CD2/CD19, como indicadores del estado nutricional (Marcos y col., 1997).

Inmunoglobulinas: IgG, IgA e IgM

Las concentraciones séricas de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM se determinaron por nefelometría (Behring-100).

La técnica de inmunonefelometría permite una rápida medida cuantitativa de precipitación, en algunos casos facilitada con látex, para la determinación de proteínas. Las proteínas presentes en la muestra reaccionan con antiseros altamente específicos para formar complejos antígeno-anticuerpo insolubles. La medida de la dispersión que sufre un rayo luminoso al atravesar esta suspensión es proporcional a la concentración de antígeno o proteína que nos interesa, en situación de anticuerpo en exceso. La aglutinación facilitada por látex se usa en reacciones de antígeno-anticuerpo que no permiten la formación de inmunocomplejos suficientemente grandes para ser medidos. En dicho caso el anticuerpo se encuentra absorbido a la superficie de partículas de látex, que en contacto con el antígeno proporcionan una aglutinación medible.

Factores del sistema del complemento: C3 y C4

Las concentraciones séricas de los factores del complemento C3 y C4 se determinaron por nefelometría (Behring 100).

Función inmune celular “*in vitro*”: secreción de citoquinas medidas por ELISA.

La secreción de citoquinas se determinó en sobrenadantes procedente de cultivos celulares tras 48 horas de incubación con un mitógeno.

Partimos de sangre heparinizada que se diluye con solución salina 1:1 y procedemos a la separación de linfocitos en Ficoll-Hypaque (Lymphoprep, Nyegaard, Oslo, Norway). El aislamiento de los linfocitos se realizó mediante centrifugación en gradiente de densidad en Lymphoprep (densidad:  $1.077 \pm 0.001$  g/ml). El proceso de separación se basa en la diferencia de densidad que existe entre los distintos tipos celulares. Las células mononucleares y las plaquetas se depositan en la parte superior del Lymphoprep, porque tienen menor densidad que éste. Los glóbulos rojos y los granulocitos tienen mayor densidad y se recogen en el fondo del tubo. Con un pipeta Pasteur se retiró la banda de linfocitos. Se realizan dos lavados en medio RPMI-1640 (BioWhittaker, Verviers, Belgium) y se ajustó a una concentración de  $10^6$  células por cada 1 ml de medio de cultivo. Dichas células se resuspendieron en el medio RPMI-1640 suplementado con 10% de suero bovino (BioWhittaker) después de descomplementarlo y con una concentración al 1% de penicilina/estreptomicina (5000 UI/ml:5000 µg/ml, BioWhittaker). Tras esto se procedió a la estimulación con phytohemaglutinina (PHA; Gibco BRL, Paisley, UK), mitógeno que activa a todas las células por igual es decir no tiene especificidad por un subtipo celular, a una concentración final  $7 \mu\text{g}/10^6$  células e incubación  $37^\circ\text{C}$  en una atmósfera humidificada al 5% de  $\text{CO}_2$  durante 48 horas, período tras el cual se extraen los sobrenadantes y se almacenan a  $-20^\circ\text{C}$  para su posterior procesamiento.

La determinación de IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 y TNF- $\alpha$  se llevó a cabo por duplicado por medio de la técnica de ELISA usando los kits de Bender

MedSystems, Vienna, Austria. El método de ELISA es un ensayo de inmunoadsorción acoplado a una actividad enzimática para la detección cuantitativa de citoquinas en sobrenadantes de cultivos celulares, suero humano, plasma, u otros fluidos. Se basa en la unión específica de la citoquina contenida en la muestra a anticuerpos monoclonales específicos inmovilizados sobre la superficie de placas de titulación. Para ello, las muestras y estándares apropiados se incuban en dichas placas con el anticuerpo, de forma que el antígeno a determinar (citoquina presente en la muestra) o el estándar se une a los anticuerpos fijados al pocillo. Un segundo anticuerpo monoclonal anti-citoquina, conjugado con biotina, se añade también en esta incubación, el cual se une a la citoquina capturada por el primer anticuerpo. Tras la incubación, se elimina el segundo anticuerpo no unido mediante lavados repetidos en una solución buffer y se incuba de nuevo en presencia de un conjugado Streptavidina-HRP que se unirá al conjugado de biotina. Con otra serie de lavados se elimina la Streptavidina-HRP no unida y se añade el sustrato de la enzima, obteniéndose un producto colorido de la reacción que es proporcional a la cantidad de citoquina presente en la muestra. La reacción se para con ácido fosfórico 1M y se mide la absorbancia a 450 nm.

De este análisis se obtienen medidas de absorbancia, que con posterioridad hay que transformarlo a concentraciones reales, se interpolan los resultados a una curva de calibración obtenida a partir de 7 concentraciones conocidas de la citoquina estudiada.

#### Test de hipersensibilidad retardada cutánea (THCR)

Se utilizó un sistema de multipuntura de ocho cabezas. Siete de ellas contienen 0,03 ml de antígeno estéril y la octava, utilizada como control negativo contienen 0,03 ml de glicerina. Los antígenos empleados fueron

tétanos, difteria, estreptococo grupo C, tuberculina, *Candida albicans*, *Trychophyton mentagrophytes* y *Proteus mirabilis* (Multitest CMI, delayed hypersensitivity skin test Kit. Merieux Institute, Miami, Florida).

El test se aplicó intradérmicamente en el antebrazo y pasadas 48 horas se procedió a la lectura de los diámetros de induración producidos por cada antígeno. Cuando el diámetro era inferior a 2 mm, la reacción a ese antígeno se consideró negativa. Se sumaron los milímetros de la induración de las respuestas positivas, es decir, cuando el diámetro era igual o superior a 2 mm, y el valor total se definió como “score”.

Se consideraron los criterios de valoración de respuestas definidos por Jaurrieta y col (1981) para mujeres de la población española:

Score=0: respuesta anérgica

Score= 0-5 mm: hipoergia

Score 5-10 mm: respuesta baja

Score >10 mm: respuesta normal.

Anergia relativa: respuesta a un solo antígeno

#### Capacidad fagocítica y oxidativa

La fagocitosis consta de varios pasos: quimiotaxis de la célula fagocítica, opsonización, absorción de la bacteria, formación del fagosoma, fagocitosis o englobamiento, y finalmente destrucción y muerte del agente extraño. Al englobar la célula fagocítica a la bacteria, se desarrolla en el interior del fagosoma un mecanismo bactericida que causa acidificación y oxidación enzimática. Mediante incubación con un fluorocromo, el anticuerpo aumenta la actividad enzimática dando como resultado un incremento de la intensidad de la fluorescencia, que se puede medir por citometría de flujo.

La determinación de la capacidad de englobamiento de leucocitos se llevó a cabo a través de un test comercial (Phagotest, Orpegen Pharma). Este

test permite determinar cuantitativamente el número de células capaces de ingerir bacterias y la actividad específica por célula (número de bacterias internalizadas). Se parte de dos tubos a los que se añaden 100 µl de sangre con heparina, un tubo se incuba durante 10 minutos con 20 µl de bacterias (*Escherichia coli*) opsonizadas a 37°C mientras que el control negativo permanece en hielo. El proceso de fagocitosis se detiene al poner las muestras en hielo y añadiendo 100 µl de solución *quenching*. Esta solución permite discriminar entre las bacterias sólo adheridas a la superficie de las que han sido captadas e ingeridas ya que destruye la fluorescencia de las bacterias no ingeridas. Se lavan dos veces con 2 ml de solución de lavado y se centrifugan a 250 g y a 4°C durante 5 minutos. Se añaden a los dos tubos 2 ml de solución con capacidad fijadora y lisadora y se dejan incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos, con el fin de que los eritrocitos queden lisados y los leucocitos fijados. Posteriormente se centrifuga y se lava con la solución de lavado (washing). Finalmente se añaden 100 µl de Yoduro de propidio, que permite discriminar las células eucariotas de los agregados y/o bacterias. Se mantienen a 0°C durante unos 15 minutos y se procede al análisis de las muestras en el citómetro de flujo.

Comentario [AM4]: cambio

Comentario [AM5]: las palabras en inglés deberían ir entre comillas o como pones las latinas en cursiva para diferenciarlas de las españolas

Tras la fagocitosis se produce en el neutrófilo un aumento del consumo de oxígeno conocido como estallido respiratorio. Tras la degranulación una familia de oxidasas dependientes de NADPH son proyectadas al interior de las vacuolas fagocíticas. Estas oxidasas actúan convirtiendo el oxígeno molecular en oxígeno altamente reactivo, que se dismuta espontáneamente para formar peróxido de hidrógeno y otros potentes agentes oxidantes. Esta vía proporciona alguno de los efectos antimicrobianos más importantes del neutrófilo.

El test conocido por Burstest (Orpegen Pharma) permite determinar tanto cuantitativamente como cualitativamente este proceso y consta de los siguientes pasos:

Como partículas estimulantes se utilizan bacterias opsonizadas de *Escherichia coli* sin marcar, y el péptido quimiotáctico N-formil-MetLeuPhe (fMLP), como estimulantes de baja actividad. Como sustrato fluorogénico se utiliza dihidrorodamina 123 (DHR 123).

Se activan las células inicialmente, partiendo de tres tubos con 100 µl de sangre heparinizada (a 0°C durante 15 minutos). Se añaden 20 µl de bacteria *Escherichia coli* a un tubo, 20 µl del péptido quimiotáctico (fMLP) a otro y el tercer tubo se utiliza como control. Mientras que el tubo control permanece en hielo, los otros dos se agitan y se incuban durante 10 minutos a una temperatura de 37°C. Tras la estimulación, los neutrófilos producen metabolitos derivados de la oxidación (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso) que eliminan las bacterias que se encuentran en el fagosoma. La formación de productos oxidantes durante la respiración oxidativa puede ser monitorizada mediante la adición y consecuente oxidación de 20 µl de sustrato DHR 123 (no fluorescente) que se oxida y pasa a rodamina123 (fluorescente). Se incuban durante 10 minutos a 37°C para permitir la reacción que acabamos de describir, y pasado este tiempo se añaden 2 ml de solución con capacidad fijadora y lisante y se deja incubar a temperatura ambiente 20 minutos, con el fin de que los eritrocitos queden lisados y los leucocitos fijados. Posteriormente se centrifuga y se lava con solución de lavado. Finalmente se añaden 100 µl de la solución que permite discriminar las células eucariotas de los posibles agregados y/o bacterias. Se mantienen a 0°C durante unos 15 minutos y se procede al análisis del porcentaje de células que han producido radicales de oxígeno, así como la intensidad media de fluorescencia en el citómetro de flujo.

### **3.5.5- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

La glucosa, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, parámetros hepáticos y renales, las proteínas totales y minerales se realizaron en un autoanalizador Merck modelo AU 510 (Merck Diagnostic).

La determinación de ferritina, transferrina, prealbúmina y  $\alpha$  1-antitripsina se llevó a cabo por nefelometría (Behring BN-100). Ya se ha indicado anteriormente, que la nefelometría es una técnica que mide la luz dispersada de un rayo principal al incidir sobre un complejo antígeno-anticuerpo.

### **3.5.6- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo en el centro técnico de informática del consejo superior de investigaciones científicas (CSIC), mediante el programa estadístico SAS.

#### 1) análisis descriptivo univariante:

Se realizó un cálculo de los estadísticos básicos (medias y varianzas) y se realizaron pruebas de ajuste de las distribuciones de las distintas variables de la muestra, observándose que casi todas seguían una distribución normal, por lo que para la mayoría de las variables se realizaron pruebas paramétricas.

En los casos en que la distribución normal no pudo ser asegurada se diseñaron nuevas variables realizando una transformación del tipo raíz cuadrada a dichas variables.

Se determinaron los valores "missing-data" y "outliers" que pudieran ser sesgos en la muestra.

#### 2) modelos lineales generales:

Se realizó el análisis de varianza (anova) de una vía (grupo) con el grupo control y los tres grupos de pacientes anoréxicas en ambos puntos de estudio.

Se determinó el grado de significación estadística de la diferencia entre las medias mediante el test de pares a posteriori de Bonferroni para contrastar las diferencias entre grupos.

3) Pruebas pareadas:

Se realizó un test-t de muestras pareadas con el objetivo de probar la significación estadística del cambio producido dentro de cada tratamiento.

4) Correlaciones de Pearson:

Se estudió la dependencia lineal por medio del coeficiente  $\rho$  y su significación estadística de los parámetros de dieta con los parámetros "cambios" (construidos como diferencias de cada variable en el punto 2 y punto 1) procedentes del estudio completo.

## 4- RESULTADOS

### 4.1- CARACTERÍSTICAS GENERALES

Como se explicó en el apartado de "Sujetos y métodos" el estudio se realizó en dos fases, en la primera fueron seleccionadas 48 pacientes con AN que cumplían los criterios de admisión establecidos en razón del sexo, la edad y la enfermedad y 24 en la segunda fase. Hay que destacar la dificultad que plantean los estudios de seguimiento realizados con cualquier tipo de colectivo humano y este hecho ha conducido a que finalmente ese número se viese reducido a 59 pacientes en total. Sin embargo, no existen diferencias significativas en las características básicas de la enfermedad entre las pacientes que concluyeron el estudio y las que no lo hicieron por diversas causas.

**TABLA 7** - Tiempo medio de evolución de la enfermedad al comenzar el estudio y el tiempo de tratamiento de todos los grupos de anorexia nerviosa (AN).

	ANSPD	ANPD	ANPPD
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (meses)	15,90±11,11	18,95±13,27	23,89±15,74
DURACIÓN DEL ESTUDIO (días)	31,81±7,66	30,63±8,30	31,05±6,38

Para 29 pacientes se trató de su primer ingreso, para 14 fue el segundo, para 6 el tercero, el resto de las pacientes eran reincidentes incluso llegando a 7 ingresos en dos casos. El hecho de encontrar ingresos múltiples entre pacientes con anorexia restrictiva es un hecho conocido y constatado (Steinhausen y col., 1991). No existen diferencias significativas en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de iniciarse el estudio, aunque se observa que el grupo que ingirió la mayor dosis de suplementación tenía un mayor tiempo de evolución para su enfermedad. Para cuantificar este tiempo, se considera como síntoma de comienzo de la enfermedad cuando cesó la menstruación en los casos de amenorrea secundaria, y en las pacientes con amenorrea primaria cuando han sido diagnosticadas. La duración media del ingreso fue similar en todos los grupos estudiados (Tabla 7).

Del cuestionario de preguntas generales que las pacientes completaron en el punto del ingreso del estudio, se han obtenido los resultados que aparecen en la Tabla 8.

**TABLA 8** - Características generales de los tres grupos de pacientes con anorexia nerviosa (AN), expresado en % de pacientes.

	AN (n=59)	ANSPD (n=21)	ANPD (n=19)	ANPPD (n=19)
Duerme bien	25	28	26	21
Fuma	20	29	21	11
Alcohol	3	5	0	5
<u>Menstruación</u>				
Amenorrea primaria	25	29	16	32
Amenorrea secundaria	58	62	63	47
Menstruación normal	3	0	5	5
Menstruación con tratamiento estrogénico	8	10	15	0
<u>Consumo de fármacos</u>				
Fármacos digestivos	36	62	32	10
Fármacos neurológicos	7	14	5	0
Fármacos psiquiátricos	76	95	68	63
Fármacos antiinfecciosos	5	5	5	5
Vitaminas y/o minerales	17	29	16	5
Suplementos energéticos	19	19	37	0
Anticonceptivos hormonales	14	14	21	5

El porcentaje de pacientes que manifestó tener problemas para dormir es de 25%. El hábito de beber alcohol solo lo frecuentan un 3% de las pacientes; sin embargo, el acto de fumar es más habitual en este grupo estudiado, apareciendo en un 20%.

En cada uno de los grupos pertenecían al subtipo bulímico un 22% de las pacientes y al restrictivo el 78% restantes.

Al comienzo del estudio un 25% de pacientes presentaron amenorrea primaria, el resto de pacientes tenían amenorrea secundaria, a excepción de 5 pacientes que estaban sometidas a tratamiento estrogénico y 2 que tenían menstruación normal.

En la Tabla 8 se observa que los fármacos de mayor consumo en las pacientes con AN son los que hemos clasificado como psiquiátricos en los que están incluidos antidepresivos y antipsicóticos.

El consumo de suplementos vitamínicos y minerales en el grupo de pacientes en el punto del ingreso hospitalario no era muy elevado, tan sólo un 17% de las pacientes los ingerían; asimismo, solo un 19% de las pacientes consumían suplementos dietéticos.

En relación con la actividad física desarrollada por las pacientes previa al estudio se refleja en la Tabla 9. Tan sólo el 17% de todas las pacientes no practicaba algún tipo de actividad física en el último año, un 37% realizaba ejercicio más de 3h/semanales, un 8,5% 3h/semanales y un 54,5% menos de 3h/semanales, no existiendo diferencias significativas entre los tres grupos estudiados, en cuanto al número de horas de ejercicio de las pacientes. La actividad más practicada era la gimnasia destacando el tipo aerobico (37%), la natación (12%) y el ballet (10%) respecto a otros deportes. Es muy normal encontrar a una misma persona que realiza varios tipos de deportes distintos, por supuesto siempre complementando el ejercicio típico del colegio.

**TABLA 9** - Características generales de los tres grupos de pacientes con anorexia nerviosa (AN) expresado en % de pacientes.

% Pacientes	AN (n=59)
Actividad física	83
Clase actividad física	
<i>Colegio</i>	42
<i>Gimnasia</i>	37
<i>Natación</i>	12
<i>Ballet</i>	10
<i>Futbol</i>	6
<i>Baloncesto</i>	6
<i>Andar</i>	4
<i>Boleibol</i>	4
<i>Karate</i>	2
<i>Tenis</i>	2
<i>Patinaje</i>	2
<i>Correr</i>	2
<i>Hípica</i>	2
Subir escaleras	2
Horas/semana	3,51

Durante la hospitalización las pacientes realizaron una actividad ligera, aunque siempre estuvieron vigiladas y controladas por los sanitarios.

## 4.2- PARÁMETROS DIETÉTICOS

### 4.2.1- INGESTA CALÓRICA

Los datos relativos a la ingesta se muestran en la Tabla 10. La ingesta de energía y macronutrientes en general, fue similar a controles en el grupo sin suplementación a excepción de la proteína y la fibra, sin embargo los dos grupos con suplementación mostraron valores superiores a los del grupo de referencia, presentando la ingesta más alta el grupo con dos suplementos.

**TABLA 10-** Parámetros dietéticos: ingesta de energía, macronutrientes y fibra en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C (n=25)	ANSPD (n=21)	ANPD (n=19)	ANPPD (n=19)
ENERGÍA (kcal)	2267±511	2494±284 <sup>1</sup>	2783±270 <sup>*2</sup>	3330±72 <sup>*3</sup>
ENERGÍA (% IR)	93,53±20,55	102,73±10,36 <sup>1</sup>	116,97±13,00 <sup>*2</sup>	138,10±6,95 <sup>*3</sup>
GRASAS (g/d)	111±28	120±12 <sup>1</sup>	134±11 <sup>*2</sup>	159±3 <sup>*3</sup>
PROTEÍNAS (g/d)	87±20	104±10 <sup>*1</sup>	112±10 <sup>*2</sup>	132±3 <sup>*3</sup>
PROTEÍNAS (% IR)	195,5±44,7	230,7±21,3 <sup>*1</sup>	249,4±22,0 <sup>*2</sup>	292,4±6,2 <sup>*3</sup>
CARBOHIDRATOS (g/d)	242±70	267±37 <sup>1</sup>	298±35 <sup>*2</sup>	361±10 <sup>*3</sup>
FIBRA (g/d)	12,05±4,24	22,36±2,01 <sup>*1</sup>	27,13±2,18 <sup>*2</sup>	32,74±0,82 <sup>*3</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

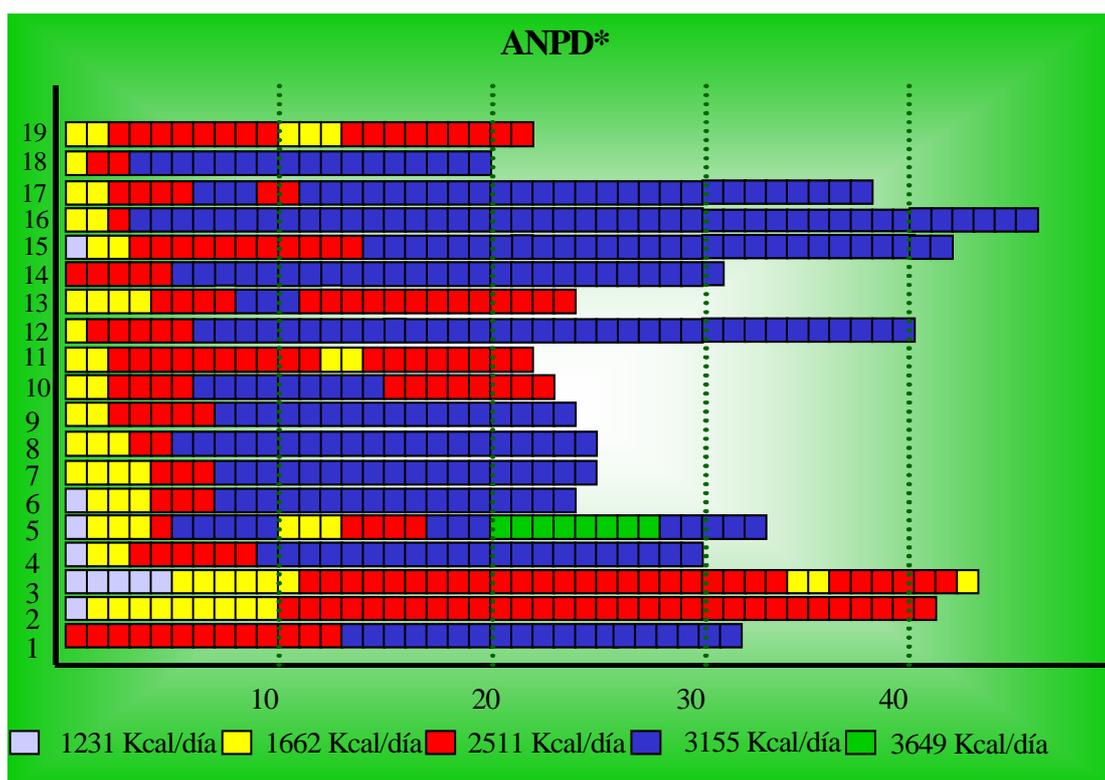
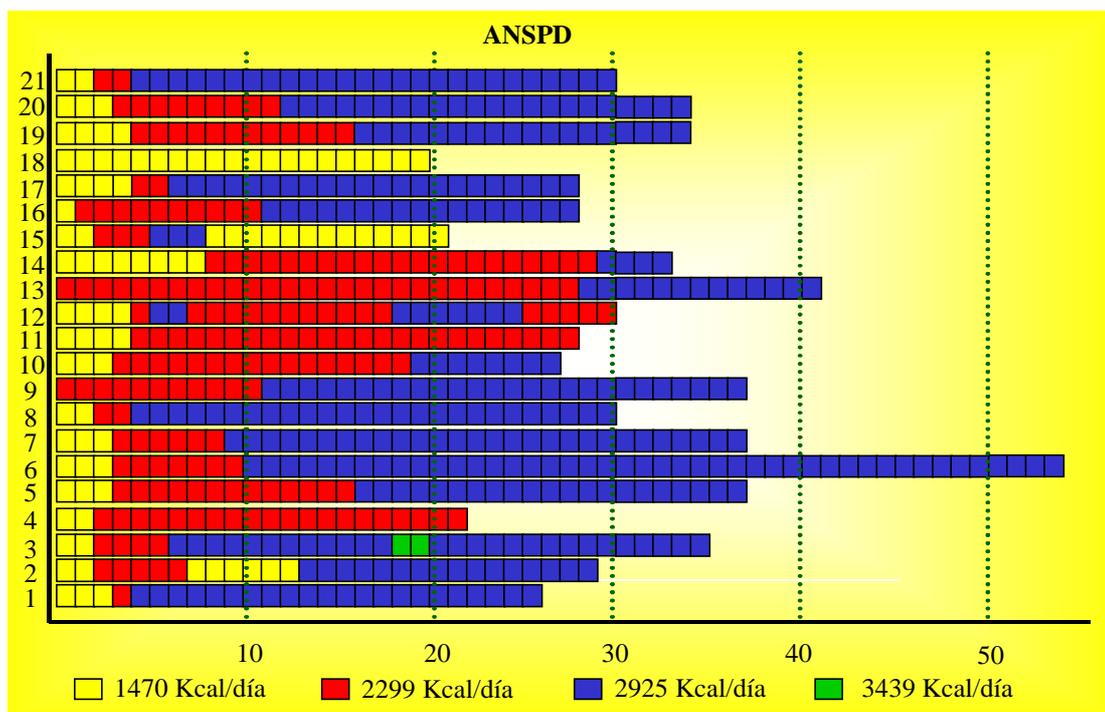
\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

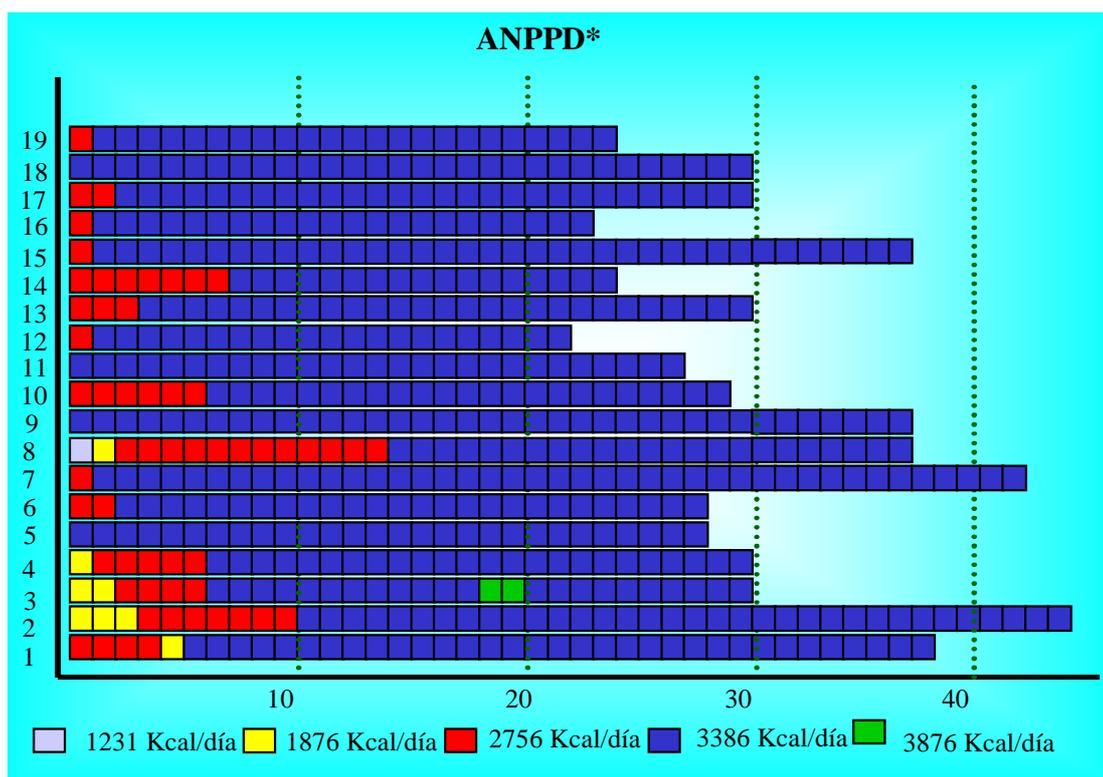
<sup>1,2,3</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

El tratamiento nutricional durante la hospitalización consistió en el aumento paulatino de la ingesta calórica partiendo de un ingesta mínima (aproximadamente 1000

kcal) hasta alcanzar una ingesta máxima (aproximadamente 4000 kcal) como se ve en la Figura 2.

**FIGURA 2** - Aumento de la ingesta en las pacientes con anorexia nerviosa (AN) ingresadas, expresado en kcal por día.





\* A las dietas convencionales se les añade ANPD 200 ml de suplemento, ANPPD 400 ml de suplemento.

Hay que destacar, como se puede observar en la Figura 2, que no todos los tratamientos empiezan con las misma ingesta de energía, sino que se ajusta el aporte calórico al estado metabólico de cada paciente. En el primer grupo sin suplementación, 19 de 21 pacientes comenzaron con ingestas de 1470 kcal de media, tan solo 2 de 21 empezaron con una dieta de 2299 kcal de media.

En el grupo en el que algunos de los alimentos se suplieron por una dosis de 200 ml de suplemento hubo 11 de 19 pacientes que comenzaron con un consumo de energía de 1662 kcal, 2 de 19 con 2511 kcal, y 6 de 19 con 1231 kcal.

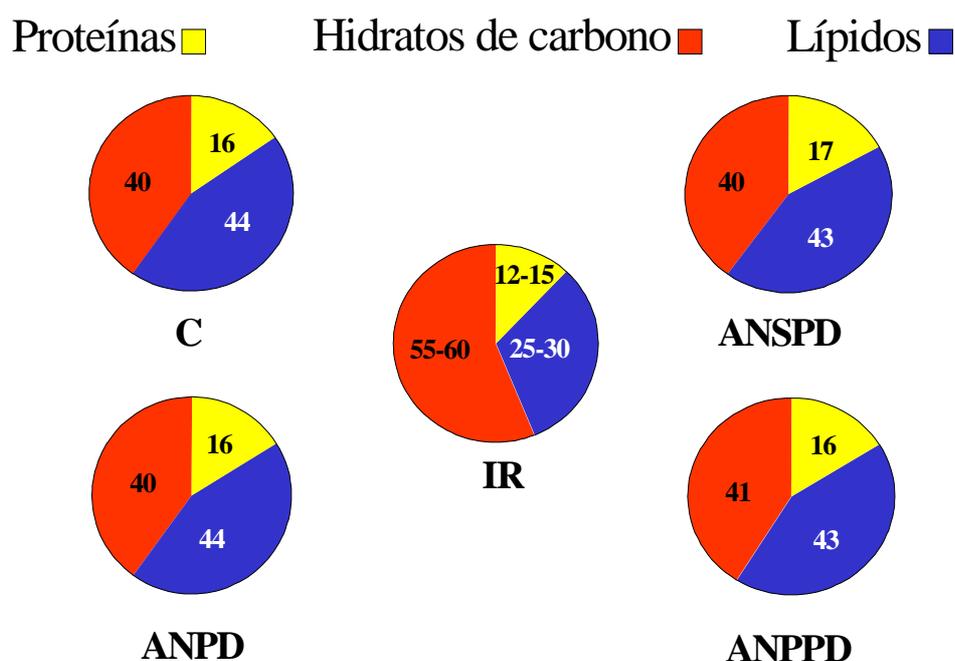
En el grupo al que se les administró mayor suplementación, el resultado encontrado fue que 1 de 19 pacientes comenzaron con dietas de 1504 kcal, 3 de 19 con 1876 kcal y 11 de 19 con 2756 kcal, incluso hubo 4 pacientes que comenzaron con una dieta de 3386 kcal.

La contribución de la energía a las IR (Departamento de Nutrición 1999) sigue un patrón similar a la ingesta de energía total, no alcanzando el grupo control el 100% de las IR.

#### 4.2.2- PERFIL CALÓRICO

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no presentan diferencias entre el grupo de controles y los de anoréxicas, no ajustándose en ningún caso a las recomendaciones para la población en general (Figura 3).

**FIGURA 3** - Perfil calórico de la dieta (%) de controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos.



#### 4.2.3- PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS Y COLESTEROL

Como se puede observar en la Tabla 11 la ingesta de ácidos grasos saturados (g/d) es superior en el grupo con mayor suplementación respecto a todos los grupos estudiados, al calcular el tanto por ciento de energía que suministran a la ingesta total observamos que todos los grupos de pacientes están por debajo de los valores controles, siendo el grupo sin suplementación el que aporta un valor porcentual más alto a la dieta. En cuanto a la ingesta

de ácidos grasos poliinsaturados en (g/d) se observa que los dos grupos suplementados tienen los valores más altos respecto tanto al grupo control como al grupo sin suplementación; hay que destacar que el grupo con mayor dosis de suplementación es el que ingiere mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Porcentualmente la ingesta mostró la misma pauta, siendo en este caso el grupo con dos dosis de suplemento el que presentó los valores más altos de los tres grupos de pacientes y el único con diferencias significativas respecto a controles. La ingesta de ácidos monoinsaturados es menor tanto en g/d como en valores porcentuales en los tres grupos respecto a controles, siendo el grupo con mayor suplementación el que presentó una mayor ingesta cuantitativamente, sin embargo, es el que aporta un menor porcentaje de kcal a la dieta.

La ingesta de colesterol de los cuatro grupos es similar, siendo el grupo con dos dosis de suplementos el que ingiere mayor cantidad de colesterol respecto a los otros dos grupos de pacientes.

**TABLA 11-** Ingesta de ácidos grasos y colesterol en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C (n=25)	ANSPD (n=21)	ANPD (n=19)	ANPPD (n=19)
AGS (g/d)	33,60±7,97	30,64±3,04 <sup>1</sup>	31,08±3,22 <sup>1</sup>	35,06±0,90 <sup>*2</sup>
AGS (% kcal)	13,42±2,42	11,23±0,25 <sup>*1</sup>	10,23±0,22 <sup>*2</sup>	10,13±0,05 <sup>*2</sup>
AGP (g/d)	18,20±8,58	18,22±2,25 <sup>1</sup>	22,52±2,33 <sup>*2</sup>	29,15±0,71 <sup>*3</sup>
AGP (% kcal)	6,92±2,26	6,43±0,15 <sup>1</sup>	7,26±0,11 <sup>2</sup>	10,02±0,14 <sup>*3</sup>
AGM (g/d)	33,6±7,97	30,64±3,04 <sup>*1</sup>	31,08±3,22 <sup>*2</sup>	35,06±0,90 <sup>*3</sup>
AGM (% kcal)	13,42±2,42	11,23±0,25 <sup>*1</sup>	10,23±0,22 <sup>*2</sup>	10,13±0,05 <sup>*3</sup>
Colesterol (mg/d)	500±137	446±66 <sup>1</sup>	441±74 <sup>1</sup>	518±25 <sup>2</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2,3</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.2.4- INGESTA DE MINERALES

En la valoración de la ingesta de minerales observamos que la ingesta tanto de calcio como de yodo está por encima de los controles en los tres grupos de pacientes siendo el grupo con mayor suplementación el que presentó la ingesta mayor dentro de los tres grupos de pacientes. La ingesta de hierro y cinc fue superior a los controles solo en los grupos suplementados, volviendo a ser el grupo con dos dosis de suplemento el que tiene los valores más altos. La ingesta de magnesio estaba por encima del grupo de referencia en todos los grupos de pacientes, aumentando significativamente al ir suplementando la dieta.

**TABLA 12-** Ingesta de minerales en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C (n=25)	ANSPD (n=21)	ANPD (n=19)	ANPPD (n=19)
Calcio (mg/d)	888±248	1119±112 <sup>*1</sup>	1149±137 <sup>*1</sup>	1336±45 <sup>*2</sup>
Hierro (mg/d)	13,82±3,7	14,24±1,3 <sup>1</sup>	17,63±1,3 <sup>*2</sup>	22,0±3,6 <sup>*3</sup>
Yodo (µg/d)	47±38	122±10 <sup>*1</sup>	129±19 <sup>*1</sup>	173±7 <sup>*2</sup>
Cinc (mg/d)	9,96±2,6	10,57±0,8 <sup>1</sup>	13,6±9,0 <sup>*2</sup>	17,62±2,9 <sup>*3</sup>
Magnesio (mg/d)	297±51	354±31 <sup>*1</sup>	392±35 <sup>*2</sup>	458±12 <sup>*3</sup>

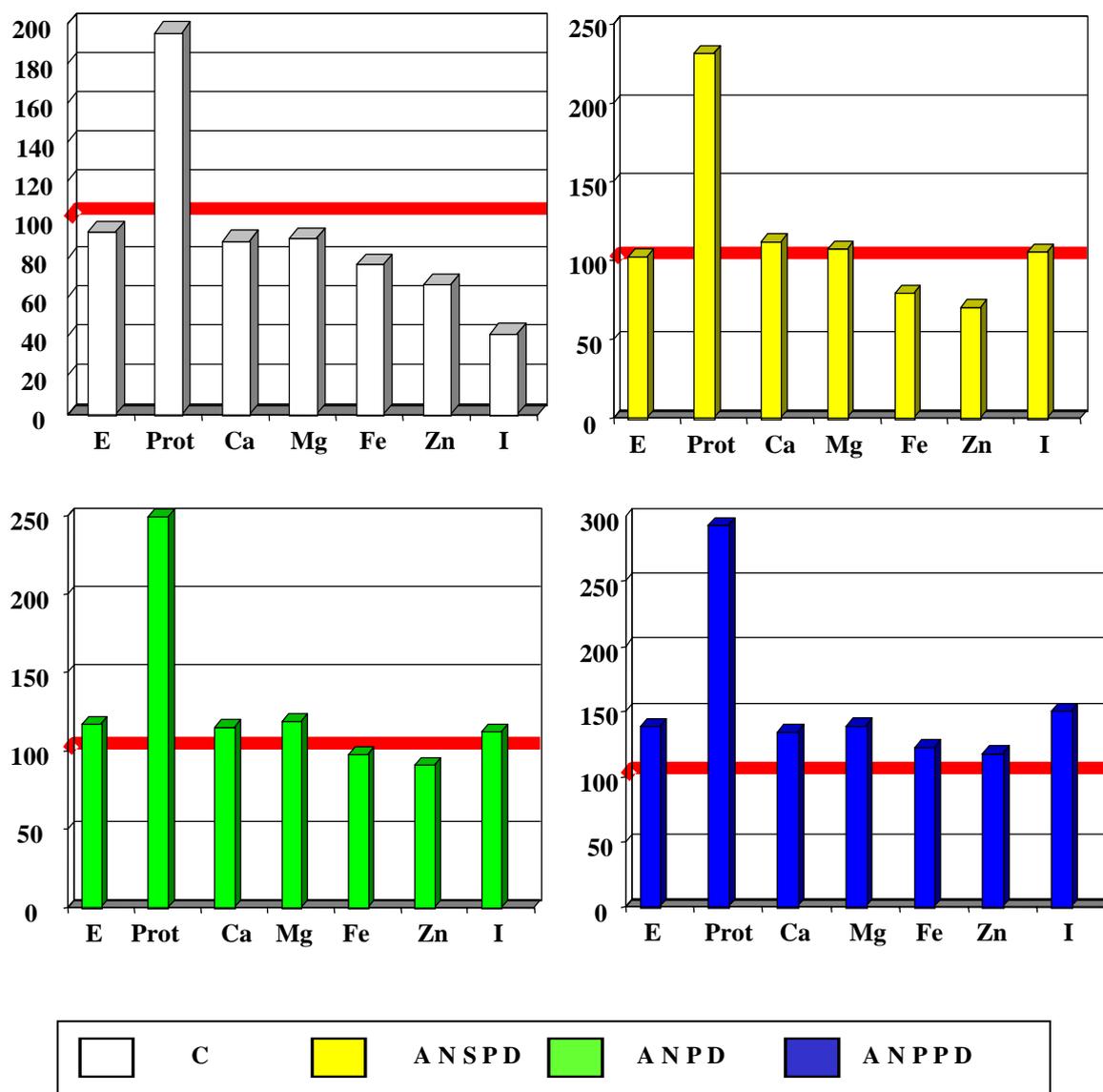
Valores expresados como media ± desviación estándar

\*Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2,3</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

En cuanto a la cobertura de las recomendaciones se puede ver en la Figura 4, que tan sólo el grupo con mayor suplementación alcanzó el 100% de las ingestas recomendadas en todos los minerales, quedando el cinc y el hierro por debajo de dichos valores en los otros dos grupos de pacientes. El grupo control no cubrió en ningún mineral el 100%. Como era de esperar el grupo con mayor dosis de suplementación fue el que alcanzó los porcentajes más altos de minerales.

**FIGURA 4:** Adecuación a las ingestas recomendadas de minerales de controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos.



#### 4.2.5- INGESTA DE VITAMINAS

En el estudio de la ingesta de vitaminas se observa que los tres grupos de pacientes ingieren cantidades similares de equivalentes de retinol a los controles, aunque al estudiar los grupos de pacientes observamos, que el grupo con mayor suplementación es el que alcanzó los valores más altos. La ingesta de vitamina B<sub>12</sub> fue en los tres grupos de pacientes más alta que en los controles, siendo de nuevo el grupo con dos dosis de suplemento el que presentó los niveles más altos. La ingesta de ácido fólico fue similar en

todos los grupos de pacientes, superando a la del grupo de referencia. En cuanto a la tiamina y la riboflavina, se observa que el grupo sin suplementación ingirió cantidades similares a los de los controles, siendo el grupo de mayor suplementación el que como en casos anteriores alcanzó los valores más altos. Respecto a los equivalentes de niacina y vitaminas B<sub>6</sub>, C, D y E los grupos de pacientes presentaron una ingesta mayor, siendo el grupo de mayor suplementación el que ingirió las cantidades más altas. Todos los valores observados se pueden ver en la Tabla 13.

**TABLA 13-** Ingesta de vitaminas en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C (n=25)	ANSPD (n=21)	ANPD (n=19)	ANPPD (n=19)
Tiamina (mg/d)	1,62±0,59	1,82±0,21 <sup>1</sup>	2,04±0,20* <sup>2</sup>	2,48±0,06* <sup>3</sup>
Riboflavina (mg/d)	1,93±0,62	2,12±0,18 <sup>1</sup>	2,33±0,22* <sup>2</sup>	2,79±0,07* <sup>3</sup>
Eq. Niacina (mg/dl)	112,56±36,22	140,76±14,18* <sup>1</sup>	166,27±13,19* <sup>2</sup>	199,76±4,21* <sup>3</sup>
Vitamina B <sub>6</sub> (mg/d)	1,39±0,35	2,15±0,16* <sup>1</sup>	2,50±0,18* <sup>2</sup>	2,95±0,05* <sup>3</sup>
Acido fólico total µg/d)	84,74±27,89	107,79±11,25*	124,38±10,92*	134,51±3,53*
Vitamina B <sub>12</sub> (µg/d)	6,47±4,8	10,97±2,92* <sup>1</sup>	11,93±1,3* <sup>1</sup>	14,8±1,01* <sup>2</sup>
Vitamina C (mg/d)	58,90±27,48	107,79±11,25* <sup>1</sup>	124,38±10,92* <sup>2</sup>	134,51±3,53* <sup>3</sup>
Eq. Retinol (µg/d)	908±849	563±81 <sup>1</sup>	761±78 <sup>2</sup>	1034±22 <sup>3</sup>
Vitamina D (µg/d)	6,4±6.6	0,58±0,05* <sup>1</sup>	2,07±0,05* <sup>2</sup>	3,58±0,04* <sup>3</sup>
Vitamina E (mg/d)	7,029±3,22	11,522±0,94* <sup>1</sup>	15,046±0,99* <sup>2</sup>	19,318±0,30* <sup>3</sup>

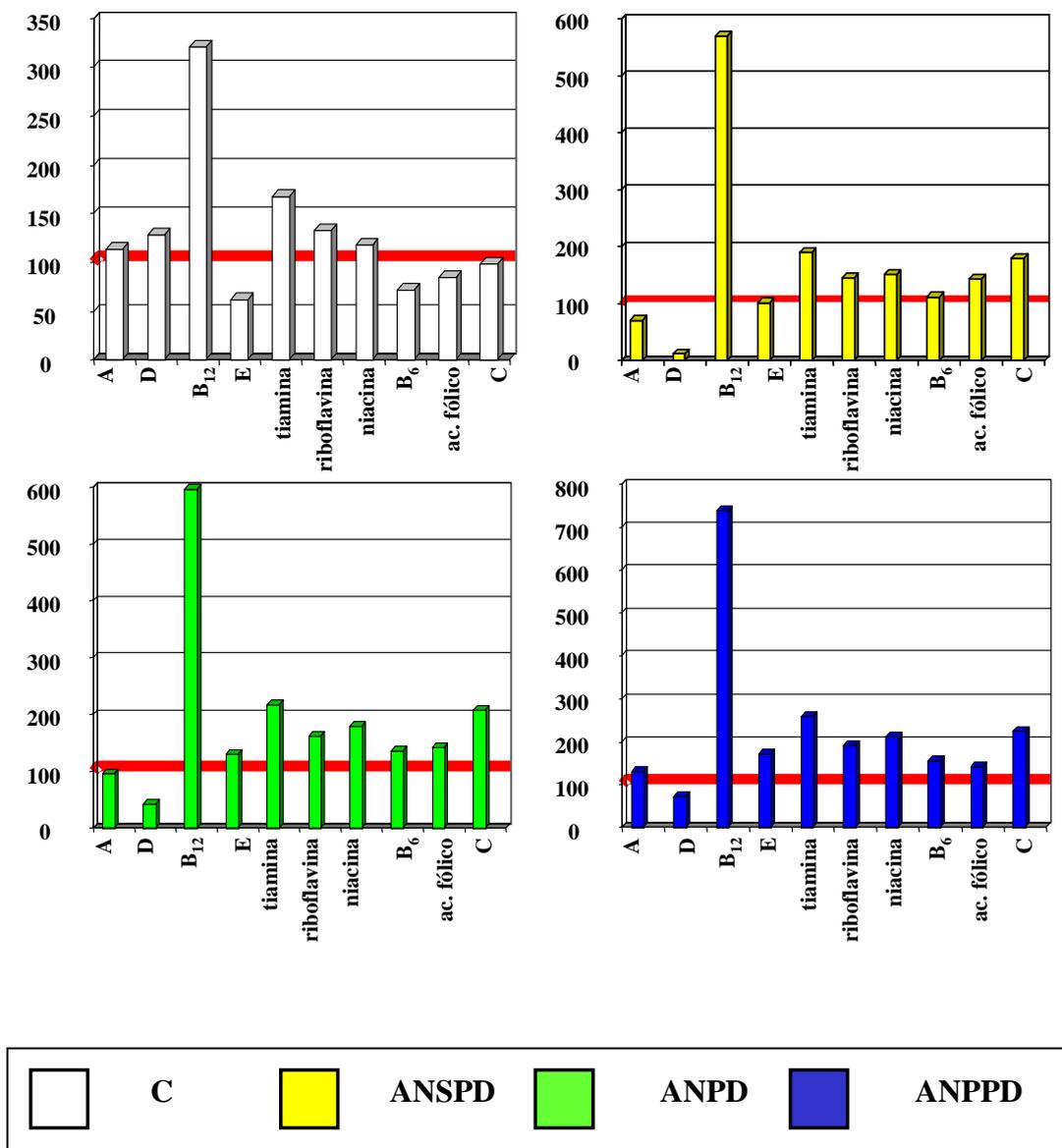
Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2,3</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

En cuanto a la cobertura de vitaminas respecto a la ingesta recomendada se observa que el grupo control no se ajusta a dichas recomendaciones en la vitamina B<sub>6</sub>, ácido fólico, vitamina C y E, que sí están cubierta dichas recomendaciones en los grupos de pacientes. Sin embargo, fue la vitamina D la que fue deficiente en los tres grupos de pacientes, y los equivalentes de retinol en los grupos sin y con un suplemento dietético (Figura 5).

**FIGURA 5:** Adecuación a las ingestas recomendadas de vitaminas de controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos.



### 4.3- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

En general los parámetros antropométricos básicos analizados fueron significativamente menores en los tres grupos de pacientes respecto a controles, tanto en el ingreso como en el alta hospitalaria a excepción del peso correcto en kg, que se mantuvo en valores similares a controles durante todo el estudio en ambos grupos de AN que habían

recibido el suplemento. La edad de las pacientes no mostró ninguna diferencia con el grupo control en ninguno de los grupos ni de los puntos estudiados (Tabla 14)

En todos los grupos de pacientes el peso, el índice de masa corporal y el porcentaje de peso correcto aumentaron significativamente durante la estancia hospitalaria. Sin embargo, ninguno de estos valores alcanzó los niveles de controles (Tabla 14).

**TABLA 14** - Parámetros antropométricos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Edad (años)	Talla (cm)	Peso actual (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Peso correcto (kg)	Peso correcto (%)	Perímetro brazo (cm)
C (n=25)	15,4±1,4	163,3±6	52,9±7,6	19,8±2,0	57,7±7,4	91,8±8,8	24,4±2,0
ANISPD (n=21)	15,8±1,3	158,1±5,7*	38,5±4,4*	15,4±1,2*	51,2±6,6*	75,7±7,1*	19,3±1,5*
ANASPD (n=21)	15,8±1,4 <sup>#</sup>	158,1±5,7*	42,7±4,1* <sup>#</sup>	17,0±1,0* <sup>#</sup>	51,3±6,7*	83,8±6,5* <sup>#</sup>	20,9±1,3*
ANIPD (n=19)	16±1,5	159,5±4,0	39,2±5,0*	15,4±1,7*	52,6±5,1	74,7±8,4*	19,4±2,5*
ANAPD (n=19)	16±1,5 <sup>#</sup>	159,5±4,0	43,2±3,6* <sup>#</sup>	17,1±1,1* <sup>#</sup>	52,5±5,1	83,5±6,1* <sup>#</sup>	21,2±1,9*
ANIPPD (n=19)	15,8±1,3	159,7±6,1	38,7±3,7*	15,2±1,0*	52,8±7,7	73,8±6,7*	19,8±1,7*
ANAPPD (n=19)	15,9±1,3 <sup>#</sup>	159,7±6,1	44,9±3,8* <sup>#</sup>	17,6±1,0* <sup>#</sup>	52,7±7,5	85,3±7,9* <sup>#</sup>	21,4±2,0*

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

En cuanto a la medida de los pliegues cutáneos se observó:

Las diferencias con controles en todos los grupos de pacientes fueron también patentes en las medidas de los pliegues cutáneos, en las dos fases estudiadas (ingreso y alta hospitalarios), exceptuando el pliegue bicipital en el punto del alta en el grupo que consumió dos suplementos, que sí alcanzó los valores controles (Tabla 15).

Durante la estancia hospitalaria todos los grupos de pacientes aumentaron los valores de sus pliegues a excepción de los pliegues subescapular y tricípital en el grupo que consumió un

suplemento, donde se observó una tendencia al incremento pero sin llegar a ser significativo (Tabla 15).

Además, se produjeron algunas diferencias entre los tres grupos de pacientes al alta, observándose que:

El pliegue tricipital alcanzó valores mayores en el grupo sin suplementación respecto al grupo con un suplemento.

El pliegue bicipital aumentó más ostensiblemente en el grupo que consumió dos suplementos respecto al grupo que consumió un suplemento.

En cuanto a la suma de pliegues se observó un patrón similar a lo encontrado en el resto de parámetros estudiados, siendo en todo momento los valores en los grupos de pacientes inferiores al grupo control, aunque aumentaron durante el periodo de estudio (Tabla 15).

**TABLA 15** - Pliegues cutáneos (mm) en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Pliegue tricipital (mm)	Pliegue bicipital (mm)	Pliegue subescapular (mm)	Pliegue supraílfaco (mm)	Suma de pliegues (mm)
C (n=25)	16,4±4,0	7,5±2,4	11,2±2,8	13,4±1,8	48,4±12,4
ANISPD (n=21)	8,5±3,7*	4,4±2,1*	6,4±2,3*	6,5±2,6*	25,8±9,0*
ANASPD (n=21)	11,1±3,6* <sup>#1</sup>	5,7±2,0* <sup>#1,2</sup>	8,4±2,2* <sup>#</sup>	9,2±2,3* <sup>#</sup>	34,4±7,0* <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	6,8±3,9*	3,6±2,2*	5,7±2,6*	6,1±4,1*	22,1±11,7*
ANAPD (n=19)	7,9±4,2* <sup>2</sup>	4,6±1,8* <sup>#1</sup>	7,3±3,7*	8,8±3,7* <sup>#</sup>	28,6±11,6* <sup>#</sup>
ANIPPD (n=19)	8,2±2,9*	4,7±1,5*	5,8±1,2*	6,1±1,8*	25,3±6,8*
ANAPPD (n=19)	10,3±2,7* <sup>#1,2</sup>	6,8±2,3* <sup>2</sup>	7,0±1,7* <sup>#</sup>	7,6±2,7* <sup>#</sup>	31,6±8,5* <sup>#</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

Prácticamente todos los grupos de AN en las dos fases estudiadas (ingreso y alta hospitalarias) presentaron diferencias con controles en los índices antropométricos (Tablas 16, 17). No obstante, al alta hospitalaria, la circunferencia muscular del brazo alcanzó los valores controles en los dos grupos suplementados, este mismo comportamiento tuvieron el AMB, AMBc y MMT del grupo con un suplemento (Tabla 17).

En todos los grupos de pacientes, se observó una disminución de la densidad durante la estancia hospitalaria, no alcanzándose al alta los valores de controles, y fue el grupo con un suplemento el que presentó al final del estudio los niveles más altos (Tabla 16).

Todos estos índices presentaron diferencias significativas entre el ingreso y el alta en los tres grupos de AN, salvo el área grasa del brazo del grupo que consumió un suplemento, cuyos valores se mantuvieron por debajo de los controles durante todo el periodo de estudio (Tabla 17).

**TABLA 16** - Parámetros antropométricos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Densidad (Durnin y Womersley)	% Grasa (Siri)	%Grasa (Brozek)	Masa Grasa (kg)	Masa libre de grasa (kg)	% Masa grasa	% Masa libre de grasa
C (n=25)	1,04±0,01	27,3±3,7	26,8±3,3	14,7±3,6	38,2±4,7	27,4±3,6	72,6±3,6
ANISPD (n=21)	1,06±0,01*	18,1±5,4*	18,2±4,9*	7,1±2,5*	31,4±3,0*	18,1±5,4*	81,9±5,4*
ANASPD (n=21)	1,05±0,01* <sup>#1</sup>	22,7±2,9* <sup>#</sup>	22,4±2,7* <sup>#</sup>	9,7±1,7* <sup>#</sup>	33,0±3,0* <sup>#1</sup>	22,7±2,9* <sup>#</sup>	77,3±2,9* <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	1,06±0,01*	15,6±5,9*	15,8±5,4*	6,3±3,1*	32,9±3,0*	15,6±5,9*	84,5±5,9*
ANIPD (n=19)	1,06±0,01* <sup>#2</sup>	19,5±5,1* <sup>#</sup>	19,5±4,7* <sup>#</sup>	8,5±2,8* <sup>#</sup>	34,8±3,0* <sup>#1,2</sup>	19,5±5,1* <sup>#</sup>	80,5±5,1* <sup>#</sup>
ANIPPD (n=19)	1,06±0,01*	18,2±4,0*	18,3±3,7*	7,1±1,9*	31,6±2,7*	18,2±4,0*	81,8±4,0*
ANAPPD (n=19)	1,05±0,01* <sup>#1,2</sup>	21,3±4,1* <sup>#</sup>	21,1±3,8* <sup>#</sup>	9,8±2,5* <sup>#</sup>	35,2±2,3* <sup>#2</sup>	21,5±4,3* <sup>#</sup>	78,5±4,3* <sup>#</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

Al comparar la situación de los tres grupos de AN al alta, la CMB, AMB, AMBc y MMT se mostraron superiores en el grupo que consumió un suplemento dietético respecto al que no lo consumió (Tabla 17). Por otro lado la MLG (kg) fue menor en el grupo que no tomó suplemento al alta respecto al que ingirió dos suplementos (Tabla 16).

**TABLA 17** - Parámetros antropométricos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	CMB (Jellife) (cm)	AMB (Jellife) (cm <sup>2</sup> )	AMB corregida (Frisancho y Heimsfield)	MMT (Heimsfield) (kg)	AGB (cm <sup>2</sup> )
C (n=25)	19,2±1,4	29,6±4,1	23,1±4,1	15,3±2,3	18,0±5,2
ANISPD (n=21)	16,6±0,9*	22,0±2,5*	15,5±2,5*	11,4±1,2*	7,7±3,6*
ANASPD (n=21)	17,4±1,3* <sup>#1</sup>	24,2±3,5* <sup>#1</sup>	17,7±3,5* <sup>#1</sup>	12,3±1,7* <sup>#1</sup>	10,7±3,5* <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	17,3±1,8*	24,0±5,1*	17,5±5,1*	12,3±2,4*	6,5±4,4*
ANAPD (n=19)	18,7±1,4 <sup>#2</sup>	27,9±4,2 <sup>#2</sup>	21,4±4,2 <sup>#2</sup>	14,1±2,0 <sup>#2</sup>	8,0±4,7*
ANIPPD (n=19)	17,3±1,3*	23,8±3,4*	17,3±3,4*	12,2±1,6*	7,7±2,9*
ANAPPD (n=19)	18,1±1,4 <sup>#1,2</sup>	26,2±4,0* <sup>#1,2</sup>	19,7±4,0* <sup>#1,2</sup>	13,4±2,2* <sup>#1,2</sup>	10,3±3,2* <sup>#</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

En cuanto al estudio realizado de la impedancia bioeléctrica, se observó que el metabolismo de las pacientes al ingreso de los grupos sin suplementación y con mayor dosis de suplemento estaba por debajo de los valores controles aumentando significativamente tan solo en el grupo con dos suplementos.

El grupo con dos suplementos presentó valores de resistencia (ohmios) al ingreso superiores al de controles, todos los grupos mostraron una tendencia a disminuir aunque tan solo el grupo sin suplementación lo hizo de manera significativa (Tabla 18).

Al alta hospitalaria todos los grupos presentaron valores similares a los de controles.

**TABLA 18-** Parámetros antropométricos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Metabolismo (calorías)	Resistencia (ohmios)
C (n=25)	1322±105	631±55
ANISPD (n=21)	1215±76*	675±69
ANASPD (n=21)	1251±88	612±120 <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	1240±89	666±65
ANAPD (n=19)	1248±59	651±47
ANIPPD (n=19)	1215±90*	700±84*
ANAPPD (n=19)	1281±100 <sup>#</sup>	624±175

Valores expresados como media ± desviación estándar

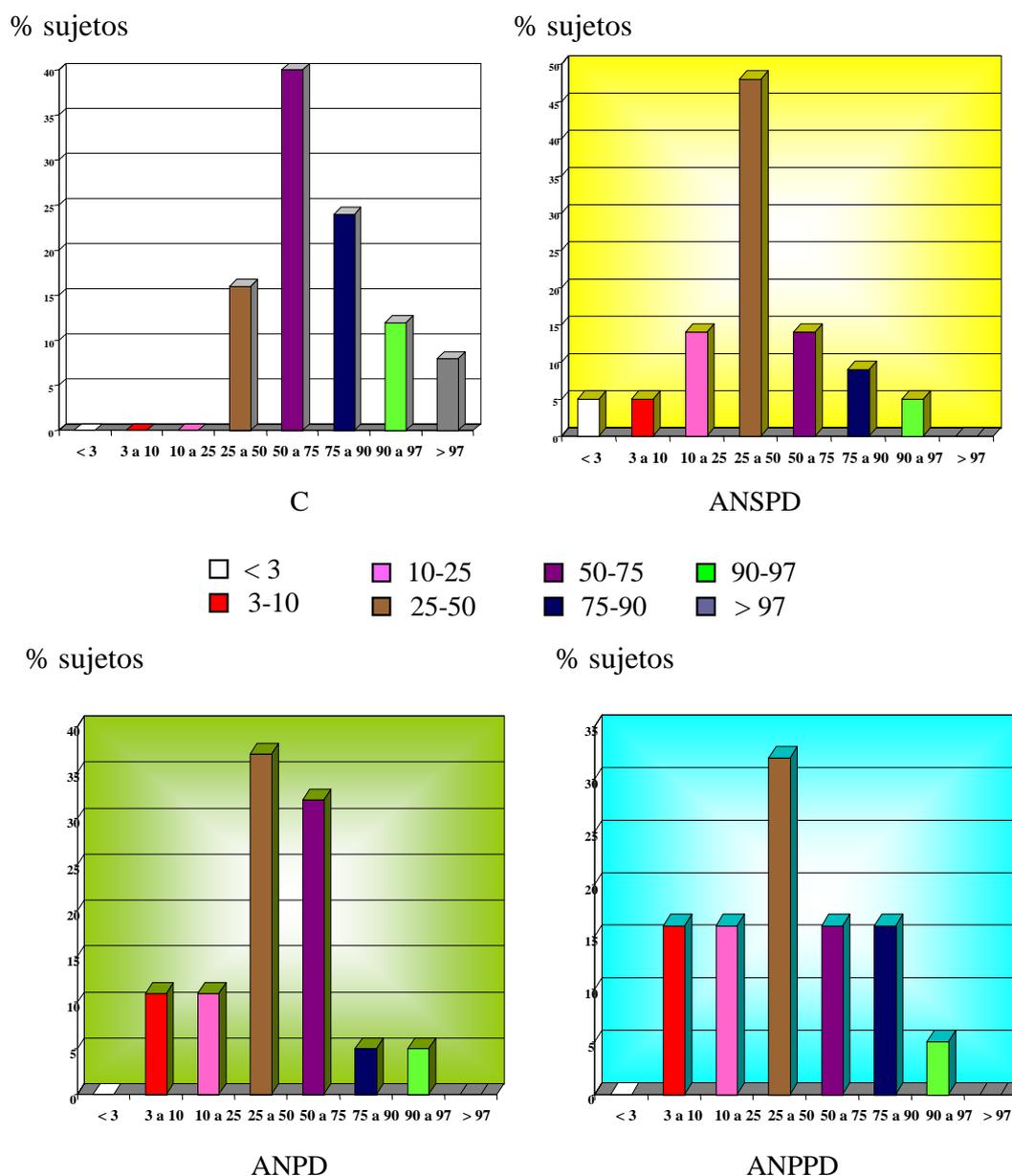
\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas  $p < 0,05$ ).

En cuanto al estudio realizado sobre la distribución de los percentiles de los parámetros antropométricos observamos que:

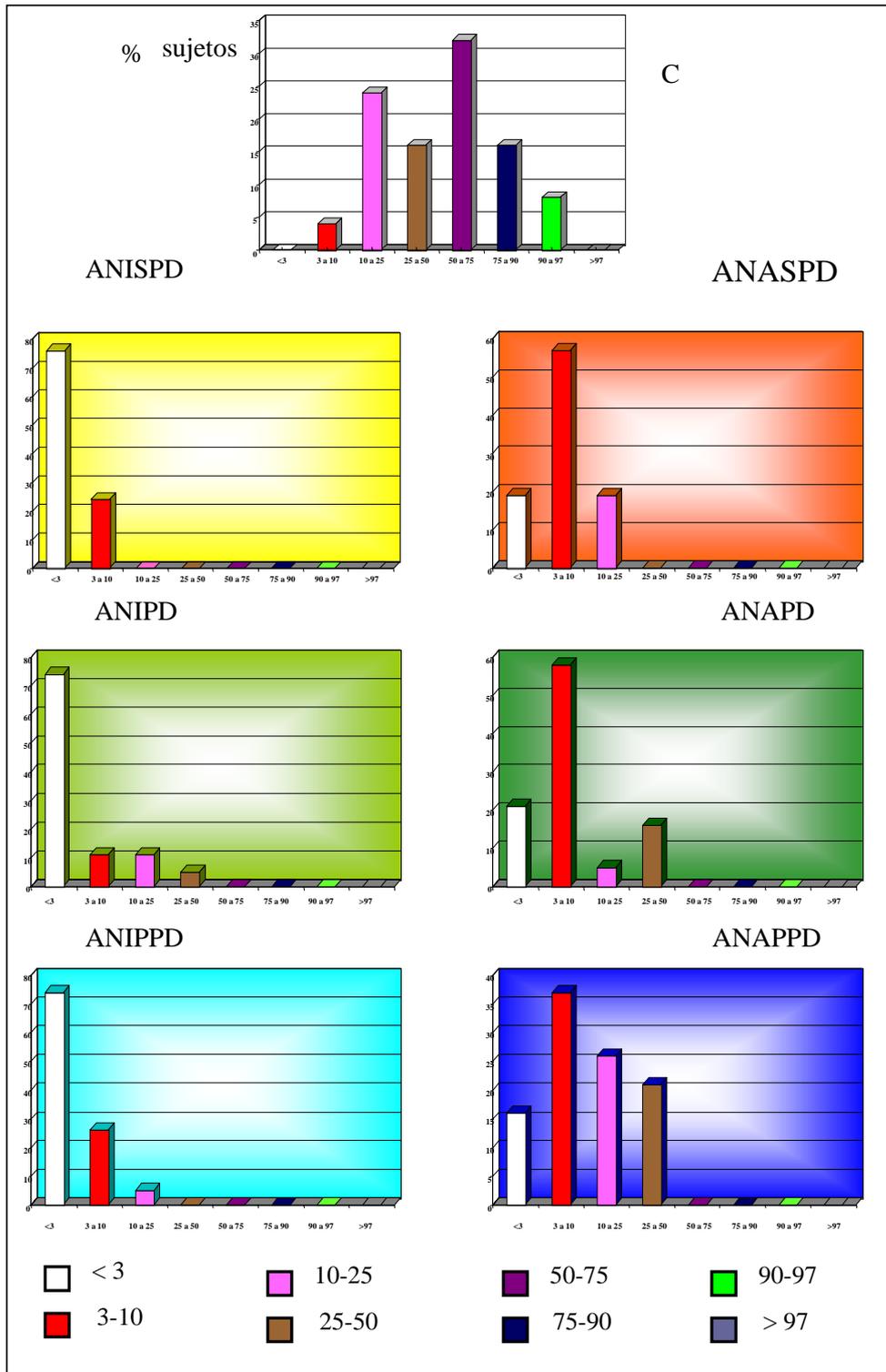
El percentil talla/edad en el grupo control presentó una distribución normal centrada en el percentil 50-75, a diferencia de todos los grupos pacientes ya que estos se centraron en el percentil 25-50 (Figura 6).

**FIGURA 6** - Distribución por percentiles talla/edad en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

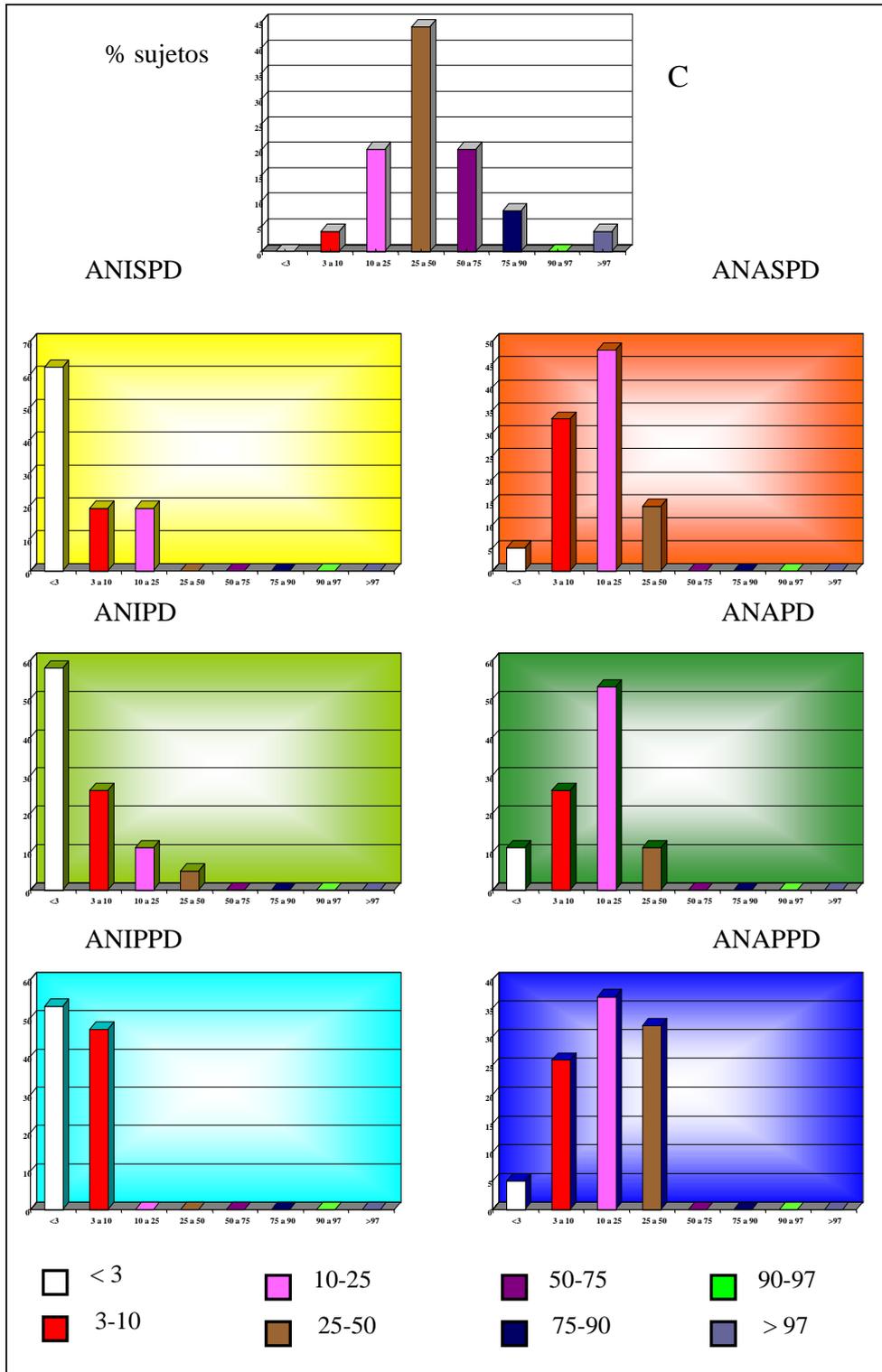


Mucho más evidentes fueron las diferencias encontradas en las distribuciones para los percentiles peso/edad y peso/talla. En las Figuras 2 y 3 se puede observar que para los grupos de pacientes anoréxicas el grueso de la población se centró en el percentil 3 para ambos percentiles en el punto inicial, observándose cómo se desplaza el mayor porcentaje de la población al percentil 3-10 en cuanto a la relación peso/edad y al 10-25 en peso/talla. El grupo control estuvo distribuido de manera normal centrándose en los percentiles 50-75 para peso/edad y 25-75 para peso/talla.

**FIGURA 7 -** Distribución por percentiles peso/edad en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.



**FIGURA 8** - Distribución por percentiles peso/talla en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.



El número de individuos que se situaron en cada percentil se puede ver en la Tabla 19.

**TABLA 19** - Distribución por percentiles de los parámetros antropométricos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos

	C (n=25)	ANISPD (n=21)	ANASPD (n=21)	ANIPD (n=19)	ANAPD (n=19)	ANIPPD (n=19)	ANAPPD (n=19)
talla/edad*							
≤3	0	1	1	0	0	0	0
>3-10≤	0	1	1	2	2	3	3
>10-25≤	0	3	3	2	2	3	3
>25-50≤	4	10	10	7	7	6	6
>50-75≤	10	3	3	6	6	3	3
>75-90≤	6	2	2	1	1	3	3
>90-97≤	3	1	1	1	1	1	1
>97	2	0	0	0	0	0	0
peso/edad*							
≤3	0	16	4	14	4	14	3
>3-10≤	1	5	13	2	11	5	7
>10-25≤	6	0	4	2	1	1	5
>25-50≤	4	0	0	1	3	0	4
>50-75≤	8	0	0	0	0	0	0
>75-90≤	4	0	0	0	0	0	0
>90-97≤	2	0	0	0	0	0	0
>97	0	0	0	0	0	0	0
peso/talla*							
≤3	0	13	1	11	2	10	1
>3-10≤	1	4	7	5	5	9	5
>10-25≤	5	4	10	2	10	0	7
>25-50≤	11	0	3	1	2	0	6
>50-75≤	5	0	0	0	0	0	0
>75-90≤	2	0	0	0	0	0	0
>90-97≤	0	0	0	0	0	0	0
>97	1	0	0	0	0	0	0

\* Curvas y Tablas de Crecimiento (Hernández y col., 1988)

En cuanto a la distribución del IMC de los distintos grupos por percentiles, se observa la misma pauta que en los casos anteriores, estando centrada la distribución en valores normales en el grupo control y desplazada a los percentiles más bajos en los grupos de pacientes, aunque al alta hospitalaria se observa un mayor porcentaje de pacientes en percentiles más altos no alcanzando en ningún momento una distribución centrada en percentiles de normalidad (Tabla 20).

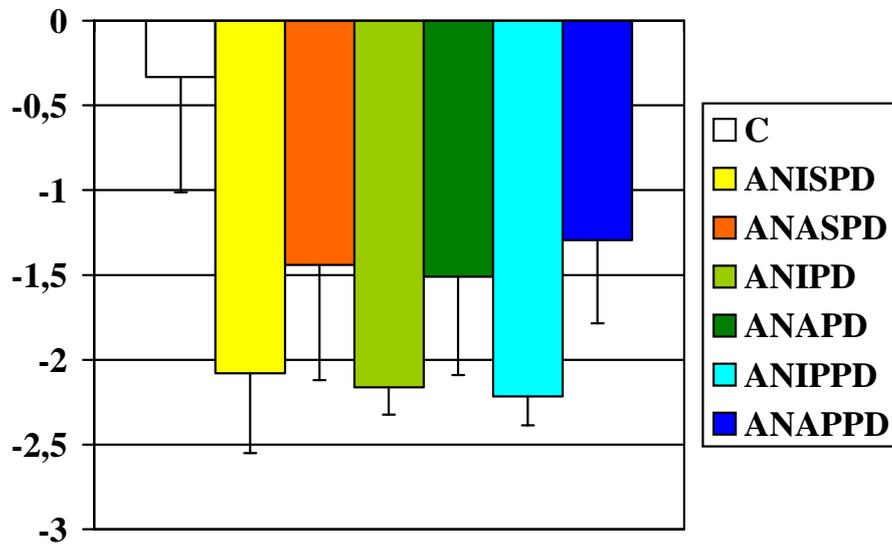
**TABLA 20** - Distribución por percentiles de los parámetros antropométricos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C (n=25)	ANISPD (n=21)	ANASPD (n=21)	ANIPD (n=19)	ANAPD (n=19)	ANIPPD (n=19)	ANAPPD (n=19)
IMC*							
≤3	0	16	3	14	6	15	2
>3-10≤	2	5	12	3	8	4	10
>10-25≤	7	0	6	2	5	0	5
>25-50≤	9	0	0	0	0	0	2
>50-75≤	6	0	0	0	0	0	0
>75-90≤	0	0	0	0	0	0	0
>90-97≤	1	0	0	0	0	0	0
>97	0	0	0	0	0	0	0

\* Curvas y Tablas de Crecimiento (Hernández y col., 1988)

Al estudiar el Z score del IMC, se observó como se hace patente esa distribución no normal centrada en valores muy bajos y con grandes desviaciones respecto a la media de la población de su edad (Figura 9).

**FIGURA 9** - z score del IMC en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.



Las distribuciones para los percentiles de perímetro de brazo, pliegue tricúspido y subescapular respecto a la edad siguieron la misma pauta que en los casos anteriores, estando centrada la distribución en valores normales en el grupo control y desplazada a los percentiles más bajos en los grupos de pacientes, aunque al alta hospitalaria se observó un mayor porcentaje de pacientes en percentiles más altos que no alcanzan en ningún momento una distribución como la de controles (Tabla 21).

**TABLA 21** - Distribución por percentiles de los parámetros antropométricos de los tres grupos de pacientes con anorexia nerviosa (AN).

	C (n=25)	ANISPD (n=21)	ANASPD (n=21)	ANIPD (n=19)	ANAPD (n=19)	ANIPPD (n=19)	ANAPPD (n=19)
Pliegue tricpital/ edad*							
≤3	0	12	6	16	13	12	7
>3-10≤	2	4	7	1	2	4	5
>10-25≤	5	3	3	0	3	3	6
>25-50≤	10	2	4	2	0	0	1
>50-75≤	4	0	1	0	1	0	0
>75-90≤	4	0	0	0	0	0	0
>90-97≤	0	0	0	0	0	0	0
>97	0	0	0	0	0	0	0
Pliegue subescapular/edad*							
≤3	0	11	5	16	10	14	6
>3-10≤	2	6	3	1	3	4	9
>10-25≤	7	2	6	0	2	1	2
>25-50≤	8	2	6	1	2	0	2
>50-75≤	5	0	1	1	1	0	0
>75-90≤	3	0	0	0	1	0	0
>90-97≤	0	0	0	0	0	0	0
>97	0	0	0	0	0	0	0
Perímetro brazo*							
≤3	0	11	5	13	5	9	2
>3-10≤	0	8	5	2	5	4	3
>10-25≤	3	2	9	1	5	6	11
>25-50≤	8	0	2	2	2	0	2
>50-75≤	6	0	0	1	2	0	1
>75-90≤	7	0	0	0	0	0	0
>90-97≤	1	0	0	0	0	0	0
>97	0	0	0	0	0	0	0

\* Curvas y Tablas de Crecimiento (Hernández y col., 1988)

## 4.4- PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

## 4.4.1- SERIE ERITROCITARIA

El hematocrito fue similar a controles en todo momento. Las diferencias encontradas con el grupo control, al ingreso hospitalario se ponen de manifiesto en el HCM y CHCM del grupo con mayor suplementación; respecto al alta, la CHCM de los grupos sin y con mayor suplementación y la HCM del grupo con un suplemento. La CHCM en el grupo con dos suplementos mantuvo durante el estudio los valores más bajos respecto a los otros dos grupos de pacientes. Al alta los tres grupos de pacientes presentaron diferencias con controles en el VCM debido al aumento significativo que sufrieron durante el periodo de estudio. La hemoglobina disminuyó significativamente en los grupos sin y con una dosis de suplemento. La misma pauta siguieron los hematíes en el grupo sin suplementación, disminuyendo su valor por debajo del grupo de referencia (Tabla 22).

**TABLA 22** - Parámetros hematológicos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Hematíes (x10 <sup>3</sup> /μl)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)
C (n=25)	4,36±0,35	13,1±1,0	38,2±2,9	87,9±3,7	30,2±1,5	34,3±0,8
ANISPD (n=21)	4,21±0,51	12,9±1,4	38,4±4,4	91,7±9,7	30,8±3,2 <sup>1,2</sup>	33,7±1,6 <sup>1</sup>
ANASPD (n=21)	3,91±0,48 <sup>*#</sup>	12,3±1,3 <sup>#</sup>	40,0±4,0	94,1±9,3 <sup>*#</sup>	31,3±3,3 <sup>1,2</sup>	33,2±1,2 <sup>*1</sup>
ANIPD (n=19)	4,10±0,40	13,0±1,0	38,0±3,0	93,0±4,3	31,9±2,1 <sup>1</sup>	34,3±1,6 <sup>1</sup>
ANAPD (n=19)	4,0±0,82	12,4±1,0 <sup>#</sup>	36,6±3,1	95,4±4,6 <sup>*#</sup>	32,4±1,9 <sup>*1</sup>	33,9±1,1 <sup>1</sup>
ANIPPD (n=19)	4,33±0,49	12,8±1,2	39,4±4,8	91,7±5,2	29,3±1,9 <sup>*2</sup>	32,1±1,0 <sup>*2</sup>
ANAPPD (n=19)	4,28±0,45	12,7±1,1	39,7±4,5	94,1±3,6 <sup>*#</sup>	30,0±1,4 <sup>2</sup>	31,9±0,8 <sup>*2</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

<sup>\*</sup> Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

En cuanto a la hemoglobina hay que destacar que aunque no presentaron diferencia al alta entre los tres grupos de pacientes, sí se observó un mayor porcentaje de anemia en el grupo que no ingirió suplemento (33%), mientras que el que tomó dos suplementos presentó la menor incidencia de anemia (22%).

#### 4.4.2- SERIE TROMBOCÍTICA

En cuanto al recuento de plaquetas no se observa ninguna diferencia respecto a controles en todo el estudio (Tabla 23).

**TABLA 23** - Recuento de plaquetas en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C (n=25)	ANISPD (n=21)	ANASPD (n=21)	ANIPD (n=19)	ANAPD (n=19)	ANIPPD (n=19)	ANAPPD (n=19)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μl)	256,8±41,2	212,0±119,1	242,1±140,4	206,8±38,5	213,7±50,9	206,1±45,3	211,1±51,5

#### 4.4.3- SERIE LEUCOCITARIA

En los tres grupos de pacientes, el número de leucocitos en valor absoluto (cél/mm<sup>3</sup>) presentó una disminución en sus valores en relación con controles, en las dos fases estudiadas. En cuanto a los linfocitos, partiendo de valores similares a controles sufren una disminución durante el periodo de estudio, llegando a alcanzar valores inferiores a los de referencia en el punto final, en los grupos sin y con un suplemento; el grupo que ingirió dos suplementos partió desde un primer momento de valores ya deprimidos, pero aún en este caso no se puede hablar de linfopenia. Los neutrófilos (cél/mm<sup>3</sup>) se mantienen durante todo el estudio en los grupos de anoréxicas al mismo nivel que controles. En cuanto a los monocitos se observó que partiendo de valores inferiores a controles en los tres grupos de pacientes, tan solo el grupo sin y con mayor dosis de suplemento alcanzaron los valores controles al alta. En relación con los basófilos, partiendo en el grupo con dos suplementos de valores superiores a los de controles, consiguieron normalizarse al final del periodo hospitalario. En contraste, los eosinófilos se encontraban por debajo en el ingreso hospitalario en todos los grupos, normalizando sus valores al alta hospitalaria (Tabla 24).

**Comentario [AM1]:** Sería interesante que hicieras un estudio porcentual de cuantas pacientes presentan leucopenia por debajo de 5000 y por debajo de 4000 en cada grupo y pudieras hacer una tabla con ello.

**TABLA 24** - Fórmula leucocitaria (cel/mm<sup>3</sup>) en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
C (n=25)	6991±1094	3463±863	2783±699	495±139	228±180	23±10
ANISPD (n=21)	5417±1456*	2697±1259	2281±969	326±217*	118±90*	32±20
ANASPD (n=21)	5603±1749*	3066±1420	1977±580*#	380±230#	149±110	33±20
ANIPD (n=19)	5233±1542*	2613±1573	2203±675	269±73*	119±90*	29±10
ANAPD (n=19)	4972±1258*	2537±1100	1958±670*#	314±70*#	139±70	26±10
ANIPPD (n=19)	5228±1054*	2703±827	1980±539*	311±115*	91±30*	42±20*
ANAPPD (n=19)	5356±1076*	3053±1020	1625±280*#	385±130	134±100	35±10

Valores expresados como media ± desviación estándar

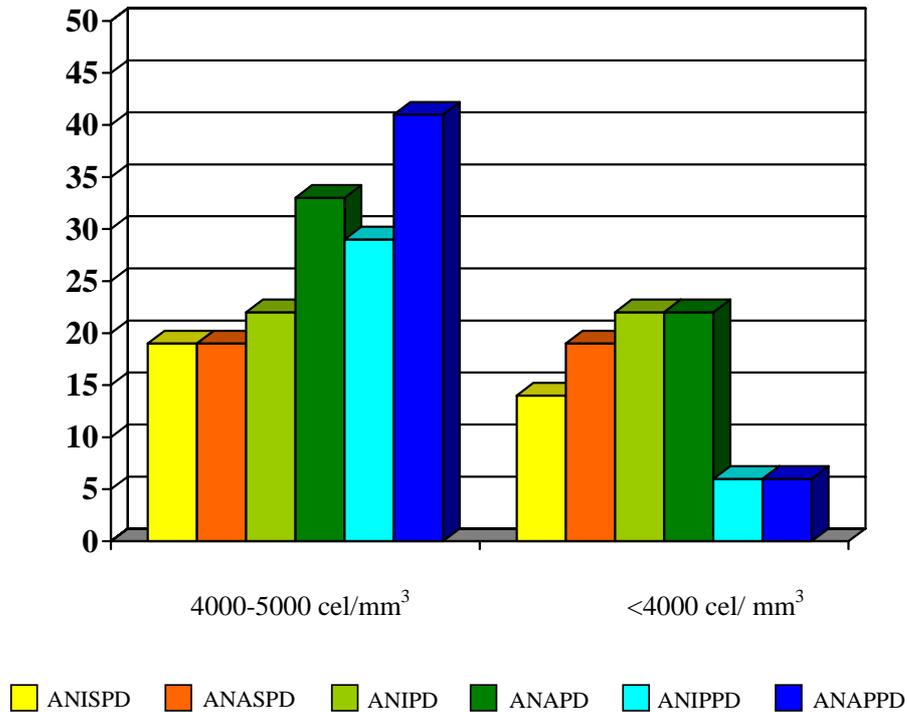
\*Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

No se observó leucopenia en el estudio global (Sacher y McPherson, 1991), pero al realizar un estudio porcentual de las pacientes que presentaron valores en el intervalo 4000-5000 cel/mm<sup>3</sup> y < 4000 cels/mm<sup>3</sup>, observamos que al ingreso los tres grupos ANSPD, ANPD y ANPPD mostraron porcentajes similares de pacientes con un recuentos de leucocitos en el intervalo 4000-5000 cel/mm<sup>3</sup> (19, 22 y 29% respectivamente), siendo el grupo ANPD el que presentó el número de pacientes más alto de leucopenia manifiesta, con valores por debajo de los 4000 cel/mm<sup>3</sup> (22%). Al alta se observó como aumentó el porcentaje de pacientes con recuentos entre 4000-5000 cel/mm<sup>3</sup> (19, 33 y 42%) respectivamente, a expensas de las pacientes que presentaron valores normales, ya que se mantuvo el mismo porcentaje por debajo de 4000 cel/mm<sup>3</sup> a excepción del grupo sin suplementación que aumentó el número de pacientes con valores inferiores a 4000 cel/mm<sup>3</sup>, es decir encontramos un ligero empeoramiento en el grupo sin suplementación (Figura 10).

**FIGURA 10** - Porcentaje de pacientes que presentan niveles de leucocitos en el intervalo 4000-5000 cel/mm<sup>3</sup> y los que presentan valores más bajos de 4000 cel/mm<sup>3</sup>. En los tres grupos de pacientes sin y con suplementación.

% pacientes



El valor porcentual de monocitos es más bajo en el grupo de pacientes que ingirió un suplemento al ingreso que en el grupo control, alcanzando los valores controles al alta. Los neutrófilos aumentaron significativamente durante la estancia hospitalaria en el grupo que consumió dos suplementos alcanzando los valores controles. Por el contrario, el porcentaje de linfocitos disminuyó al alta en los tres grupos de pacientes en relación al ingreso, siendo los valores significativamente inferiores en el grupo con dos suplementos respecto al grupo que ingirió un suplemento y al control. Respecto a los basófilos y eosinófilos, se mantienen en todos los grupos y durante todo el estudio en valores similares a controles (Tabla 25).

**TABLA 25** - Recuento de leucocitos (%) sanguíneas en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
C (n=25)	49,3±8,6	40,0±8,4	7,1±1,5	3,3±2,4	0,42±0,6
ANISPD (n=21)	48,9±13,9	42,3±14,1	5,9±2,2	2,2±1,6	0,62±0,3
ANASPD (n=21)	53,1±11,8	37,0±11,1 <sup>#1,2</sup>	6,4±1,8	2,7±2,1	0,60±0,5
ANIPD (n=19)	44,4±9,1	44,7±13,0	5,2±0,8 <sup>*</sup>	2,3±1,6	0,57±0,3
ANAPD (n=19)	49,8±12,0	40,3±11,9 <sup>#1</sup>	6,5±1,6 <sup>#</sup>	2,8±1,4	0,55±0,2
ANIPPD (n=19)	51,8±8,6	38,4±7,4	5,9±1,7	2,1±2,1	0,67±0,3
ANAPPD (n=19)	56,1±8,5 <sup>#</sup>	31,3±7,0 <sup>*#2</sup>	7,3±2,2	2,4±1,4	0,66±0,4

Valores expresados como media ± desviación estándar

<sup>\*</sup> Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.5- PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

##### 4.5.1- RECUENTO Y PORCENTAJE DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

En cuanto a las subpoblaciones linfocíticas (expresadas en %) se observó que las células CD2+ aumentaron de forma significativa en los grupos sin y con menor suplementación. El grupo con 200 ml de suplemento superó los valores controles al final del estudio a diferencia del grupo que ingirió 400 ml de suplemento que en todo momento se mantuvo por debajo de los valores controles.

Los CD3+ aumentaron significativamente tan solo en el grupo sin suplementación. Al alta hospitalaria el grupo con mayor dosis de suplemento alcanzó los valores controles, a diferencia de los otros dos grupos de pacientes que superaron los valores del grupo de referencia.

Las células CD4+ se mantuvieron durante todo el estudio en valores similares a los de controles, aunque en el grupo con dos suplementos aumentaron de forma significativa durante el periodo hospitalario. Los linfocitos CD8+, aumentaron en el grupo sin suplementación, presentando valores superiores a los de controles tanto el grupo sin como el que ingirió un suplemento. Las células CD19+ aumentaron significativamente en el grupo sin y con dos dosis de suplemento, mostrando valores similares a los de referencia en los tres grupos al alta hospitalaria, esta misma pauta se observó en las células NK (Tabla 26).

**TABLA 26** - Subpoblaciones celulares (%) en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	CD2	CD3	CD4	CD8	CD19	NK
C (n=25)	77,1±7,2	67,7±8,0	36,7±6,3	24,7±4,5	8,7±2,4	10,2±3,2
ANISPD (n=21)	76,4±5,5 <sup>1</sup>	68,8±5,8 <sup>1</sup>	35,7±6,1 <sup>1,2</sup>	26,3±5,7 <sup>1,2</sup>	13,8±5,1 <sup>*</sup>	8,0±3,6
ANASPD (n=21)	81,9±5,1 <sup>#1</sup>	74,5±3,9 <sup>*#1</sup>	38,5±6,3	30,7±4,3 <sup>*#1</sup>	8,6±3,5 <sup>#</sup>	11,1±4,5 <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	80,2±5,1 <sup>1</sup>	71,9±6,4 <sup>1</sup>	38,3±8,4 <sup>1</sup>	29,7±8,4 <sup>*1</sup>	10,7±3,2	7,5±2,1 <sup>*</sup>
ANAPD (n=19)	84,5±4,8 <sup>*#1</sup>	76,7±6,3 <sup>*1</sup>	40,1±9,6	30,6±8,7 <sup>*1</sup>	8,4±3,0	9,2±3,7
ANIPPD (n=19)	68,8±9,0 <sup>*2</sup>	59,9±8,7 <sup>*2</sup>	31,6±8,3 <sup>2</sup>	23,1±5,2 <sup>2</sup>	10,4±4,3	8,1±2,1
ANAPPD (n=19)	69,9±7,7 <sup>*2</sup>	62,5±8,1 <sup>2</sup>	34,6±8,2 <sup>#</sup>	22,7±6,2 <sup>2</sup>	7,2±2,1 <sup>#</sup>	9,7±2,2 <sup>#</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

<sup>\*</sup> Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

El cociente CD2/CD19 en el grupo sin suplementación partió de valores más bajos al ingreso, aumentando significativamente en el grupo con dos suplementos y presentando valores similares a los de referencia en todos los grupos a el alta hospitalaria. El cociente CD4/CD8 mostró en todo momento valores similares en todos los grupos de estudio (Tabla 27).

**TABLA 27** - Cocientes CD4/CD8y CD2/CD19 en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	CD4/CD8	CD2/CD19
C (n=25)	1,53±0,36	9,7±2,8
ANISPD (n=21)	1,43±0,43	7,0±3,8*
ANASPD (n=21)	1,30±0,38	10,1±3,6
ANIPD (n=19)	1,43±0,64	8,1±2,9
ANAPD (n=19)	1,45±0,69	11,0±3,1
ANIPPD (n=19)	1,33±0,36	7,6±2,9
ANAPPD (n=19)	1,53±0,42	10,7±3,5#

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas  $p < 0,05$ ).

Las células CD2+ expresado en  $\text{cel}/\text{mm}^3$  disminuyeron significativamente en los dos grupos suplementados, presentando valores inferiores a los del grupo control en los tres grupos al alta hospitalaria, siendo el grupo con mayor suplementación el que alcanzó los valores más bajos.

Las células CD3+ del grupo con un suplemento disminuyeron significativamente durante el tratamiento, con valores siempre similares a los de controles, a diferencia de los otros dos grupos que en el punto del alta presentaron valores más bajos que los de referencia, siendo el grupo con mayor suplementación el que alcanzó los valores mínimos.

Los linfocitos CD4+ en los grupos sin y con dos suplementos al final del estudio fueron significativamente menores respecto a controles. Los linfocitos CD8+ también disminuyeron en el grupo con dos suplementos alcanzando así los valores más bajos de todos los grupos. Todas las subpoblaciones presentaron esta misma pauta en el grupo con mayor suplementación a excepción de las células CD19+ que disminuyeron significativamente en los tres grupos alcanzando valores inferiores a los del grupo de referencia.

**Comentario [AM2]:** Todo lo que va en otro idioma tiene que ir en cursiva o entre comillas, como lo vengas haciendo en la Tesis. Conviene que entre paréntesis indiques a qué células te refieres.

Las células NK al final del estudio presentaron valores menores respecto a los controles. Al ingreso hospitalario, se observa en todos los grupos una menor tasa generalizada en valores absolutos (cel/mm<sup>3</sup>) de células NK (Tabla 28).

**Comentario [AM3]:** Fíjate en la frasecita. Intenta acortarla mediante puntuación, utiliza puntos y coma, o más comas, es exagerada.

**TABLA 28** - Subpoblaciones celulares (cel/mm<sup>3</sup>) en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	CD2	CD3	CD4	CD8	CD19	NK
C (n=25)	2136±559	1870±487	1008±269	682±193	237±69	275±84
ANISPD (n=21)	1753±797	1505±631	773±355 <sup>1,2</sup>	572±289	305±188	180±104*
ANASPD (n=21)	1632±522* <sup>1</sup>	1463±512* <sup>1</sup>	750±217*	620±234 <sup>1</sup>	169±76* <sup>#</sup>	213±90
ANIPD (n=19)	1855±489	1591±509	887±264 <sup>1</sup>	651±192	252±105	162±68*
ANAPD (n=19)	1657±585* <sup>#1</sup>	1506±519* <sup>#1</sup>	804±367	611±253 <sup>1</sup>	167±87* <sup>#</sup>	177±89*
ANIPPD (n=19)	1392±432*	1213±377*	631±227* <sup>2</sup>	471±164*	213±92	164±59*
ANAPPD (n=19)	1179±239* <sup>#2</sup>	1045±215* <sup>2</sup>	576±166*	379±123* <sup>#2</sup>	119±37* <sup>#</sup>	160±37*

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.5.2- INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS.

La Ig G presentó diferencias significativas con controles en los tres grupos y en ambos puntos del estudio, disminuyendo de forma significativa en el grupo con mayor suplementación.

No se observaron diferencias ni en la evolución ni entre los grupos en cuanto a los valores de Ig A e Ig M (Tabla 29).

**TABLA 29** - Inmunoglobulinas séricas en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Ig G (mg/dL)	Ig A (mg/dL)	Ig M (mg/dL)
C (n=25)	1151,2±213,4	174,7±61,5	148,6±57,8
ANISPD (n=21)	892,7±162,5*	148,9±49,9	124,1±38,1
ANASPD (n=21)	885,1±190,8*	143,5±53,4	114,4±46,0
ANIPD (n=19)	886,0±194,5*	155,4±39,9	129,8±55,5
ANAPD (n=19)	876,8±161,8*	187,9±210,8	107,7±50,8
ANIPPD (n=19)	939,7±271,8*	204,5±147,9	154,9±79,9
ANAPPD (n=19)	916,1±209,0*#	183,4±145,2	145,8±88,8

Valores expresados como media ± desviación estándar

\*Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas  $p < 0,05$ ).

### 4.5.3- FACTORES DE COMPLEMENTO

El factor del complemento C3 mostró diferencias con controles en el ingreso, en los dos grupos que consumieron suplemento, alcanzando al alta los valores controles en ambos grupos.

En relación con el factor C4, no se observaron diferencias con controles a lo largo del estudio en los grupos sin y con suplemento.

**TABLA 30** - Factores del complemento en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	C3 (g/L)	C4 (g/L)
C (n=25)	1,18±0,17	0,24±0,07
ANISPD (n=21)	1,05±0,33	0,24±0,10
ANASPD (n=21)	1,17±0,29	0,23±0,09
ANIPD (n=19)	0,95±0,22*	0,21±0,07
ANAPD (n=19)	1,12±0,18	0,22±0,06
ANIPPD (n=19)	0,94±0,20*	0,19±0,06
ANAPPD (n=19)	1,08±0,11	0,20±0,04

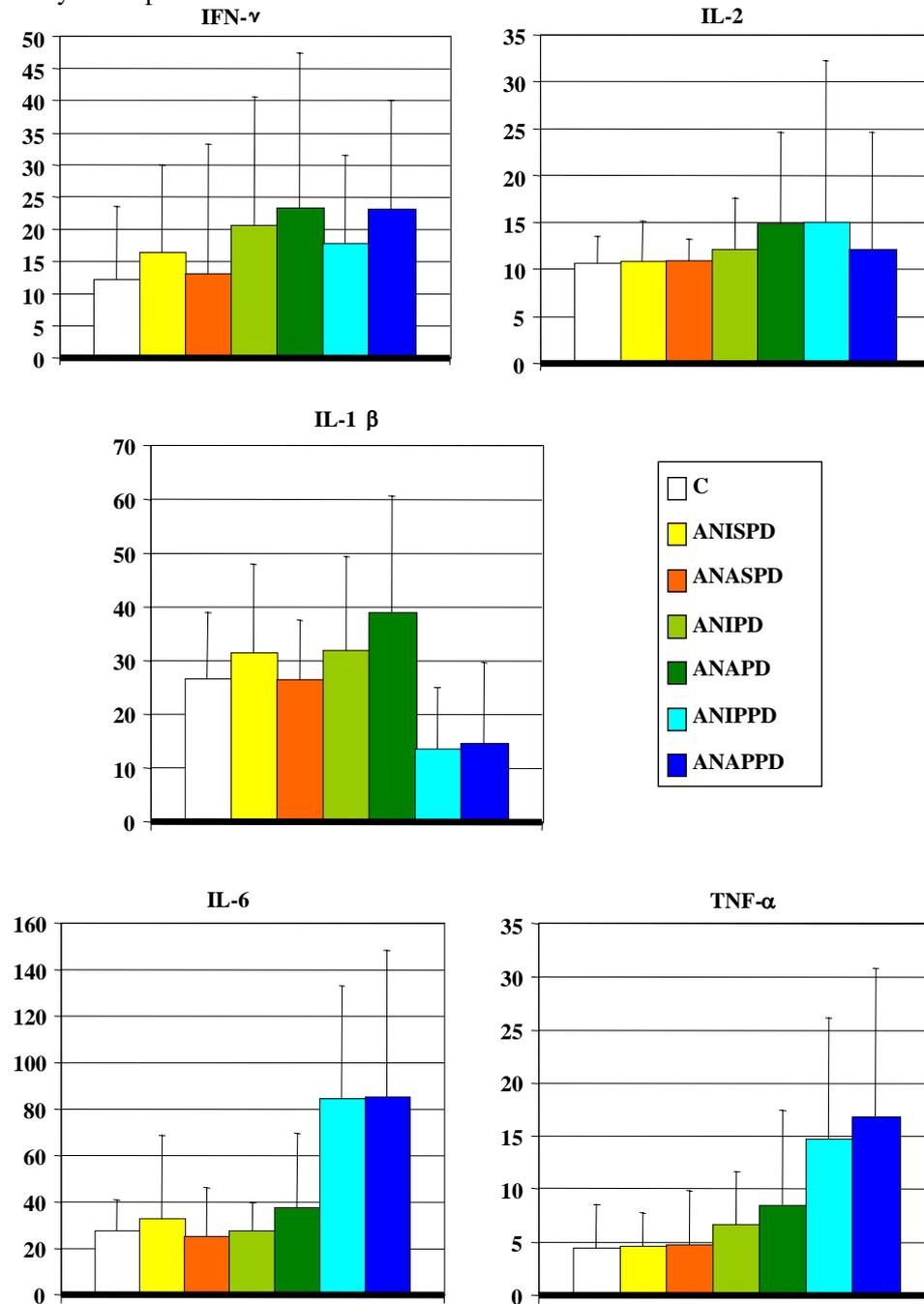
Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

### 4.5.4- SECRECIÓN DE CITOQUINAS

Para el mejor tratamiento estadístico de los resultados del estudio de las citoquinas secretadas, se transformaron los resultados aplicándoles la raíz cuadrada a los valores obtenidos como ya se ha comentado en el apartado de estadística. Es de destacar la variabilidad intragrupal como se puede observar en las grandes desviaciones estándar que presentaron todas y cada una de las citoquinas estudiadas y que se puede observar en la Figura 11.

**FIGURA 11:** Secreción de citoquinas (expresadas como raíz cuadrada de la concentración) en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos



Las citoquinas IFN- $\gamma$  e IL-2 se mantuvieron durante todo el estudio en valores similares a controles. El grupo que ingirió dos suplementos presentó al ingreso disminuida su secreción de IL-1 $\beta$  respecto a controles, aunque como se observa en la Tabla 21 todos los grupos mostraron altos valores normalizados respecto al grupo de referencia. Es de destacar que al final del estudio el grupo de mayor suplementación sigue presentando los valores más bajos respecto a los otros grupos de pacientes. En el grupo con dos dosis de suplemento se observa que la IL-6 y el TNF- $\alpha$  al ingreso hospitalario mostraron valores por encima de los controles y de los otros grupos de pacientes, hecho que se mantiene al alta hospitalaria respecto al grupo control y grupo sin suplementación (Tabla 31).

**TABLA 31** - Producción de citoquinas en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	INF- $\gamma$ (Pg/mL)	IL-2 (Pg/mL)	IL-1 $\beta$ (Pg/mL)	IL-6 (Pg/mL)	TNF- $\alpha$ (Pg/mL)
C (n=25)	265,39 $\pm$ 558,5	122,11 $\pm$ 92,2	842,38 $\pm$ 783,7	713,41 $\pm$ 435,8	15,74 $\pm$ 11,3
ANISPD (n=21)	442,63 $\pm$ 689,9	134,9 $\pm$ 136,3	1250,55 $\pm$ 1492,9 <sup>1</sup>	2305,07 $\pm$ 7370,9 <sup>1</sup>	30,86 $\pm$ 45,1 <sup>1</sup>
ANASPD (n=21)	553,15 $\pm$ 1915,7	124,92 $\pm$ 55,5	818,00 $\pm$ 749,7 <sup>1,2</sup>	1037,72 $\pm$ 2213,4 <sup>1</sup>	46,78 $\pm$ 100,2 <sup>1</sup>
ANIPD (n=19)	802,0 $\pm$ 1199,4	174,74 $\pm$ 721,5	1307,83 $\pm$ 1238,3 <sup>1</sup>	895,92 $\pm$ 605,4 <sup>1</sup>	68,00 $\pm$ 92,3 <sup>1</sup>
ANAPD (n=19)	1094,5 $\pm$ 2133,6	310,48 $\pm$ 511,3	1966,68 $\pm$ 2091,2 <sup>1</sup>	2386,56 $\pm$ 3967,0 <sup>1</sup>	146,63 $\pm$ 303,7 <sup>1,2</sup>
ANIPPD (n=19)	491,2 $\pm$ 629,1	482,46 $\pm$ 995,7	357,60 $\pm$ 495,6 <sup>*,2</sup>	9145,38 $\pm$ 9447,6 <sup>*,2</sup>	351,11 $\pm$ 481,3 <sup>*,2</sup>
ANAPPD (n=19)	798,87 $\pm$ 871,4	293,21 $\pm$ 596,4	424,96 $\pm$ 762,75 <sup>2</sup>	10973,44 $\pm$ 15335,0 <sup>*,2</sup>	465,40 $\pm$ 683,8 <sup>*,2</sup>

Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.5.5- TEST CUTÁNEO DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

Como ya se ha dicho anteriormente, este test se utilizó para la valoración de la respuesta inmune celular "*in vivo*".

Los resultados que hemos encontrado en el estudio de este test están reflejados en la Tablas 32, 33

**TABLA 32** - Respuesta al test de hipersensibilidad retardada cutánea en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con un suplemento dietético.

	C (n=25)	ANISP (n=21)	ANASPD (n=21)	ANIPD (n=19)	ANAPD (n=19)
Nº respuestas positivas	2,63±1,21	0,05±0,23	0,00±0,00	0,00±0,00	0,14±0,48
Score (mm)	6,33±3,89	0,11±0,46	0,00±0,00	0,00±0,00	0,29±0,96

**TABLA 33** - Respuesta al test de hipersensibilidad retardada cutánea en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con un suplemento dietético.

% de pacientes	C (n=25)	ANISP (n=21)	ANASPD (n=21)	ANIPD (n=19)	ANAPD (n=19)
Anergia (score=0) (%)	4	95	100	100	90
Anergia relativa (1 respuesta)	8	5	0	0	5
Hipoergia (score=<5) (%)	48	5	0	0	10
Baja respuesta (score=5-10) (%)	36	0	0	0	0
Respuesta normal (score=>10) (%)	16	0	0	0	0

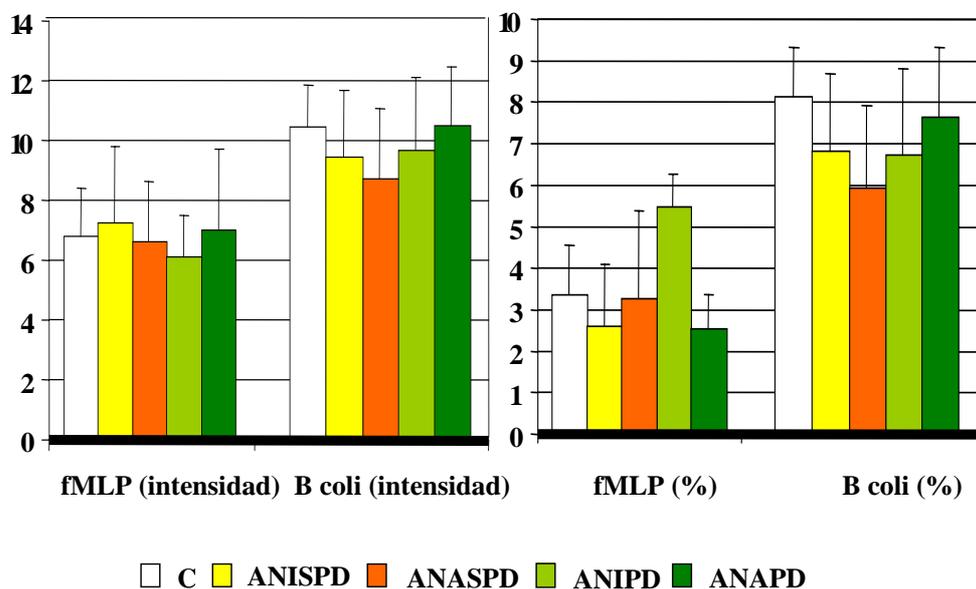
Como se puede observar, solo se presentan los resultados del primer periodo de estudio, ya que fue imposible realizar este test en la ampliación del trabajo por fallo en la distribución del mismo.

Queda patente con estos resultados que todas las pacientes y en todos los puntos tienen una respuesta celular deteriorada, es de destacar que ni tan siquiera una de las pacientes llegue a tener al menos "baja respuesta". El grupo de controles tampoco presentó una respuesta normal al test, presentando el porcentaje más alto de las adolescentes con hipoergía y baja respuesta.

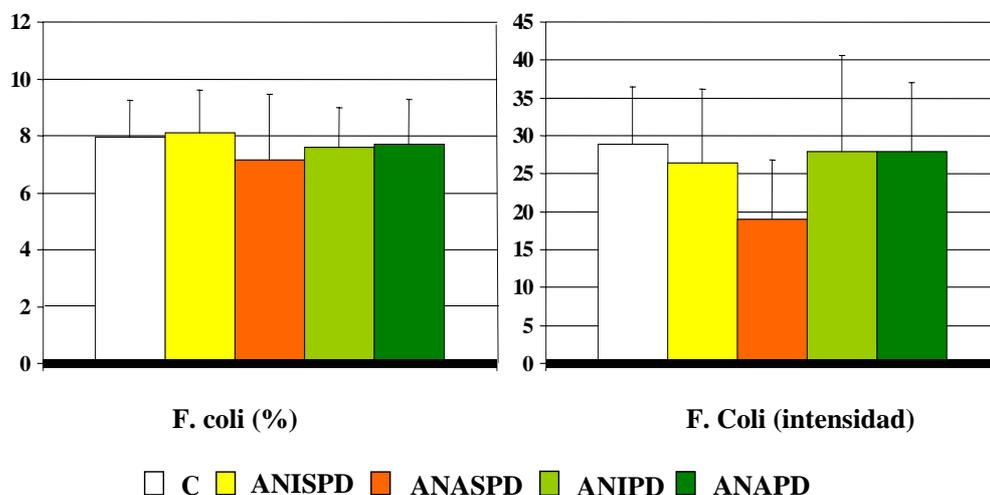
#### 4.5.6 - CAPACIDAD FAGOCÍTICA Y OXIDATIVA DE LOS NEUTRÓFILOS

Al igual que en casos anteriores, para el estudio estadístico de la capacidad fagocítica y oxidativa de los neutrófilos se hizo la raíz cuadrada de las variables estudiadas, ya que presentaron una gran variabilidad dentro de cada grupo, como se puede observar en la Figura 12 y 13. El estudio de la capacidad fagocítica y oxidativa del grupo con mayor suplementación no se pudo realizar debido a problemas técnicos.

**FIGURA 12** - Capacidad oxidativa en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.



**FIGURA 13** - Capacidad fagocítica en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.



En cuanto a la capacidad oxidativa, observamos que la activación basal, en todos los grupos de pacientes, reflejada por la respuesta frente al péptido quimiotáctico fMLP, fue similar a la de los controles (Tabla 34).

En cuanto a la respuesta ante el estímulo de *Escherichia coli* (E. Coli) tanto en el n° de células (%) como en la respuesta (intensidad media de fluorescencia), los valores de los grupos sin y con un suplemento presentaron tanto al ingreso como al alta, valores similares a los de controles. Exceptuando el porcentaje de células en el grupo sin suplementación, que presentó valores más bajos ante el estímulo al alta (Tabla 34).

El porcentaje de células que fagocitan (F. Coli %) en las PBLs presentó al ingreso valores similares a los de los controles. Sin embargo, al final del estudio los valores de los dos grupos de anoréxicas estuvieron en niveles similares. La intensidad de la respuesta fagocitaria por célula (intensidad media de fluorescencia) en el grupo sin suplementación disminuyó significativamente al alta, quedando por debajo de los valores controles (Tabla 34).

**TABLA 34** - Capacidad fagocítica y oxidativa en controles y pacientes con anorexia nerviosa(AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	fMLP(%)	FMLP (fluorescencia)	E. Coli (%)	E. Coli (fluorescencia)	Fago Coli (%)	Fago Coli (fluorescencia)
C (N=25)	12,96±9,5	49,23±25,4	69,10±15,2	84,41±37,0	64,91±18,9	890,23±423,1
ANISPD (N=21)	6,70±5,9	59,02±50,5	50,88±25,5	71,87±46,5	67,91±21,2	788,82±464,5
ANASPD (N=21)	12,36±13,9	48,29±28,2	40,00±26,0 <sup>*1</sup>	61,22±36,1	56,43±30,0	418,35±297,8 <sup>*#2</sup>
ANIPD (N=19)	7,07±4,6	39,36±19,8	50,53±27,0	74,91±46,5	59,57±19,8	931,25±772,6
ANAPD (N=19)	7,47±4,6	56,76±51,8	62,49±22,6 <sup>2</sup>	85,39±40,0	61,19±19,1	855,83±496,2 <sup>2</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

<sup>\*</sup> Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

## 4.6- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

### 4.6.1- METABOLITOS

Se puede observar que tanto en el ingreso como en el alta hospitalaria, el colesterol estuvo por encima de los valores controles en todos los grupos de pacientes a excepción del grupo con mayor suplementación que no presentó diferencias con el grupo control al alta. Tanto la glucosa al ingreso como los triglicéridos al alta en los dos grupos suplementados, presentaron valores inferiores a los del grupo de referencia (Tabla 35).

**Comentario [AM4]:** creo que se puede eliminar, ya que en los dos casos se refieren a los mismos grupos, no es así?

**Comentario [AM5]:** añadido

En el periodo hospitalario aumentó la glucosa en los tres grupos, alcanzando tan solo en el grupo sin suplementación valores superiores a los de controles, sin embargo durante el periodo de hospitalización los triglicéridos disminuyeron en el grupo sin y con un suplemento.

**TABLA 35** - Parámetros bioquímicos básicos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos.

	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
C (n=25)	85,1±5,4	156,6±23,7	70,4±15,7
ANISPD (n=21)	82,5±9,6 <sup>1</sup>	208,8±43,6*	80,7±32,0
ANASPD (n=21)	86,7±8,0 <sup>1</sup>	200,2±38,9*	61,5±17,5 <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	74,9±6,7 <sup>* 2</sup>	214,4±40,2*	73,1±35,7
ANAPD (n=19)	79,8±7,8 <sup># 2</sup>	203,8±30,0*	53,5±17,7 <sup>#</sup>
ANIPPD (n=19)	77,6±7,3 <sup>* 1, 2</sup>	192,0±28,0*	65,6±32,7
ANAPPD (n=19)	81,0±5,3 <sup># 2</sup>	178,7±26,7	54,0±18,5*

Valores expresados como media ± desviación estándar

\*Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.6.2 -FUNCIÓN HEPÁTICA

La bilirrubina del grupo con un suplemento, en ambos puntos del estudio, presentó valores inferiores a los del grupo de referencia.

Comparando todos los grupos en el momento del alta hospitalaria se observa que los valores más altos de bilirrubina total, GOT y GPT son los del grupo con dos suplementos, siendo significativamente superiores a los de controles; en cuanto a la fosfatasa alcalina aunque aumentó en el grupo con mayor suplementación durante el periodo hospitalario, se mantuvo en los niveles más bajos durante toda la estancia hospitalaria (Tabla 36).

**TABLA 36** - Funcionalidad hepática en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L)	Fosfatasa alcalina (U/L)	Bilirrubina total (mg/dL)
C (n=25)	18,5±5,0	10,6±4,3	14,1±16,5	150,1±153,7	0,65±0,32
ANISPD (n=21)	21,2±15,1	10,9±7,1 <sup>1</sup>	14,1±8,9	143,2±72,7 <sup>1</sup>	0,49±0,17 <sup>1</sup>
ANASPD (n=21)	17,1±4,5 <sup>1</sup>	10,3±5,1 <sup>1</sup>	13,0±5,2	144,7±69,7 <sup>1</sup>	0,48±0,19 <sup>1</sup>
ANIPD (n=19)	19,2±8,6	9,8±6,8 <sup>1</sup>	19,2±15,3	121,6±49,4 <sup>1</sup>	0,45±0,18 <sup>*1</sup>
ANAPD (n=19)	17,9±4,6 <sup>1</sup>	10,8±6,1 <sup>1</sup>	19,6±12,8	135,0±43,3 <sup>1</sup>	0,43±0,10 <sup>*1</sup>
ANIPPD (=19)	20,3±7,0	30,1±17,9 <sup>*2</sup>	14,4±5,5	65,2±16,5 <sup>*2</sup>	0,71±0,14 <sup>*2</sup>
ANAPPD (n=19)	27,0±8,4 <sup>*#2</sup>	38,3±16,8 <sup>*2</sup>	18,9±9,8	72,5±20,2 <sup>#2</sup>	0,62±0,14 <sup>2</sup>

Valores expresados como media ± desviación estándar

<sup>\*</sup> Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.6.3- FUNCIÓN RENAL

Al ingreso ambos grupos con suplementación presentaron los niveles de ácido úrico significativamente más bajos que los controles, aumentando sus valores al alta y alcanzando los valores controles (Tabla 37).

Los niveles de urea aumentaron en el grupo que ingirió un suplemento durante la hospitalización superando los valores controles, a diferencia de los otros dos grupos, donde no se observó modificación alguna, manteniéndose más altos que los controles en el grupo sin suplementación (Tabla 37).

La creatinina disminuyó durante la estancia hospitalaria en los grupos sin y con un suplemento dietético (Tabla 37).

**TABLA 37** - Funcionalidad renal en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Ac. úrico (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
C (n=25)	4,0±0,5	27,8±7,9	0,75±0,16
ANISPD (n=19)	3,8±0,7 <sup>1</sup>	34,7±8,4 <sup>*</sup>	0,77±0,09
ANASPD (n=19)	3,7±0,8	35,7±5,8 <sup>*</sup>	0,70±0,09 <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	3,0±0,8 <sup>*2</sup>	32,0±7,2	0,76±0,08
ANAPD (n=19)	3,4±0,8 <sup>#</sup>	35,8±5,5 <sup>*#</sup>	0,70±0,06 <sup>#</sup>
ANIPPD (n=19)	2,9±0,8 <sup>*2</sup>	32,1±6,6	0,81±0,14
ANAPPD (n=19)	3,5±0,9 <sup>#</sup>	33,6±6,8	0,74±0,11

Valores expresados como media ± desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

# Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas  $p < 0,05$ ).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

#### 4.6.4- ESTUDIO PROTEICO

La proteína total disminuyó en el grupo que no ingirió suplemento durante la hospitalización. Por el contrario, la prealbúmina aumentó en este mismo grupo alcanzando los valores controles.

En cuanto a la  $\alpha_1$ -antitripsina, a pesar de que los grupos con suplementación partieron de valores por debajo de los valores controles, consiguieron normalizar sus valores al alta (Tabla 38).

**TABLA 38** - Parámetros proteicos en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Proteína total (g/dL)	Prealbúmina (mg/dL)	$\alpha_1$ -antitripsina (g/L)
C (n=25)	7,6±0,5	25,0±3,9	1,6±0,2
ANISPD (n=19)	7,7±0,7	20,5±5,0 <sup>*1</sup>	1,4±0,4
ANASPD (=19)	7,4±0,6 <sup>#</sup>	25,1±5,1 <sup>#</sup>	1,4±0,4
ANIPD (n=19)	7,2±0,6	24,6±4,7 <sup>2</sup>	1,3±0,3 <sup>*</sup>
ANAPD (=19)	7,2±0,6	24,5±6,9	1,4±0,4
ANIPPD (n=19)	7,4±0,7	22,2±4,0 <sup>1,2</sup>	1,2±0,4 <sup>*</sup>
ANAPPD (n=19)	7,3±0,5	23,9±3,8	1,5±0,7

Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar

<sup>\*</sup> Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas  $p < 0,05$ ).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

#### 4.6.5-MINERALES

Los niveles de calcio sérico fueron más altos en el grupo que no ingirió el suplemento en ambos puntos. En ningún caso, se observaron diferencias evolutivas debidas al ingreso hospitalario (Tabla 39).

Por su parte, el fósforo tan sólo en el grupo con dos suplementos presentó valores por debajo de controles al ingreso hospitalario, aunque se equiparó al alta (Tabla 39).

**TABLA 39** - Minerales en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos dietéticos.

	Calcio total (mg/dL)	P (mg/dL)
C (n=25)	9,6±0,5	4,6±0,4
ANISPD (n=19)	10,3±0,5 <sup>*1</sup>	4,2±0,7
ANASPD (n=21)	10,1±0,6 <sup>*1</sup>	4,4±0,7
ANIPD (n=19)	9,7±0,7 <sup>2</sup>	4,1±0,8
ANAPD (n=19)	9,6±0,8 <sup>2</sup>	4,2±0,6
ANIPPD (n=19)	9,6±0,3 <sup>2</sup>	4,0±0,5 <sup>*</sup>
ANAPPD (n=19)	9,7±0,4 <sup>1,2</sup>	4,3±0,3

Valores expresados como media ± desviación estándar

\*Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre altas en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni p<0,05).

#### 4.6.6-DETECCIÓN DE ANEMIAS

El hierro mostró diferencias con el grupo control al ingreso en el grupo con dos suplementos, disminuyendo durante el periodo hospitalario y alcanzando los valores controles al finalizar el estudio.

En los tres grupos la ferritina presentó valores superiores a los del grupo de referencia, que disminuyeron al alta en los grupos que consumieron uno o dos suplementos alcanzando los valores controles.

Por el contrario, la transferrina que estaba por debajo de los valores controles en los tres grupos al ingreso, aumentó significativamente en todos los casos al alta, alcanzando los valores controles.

**TABLA 40** - Metabolismo del hierro en controles y pacientes con anorexia nerviosa (AN) sin y con consumo de uno y dos suplementos

	Hierro ( $\mu\text{g/dL}$ )	Ferritina ( $\text{ng/mL}$ )	Transferrina ( $\text{mg/dL}$ )
C (n=25)	92,1 $\pm$ 45,7	26,8 $\pm$ 14,8	272,0 $\pm$ 30,2
ANISPD (n=21)	94,2 $\pm$ 24,0 <sup>1</sup>	104,2 $\pm$ 65,3*	205,6 $\pm$ 49,0*
ANASPD (n=21)	96,1 $\pm$ 30,4	77,1 $\pm$ 74,4*	244,9 $\pm$ 43,0 <sup>#</sup>
ANIPD (n=19)	74,6 $\pm$ 19,4 <sup>2</sup>	108,8 $\pm$ 88,2*	203,2 $\pm$ 45,3*
ANAPD (n=19)	76,5 $\pm$ 35,4	43,5 $\pm$ 33,6 <sup>#</sup>	249,8 $\pm$ 40,9 <sup>#</sup>
ANIPPD (n=19)	107,6 $\pm$ 28,6 <sup>*1</sup>	117,3 $\pm$ 75,1*	196,9 $\pm$ 42,2*
ANAPPD (n=19)	70,2 $\pm$ 20,3 <sup>#</sup>	59,3 $\pm$ 37,6 <sup>#</sup>	290,6 $\pm$ 45,7 <sup>#</sup>

Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar

\* Diferencias significativas entre todos los grupos de AN vs controles (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Diferencias significativas entre ingreso y alta dentro de cada grupo de pacientes (Test-t; muestras pareadas  $p < 0,05$ ).

<sup>1,2</sup> Superíndices distintos indican diferencias significativas entre ingresos en los grupos de pacientes (ANOVA; test pares Bonferroni  $p < 0,05$ ).

## **5- DISCUSIÓN**

### **5.1- CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Como ya se comentó en el apartado de resultados, para más del 50 % de las pacientes ingresadas era su primer ingreso y para un 16% era como mínimo su tercer ingreso; es un hecho constatado encontrar ingresos múltiples entre las pacientes con anorexia restrictiva (Steinhausen y col., 1991). Se ha de aclarar que en nuestro estudio las pacientes podían pertenecer tanto al subtipo restrictivo como al bulímico, distribuyéndose de manera similar en los tres grupos, así había un 22% de pacientes pertenecientes al subtipo bulímico en cada uno de los tres grupos y un 78% del subtipo restrictivo.

El 25% de las pacientes presentaban amenorrea primaria, el resto de pacientes tenían amenorrea secundaria a excepción de 5 pacientes que estaban sometidas a tratamiento estrogénico y 2 que tenían menstruación normal. Hay que destacar que uno de los síntomas que se consideran como una mejoría de la enfermedad, es la recuperación de los periodos menstruales (Kohn y Golden 2001).

Un 25% de pacientes manifestó tener problemas para dormir. Son muchos los autores que han estudiado este aspecto de la patología encontrando que el sueño de las pacientes anoréxicas es menos profundo, se altera fácilmente y tiene una duración corta (Walsh y col, 1985; Levy y col., 1988). El hábito de beber alcohol solo lo frecuentaban un 3% de las pacientes; sin embargo, el tabaco era un hábito más frecuente en este grupo estudiado, observado en un 20% de todos los casos. Aunque en la bibliografía se atribuyen estos hábitos al subtipo no restrictivo (Morandé y Casas, 1994; Corcos y Jeammet, 1995), en el presente estudio no se pudo relacionar dichos hábitos a ninguno de los subtipos en concreto.

Los fármacos de mayor consumo eran los que hemos clasificado como psiquiátricos en los que están incluidos antidepresivos y antipsicóticos. Según Chinchilla (1995), es conveniente la utilización de estos fármacos antidepresivos una

vez que se ha estabilizado el estado somático general. El empleo de psicofármacos parece tener relación con el hecho de que las alteraciones de índole psíquica de la enfermedad tienden a permanecer a pesar de haber corregido la malnutrición (Herpertz-Dahlman y col., 1996; Strober y col., 1997).

El consumo de suplementos vitamínicos y minerales en el grupo de pacientes en el punto del ingreso hospitalario no era muy elevado, tan sólo un 17% de las pacientes los ingerían. Varios autores aconsejan su consumo en estados en los que se demuestre un déficit de ellos (McClain y col., 1992; Stephenson y col., 2000; Argüelles y Argüelles-Arias, 2001). Los suplementos dietéticos tampoco eran consumidos por un alto porcentaje de las pacientes (19%). Estos preparados energéticos se recomiendan cuando la enferma no es capaz de alcanzar la ingesta calórica prescrita al inicio con una dieta sólida normal o, en etapas más avanzadas de la realimentación, cuando las ingestas energéticas requeridas para que las pacientes continúen aumentando de peso se hagan muy elevadas (Doyle, 1995; Kreipe y Higgings, 1995; Miján y Velasco, 1999).

Tan solo el 17% de las pacientes no practicaba algún tipo de actividad física en el último año, siendo el tiempo empleado superior a 3h/semana en el 37%, igual a 3h/semana en el 9% e inferior a 3h/semana en el 54% de los casos. No existió diferencias significativas entre los grupos en cuanto al número de horas de ejercicio. La actividad más practicada era la gimnasia, destacando el tipo aeróbic (37%) y la natación (12%), respecto a otros deportes. Era normal encontrar a una misma persona realizando varios tipos de deportes distintos, además del realizado en el del colegio. Aunque en el presente estudio no se refleja que las pacientes realicen un ejercicio extremo, está constatado (Seigel y Hetta, 2001) que un exceso de actividad física es una de las características de la enfermedad. Se trata de uno de los comportamientos de elección de las pacientes para aumentar la pérdida de peso, o al menos, mantenerlo bajo (Seigel y Hetta, 2001). La literatura clínica señala y tiene en cuenta este aspecto de los síndromes de las alteraciones alimentarias (Bruch, 1982; Garner y col., 1985; DSM-III-R, 1987; Garfinkel y Goldbloom, 1988; DSM-IV, 1994). El número de pacientes con trastornos del comportamiento alimentario que son clasificados como practicantes de ejercicio en exceso oscila entre el 33% y el 75% (Black y col., 1993), cifra que es sustancialmente superior a la de la población femenina en general. Según se observa, de los datos de este

trabajo y de otros autores, la frecuencia con que se realiza ejercicio compulsivo es significativamente más elevada en las pacientes con AN que en las pacientes con BN (Sundgot-Borgen, 1993; Brewerton y col., 1995).

Durante la hospitalización las pacientes realizaron una actividad ligera, siempre vigiladas. Touyz y col. (1993) han encontrado que el desarrollo de un programa de ejercicio anaeróbico estructurado, de 3 horas semanales, no modifica la tasa de ganancia de peso (1 kg/semana) respecto a las pacientes que no desarrollan ejercicio. Además, puede incluso ser aconsejable para aumentar el grado de compromiso con el tratamiento.

Sin entrar en profundidad, conviene mencionar que se ha señalado que tanto el ejercicio como la inanición pueden crear una adicción psicológica a las endorfinas endógenas secretadas en respuesta al estrés corporal (Katz, 1992). Una revisión realizada por Eisler y le Grange (1990) comenta que las asociaciones entre la actividad física y la AN son probablemente muchas y complejas, y aún hoy en día, habría que realizar más estudios a unas conclusiones definitivas.

## **5.2- PARÁMETROS DIETÉTICOS**

En el estudio de los parámetros dietéticos hay que tener en cuenta que las terapias nutricionales son utilizadas, para prevenir o revertir la pérdida de nutrientes, disminuyendo o eliminando el riesgo de complicaciones clínicas de la AN (Heymsfield y col., 1994).

### **5.2.1- INGESTA CALÓRICA**

La ingesta calórica inicial se calculó dependiendo del estado hipometabólico en el que se encontraban las pacientes del presente estudio. Estos cálculos se realizaron utilizando la fórmula de Harris-Benedict (1919) y considerando una actividad física moderada. Son diversas las pautas de tratamiento que aparecen en la bibliografía y todas coinciden en aumentar progresivamente la ingesta calórica para evitar lo que se conoce como síndrome de realimentación (Crook, 2001). Según Schebendach y col. (1995) la

ingesta inicial debe ser de un 130% de las necesidades calculadas por las técnicas indirectas de cálculo metabólico. Normalmente la prescripción inicial se ajusta a un rango de 1000-1400 kcal/día, como se observa en general en nuestro estudio, el ritmo de incremento de la ingesta calórica diaria también depende de la situación y aceptación de las pacientes. Es un hecho comprobado que estas variaciones no afectan al peso final o recuperación final de las pacientes sino a la duración del ingreso, con el consiguiente incremento en el coste para los servicios sanitarios que ello supone (Marcos y col., 1993a).

El intercambio de suplementos por algún alimento en el estudio permitió una ingesta calórica más elevada en las pacientes que pertenecían a los grupos suplementados, sin encontrar un rechazo psicológico al tratamiento. Sin embargo, Beaumont y col. (1993) consideran que la utilización de productos concentrados no son aceptables para estas pacientes dadas sus consecuencias psicológicas, aunque hay que tener en cuenta que en nuestro trabajo lo que se pretende es aumentar la ingesta que estas pacientes son capaces de ingerir, ya que durante la etapa de realimentación los requerimientos energéticos suelen ser mayores de los previstos (Pertschuk, 1993). El número de calorías necesario para ganar un kilogramo de peso se incrementa durante el curso del tratamiento. Ello se debe, por un lado, al aumento de la masa corporal y con ello de la tasa metabólica basal y por otro, a que durante la última fase de la realimentación se gana más proporción de masa grasa, la cual requiere más calorías para su síntesis que la masa magra (Salisbury y col., 1995).

Con todo, en general se puede señalar, de acuerdo con Rock y Curran-Celentano (1994), que si la realimentación se lleva a cabo con un incremento de la energía dietaria a partir de alimentos de uso habitual y en variedad suficiente, es muy probable que se aporten las cantidades de vitaminas y minerales necesarias para corregir las deficiencias sin necesidad de administrar ningún tipo de suplementación. De hecho se ha indicado que dosis altas de suplementos vitamínicos pueden ser perjudiciales, tanto por el efecto que puede causar un exceso de un determinado micronutriente como por interacciones adversas con otros elementos (como ocurre entre cinc y cobre) (Kreipe y Higgins, 1995). A pesar de ello, se ha recomendado utilizar dosis bajas de suplementos

vitamínicos, con minerales al nivel de las RDA, para los enfermos crónicos (Rock y Curran-Celentano, 1994).

Una realimentación agresiva al comienzo puede provocar muchos problemas como ya se comentó con anterioridad, por eso en este estudio se aumentando el consumo de calorías en concordancia con lo que proponen algunos autores (Kreiper y Higgins, 1995), de 0,45 a 1,36 kg a la semana. Así hemos constatado un aumento de 0,93 kg/semana en el grupo sin suplemento, 0,90 kg/semana en el grupo con 200 ml de suplemento y 1 kg/semana en el grupo con 400 ml de suplemento.

La contribución de la energía a las IR (Departamento de Nutrición, 1999) sigue un patrón similar a la ingesta de energía total. El valor mostrado por el grupo control fue ligeramente deficiente respecto a lo recomendado para una actividad moderada, hecho que no debe extrañar teniendo en cuenta la edad del grupo estudiado y la influencia que está ejerciendo la moda durante los últimos años. En contraposición, los tres grupos de pacientes presentaron valores por encima de las las recomendaciones, que aumenta de manera progresiva con la ingesta de suplementos. No sorprenden estos resultados ya que las pacientes están bajo un tratamiento con una intervención nutricional.

### **5.2.2- PERFIL CALÓRICO**

En el presente estudio aparece un perfil hiperlipídico y bajo en hidratos de carbono en todos los grupos estudiados, al igual que lo encontrado en la sociedad occidental en la que España está incluida (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991; Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación 1996; Cruz, 2000). No presentando diferencias entre el grupo control y los de anoréxicas y sin ajustarse en ningún caso a las recomendaciones para la población en general (Departamento de Nutrición, 1999). Se acepta como un aporte energético procedente en un 12-15% de proteína, 30-35% de grasa y 55-60% de carbohidratos, siendo el recomendable para anoréxicas según Casas y col. (1994) el aporte procedente de proteínas, lípidos y carbohidratos en unos valores porcentuales de 15-20%, 25-30% y 50-55%, respectivamente. El grupo con mayor suplementación presenta una ligera contribución mayor de carbohidratos a expensas de

las proteínas.

Como se ha mencionado anteriormente, las pacientes de anorexia nerviosa presentan un metabolismo alterado, siendo el compartimento graso el más disminuido. Hay algunos autores que consideran que las dietas hiperlipídicas podrían ser beneficiosas en la recuperación de estas pacientes (Russell y col., 2001). En algunos estudios se ha tenido que disminuir la ingesta de este macronutriente debido a la falta de aceptabilidad de estas pacientes, cosa que no ha sucedido en el presente estudio.

A pesar de los estudios realizados, no parecen existir suficientes trabajos que establezcan claramente cuáles deberían ser las ingestas recomendadas de energía y nutrientes en este tipo de pacientes, teniendo en cuenta su deteriorada composición corporal, su estado metabólico y la necesidad de recuperar el peso perdido de forma duradera.

### **5.2.3- FIBRA**

La ingesta de fibra en el grupo control no se ajusta a las recomendaciones de fibra aceptadas actualmente (20 a 30 g/día) (Dreher, 1995, Greenwald y col., 1995) y que parece ser beneficiosa en el tratamiento de dislipemias (Stone, 2001), y en la estimulación de la funcionalidad gastrointestinal. Este resultado es debido a la menor ingesta de vegetales y legumbres habitual en las sociedades occidentales (Cruz, 2000). Como máximo se recomienda una ingesta de 35 gr/día ya que la fibra puede interferir en la absorción de otros nutrientes (Zarzuelo, 2001; Guimaraes y col., 2001). Según la American Dietetic Association, (1996) y DACH (2000) la ingesta recomendada es de 10 g/1000 kcal.

Los tres grupos de anoréxicas cumplen estas recomendaciones, encontrándose por encima el grupo con mayor suplementación.

#### **5.2.4- PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS Y COLESTEROL**

Como ya se ha comentado anteriormente, la dieta de todos los grupos estudiados, tanto pacientes como controles, es hiperlipídica, por lo que es imposible que presente un perfil de ácidos grasos en concordancia a las recomendaciones. El consenso para el control de la colesterolemia en España (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991) sugiere que la contribución energética de los ácidos grasos saturados (AGS) sea inferior al 10% (en torno al 7%), poliinsaturados (AGP) no supere el 10% y monoinsaturados (AGM) al menos un 13%.

En el caso de controles se observa que hay un exceso de AGS en detrimento de AGP, lo que coincide con los resultados encontrados por García y col. (1996) en un grupo de jóvenes españoles. La ingesta de AGM es elevada, posiblemente debido a la ingesta de aceite de oliva (Cruz, 2000). Sin embargo, en los tres grupos de pacientes, aumenta la ingesta de AGP, con el aumento de suplemento, a expensas tanto de los AGS como de los AGM.

La ingesta de colesterol medio es similar en todos los grupos presentando valores por encima del máximo recomendado de 300 mg/d para la población general (Ros, 1994); no es de extrañar este hecho ya que se ha observado que la concentración de colesterol en suero en los últimos años en España está aumentando debido en parte a una mayor ingesta de colesterol (Cruz, 2000).

La dieta en general influye sobre los niveles de colesterol y lípidos plasmáticos (Muñoz, 1993). Sin embargo, se han encontrado concentraciones elevadas de colesterol circulante en pacientes con desórdenes alimentarios sometidos, a dietas hipocalóricas y con bajas ingestas de grasas saturadas (Klinefelter, 1965; Crisp y col., 1968; Nestel, 1974; Halmi y Fry, 1974; Mordasini y col., 1978; Casper, 1986; Mira y col., 1987; Arden y col., 1990; Kohn y Golden, 2001). Esto indica que la ingesta de colesterol no afecta demasiado al estado de salud de estas pacientes, sino que es el estado de malnutrición el que produce una alteración en el metabolismo del colesterol, ocasionando la hipercolesterolemia (Feillet y col., 2000).

### **5.2.5- INGESTA DE MINERALES**

En cuanto a la ingesta de minerales se observa que la ingesta tanto de calcio, magnesio, hierro, cinc y yodo son deficientes en el grupo control, resultados que coinciden con los encontrados por Shouton y col. (1993) en adolescentes sanas de otros países. Es de destacar que tan solo el grupo con mayor suplementación es el que consigue alcanzar las recomendaciones en todos los minerales.

Merecen un interés particular el calcio y el cinc por su relación con los problemas clínicos que plantea la AN. El contenido en calcio de la dieta es especialmente importante por el desarrollo de la osteopenia o reducción de la densidad ósea frecuente en esta patología (Newman y Halmi, 1989; Rigotti y col., 1991). En situaciones en que se compruebe una disminución del contenido mineral óseo, está indicada la suplementación, aparte de la corrección del trastorno que esté produciendo esta disminución (Argüelles y Argüelles-Arias, 2001). Oliveri y col., (1999) aconsejan en estas situaciones suplementos tanto de calcio como de vitamina D. Todas las pacientes ingieren la cantidad de calcio que indican las recomendaciones.

En lo que respecta a la ingesta deficiente de cinc, conviene mencionar que se ha considerado la alteración en el metabolismo de este mineral como un posible factor en la etiología de la AN, atendiendo a síntomas como las lesiones dérmicas, alopecia, hipogeusia, depresión, irritabilidad, anorexia y un retraso en la maduración sexual (Casper y col., 1980; Bryce-Smith, 1984; Argüelles y Argüelles-Arias, 2001). Estas deficiencias pueden ser revertidas con suplementos (Seiler, 2001) presentando efectos inmunológicos significativamente beneficiosos (Monget y col., 1996). De este modo, se ha recomendado la suplementación de cinc en la dieta de las pacientes con AN que siguen una terapia de realimentación (McClain y col., 1992); sin embargo, los resultados de los estudios realizados con el fin de contrastar los efectos beneficiosos de dichos suplementos no son homogéneos. Es de destacar que en el presente estudio tan solo el grupo con una mayor suplementación es el que consigue alcanzar los niveles recomendados.

El hierro es esencial en varios procesos metabólicos. Se ha observado que la deficiencia de hierro origina un fallo en los mecanismos de defensa del individuo (Van Asbeck y col.,1984; Bryan y Stone, 1993). Las ingestas de hierro son deficitarias tanto en el grupo control como en los grupos sin y con un suplemento dietético, dato que no contradice lo encontrado en la bibliografía. Además, es interesante tener en cuenta según indica Bendich (2001), que los suplementos de calcio no afectan a largo plazo el estatus de hierro en mujeres, como consecuencia de una adaptación en la absorción de éste.

El magnesio aparece deficiente en la dieta tan solo de el grupo control como ya se comentó anteriormente. Este mineral parece ser que se cubre perfectamente con una ingesta equilibrada y sin necesidad de suplementos. Es necesario destacar que este mineral se relaciona con una gran variedad de procesos bioquímicos y fisiológicos, entre ellos podemos destacar, la contractilidad muscular y la excitabilidad nerviosa. Se trata de un catión esencial involucrado en muchas reacciones enzimáticas (Martínez y col., 1993a).

Respecto al yodo sólo se observa deficiencia de este mineral en al grupo control como en el caso anterior. En la bibliografía se comenta que pueden encontrarse niveles inferiores a los recomendados en zonas donde no está iodada la sal, en estos casos se puede suplementar de forma farmacológica (Stephenson, 2000). Según Furnee y col. (2000) la recuperación de la deficiencia de este mineral depende de los valores antropométricos de partida.

Los valores de hierro y cinc aparecen deficientes en los grupos sin y con un suplemento, coincidiendo con lo detectado por Nuñez y col. (1995), estos autores también encontraron deficiencias en magnesio.

### 5.2.6- INGESTA DE VITAMINAS

Algunos de los síntomas de la enfermedad como la piel seca, el pelo fino y el lanugo son consecuencia de la malnutrición y pueden estar relacionados con un estado deficiente en vitaminas (Van Binsbergen y col., 1988b).

Cabe señalar que la deficiencia de vitaminas puede jugar un papel importante en la alteración de la función cognitiva y en la comorbilidad de los desórdenes psiquiátricos que se observan en AN (Hamsher y col, 1981; Rock y Curran-Celentano 1994). La vitamina E se ha relacionado con problemas cognitivos y neuropsicológicos, por lo que hay que considerar su interés clínico, siendo necesaria una mayor investigación para averiguar las circunstancias en que puede aparecer una alteración en la biodisponibilidad de esta vitamina, aunque hay que destacar que en nuestro estudio tan solo el grupo control es el que presenta deficiencia en esta vitamina. En la literatura, la situación respecto a la vitamina E no está clara. Los niveles séricos aparecen disminuidos sólo en escasas ocasiones. Dowd y col. (1983) y Van Binsbergen y col. (1988b) los encuentran normales, sin embargo Vaisman y col. (1992b) observan niveles menores que en controles rayando el mínimo adecuado. Langan y Farell (1985) observan disminuidos en plasma sólo los tocoferoles  $\beta$  y  $\gamma$ , por lo que sugieren que la ingesta a partir de alimentos que contengan vitamina E sería deficiente y el aporte se debería mayoritariamente a los suplementos vitamínicos que contienen la forma  $\alpha$ . En este sentido, las concentraciones plasmáticas de  $\alpha$ -tocoferol encontradas por Mira y col. (1989) son mayores en pacientes que consumen suplementos vitamínicos en comparación con los que no los ingieren y con el grupo control.

La tiamina, riboflavina y vitamina B<sub>6</sub>, cubiertas en el presente estudio según lo encontrado en la bibliografía, también podrían contribuir a los problemas cognitivos y a las características fisiológicas asociadas con la semiinanición de la AN (Rock y Curran - Celentano, 1994).

En resumen, se observa que la deficiencia que presenta el grupo control en vitamina E, C, B<sub>6</sub> y ácido fólico no aparece en las pacientes de este estudio. Sin embargo, los tres grupos de pacientes presentaron ingesta deficitaria de vitamina D. Ante este resultado hay que plantear que en nuestro país como es bien sabido, no se

considera un problema grave la deficiencia en dicha vitamina, ya que el efecto de los rayos solares sobre la piel puede compensar esa deficiencia mediante la conversión de 7-dehidrocolesterol en vitamina D<sub>3</sub>. No obstante, al ser este grupo poblacional muy susceptible de presentar osteomalacia, sería aconsejable la suplementación tanto de calcio como de vitamina D (Becker y col., 1999).

Se han observado ingestas deficitarias particularmente en vitamina D, calcio, folatos, vitamina B<sub>12</sub> y cinc en pacientes con anorexia nerviosa (Hadigan y col., 2000). Hay muchos estudios que corroboran este resultado considerando a las anoréxicas un grupo predispuesto a la deficiencia en vitaminas y minerales (Moreiras-Varela y col 1990; Rock y Curran-Celentano, 1994; van der Ster Wallin y col., 1995). Estos autores atribuyen esas deficiencias de tiamina, riboflavina y niacina al alto porcentaje de pacientes vegetarianas, por lo que consideran aconsejable la utilización de suplementos en el tratamiento de estas pacientes.

La ingesta de vitamina A en el grupo sin suplementación es escasa aunque no hay que perder de vista la hipercarotenemia mostrada en ocasiones por pacientes con AN. Según Rock y Yager (1987), la concentración sérica de carotenos se encuentra con frecuencia elevada, debido probablemente a un defecto adquirido en su metabolismo, aunque también se han apuntado otras causas posibles, como un aumento de la absorción, una ingesta elevada, una liberación incrementada desde los depósitos grasos, o como sugieren Rock y Swendseid (1993), una escasa capacidad de almacenamiento debida a la reducción de masa corporal.

### 5.3- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

En la discusión de la evolución de los parámetros antropométricos se hace referencia primero a los parámetros más básicos (Tabla 14).

La talla de las pacientes sólo presentó diferencias significativas con controles en el grupo sin suplementación. Teniendo en cuenta que la talla media está situada en todos los grupos alrededor del percentil 50 y que el pico máximo de crecimiento tiene lugar el

año anterior a la menarquia (Mataix, 1998), se puede pensar que la evolución de la enfermedad no ha afectado demasiado al crecimiento.

Hay que destacar que es el grupo sin suplementación, el que presenta el porcentaje más elevado de pacientes con amenorrea primaria, como ya se comentó anteriormente, y esto podría explicar en parte, esa ligera disminución en la talla de dicho grupo. Nussbaum y col. (1985) han encontrado un crecimiento de 3,3 cm en un grupo de pacientes con AN en el periodo de tiempo en que la edad media pasa de los 16 a los 19 años, cifra que no sugiere ningún efecto negativo sobre la talla de las pacientes lo que coincide con los resultados aquí expuestos.

A juzgar por el resto de los parámetros antropométricos estudiados, el estado nutricional de las pacientes en el momento del ingreso estaba severamente deteriorado. Los valores medios de peso e IMC se encontraban por debajo del percentil 3 en la mayoría de los casos, de acuerdo con las tablas que se utilizan para la población normal (Hernández y col., 1988), coincidiendo con los resultados presentados por otros autores (Russell y col., 2001; Nova y col., 2001a). El IMC se situó en un valor cercano al que define estado de emaciación o delgadez extrema ( $<15\text{kg}/\text{m}^2$ ) según la clasificación de Lewellyn-Jones y Abraham (1984), el cual conlleva un riesgo implícito para la vida. A pesar de ello el porcentaje del peso correcto, al iniciar el tratamiento no fue tan bajo como el encontrado en otros trabajos, situado entre 52,2 y 68,3% (Dempsey y col., 1984a, b; Casper y col., 1991). Esto podría ser debido a una evolución de la enfermedad no demasiado larga.

Los resultados del trabajo de Hebebrand y col. (1996b), realizados en pacientes con AN en fase aguda y en un período de varios años de seguimiento, indican que el IMC en el momento de iniciar el tratamiento influye en el peso que va a presentar el paciente en el futuro.

La distribución de las pacientes por percentiles, según la clasificación de Waterlow (1972) basada en las modificaciones de la relación peso/talla, muestra que las pacientes presentan un estado nutricional muy deteriorado, reconfirmando lo que se ha dicho anteriormente. El mayor porcentaje de pacientes al ingreso hospitalario se centra en el percentil 3 (Figura 8, Tabla 19), para desplazarse a percentiles más altos tras el periodo de

realimentación, siendo el grupo de mayor suplementación en el que el porcentaje de pacientes más alto se situó entre los percentiles 25-50 al finalizar el estudio.

Por otra parte, la ganancia de peso (Tabla 14) observada (4,2, 4,0, 6,2 kg) en el periodo de estudio en los grupos sin, con uno y con dos suplementos, respectivamente se ajustó a lo esperado por Casas y col. (1994) 0,5-1,5 kg/semana. Esta diferencia en la ganancia de peso en los tres grupos no es debida a la presencia de un mayor porcentaje de alguno de los subtipos de AN en los grupos de estudio, como podría explicarse por lo expuesto por Neuberger y col. (1995), al encontrar que las enfermas restrictivas hospitalizadas para la realimentación, ganan menos peso que las del subtipo purgo/bulímica con ingestas isocalóricas, ya que en todos los grupos del presente estudio los porcentajes de cada subtipo, como ya se dijo anteriormente, eran similares.

Una vez que las pacientes son sometidas a tratamiento, siguiendo un protocolo similar al de Vaisman y col. (1991), donde pueden elegir entre ganar peso o perder privilegios durante el tratamiento, se observó que alcanzaban un porcentaje del peso ideal inferior al de controles. Las pacientes alcanzaron valores por debajo del peso correcto en aproximadamente un 15%, coincidiendo con lo observado en trabajos previos (Kumai y col., 1988; Vaisman y col., 1991). En la mayoría de los estudios de seguimiento de duración variable consultados, se observa que las pacientes permanecen más o menos delgadas coincidiendo con los resultados expuestos anteriormente (Hsu y col., 1979; Hall y col., 1984; Tolstrup y col., 1985; Rosenvinge y Moulard, 1990; Jemmet y col., 1991; Ratsanuriya y col., 1991; Halmi y col., 1991; Herzog y col., 1993; Steinhausen y Seidel, 1993b; Hebebrand y col., 1996a; Marcos y col., 1997).

En cuanto al estudio de correlaciones realizado sobre el incremento de los parámetros antropométricos estudiados y el tratamiento dietético al que son sometidas estas pacientes, se observan los siguientes valores (Tablas 41, 42, 43 )

**TABLA 41-** Correlaciones de los parámetros antropométricos básicos y la dieta del grupo sin suplementación dietética (ANSPD)

	<b>Kcal</b>	<b>Proteína (g)</b>	<b>Grasa (g)</b>	<b>HC (g)</b>	<b>Colesterol</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Fe</b>	<b>Zn</b>
<b>Peso</b>	0,47	0,47	0,47	0,48	-	-	-	0,47	-
<b>% PC</b>	0,55	0,55	0,54	0,56	0,47	0,56	0,50	0,57	0,53
<b>IMC</b>	0,52	0,52	0,51	0,52	-	0,50	-	0,53	0,49
	<b>I</b>	<b>B<sub>1</sub></b>	<b>B<sub>2</sub></b>	<b>Niacina</b>	<b>B<sub>6</sub></b>	<b>Folato</b>	<b>B<sub>12</sub></b>	<b>C</b>	<b>A</b>
<b>Peso</b>	-	0,46	-	-	-	-	-	-	-
<b>% PC</b>	0,35	0,57	0,52	-	0,50	-	-	-	0,51
<b>IMC</b>	-	0,52	0,47	-	0,47	-	-	-	0,49
	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>Fibra</b>	<b>AGM (g)</b>	<b>AGM (%)</b>	<b>AGP(g)</b>	<b>AGP (%)</b>	<b>AGS (g)</b>	<b>AGS (%)</b>
<b>Peso</b>	-	-	-	0,47	-0,51	0,47	-	-	-0,47
<b>% PC</b>	-	0,51	-	0,54	-0,57	0,55	-	0,52	-0,56
<b>IMC</b>	-	0,46	-	0,51	-0,55	0,52	-	0,50	-0,51

**TABLA 42-** Correlaciones de los parámetros antropométricos básicos y la dieta del grupo con un suplemento dietético (ANPD)

	<b>Kcal</b>	<b>Proteína(g)</b>	<b>Grasa (g)</b>	<b>HC (g)</b>	<b>Colesterol</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Fe</b>	<b>Zn</b>
<b>Peso</b>	0,48	0,49	-	0,50	0,49	-	0,47	-	0,47
<b>% PC</b>	0,48	0,49	0,46	0,50	0,52	-	0,46	-	0,46
<b>IMC</b>	0,47	0,48	-	0,49	0,49	-	-	-	0,47
	<b>I</b>	<b>B<sub>1</sub></b>	<b>B<sub>2</sub></b>	<b>Niacina</b>	<b>B<sub>6</sub></b>	<b>Folato</b>	<b>B<sub>12</sub></b>	<b>C</b>	<b>A</b>
<b>Peso</b>	-	-	-	-	-	-	-	0,49	-
<b>% PC</b>	0,48	-	-	-	0,49	0,46	-	0,55	0,47
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-	-	-	0,49	-
	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>Fibra</b>	<b>AGM (g)</b>	<b>AGM (%)</b>	<b>AGP(g)</b>	<b>AGP (%)</b>	<b>AGS (g)</b>	<b>AGS (%)</b>
<b>Peso</b>	-	-	-	-	-0,56	0,48	-	-	-
<b>%PC</b>	-	0,47	-	0,47	-0,55	0,46	-0,35	0,48	-
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-0,55	0,47	-	-	-

**TABLA 43-** Correlaciones de los parámetros antropométricos básicos y la dieta del grupo con dos suplementos dietéticos (ANPPD)

	<b>Kcal</b>	<b>Proteína(g)</b>	<b>Grasa (g)</b>	<b>HC (g)</b>	<b>Colesterol</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Fe</b>	<b>Zn</b>
<b>Peso</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>%PC</b>	-	-	-	-	-	0,55	-	0,49	-
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>I</b>	<b>B<sub>1</sub></b>	<b>B<sub>2</sub></b>	<b>Niacina</b>	<b>B<sub>6</sub></b>	<b>Folato</b>	<b>B<sub>12</sub></b>	<b>C</b>	<b>A</b>
<b>Peso</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>% PC</b>	-	-	-	-	-	0,50	-	-	-
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>Fibra</b>	<b>AGM (g)</b>	<b>AGM (%)</b>	<b>AGP(g)</b>	<b>AGP (%)</b>	<b>AGS (g)</b>	<b>AGS (%)</b>
<b>Peso</b>	-	-	-	-	0,54	-	-	-	-
<b>% PC</b>	-	-	0,20	-	-	0,50	-	-	-
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Como se puede comprobar en general el incremento de todos los parámetros antropométricos básicos estudiados presentan una correlación positiva con los parámetros dietéticos, siendo más evidente esa correlación en los grupos sin y con un suplemento dietético.

A continuación se discuten los resultados de la composición corporal (perímetro del brazo, pliegues cutáneos, circunferencia muscular del brazo, área muscular del brazo, área muscular del brazo corregida, área grasa del brazo, y masa muscular total) (Tabla 15, 16, 17) que mostraron la mala situación en el ingreso hospitalario de todos los grupos tanto del depósito muscular como del graso.

Tanto los indicadores de la masa grasa (PT, PS) como de la masa muscular (PB) aparecen acumulados en torno al percentil 3 en todos los grupos en el ingreso hospitalario. Sin embargo, el número de pacientes que presentó percentiles para el PB por encima del percentil 3, fue más alto que el número de pacientes que presentaron percentiles por encima de 3 para los indicadores de la masa grasa. En consecuencia, se podría afirmar que

la masa grasa está más deplecionada que la masa muscular. Diversos autores han encontrado resultados similares, con depleción sobre todo de la masa grasa en pacientes con AN (Davies y col., 1978; Russell y col., 1983; Forbes y col., 1984; Melchior y col., 1989; Casper y col., 1991; Krahn y col., 1993; Probst y col., 1996; Polito y col., 1998). Beaumont y col. (1993) consideran que en las primeras etapas de la enfermedad, una dieta relativamente rica en proteína y los altos niveles de ejercicio físico que realizan, ejercen un efecto de ahorro de nitrógeno, lo que explicaría que la pérdida de peso inicial se produzca casi por completo a partir del tejido adiposo.

El severo deterioro del depósito graso se pone de manifiesto también en las pacientes ambulatorias estudiadas por Dempsey y col. (1984b), que muestran un grosor medio del pliegue tricípital de tan solo un 39,4% del estándar de población sana (Frisancho, 1974).

Teniendo en cuenta que el pliegue tricípital mide la obesidad periférica y el subescapular la troncal (Orphanidou y col., 1997) y que en el estudio que se presenta aquí, es el pliegue tricípital el que parece estar más afectado en ambos puntos del estudio, se puede considerar que estas pacientes tienden a mejorar el depósito graso troncal antes que el periférico, coincidiendo con otros resultados (Grinspoon y col., 2001). También Megia y col. (1994) señalan al PT como el parámetro más afectado tanto al ingreso como en el alta de las pacientes.

El perímetro del brazo presentó en el estudio en todo momento valores por debajo de los valores del grupo de referencia. De hecho, en el ingreso hospitalario este parámetro presentó valores de un 79%, 79,5% y un 81%, en el grupo sin con uno y con dos suplementos respectivamente del presentado por los controles. En el punto del alta hospitalaria el grupo que alcanzó el valor más alto fue el grupo de mayor suplementación, presentando un 87,7 % valor del grupo control en cuanto al PB.

En cuanto a la prioridad en la recuperación de grasa o magro, se observa en el estudio que el número de pacientes que pasan a percentiles más altos tras la intervención médica se produce en el PB, siendo el grupo con mayor suplementación el que alcanza una mayor tasa de pacientes en el percentil 10-25 del PB, resultados que coinciden con lo encontrado por Pirke y col. (1986) y Russell y col. (1994b), quienes indican una posible

prioridad para recuperar la integridad del compartimento proteico en las etapas iniciales de la realimentación, dando lugar a que, al final de la estancia en el hospital, la masa grasa corporal se mantenga proporcionalmente más deplecionada que la muscular.

El estudio de las correlaciones en cuanto al porcentaje de masa grasa (MG) y el IMC presenta los siguientes valores, en el grupo sin ( $r = 0,64$ ) y con un suplemento ( $r = 0,66$ ) y  $r = 0,42$  en el grupo con mayor suplementación, aunque este último no es significativo. Basandonos en estos resultados podemos decir que la interpolación de los incrementos de IMC y MG no son fiables. Esto coincide con las afirmaciones de Mitchell y Truswell (1987) y Hannan y col. (1995), quienes indican que en pacientes con desórdenes alimentarios debe tenerse en cuenta las alteraciones electrolíticas y el balance de fluidos a la hora de interpretar cambios tanto en el IMC como en la grasa corporal. Diversos estudios realizados tanto en población de adolescentes sanos, como en pacientes con AN, han mostrado que los resultados no son buenos cuando se trata de explicar o predecir la variabilidad en el porcentaje de MG a través del IMC (Hannan y col., 1995; Probst y col., 1996). Sin embargo, otros autores sí han encontrado buenas correlaciones entre el porcentaje de MG y el IMC (Kushner y Schoeller, 1986; Brodie y Slade, 1988; Heymsfield y col., 1990; Hergenroeder y col., 1991; Casper y Schoeller 1993; Hannan y col., 1995; Probst y col., 1996).

Los datos obtenidos en el grupo de controles en cuanto al porcentaje de MG coinciden con los consultados en la bibliografía, que oscilan entre los valores medios de un 24% (Jackson y Pollock, 1985) y un 28% (Mitchell y Truswell, 1987), siendo los valores mínimos de 7 y 14% (Behnke y Wilmore, 1974; Katch y col., 1980; Williams y col., 1984), que se consideran asociados a alguna patología cuando el porcentaje de masa grasa se encuentra por debajo del 5% (Steinbaugh, 1984). En cuanto a este porcentaje de MG en las pacientes del presente estudio, parte de valores de 18, 15 y 18 (%) en los grupos sin, con uno y con dos suplementos. Lo que coincide con lo encontrado por otros autores que utilizan los mismos métodos, medida de pliegues cutáneos y pesada bajo el agua (Davies y col., 1978; Russell y col., 1983; Charest-Lilly y col., 1987; Vaisman y col., 1988b; Mayo-Smith y col., 1989; Casper y col., 1991; Krahn y col., 1993, Russell y col. 2001). De hecho en un estudio realizado en 200 pacientes de AN, se ha observado que el 61% presenta un porcentaje de grasa corporal inferior al 15%, e incluso un 25% de las

mismas muestra valores por debajo del 10%, siendo la media de 13,5% (Probst y col., 1996). La recuperación de este compartimento durante el estudio es evidente, aunque en ningún momento alcanza los valores de referencia.

Otra técnica utilizada en la valoración de la composición corporal es la impedancia bioeléctrica (Tabla 18), basada en el estudio intra y extra celular a través de medidas de resistencia y reactancia (Talluri y col., 1999). No obstante, esta técnica tiene un grave problema, sus resultados no son muy fiables en individuos con posible distribución anómala del agua en su cuerpo (Planas Vilá y Pérez Portabella, 2000), como es el caso de los pacientes con AN.

De hecho en el presente estudio, se observan valores de resistencia similares a los de controles, pero hay que añadir que estos datos no son del todo fiables, ya que los resultados de la composición corporal que proporcionaron estos datos eran erróneos. Esto coincide con otros estudios realizados con esta técnica de impedancia donde la resistencia que obtenían podría estar alterada por defecto en las bombas y canales celulares, dando lugar a una mala distribución del agua corporal (Ward y col., 2000; Rigaud y col., 2000). De hecho, no se han podido encontrar correlaciones entre el IMC y los valores de la impedancia en el estudio aquí presentado, a diferencia de otros autores (Sealfi y col., 1999).

En cuanto al estudio del metabolismo a través de la impedancia, los valores obtenidos son más bajos que los de controles en los grupos sin y con mayor dosis de suplementación, aumentando en el grupo con mayor suplementación coincidiendo con los resultados encontrados por Rigaud y col. (2000); estos autores observan que el REE (gasto energético en reposo) de pacientes con IMC similares al de este estudio parten de valores bajos y aumentan durante la realimentación. También Rigaud y col., (2000) observaron un REE muy alto en un grupo de pacientes con un IMC excesivamente bajos.

En cuanto al periodo de recuperación ponderal, se observa que el 62, 54 y 43% del peso recuperado en los grupos sin, con uno y con dos suplementos, respectivamente es grasa coincidiendo con los estudios consultados que señalan que entre un 32 y un 77 % del

peso ganado es grasa (Mitchell y Truswell, 1987). Estudios más recientes han situado el aumento de masa grasa establecido por el grosor de pliegues cutáneos en un 54% (Waller y col., 1996) y en un 43% (Orphanidou y col., 1997). La ganancia de masa libre de grasa podría rondar el 46% del peso ganado (Waller y col., 1996). Este resultado es comparable al de trabajos previos (Melchior y col., 1989; Krahn y col., 1993), pero menor que el 68% encontrado por Russell y col. (1983) o el 57% de Orphanidou y col. (1997).

A la vista de los resultados lo que sí parece claro es que partiendo de valores similares al ingreso, las pacientes que ingieren la mayor dosis de suplemento alcanzan una ganancia ponderal más elevada. De hecho se observa que por cada 1000 kcal se consigue un aumento de peso de 1,68 kg en el grupo sin suplementación, de 1,43 kg en el grupo con un suplemento y de 1,86 kg en el grupo con dos suplementos.

La ausencia de correlaciones entre la ingesta y la ganancia de peso en el grupo con mayor dosis de suplemento, podría explicarse por el aumento de ciclos fútiles que se potencian con la realimentación (Stordy y col., 1977; Moukaddem y col., 1997). Además, según diversos autores, el número de kcal requeridas para el aumento de un kg de peso, no es constante a lo largo del periodo de realimentación, presentando una alta variación interindividual, que depende en gran medida de la composición del nuevo tejido sintetizado (Dempsey y col., 1984a; Forbes y col., 1984). De hecho, del total del incremento ponderal, un 62% corresponde a masa grasa en el grupo sin suplementación, a diferencia de lo que sucede en el grupo con mayor suplementación, en el que el 57% del peso ganado corresponde a masa libre de grasa. En cuanto a la ganancia ponderal, tampoco aumentan de igual manera los distintos compartimentos; de hecho, el grupo con mayor suplementación aumentó el compartimento proteico de forma más evidente, siendo el aumento en el compartimento graso similar en los tres grupos.

## 5.4- PARÁMETROS HEMATOLOGICOS

### 5.4.1- SERIE ERITROCITARIA

Durante todo el estudio el hematocrito (Tabla 22) se mantuvo en niveles controles a diferencia de lo encontrado por Forbes y col. (1984), quienes observan que el índice hematocrito durante la realimentación disminuye.

Se observó un mayor porcentaje de anemia ( $Hb < 12g/dl$ ) en las pacientes tanto al ingreso como en el alta hospitalaria respecto al grupo de controles, destacando en el ingreso el grupo al que se le suministró un suplemento que fue el que mostró menor porcentaje de anemia de todos. Los porcentajes de pacientes que presentaban anemia en los tres grupos sin, con uno y con dos suplementos fueron 19%, 17% y 27% respectivamente, al ingreso. También se han encontrado porcentajes de anemia significativamente mayores que en grupos controles, en torno al 27-33% en otros estudios (Rieger y col., 1978; Palla y Litt, 1988, Devuyst y col., 1993), aunque para algunos autores (Passmore y Eastwood, 1986c; Bhanji y Mattingly, 1988) la manifestación de la desnutrición en forma de anemia no es un síntoma generalizado en esta patología.

Diversos autores han encontrado cifras similares a las del presente estudio al inicio del tratamiento. Devuyst y col. (1993) en una muestra de 67 pacientes anoréxicas han encontrado una prevalencia de anemia del 27%; Palla y Litt (1988) aportan datos de un 36% de anemia en anoréxicas del tipo restrictivo y de un 32% para el conjunto de pacientes restrictivas y purgativas, coincidiendo con Rieger y col. (1978) en una prevalencia que afecta a la tercera parte de las enfermas. Sin embargo, en ocasiones se han referido cifras inferiores, como es el caso de Bhanji y Mattingly (1988) que la sitúan en un 9%.

Se debe señalar que los casos de anemia del presente estudio no parecen severos, al tratarse de anemias normocrómicas. Las alteraciones del tipo ferropénico no parecen ser frecuentes en la enfermedad, lo cual podría explicarse, según la opinión de Schebendach y Nussbaum (1992), por un descenso de los requerimientos de hierro en mujeres amenorréicas y por el estado catabólico en que se encuentran. A través del estudio del VCM, en el presente estudio, se observa que al ingreso todas las anemias en el grupo sin suplementación son normocrómicas y macrocíticas y en los grupos con uno y dos suplementos un 5% de las anemias fueron normocrómicas y macrocíticas en ambos grupos. De acuerdo con estos resultados, Baker y Jacob (1983) y Fondu, (1989) afirman que la anemia suele ser de tipo normocítico y normocrómico, siendo infrecuentes las formas micro y macrocíticas.

Se podría afirmar que en estos casos la ingesta deficiente de factores modulares como la B<sub>12</sub> y el ácido fólico influyen en el desarrollo de este tipo de anemias que se mantiene durante todo el estudio. Devuyst y col. (1993) refieren que la anemia es normocrómica en el 66% de los casos y megaloblástica en menos del 25% de casos estudiados por ellos.

Los valores del VCM encontrado en todos los grupos tras el periodo hospitalario coincide con lo encontrado por Devuyst y col. (1993), siendo significativamente mayores que los del grupo control.

Por último, cabe señalar que en los estados de escasez generalizada de nutrientes como es el de este estudio, aparece una reducción de la concentración de hemoglobina que en algunas ocasiones puede ser grave.

Devuyst y col. (1993) han encontrado una correlación positiva entre IMC y número de eritrocitos, leucocitos y neutrófilos, y Lambert y col. (1997) señalan que existe una alta correlación de la concentración de hemoglobina con la masa grasa expresada tanto en valor absoluto como en porcentaje de peso corporal. En este sentido, se han obtenido pruebas de que las alteraciones hematológicas, en los casos más graves de AN, se relacionan con cambios en la médula ósea caracterizados por la sustitución de la sustancia grasa medular, por otra de naturaleza ácida mucopolisacárida, que ofrece un patrón de tipo acuoso en la imagen de resonancia magnética (Mant y Faragher, 1972; Van de Berg y col., 1994; Lambert y col., 1997).

En trabajos previos, nuestro grupo ha encontrado diferencias tanto en el número de eritrocitos como en la concentración de hemoglobina de las pacientes anoréxicas en relación con el grupo control, observándose que las pacientes en fase aguda o emaciadas muestran una concentración de eritrocitos en el límite inferior del rango normal (NHANES II) y un porcentaje de anemia que incluye el 18% de las pacientes, mientras que cuando se estudian otras enfermas que han recuperado parte del peso, la situación de estos parámetros mejora significativamente y el porcentaje de anemia disminuye a un 11%; sin embargo, aún siguen presentando diferencias significativas respecto a los controles (Santacruz, 1989; Marcos y col, 1993b ).

En vista de que los valores de proteínas séricas, hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> suelen ser normales, se ha apuntado que la deficiencia de otros nutrientes como ácidos grasos esenciales o elementos traza podrían estar implicados en las alteraciones hematológicas y de la médula ósea Devuyst y col. (1993).

Se ha observado un aumento del porcentaje de anemia tras el periodo de estudio, incrementándose a un 33 y 28% en los grupos sin y con un suplemento. Igual comportamiento ha sido descrito por Toro y Vilardell, (1987) quienes observan que tras la realimentación se presenta un ligero empeoramiento, lo que se podría atribuir a una hemodilución. Por el contrario en el grupo con mayor suplementación disminuyó el porcentaje de anemias.

#### **5.4.2- SERIE TROMBOCÍTICA**

En este estudio las plaquetas se mantuvieron durante todo el seguimiento en valores normales. En la bibliografía consultada se puede encontrar tanto valores de trombocitopenia (Herpertz-Dahlmann y Renschmidt, 1988; McLoughlin y col 2000; Huang y col., 2001) como de trombocitosis (Comas y col 1992; McLoughlin y col., 2000)

#### **5.4.3- SERIE LEUCOCITARIA**

Existe una gran controversia respecto a las alteraciones hematológicas que se producen en la AN, debido a la gran disparidad de los resultados encontrados. En este estudio, se ha señalado la aparición de leucopenia, como parece ser habitual en AN sin consecuencias clínicas (McLoughlin y col., 2000, Marcos y col., 2001). De acuerdo con hallazgos de Herpertz-Dalhman y Reschmidt, (1988), la severidad de los cambios hematológicos se correlaciona ampliamente con el déficit de peso.

En el presente estudio las pacientes siempre presentaron valores absolutos (Tabla 24, 25) de leucocitos más bajos que las adolescentes del grupo control. Este resultado podría indicar una ligera leucopenia en las anoréxicas, hecho que concuerda con lo

indicado en otros estudios (Van Binsbergen y col. 1988b; Marcos y col., 1993b, Nagata y col., 1999). Macloughin y col. (2000) han observado leucopenia asociada a una trombocitopenia.

No se observa alteración en los neutrófilos en el presente estudio, a diferencia de lo encontrado por Wagner y col., (1989) quienes ponen de manifiesto una neutropenia moderada en enfermas con malnutrición energética relativa, y por Mcloughin y col., (2000) que han señalado también neutropenia en un 25% de las pacientes estudiadas.

En el presente estudio tan solo el grupo sin y con un suplemento en el punto de ingreso presentaron linfocitosis relativa. Esta es una de las características típica en AN, como afirman Rieger y col. (1978) y Marcos y col. (1993a) especialmente en la fase aguda de la enfermedad.

En el presente estudio se produjo un aumento de monocitos, una disminución de linfocitos y un mantenimiento de neutrófilos durante la hospitalización, resultados que no coinciden con los encontrados por Nagata y col. (1999), quienes describen un mantenimiento de linfocitos, neutrófilos y monocitos durante todo el periodo de renutrición.

En cuanto al estudio de eosinófilos, se observa cómo parten de valores por debajo de los de controles y se igualan a ellos tras el periodo hospitalario. En relación con los basófilos, tan sólo en el grupo de mayor suplementación están elevados al principio del estudio. Nuestro grupo ha encontrado una disminución en el recuento de basófilos en pacientes con BN respecto a un grupo control de jóvenes sanas (Marcos y col., 1993b).

## 5.5- PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

### 5.5.1- RECUENTO Y PORCENTAJE DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

Como ya se ha comentado anteriormente una ingesta calórica insuficiente ejerce un efecto negativo sobre el sistema inmune (Chandra 1999; Powell y col., 2001).

Los pacientes con AN se encuentran en una situación de malnutrición pero los resultados obtenidos en referencia a su inmunodeficiencia asociada son controvertidos (Silber y Chan, 1996; Fink y col., 1996; Mustafa y col., 1997; Marcos y col., 1997; Allende y col., 1998) (Tablas 26, 27, 28).

En el presente estudio se observa que el porcentaje de linfocitos CD2+ aumenta en los grupos sin y con un suplemento, presentando solo una tendencia a incrementar el grupo que ingirió mayor suplementación. En cuanto al valor absoluto se puede observar, que debido a la disminución de linfocitos totales, todos los grupos presentaron una disminución al alta respecto al grupo control. Esto coincide con lo encontrado en la bibliografía, con presencia de esta subpoblación disminuida tanto en pacientes con AN (Silber y Chan, 1996; Marcos y col., 1997; Mustafa y col., 1997 como en poblaciones malnutridas (Kulapongs y col., 1974).

El mismo patrón sigue la evolución de los linfocitos CD3+. Silber y Chan (1996), Mustafa y col. (1997) y Marcos y col (1997) observan esta subpoblación disminuida en pacientes en fase aguda, a diferencia de lo referido por Allende y col. (1998) y Nagata y col. (1999) que encuentran valores similares a controles. En la evolución de este parámetro durante el estudio se observa que aunque el porcentaje de CD3+ aumenta significativamente en todos los grupos, los valores absolutos quedan por debajo de los controles en los grupos sin y con dos suplementos, coincidiendo con lo encontrado por otros autores y en trabajos previos de nuestro grupo tras la realimentación (Mustafa y col. 1997; Marcos y col. 1997).

En el presente estudio se observa que en todos los grupos los porcentajes de CD4+ presentaron valores relativamente bajos en comparación con valores de referencia para una población normal, coincidiendo con lo encontrado por Pirke y col. (1992) en esta patología, aunque no se encuentren diferencias significativas respecto al grupo control, con tendencia a aumentar durante el periodo de realimentación que tan solo se hace evidente en el grupo con mayor suplementación.

Por el contrario, los CD8+ presentaron valores en los límites superiores respecto a los valores de referencia para la población española, con un aumento significativo en el grupo sin suplementación lo que coincide con lo encontrado por Marcos y col 1997. Se piensa que la combinación de la enfermedad psiquiátrica y el estrés psicológico debido no sólo a la propia enfermedad, sino también a la hospitalización y la realimentación en contra de su voluntad, pueden originar un deterioro de inmunocompetencia en estas pacientes (Silber y Chan, 1996).

El cociente CD4/CD8 es considerado como un buen marcador del estado nutricional (Tojo y Regueiro, 1986; Marcos y col., 1993,1997). Debido a la sensibilidad de la subpoblación T "helper" o cooperadoras CD4+ que suele estar afectada en estados de malnutrición, disminuyendo de manera significativa como se ha visto en nuestro estudio y unido a la moderada disminución en el número de células citotóxicas o supresoras CD8+, da lugar a cocientes bajos respecto a poblaciones supuestamente bien alimentadas. En el presente trabajo también se encuentra este comportamiento en estas subpoblaciones, observándose que aunque no hay diferencias en ningún grupo en el cociente CD4/CD8 respecto a los controles en ningún punto, el grupo que al final del tratamiento alcanza un cociente más adecuado es el de mayor suplementación.

En cuanto al porcentaje de células NK, los valores tras el tratamiento son similares a controles a diferencia de otros resultados encontrados en trabajos previos (Marcos y col. (1997) donde aparecen disminuidos durante un seguimiento de realimentación. Las NK en valores absolutos presentaron valores bajos excepto en el alta del grupo sin suplementación, y en este sentido se ha observado que la función de estas células se afecta cuando se producen deficiencias de micronutrientes (Erickson y col 2000).

Ha sido puesto de manifiesto que el tipo grasa de la dieta (König y col 1997; Calder, 1998), al igual que algunos micronutrientes modulan la respuesta de las células T. En distintos tipos de malnutrición, en estudios llevados a cabo por Chandra (1999) se ha encontrado una correlación positiva entre la baja ingesta de cinc y niveles bajos de subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+, mientras que Tamura y col (1999) han puesto de manifiesto correlaciones positivas entre un baja ingesta de vitamina B<sub>12</sub> y

niveles disminuidos de CD8+ y NK. Otros investigadores (Semba y col., 1993) han señalado correlaciones también positivas entre la ingesta de retinol y los niveles de los linfocitos CD4+ y CD8+, mientras la primera subpoblación linfocitaria se incrementa al suplementar la dieta con vitamina A, los CD8+ no varían. También habría que tener en cuenta ciertas observaciones clínicas, relacionadas con la realimentación y la infección, así el menor hierro circulante inhibe la proliferación bacteriana (Chandra, 1991).

En el presente estudio se observa que el porcentaje de CD19+ tras el tratamiento se iguala a controles en todos los grupos, partiendo de valores un poco más altos que los del grupo control. En trabajos previos se han encontrado altos porcentajes de CD19+ lo que parece indicar que estas pacientes tratan de conservar la inmunidad humoral para paliar el déficit de los linfocitos T (Marcos y col.1993b). Estas células disminuyeron tras el tratamiento, lo que coincide con lo encontrado por Silber y Chan (1996). A la vista de estos resultados, se podría pensar que la inmunidad humoral no se encuentra alterada en estas condiciones.

Como se ha visto, el comportamiento de los linfocitos B en este tipo de síndromes es completamente diferente al de los linfocitos T. De hecho, mientras que las subpoblaciones de células T se encuentran disminuidas respecto a valores controles, las células CD19+ no se modifican, durante el tratamiento. El aumento de los CD2+ en este periodo produce un cambio en el cociente CD2/CD19, que se presenta significativo tan solo en el grupo de mayor suplementación. Este cociente también debe ser usado como índice de estado nutricional (Marcos y col., 1993b; Marcos y col., 1997), observándose disminuido en esta patología en la fase aguda de la enfermedad.

A diferencia de los otros grupos, se observan varias correlaciones significativas en el grupo con mayor suplementación. Así, el incremento en el cociente CD4/CD8 tiene una correlación positiva con el peso ( $r=0,67$ ), el IMC ( $r=0,572$ ) y la masa libre de grasa ( $r=0,6$ ), que se puede explicar teniendo en cuenta que el mayor aumento de estos parámetros produce un efecto beneficioso en dicho cociente. De hecho, se encuentra otra correlación negativa entre la disminución de CD8+ y la masa grasa ganada ( $r=-0,6478$ ), lo que corrobora el efecto beneficioso señalado anteriormente. Estas

correlaciones negativas también se presentan en el estudio de porcentajes de dicha subpoblación, IMC ( $r=-0,617$ ), masa grasa ( $r=-0,599$ ) y peso ( $r=-0,6238$ ).

Sin embargo, en el grupo sin suplementación se observa que la subpoblación CD8+ que aumenta durante el tratamiento tiene una correlación positiva con el aumento de masa libre de grasa, lo cual no parece indicar un efecto beneficioso en la recuperación de estas pacientes ( $r=0,579$ ).

Se han observado correlaciones negativas entre el porcentaje de células CD2+ con el peso ganado y el IMC tanto en el grupo con un suplemento ( $r=-0,7153$ ;  $r=-0,699$ ), como en el grupo sin suplementación ( $r=-0,514$ ;  $r=-0,518$ ). Este tipo de correlaciones no se presentó en el grupo con mayor suplementación.

En el grupo de dos suplementos el incremento de peso presentó una correlación positiva con la disminución de las células CD19+ ( $r=0,574$ ), esto en principio no sería perjudicial si se tiene en cuenta que la regulación de esta subpoblación facilitaría que el cociente CD2/CD19 alcanzara valores normales.

### **5.5.2- INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS.**

Como ya se comentó en el apartado de resultados (Tabla 29) tan sólo la IgG presentó valores disminuidos en todos los puntos del estudio respecto a los valores del grupo control. Resultados similares han obtenido Allende y col., (1998), con una disminución de IgG independiente del IMC. Según Steihm, (1980) en estados de malnutrición se ha observado que la tasa sérica de inmunoglobulinas tiene valores normales o ligeramente aumentados debido a infecciones concomitantes, por lo que parece existir una síntesis prioritaria de anticuerpos con el fin de asegurar una buena integridad funcional de los linfocitos B (CD19+).

Como es bien conocido las pacientes de AN suelen tener el cortisol elevado (Hasegawa, 2001). Considerando que esta hormona tiene un efecto supresor sobre la producción de IgA, IgG e IgM (Nieman y col., 1998), se podría explicar de esta manera la disminución IgG que aparece en el presente estudio.

### **5.5.3- FACTORES DE COMPLEMENTO**

En cuanto a los factores del complemento (Tabla 30) se observa que tan sólo el C3 está por debajo de los valores controles al ingreso en los dos grupos suplementados. Esto coincide con los datos consultados en la literatura que apuntan al C3 como indicador del estado nutricional, tanto en AN como en malnutrición típica (Wyatt y col., 1982; Sigal y Snyder, 1989). De hecho, estos autores han encontrado C3 disminuidos con C4 normales. McMurray y col., (1981) y Kergoat y col., (1987) indican que el factor C4 parece no alterarse ante ningún tipo de malnutrición. Sin embargo, en estudios previos se han encontrado disminuidos ambos factores frente a controles (Varela y col., 1991; Marcos y col., 1993b), aunque hay que tener en cuenta que las pacientes del presente estudio han sido diagnosticadas más precozmente que en los estudios realizados con anterioridad.

### **5.5.4- SECRECIÓN DE CITOQUINAS**

Como se puede observar en el apartado de resultados los valores que se han detectado de secreción de citoquinas presentaron una gran variación interindividual, coincidiendo con lo dicho por otros autores (Yaqoob y col., 1999). Estas diferencias podrían explicarse debido a la diversidad de medicamentos, alteraciones neuroendocrinas y bajo peso que presentan estas pacientes (Marcos y col., 1997).

Se observa que el INF- $\gamma$  parte en todos los casos de valores elevados respecto a los controles subiendo con el tratamiento en contra de lo observado por Schattner y col. (1990) y Polack y col. (1993). Estos autores encuentran una normalización de los valores tras un periodo de estudio de 9 meses en los que consideran la recuperación total de estas pacientes. Teniendo en cuenta que el INF- $\gamma$  es una citoquina con actividad antiviral, estos valores aumentados podrían en cierta medida explicar la no presencia de infecciones de estas pacientes.

En cuanto a la evolución de la IL2 se observa que el grupo que ingirió 200 ml de suplemento presentó una tendencia a subir durante el tratamiento a diferencia de los otros dos grupos que tendieron a disminuir la secreción de esta citoquina, siendo más

evidente en el grupo de mayor suplementación. Bessler y col. (1993) encuentran la secreción de IL-2 por debajo de los valores controles tras ser estimuladas las células de las pacientes con PHA, en contraposición con los resultados aquí expuestos, hay que destacar que las pacientes que estudiaron estos autores no tomaban ninguna medicación, hecho que en este estudio no sucede.

En cuanto a la IL-1 $\beta$ , las variaciones observadas durante el periodo de estudio coinciden en los dos grupos suplementados con una tendencia a subir a diferencia del grupo sin suplementación que disminuyó, aunque al final del estudio todos presentaron valores similares a los controles.

La IL6 sigue la misma pauta que la IL-1 $\beta$ , diferenciándose del grupo control el grupo que ingirió mayor suplementación. Según Pomeroy y col. (1994), los pacientes con AN presentan niveles elevados de IL-6 y TNF- $\beta$  en suero que revierten a valores normales después de la realimentación, aunque este hecho no ha sido confirmado por suficientes estudios (Vaisman y col., 1996; Brambilla y col., 1997).

Sin embargo el TNF- $\alpha$  aumentó en todos los grupos durante el periodo de estudio. (Schattner y col., 1990) también describen un incremento de esta citoquina en pacientes anoréxicas, aunque observan una normalización tras la realimentación. Las implicaciones que pueden tener estos datos *in vivo* no están claras, pero se cree que el aumento en la producción de TNF- $\alpha$  puede influir en la disminución de la ingesta de alimentos y en el aumento del catabolismo característico de estas pacientes (Vaisman y Hahn, 1991).

Podría decirse que actúan en cierta medida como factores de mantenimiento de la enfermedad por sus diversos efectos. De hecho, se ha observado una correlación positiva entre IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  y cortisol, que de por sí en estas pacientes está aumentado (Limone y col., 2000). Las citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) son sustancias reguladoras producidas por los tejidos periféricos y el sistema nervioso central que provocan cambios en el apetito y en el peso (Bank, 2001), produciendo un descenso ponderal que se mantiene por la ingesta reducida; resultado que puede estar regulado por la relación de estas citoquinas y el tejido graso (Langhans, 2000).

Los valores de las citoquinas que aparecen en la bibliografía para esta patología son muy controvertidos. Brambilla (2001) y Nagata y col., (1999) piensan que se puede deber a la utilización de distintos métodos para la determinación. Así, los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6 en plasma aparecen elevados (Nakai y col., 1999) y en otros estudios aparecen similares a controles IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  (Brambilla, 2001). La producción *in vitro* de IL-1 $\beta$ , IL-6 presenta valores normales (Vaisman y col., 1996) o deprimidos (Bessler y col., 1993; Limone y col., 2000) y el TNF- $\alpha$  normal o alto normalizándose tras la realimentación (Limone y col., 2000; Holden y Pakula, 1996). Raymond y col. (2000) encuentran que tanto INF- $\gamma$  como IL-6 y TNF- $\alpha$  sin estimular las células presentan valores similares a los de controles, sin embargo al estimular las células con concavalina A se observan valores de INF- $\gamma$  y IL-6 por encima de los de controles. Sin embargo, Nagata y col. (1999) indican que la mayoría de las IL, en sueros no estimulados, no son detectables. No obstante, al estimular los sueros con lipopolisacáridos (LPS), la producción de las citoquinas: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IFN- $\gamma$  se incrementa significativamente respecto al ingreso. También los niveles de IFN- $\gamma$  se elevan, aunque no llega a ser significativa la diferencia cuando se expresan en relación al número de linfocitos.

Nagata y col. (1999) han sugerido que el aumento en la capacidad de producción de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  al recuperar peso por encima de los valores controles puede ser debido a la interacción entre el estado nutricional, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el sistema inmune. Más aún, estos autores han señalado la implicación del sistema nervioso autónomo para explicar la hiperproducción de citoquinas por parte de los monocitos en estas condiciones. Konsman y Dantzer (2001) confirman esta asociación entre el sistema nervioso central y sistema inmune a través de la hiperproducción de IL-1.

Por el contrario, Nagata y col. (1999) no han encontrado valores elevados de TNF- $\alpha$ , ni de IL-6 en pacientes con AN, resultado que no difiere de lo encontrado en poblaciones que sufren malnutrición proteico-energética. Estos autores sugieren que este hecho podría ser debido a la dieta rica en proteína que ingieren los pacientes con

AN. Sin embargo, Bessler y col. (1993) han puesto de manifiesto que a pesar de existir una menor capacidad para sintetizar IL-2 y una liberación disminuida de IL-3, se potencia la actividad estimuladora del suero en pacientes con AN sobre la producción de IL-2. Se ha sugerido por ello que el suero de las pacientes debería contener un factor o factores que indujeran la secreción de citoquinas compensando así la baja producción de las mismas. Estos factores según Sävendahl y Underwood (1997) podrían ser niveles elevados en suero de las proteínas transportadoras IGFBP-I e IGFBP-2 que aumentarían la biodisponibilidad del IGF-I para preservar la proliferación de las células T durante el ayuno. Este mecanismo de compensación podría explicar la razón por la cual estos pacientes no parecen tener una elevada susceptibilidad a infecciones, lo que en principio sería lógico, teniendo en cuenta el deterioro de su sistema inmune como consecuencia de su estado de malnutrición.

En un estudio realizado en nuestro grupo en pacientes con AN se han observado valores de IL-2 similares a controles en suero estimulado con PHA tras un periodo de realimentación de 30 días; encontrando valores de TNF- $\alpha$  y IL-6 más bajos que controles tanto al ingreso hospitalario como tras la realimentación a diferencia de la IL1- $\beta$  que en todo momento se encuentra elevada, siendo el INF- $\gamma$  sin embargo, similar a controles en el ingreso para disminuir durante el tratamiento (Nova y col., 2001b).

#### **5.5.5- TEST CUTÁNEO DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA**

En cuanto al estudio de la inmunidad *in vivo* el estudio se realizó tan solo en los grupos sin y con un suplemento, como ya se indicó en el apartado de resultados. Se obtuvo una mala respuesta en los dos grupos de pacientes tanto al ingreso como al alta hospitalaria (Tablas 32, 33). Esto coincide con lo expuesto en trabajos previos (Marcos y col., 1993a) y por Chandra (1997) donde se relaciona la malnutrición con una situación de anergia absoluta. Aunque hay que señalar que Golla y col. (1981) han puesto de manifiesto que la función inmune celular de pacientes con AN suele estar preservada, aún cuando la pérdida de peso sea muy acusada.

Es de destacar que el grupo de controles tampoco presentó una respuesta normal al test, ya que tan solo se observó una respuesta normal en un 16% de las adolescentes,

siendo un 4% el que presentó anergia, lo que coincide con los estudios llevados a cabo por García Sabrido (1983) también en población sana, encontrando una respuesta anérgica (0-4%) a dicho test entre las mujeres. Sin embargo, Caínzos y col (1993) en población española sana, observan que un 12 % de las mujeres por debajo de los 20 años presentan un respuesta anérgica al test de hipersensibilidad retardada cutánea. No obstante, al ampliar el rango de edad de 20-29 años el porcentaje de anergia asciende al 22,2%.

Se han relacionado las respuestas bajas al test de hipersensibilidad retardada cutánea con niveles reducidos de vitamina B6, vitamina C, tocoferol y zinc (Baum y col., 1990; Meydani Ribaya-Mercado y Russel, 1990; Sempertegui y col., 1996), mientras que los suplementos de vitamina A pueden aumentar el número de respuestas positivas a los antígenos introducidos en dicho test (Rahman y col, 1997).

En resumen, tanto el grupo de pacientes como el control parecen tener una respuesta inmune celular *in vivo* deteriorada, ya que las respuestas al test de hipersensibilidad retardada cutánea están bajas, pero hay que destacar que mientras ninguna de las jóvenes controles presenta anergia, en el grupo de pacientes siempre hay alguna que no responde.

#### **5.5.6-CAPACIDAD FAGOCÍTICA Y OXIDATIVA DE LOS NEUTRÓFILOS**

Parece que la función fagocítica de los macrófagos se deprime en situaciones de malnutrición proteica (Teshima y col., 1995) afectando a la migración y a la destrucción intrafagocítica de la bacteria; en estas circunstancias también se encuentra reducida la capacidad oxidativa (Watkins, 1994).

Wagner y col. (1989) han observado una neutropenia moderada en enfermas con malnutrición energética relativa y del mismo modo, Vaisman y col. (1992b) señalan un descenso en la producción de superóxido por parte de los polimorfonucleares, lo que podría estar relacionado con lo encontrado por Murray y Murray (1977), quienes han

sugerido que el ayuno suprime la susceptibilidad a las infecciones y la realimentación podría sin embargo activarla.

A través del estudio de los resultados para los dos grupos que se pudo realizar este estudio se observa que el grupo sin suplementación tiende a empeorar con el tratamiento en todos los parámetros relativos a la capacidad oxidativa de los neutrófilos a diferencia del grupo con un suplemento que tiende a mejorar todos los parámetros oxidativos. En cuanto a la capacidad fagocítica, sigue el mismo patrón siendo mucho más evidente el empeoramiento del grupo sin suplementación y el mantenimiento del grupo suplementado.

Vaisman encuentra en fase aguda de la enfermedad unos valores normales de la producción de superóxido que disminuye con la realimentación.

Debido a que la dieta que ingieren las pacientes anoréxicas es cualitativamente impredecible (Schebendach y Nussbaum 1992), se puede intentar explicar esa diferencia en la capacidad oxidativa teniendo en cuenta que hay pacientes en las que aparecen deficiencias de vitaminas (Moyano y col., 1996) y otras por ejemplo con hipercatonemia Rock y Swendseid, 1993), incluso producida farmacológicamente por suplementos (Fisher y col., 1995).

Otra explicación sería una actividad física excesiva como suelen realizar estas pacientes (French y col., 1995), desequilibrando el metabolismo antioxidante (Jacob y Burri, 1996).

Aunque en el presente estudio no se han encontrado correlaciones entre los micronutrientes y la capacidad de fagocitosis, está bien demostrado que se produce una interacción; así, las deficiencias de cinc bajan dicha capacidad (Wellingshausen y col., 1997). Alteraciones en la fagocitosis se producen tanto por defecto como por exceso de micronutrientes (Chandra, 1997).

Como resumen se puede indicar que las alteraciones inmunológicas más significativas que sufren estas pacientes son: leucopenia, descrita por primera vez por

Pearson (1967) junto con una linfocitosis relativa (Marcos y col., 1993; Marcos y col., 1997; Marcos y col., 2001), la alteración en las reacciones de los granulocitos polimorfonucleares, identificada por Palmblad y col. (1977), la disminución de la respuesta al test de hipersensibilidad con un patrón de anergia, detectado por Pertchuck y col. (1982) y en trabajos previos de nuestro grupo (Marcos y col., 1997).

## 5.6- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

### 5.6.1- METABOLITOS

Como ya se comentó en el apartado de resultados (Tabla 35), la glucosa aparecía disminuida en los grupos con suplementación en el punto inicial del estudio (ingreso hospitalario), aunque sin llegar a valores de hipoglucemia, lo que coincide con lo encontrado por otros autores (Zuñiga-Guajardo y col., 1986; Thibault y Roberge, 1987; Kumai y col., 1988; Kirrike y col., 1990). Estos niveles se normalizan durante el periodo de hospitalización y la recuperación del peso como ya habían afirmado Kanis y col. (1974) y Casper y col. (1977). Algunos autores explican estos valores basales menores debido a la disminución de las hormonas pancreáticas (Thibault y Roberge, 1987).

En el presente estudio se observa en el ingreso hospitalario cierta hipercolesterolemia como rasgo clínico de la AN en todos los grupos, este resultado coincide con lo encontrado por muchos autores en este tipo de pacientes, a pesar de ingerir dietas hipocalóricas y con bajas ingestas de grasas (Casper, 1986; Mira y col., 1987; Arden y col., 1990; Kohn y Golden, 2001). Los resultados de este trabajo arrojan unos datos de prevalencia de colesterol por encima de 200 mg/dL en un 62%, 58% y 35% de las pacientes pertenecientes a los grupos sin, con uno y dos suplementos respectivamente, en el ingreso, coincidiendo con los resultados obtenidos durante el tratamiento intrahospitalario o en período ambulatorio en trabajos previos (Sánchez-Muniz y col., 1991; Megia y col., 1994).

No se ha podido encontrar una relación entre las pacientes con menstruación y los niveles de colesterol aunque según Mira y col. (1988), el hipoestrogenismo se considera

como factor determinante de la alteración del metabolismo lipídico. De acuerdo con Rock y Curran-Celentano (1994), las alteraciones a nivel del sistema endocrino que presentan estos pacientes se pueden asociar a la hipercolesterolemia encontrada en AN, ya que las hormonas tiroideas, los estrógenos y los corticosteroides están todos relacionados con la síntesis y regulación de las lipoproteínas y sus receptores.

También es de destacar el descenso de los triglicéridos durante el tratamiento disminuyendo los valores por debajo de los controles. Sin embargo, los valores de colesterol continúan en un 40%, 69% y 23% de las pacientes por encima de 200mg/dL en el alta hospitalaria de los grupos sin, con uno y dos suplementos respectivamente, coincidiendo con lo encontrado por Rock y Vasantharajan (1995). Halmi y Fry (1974) tampoco han observado modificación alguna de la concentración de colesterol circulante tras la recuperación ponderal en 12 pacientes de AN. Por el contrario, Mordasini y col. (1978) hallan en pacientes que recuperan peso una normalización de los niveles de colesterol, y no en los pacientes cuyo peso se mantiene bajo. El único grupo que consiguió alcanzar niveles de colesterol similares a los del grupo control fue el que ingirió una mayor suplementación que, interesantemente, es el que alcanzó también los valores más altos para el porcentaje del peso correcto. De acuerdo con estos resultados, en trabajos previos nuestro grupo ha encontrado en pacientes en fase aguda, con un peso por debajo del 75% del peso ideal, concentraciones de colesterol, triglicéridos y Apo B más elevadas que en controles, mientras que las pacientes, con un peso entre 75 y 90% del ideal, tienden a normalizar estos parámetros (Sánchez-Muniz y col. (1991).

Por su parte, Forbes y col. (1984), en su estudio de recuperación nutricional utilizando dos dietas distintas, una con un alto y otra con un bajo contenido proteico, han observado descensos de un 25 % y un 22%, respectivamente, en el colesterol sérico de las pacientes; y Arden y col. (1990) han detectado que la realimentación de enfermas con AN lleva consigo un aumento de la fracción colesterol-HDL y de las apoproteínas A1 y B a medida que las pacientes ganan peso, aunque en este trabajo no se ha encontrado ninguna correlación entre el colesterol sérico y el aporte proteico dietario de los distintos grupos.

A la vista de los resultados expuestos, parece que el tratamiento de realimentación aplicado no consigue normalizar el nivel de colesterol total en todos los pacientes, tan sólo en el grupo con mayor suplementación.

### **5.6.2- FUNCIÓN HEPÁTICA**

En cuanto al estudio hepático (Tabla 36), se observan elevadas algunas enzimas como la GOT al alta y la GPT al ingreso y al alta en el grupo de mayor suplementación, lo que coincide con lo observado por algunos autores que encuentran las enzimas de la transaminación elevadas en AN (Casper, 1986; Palla y Litt, 1988; McLoughlin y col., 2000; Kohn y Golden, 2001). Hay que tener en cuenta que los valores de actividad plasmática de la GOT y la GPT son los más utilizados como indicador de daño hepatocelular (Johnson, 1995). Laminie de Clairac y col. (1989) atribuyen el aumento de GOT y GPT en AN a una probable infiltración grasa del hígado.

Halmi y Falk (1981), Milner (1985) y Van Binsbergen y col. (1988b) encuentran elevaciones de GPT y GGT séricas en jóvenes anoréxicas respecto a los controles, señalando que ello podría ser indicativo de una disfunción hepática y/o de la deshidratación. Durante la realimentación se ha detectado un aumento de la actividad de la GOT en el grupo de mayor suplementación en suero, lo que concuerda con los datos de Halmi y Falk (1981), aunque estos autores afirman que este incremento desaparece con la recuperación del peso. Sin embargo, en otros estudios realizados en AN se han encontrado valores de transaminasas normales (Varela y col., 1991; Vaisman y col., 1992a).

El aumento que se observa en el presente estudio podría explicarse por el efecto de los fármacos antidepresivos sobre la actividad de las enzimas hepáticas (Physician's Desk Reference, 1981). Así, se han observado valores séricos elevados de GOT y GPT en una enferma tratada con medicamentos antidepresivos, atribuyendo este aumento enzimático a dicha terapia (Curran-Celentano y col., 1985), lo que podría en parte, explicar el aumento que se observa en el presente estudio.

Respecto a la fosfatasa alcalina (FA), marcador óseo de fácil cuantificación aunque con poca sensibilidad e inespecificidad (Martínez y col., 1993b), la situación que se

encuentra en las pacientes parece ser variable, apreciando en este trabajo valores normales salvo en el ingreso del grupo de mayor suplementación, que están disminuidos.

La FA lisosomal, de naturaleza hidrolásica y con una gran actividad en el tejido hepático, parece tener un papel regulador en el recambio proteico de este órgano (Segal y col., 1976; Ward y Mortimore, 1978). Numerosos trabajos coinciden en afirmar que no se modifica en el curso de la anorexia nerviosa, salvo en algunas excepciones. Así Forbes y col. (1984), Curran-Celentano y col. (1985) y Van Binsbergen y col. (1988b), observan que la actividad sérica de FA en estas pacientes se encuentra en el rango normal. En la bibliografía se pueden encontrar datos acerca de la baja actividad de esta enzima en estados de deficiencia de cinc severos y moderados (Prasad y col., 1978; Rothbaum y col., 1982). Sin embargo, en trabajos realizados por nuestro grupo, se ha señalado que existe una disminución no asociada a un típico déficit de cinc, ya que se encontró que aumentando los niveles de cinc serico disminuían las enzimas dependientes de estas. Esto podría reflejar una situación de ahorro proteico y energético (Varela y col., 1992), lo que podría explicar el caso del grupo de mayor suplementación. Por último, se observa un aumento de la actividad FA en el grupo de mayor suplementación, que podría coincidir con lo encontrado por Halmi y Falk (1981) en el periodo de realimentación.

Según Colombo y col. (1995) las variaciones de las enzimas hepáticas utilizados como índices de necrosis, pueden ser contemplados como marcadores, no sólo para una más cuidadosa evaluación clínica de la paciente anoréxica, sino también para un mejor seguimiento de la eficacia de la terapia dietética. Ya que ellos encontraron una correlación entre la pérdida de peso y la variación en el nivel de algunas de estas enzimas hepáticas (GOT y GPT ),.

En las primeras etapas de la enfermedad, la proteína relativamente elevada de la dieta y el importante ejercicio que realizan las pacientes, ejercen un efecto de ahorro proteico de forma que la pérdida de peso inicial se debe mayoritariamente a tejido adiposo. Pero cuando las reservas de grasa son escasas y el rechazo a la comida se hace más intenso, el catabolismo proteico aumenta, la pérdida de agua del compartimento intracelular se acelera y se producen alteraciones metabólicas y electrolíticas (Beaumont y col., 1993).

En cuanto a las correlaciones que se han encontrado en el estudio del grupo de mayor suplementación, en cuanto al estudio hepático viene representada en la Tabla 44.

**TABLA 44-** Correlaciones entre la ingesta y transaminasas en el grupo de pacientes que ingirió dos suplementos dietéticos (ANPPD)

	Kcal	Proteína (g)	Grasa (g)	HC (g)	Colesterol	Ca	Mg	Fe	Zn
<b>GOT</b>	-0,75	-0,70	-0,75	-0,75	-0,59ns	-0,71	-0,70	-0,73	-0,71
<b>GGT</b>	-0,89	-0,93	-0,82	-0,91	-0,81	-0,77	-0,91	-0,79	-0,84
	I	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	Niacina	B <sub>6</sub>	Folico	B <sub>12</sub>	C	A
<b>GOT</b>	-	-0,79	-0,73	-0,76	-0,49ns	-0,66	-	-0,40ns	-0,36ns
<b>GGT</b>	-	-0,90	-0,86	-0,88	-0,87	-0,81	-	-0,73	-0,66
	D	E	Fibra	AGM (g)	AGM (%)	AGP (g)	AGP (%)	AGS (g)	AGS (%)
<b>GOT</b>	-	-0,40ns	-0,62	-0,66	0,72	-0,76	-	-0,59ns	-
<b>GGT</b>	-	-0,32ns	-0,85	-0,82	0,93	-0,75	-	-0,85	-

Se observa un aumento de la enzima GOT en el grupo de mayor suplementación durante el tratamiento. Este hecho no muy deseable podría explicarse, más que como un resultado de la dieta ingerida, como un efecto secundario a la patología de base de la que partían estas pacientes, ya que se observa que este incremento tiene correlaciones negativas con todos los macro y micronutrientes.

### 5.6.3-FUNCION RENAL

En el presente estudio se observan (Tabla 37), valores elevados de urea en el ingreso hospitalario del grupo sin suplementación y en el alta del grupo sin y con un suplemento. Los niveles séricos de urea pueden aparecer incrementados al aumentar la ingesta de proteína (Grisolía y col., 1975; Richterich y Colombo, 1983), por lo que Crisp (1981) atribuye este hecho a una "intoxicación" proteínica autoinducida que podría explicar lo que sucede en nuestro estudio en el grupo sin y con un suplemento. Para otros autores, la alta concentración de urea se debe a una disminución en la tasa de filtración glomerular y/o deshidratación (Silverman, 1983; Commerci y Williams, 1985; Palla y Litt, 1988); aunque esta hipótesis podría tal vez explicar el caso del ingreso hospitalario sin suplementación, no

parece ser la consecuencia de los valores altos encontrados en el punto del alta hospitalaria. Para Beaumont y col. (1993) las concentraciones de creatinina y urea elevadas en el plasma de pacientes con AN son un reflejo de un mayor catabolismo proteico muscular. Es de destacar que el ácido úrico que partía de valores deprimidos en el ingreso en los dos grupos con suplementación al alta se regulariza, esto podría ser debido al aumento progresivo tanto de ingesta energética como de proteína en estos dos grupos.

#### **5.6.4- ESTUDIO DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

En el presente estudio la prealbúmina (Tabla 38) presenta valores similares a controles en todos los casos, salvo al ingreso del grupo sin suplementación que está disminuida respecto a los controles. Barbe y col. (1993) obtienen resultados parecidos, ya que los valores de la prealbúmina, RBP y transferrina en pacientes anoréxicas antes de ganar peso son similares a los de un grupo control. Los niveles bajos de prealbúmina indican depleción proteica y/o baja biodisponibilidad de aminoácidos para la síntesis proteica, lo que coincide con los resultados de urea elevada en este grupo y en este punto. Hay que tener en cuenta que la prealbúmina parece afectarse más por la restricción energética que por el consumo proteico (Shetty y col., 1979).

En algunos estudios se han encontrado niveles elevados de prealbúmina en pacientes de AN en fase de bajo peso (301 mg/L) en comparación con el grupo control (244 mg/L) (Van Binsbergen y col., 1988b). En este estudio se observa un aumento de la prealbúmina en el grupo sin suplementación, lo que coincide con lo encontrado por Barbe y col. (1993), quienes observan que las pacientes sometidas a tratamiento de realimentación, tras la ganancia de peso, también presentan incrementos significativos de prealbúmina y transferrina. Según ha mostrado nuestro grupo en trabajos previos, el reajuste de esta fracción, podría atribuirse a una síntesis prioritaria (Varela y Marcos, 1994) o coincidiendo con Russell (1967), a un descenso en el catabolismo de la albúmina, lo que podría contribuir a la aparente normalidad del estado proteico de las pacientes de AN. También se han propuesto cambios en la tasa de filtración glomerular (Fohlin, 1977) y del agua corporal total (Dempsey y col., 1984b) para explicar el adecuado nivel de las proteínas séricas.

La proteína total se presenta normal durante todo el estudio coincidiendo con muchos trabajos que señalan que los valores séricos de proteínas totales y albúmina se mantienen dentro de los límites normales y no presentan diferencias significativas respecto a controles (Pertschuk y col., 1982; Dowd y col., 1983; Mira y col., 1987; Van Binsberger y col., 1988b; Laminie de Clairac y col., 1989; Casper y Schoeller, 1993; Smith y col., 1996). En este aspecto, la AN se asemeja a las situaciones de malnutrición proteico-energética, pues una amplia bibliografía coincide en señalar que ésta, a diferencia del kwashiorkor, no provoca disminución de los niveles de albúmina ni de las proteínas plasmáticas totales (Coward y Lunn, 1981; Viteri y Torun, 1987). Por otro lado, los datos recogidos en pacientes con AN bajo tratamiento ambulatorio demuestran que estos parámetros bioquímicos se encuentran dentro de la normalidad (Megia y col., 1994).

Lo que se observa en el presente estudio es una disminución de las proteínas totales en el grupo sin suplementación. Vazquez-Martínez (1987) indica que la tasa normal de proteínas plasmáticas en la AN, en el momento de la desnutrición grave es sólo aparente, ya que disminuyen sus niveles paradójicamente durante la realimentación, debido al inicio del anabolismo proteico celular, lo que puede dar una explicación de la disminución anteriormente mencionada. Esta hipoproteinemia, que aparece en la fase de realimentación durante las primeras semanas, es una de las causas que puede conducir a edemas leves periféricos, que generalmente son transitorios y no requieren terapia, salvo la moderación en la ingesta de sodio.

La  $\alpha_1$ -antitripsina aparece disminuida como ya se comentó en el apartado de resultados en el punto del ingreso en los dos grupos de suplementación. Como ya es sabido es uno de los principales inhibidores naturales de la actividad de las proteasas, ya que si no fueran controladas estas enzimas producirían lesiones extensas de la estructura proteica del tejido (Sacher y col., 1991b).

### **5.6.5- MINERALES**

En el grupo sin suplementación se observan valores de **calcio** total superiores a los presentados por los controles. Teniendo en cuenta que las modificaciones en las proteínas séricas, sobre todo de la albúmina, constituyen una de las variables que influyen en el

calcio sérico, en este sentido se observa que el grupo sin suplementación es el que presenta los valores de proteínas séricas más altos de todos los grupos. El calcio iónico proporciona la medida más fisiológica de la calcemia. Las alteraciones del pH en sangre pueden variar las cifras de calcio iónico, ya que éste depende de su unión a las proteínas, produciendo la acidosis un aumento de la fracción de calcio iónico, y la alcalosis un descenso (Martínez y col., 1993b). Los niveles de este micronutriente en suero suelen ser normales y su excreción urinaria se encuentra incrementada habitualmente, lo que podría deberse a la resorción del hueso que ocurre normalmente cuando los niveles de cortisol están elevados, hecho que tiene lugar con frecuencia en la AN (Abrams y col., 1993), aunque otros autores han encontrado hipocalcemia (Morandé y Casas, 1997). En pacientes que se inducen el vómito o usan laxantes puede producirse una hipocalcemia como consecuencia de una malabsorción de calcio (Commerci y williams, 1985). En ocasiones se ha detectado una hipovitaminosis D con hiperparatiroidismo secundario en relación con la homeostasis del calcio, sin embargo, esta situación es poco frecuente (Fonseca y col., 1988; Olmos y col., 1991, Oliveri y col., 1999).

La eficacia de la absorción de **fósforo**, junto con la amplia difusión de este elemento en los alimentos, hace que sean raras las deficiencias de fósforo por una ingestión inadecuada (Martínez y col., 1993a). Se ha observado que en anorexia nerviosa el fósforo sérico suele presentarse en niveles normales aunque puede disminuir con la realimentación de manera ostensible (Kohn y Golden, 2001). En el presente estudio aparece una ligera hipofosfatemia en el ingreso del grupo de mayor suplementación, lo que coincide con los resultados encontrados por McLoughlin y col. (2000), situación que revierte tras el periodo hospitalario. La hipofosfatemia podría explicarse debido a que la demanda metabólica supera las reservas corporales de fósforo (Solomon y Kirby, 1990; Beaumont y Large, 1991; Kohn y col., 1998).

Los estudios sobre la frecuencia e importancia de las modificaciones electrolíticas, realizados en pacientes de AN, han proporcionado resultados muy variables (Greenfeld y col., 1995). Las diferencias parecen encontrarse entre los distintos subtipos de AN, pues la incidencia de alteraciones electrolíticas es mucho mayor en aquellas pacientes que utilizan laxantes, diuréticos y/o vomitan que en aquellas que se encuentran dentro del subtipo restrictivo (Palla y Litt, 1988). En las primeras es frecuente encontrar hipopotasemia,

hipocloremia y alcalosis metabólica (Beaumont y col., 1993; Rock y Curran Celentano, 1994; Kohn y Golden, 2001).

### **5.6.6- ANEMIAS**

La concentración de **hierro** en estas pacientes no se encuentra en valores inferiores a los niveles normales, incluso, en el grupo de mayor suplementación aparecen por encima de los valores controles. La mayoría de los estudios consultados encuentran normalidad en el estudio de este parámetro, a excepción de Martínez-Olmos y col (1997) que ha encontrado ferropenia en sus pacientes. Van Binsbergen y col. (1988b) señalan que las únicas diferencias respecto a controles se encuentran en unos bajos niveles séricos de capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y una mayor concentración de ferritina, coincidiendo con los resultados expuestos en el presente estudio, ya que la ferritina aparece aumentada en el ingreso hospitalario, normalizándose sin embargo en el alta en los dos grupos suplementados. Aunque generalmente se acepta que los valores de ferritina sérica inferiores a 10-12 µg/L representan almacenes deficientes de hierro, algunos investigadores sugieren que los valores de ferritina entre 12 y 20 µg/L ya indican depleción de hierro (Cook y Finch, 1979; Dallman y col., 1980; Deinard y col., 1983; Tershakovec y Weller, 1991; Nelson y col., 1993). Devuyst y col. (1993) coinciden al hallar una tasa de hierro sérico semejante a la del grupo control con valores de TIBC disminuidos. A pesar de que estos resultados parecen indicar que los depósitos de hierro no están afectados, algunos autores opinan que los depósitos en la médula ósea pueden ser deficitarios (Mant y Faragher, 1972; Van Binsberger y col., 1988b).

En cuanto a la **transferrina**, en el presente estudio todos los grupos parten de niveles por debajo de los controles y aumentan significativamente durante el tratamiento, alcanzando los niveles del grupo de referencia en el punto final del estudio. Estos resultados coinciden con los encontrados por Russell y col. (1983) y Wyatt y col. (1982) al observar un aumento significativo de la transferrina después de 4 semanas de realimentación encontrándose previamente en el límite inferior normal. Muy similar es el comportamiento observado por Fink y col. (1996) en los valores de esta proteína transportadora, que experimenta un aumento significativo con el tratamiento, pasando de

ser significativamente inferiores a los de controles en el momento de la admisión, a mostrar valores superiores a estos tras la ganancia de peso.

## **6- CONCLUSIONES**

Con el fin de contribuir a la mejora de los tratamientos nutricionales en la anorexia nerviosa, se evaluó la evolución del estado nutricional de tres grupos de pacientes a los que se les suministró distintas terapias nutricionales (dieta convencional del hospital, dieta convencional más 200 ml de suplemento dietético, dieta convencional más 400 ml de suplemento dietético).

Se evaluaron parámetros dietéticos, antropométricos, bioquímicos, hematológicos e inmunológicos tanto en el punto del ingreso hospitalario como al alta, es decir, tras un periodo de aproximadamente 30 días. Los resultados se compararon con los de un grupo control de 25 adolescentes sanas de las mismas características de edad, sexo y status socioeconómico.

De nuestros resultados concluimos:

### **CONCLUSIÓN PRIMERA: SOBRE LOS PARÁMETROS DIETÉTICOS.**

Se observa que los tres grupos de pacientes cubren las necesidades para su edad a diferencia del grupo control, aunque el perfil calórico no fue adecuado en ninguno de los grupos, ya que el consumo de grasas fue alto en detrimento de los hidratos de carbono.

Sólo el grupo con mayor dosis de suplemento cubre todas las recomendaciones para todos los minerales y vitaminas, a excepción de la vitamina D.

### **CONCLUSIÓN SEGUNDA: SOBRE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS.**

Las pacientes anoréxicas muestran inicialmente un estado antropométrico deteriorado. Así, el peso y el IMC se sitúan en valores próximos a los que definen la delgadez extrema.

Con el tratamiento la mejoría al alta hospitalaria es evidente en los tres grupos. El grupo con mayor suplementación alcanza un mayor incremento de peso, teniendo un efecto

intermedio entre los otros dos grupos en cuanto a la distribución de los compartimentos graso y muscular. En efecto, el compartimento graso mejora porcentualmente sus niveles en el grupo sin suplementación, mientras que el mayor beneficio sobre el compartimento muscular se alcanza en el grupo con un suplemento.

#### CONCLUSIÓN TERCERA: SOBRE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.

Lo más destacable es la presencia de anemias macrocíticas en todos los grupos de pacientes al ingreso hospitalario. El porcentaje de este tipo de anemia aumenta con el tratamiento, salvo en el grupo con mayor suplementación en el cual disminuye.

Se detectó un porcentaje elevado de pacientes con leucopenia manifiesta y linfocitosis relativa al inicio del estudio, que parece tener un ligero empeoramiento en el grupo sin suplementación, ya que aumenta el porcentaje de pacientes con leucopenia.

#### CONCLUSIÓN CUARTA: SOBRE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS.

Todas las pacientes presentan una inmunidad celular deteriorada frente a una inmunidad humoral preservada. Durante el periodo de estudio no se encuentran cambios drásticos en los parámetros inmunológicos celulares, tanto en número como en su función. Sin embargo, parece observarse una mejoría en concordancia con la ingesta de suplementos.

#### CONCLUSIÓN QUINTA: SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.

La hipercolesterolemia que presentan todos los grupos al inicio del tratamiento sólo se normaliza en el grupo de mayor suplementación.

Los valores de los marcadores hepáticos y renales están relativamente mantenidos, tan solo el grupo con mayor suplementación parte de una peor situación que se normaliza al final del estudio.

En cuanto el estudio del metabolismo del hierro se observa como la transferrina es el parámetro que aumenta de forma paralela a los cambios antropométricos, siendo dicho incremento de mayor entidad en el grupo con dos suplementos.

#### CONCLUSIÓN GENERAL.

En la valoración general de los tres tipos de tratamientos nutricionales se observa como se produce una mejoría en la mayoría de los parámetros deteriorados, siendo más evidente en **el grupo que ingirió una mayor suplementación**. Sin embargo, se deduce de los resultados obtenidos que el periodo de análisis debe incrementarse para detectar una recuperación inmunológica total.

## A

Abo T, Kawate T, Itoh K, Kumagai K. Studies on the bioperiodicity of the immune response. I. Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood. *J Immunol* 1981;126(4):1360-3.

Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV, Vieira NE, Stuff JE, Meyers R, Massoud M, Yergey AL. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1993; 123:326-31.

Aikawa, JK. Magnesium: Its Biologic Significance. *CRC Press*, Boca Raton, Fla. 1981.

Allen LH, Wood RJ. Calcium and phosphorus. En: Modern nutrition in health and disease. Eds. Shils ME, Olson JA, Shike M, Philadelphia:Williams & Wilkins 1994:144.

Allende LM, Corell A, Manzanares J, Madruga D, Marcos A, Madrono A, Lopez-Goyanes A, Garcia-Perez MA, Moreno JM, Rodrigo M, Sanz F, Arnaiz-Villena A. Immunodeficiency associated with anorexia nervosa is secondary and improves after refeeding. *Immunology* 1998;94(4):543-51.

Allison SP, Rawlings J, Field J, Bean N, Stephen AD. Nutrition in the elderly hospital patient Nottingham studies. *J Nutr Health Aging* 2000;4(1):54-7.

Alvarez-Barrientos A, Arroyo J, Canton R, Nombela C y Sánchez-pérez M. Applications of flow cytometry to clinical microbiology. *Clinical microbiology reviews* 2000;177:95.

American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition guidance for adolescent athletes in organized sports. *J Am Diet Assoc* 1996;96:611-2.

American Dietetic Association Reports. Position of the American dietetic association: nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 902-7.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> ed (revised). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association. 1994.

Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res* 2001;18: 475 (1-2):7-20

Andersen AE, Morse C, Santmyer K. In-patient treatment for anorexia nervosa. En: Handbook of Psychotherapy for Anorexia Nervosa and Bulimia. Eds: Garner DM, Garfinkel PE. Guilford. New York. 1985; 311-43.

Andersen AE. Anorexia nervosa. En: Clinical Nutrition. Eds: Paige DM, Owen GM, Shermin R, Solomons NW, Young VR. 2<sup>nd</sup> ed 1988; 408-18.

Anderson KE, Kappas A. Dietary regulation of cytochrome p450. *Ann Rev Nutr* 1991; 11:141-67.

Angell M, Kassier JP. Alternative medicine, the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med* 1998;339:839-41.

Ardawi MS, Newsholme EA. Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat. *Biochem J* 1983; 212:835-42.

Arden MR, Weiselberg EC, Nussbaum MP, Shenker R, Jacobson MS. Effect of weight restoration on the dyslipoproteinemia of anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1990;11:199-202.

Argüelles F, Argüelles-Arias F. Suplementos nutricionales y nuevos ingredientes alimentarios. En: Tratado de Nutrición pediátrica. Eds: Tojo R, Doyma S.L. Barcelona 2001; 1053-63.

Ashley DVM. Factors affecting the selection of protein and carbohydrate from a dietary choice. *Nutr Res* 1985;5: 555-71.

Azevedo MH, Ferreira CP. Anorexia nervosa and bulimia: A prevalence study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:432-4.

## B

Baker SJ, Jacob E. Hematologic disorders associated with protein-energy malnutrition. En: Nutrition in Hematology. Ed. Lindembaum, J Churchill Livingstone Inc., New York. 1983;225-244.

Ballabriga A, Moreno A, Dominguez C. Aluminio. *Anales nestle* 1995; 52:133-48.

Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutierrez-Fuentes JA, Gomez-Gerique JA, Gomez-de-la-Camara A, Pascual O, Garate I, Montero R, Campina S. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study (I). Diet and Cardiovascular Events Risk in Spain. *Ann Nutr Metab* 2000;44(3):108-14.

- Bangert SK. 1995. The clinical biochemistry of nutrition. En: Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects (Cap. 10). Marshall WJ & Bangert SK. Eds. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995;173-198.
- Bank WA. Anorectics effects of circulating citokines:role of the vascular Blood-Brain barrier. *Nutrition* 2001;17:4334-37.
- Baran SA., Weltzin TE., Kaye WH. Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1071-2.
- Barbe P, Bennet A, Stebenet M, Perret B, Louvet JP. Sex-hormone-binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1993;57:319-22.
- Barbul A, Sisto DA., Wassekrug HL, Efrom G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgey* 1981;90:244-51.
- Barbul A. Arginine and immune function. *Nutrition* 1990;6:53-8.
- Baum M, Cassetti L, Bonvehi P, Shor-Posner G, Lu Y, Sauberlich H. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-1 infection. *Nutrition* 1994;10(1):16-20.
- Baum MK, Short-Posner G, Campa A. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *J Nutr* 2000;130(5S Suppl):1421S-3S.
- Beaumont PJ, Al-Alami M, Touyz S. Relevance of a standard measurement of undernutrition to the diagnosis of anorexia nervosa: use of Quetelet's Body mass index (BMI). *Int J Eat Disord* 1988;7: 399-405.
- Beaumont PJV, Chambers TL, Rouse L, Abraham SF. The diet composition and nutritional knowledge of patients with anorexia nervosa. *J Hum Nutr* 1981;35:265-73.
- Beaumont PJV, Large M. Hypophosphatemia, delirium and cardiac arrhythmia in anorexia nervosa. *Med J Aust* 1991;155:519-22.
- Beaumont PJV, Russell DJ, Touyz SW. Treatment of anorexia nervosa. *The Lancet* 1993;341:1635-40.
- Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ. Changes in cytokine production and T cell supopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am J Physiol* 1997;272:1002-7.
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, Herzog DB. Eating disorders. *N Engl J Med* 1999;340(14):1092-8.

- Beckoff K, MacIntosh CG, Chapman IM, Wishart JM, Morris HA, Horowitz M, Jones KL. Effects of glucose supplementation on gastric emptying, blood glucose homeostasis, and appetite in the elderly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280(2):R570-6
- Beharka A, Redican S, Leka L, Meydani SN. Vitamin E status and immune function. *Methods Enzymol* 1997;282:247-63.
- Behnke AR, Wilmore JH. Evaluation and Regulation of Body Build and Composition. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall. 1974.
- Bell R. Holy anorexia. Chicago, IL: University of Chicago Press. 1985.
- Bendich A. Calcium supplementation and iron status of females. *Nutrition* 2001;17:46-51.
- Ben-Tovim DI, Morton J. The epidemiology of anorexia nervosa in South Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 1990;24 (2): 182-6.
- Berg MJ. The importance of folic acid. *J Gend Specif Med* 1999;2(3):24-8
- Berry MJ, Largen PR. The role of selenium in thyroid hormone action. *Endocr Rev* 1992;13:207-219.
- Bessler H, Karp L, Notti I, Apter A, Tyano S, Djaldetti M, Weizman R. Cytokine production in anorexia nervosa. *Clin Neuropharmacol* 1993;16(3):237-43.
- Bhan MK, Sommerfelt H, Strand T. Micronutrient deficiency in children. *Br J Nutr* 2001; Suppl 2: 199-203.
- Bhanji S, Mattingly D. Haematology and immunology. En: Bhanji S, Mattingly D. Eds: Medical Aspects of Anorexia Nervosa, 1<sup>er</sup> ed. London, Wright 1988; 55-62.
- Bidlack WR. Interrelationships of Food, Nutrition, Diet and Health: The National Association of State Universities and Land Grant Colleges white Paper. *J Am Coll Nutr* 1996;15:422-33.
- Birmingham CL, Goldner EM, Bakan R. Controlled trial of zinc supplementation in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1994;15:251-55.
- Birmingham CL, Jones PJH, Orphanidou C, Bakan R, Cleator IGM, Goldner EM, Phang PT. The reliability of bioelectrical impedance analysis for measuring changes in the body composition of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1996;19:311-15.
- Bishop NC, Blannin AK., Walsh NP., Robson PJ., Gleeson M. Nutritional aspects of immunosuppression in athletes. *Sports Med* 1999; 28: 151-76.

Black MR, Medeiros DM. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1998;47:970-5.

Black RM, Davies C, Kennedy SH. Alterations in metabolism and energy expenditure in eating disorders. En: Medical issues and the eating disorders. The interface. Eds: Kaplan AS y Garfinkel PE 1993;145-164.

Blundell JE, Cooper SJ. Brain mechanism in the control of food intake. *Nutr Bull* 1988;52.

Blundell JE, Rogers PJ. Effects of anorexic drugs on food intake, food selection and preferences and hunger motivation and subjective experiences. *Appetite* 1980;1:151-65.

Booth SL, Pennington JAT, Sadowski JA. Dihydro vitamin K1: Primary food sources and estimated dietary intakes in the American diet. *Lipids* 1996;31:715-20.

Borek C. Molecular mechanisms in cancer induction and prevention. *Environ Health Perspect* 1993;101:237-45.

Bos C, Benamouzig R, Bruhat A, Roux C, Valensi P, Ferriere F, Tome D. Nutritional status after short-term dietary supplementation in hospitalized malnourished geriatric patients. *Clin Nutr* 2001;20(3):225-33.

Bousoño M, González P, Bobes. Psicología en la bulimia nerviosa. Barcelona. Ed: Lab. Esteve 1994;43-82.

Brambilla F. Social stress in anorexia nervosa: a review of immuno-endocrine relationships. *Physiol Behav* 2001;73(3):365-9.

Brambilla F, Bellodi L, Brunetta M, Perna G. Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in anorexia and bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(5):439-47.

Brambilla F, Bellodi L, Brunetta M, Arancio C, Di Molfetta D, Pena G. Plasma cytokine concentrations in disorders of eating behavior. *Biol Psychiatry* 1997; 42:148s-9s.

Brand K. Glutamine and glucose metabolism during thymocyte proliferation. Pathways of glutamine and glutamate metabolism. *Biochem J* 1985; 228: 353-61.

Brewerton TD, Stelfox EJ, Hibbs N, Hodges EL, Cocharane CE. Comparison of eating disorder patients with and without compulsive exercising. *Int J Eat Disord* 1995;17:413-6.

Brodie DA, Slade P. The relationship between body image and body fat in adult women. *Psychol Med* 1988;16:623-631.

Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. A densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. *Ann NY Acad Sci* 1969;110:113-40.

Bruch H. *Eating Disorders*. New York: Basic Books 1973.

Bruch H. Anorexia nervosa: Therapy and theory. *Am J Psychol* 1982;139: 1531-8.

Bruch H. Four decades of eating disorders. En: *Handbook of Psychotherapy for Anorexia Nervosa and bulimia*. Garner DM, Garfinkel PE, Eds. Guilford Press, New York. 1985;7-18.

Bruch H. Family transactions in eating disorders. *Compr. Psychiatry* 1971; 12(3): 238-48.

Brumberg JJ. *Fasting girls*. Cambridge, MA: *Harvard University Press* 1988.

Bryan CF, Stone MJ. The immunoregulatory properties of iron. En: *Nutrient Modulation of the Immune Response*. Ed: Cunningham-Rundles. New York, Marcel Dekker 1993;105-26.

Bryce-Smith D. Anorexia, depression and zinc deficiency. *Lancet ii* 1984;1162-5.

Buckley BM, Broughton PMG, Russell LJ, Carter TJN. New ways with old ions. *Annals of Clin Biochem* 1984;21:75-7.

Budowski P, Sklan D. Vitamins E and A. En: *The Role of Fats in Human Nutrition*. 2<sup>nd</sup> edn. Eds. AJ Vergroesen, M Crawford. Academic Press, Londres 1980;364-406.

Burns T, Crisp AH. Outcome of anorexia nervosa in males. *Br J Psychiatry* 1984;145:319-25.

Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998;352:306.

## C

Cainzos M, Culebras JM, Lozano F, Alcaraz P, Balibrea JL, Bouza E, Davila D, Ferreira V, Honorato J, Garcia Rodriguez JA, Gómez-Alonso A, Morales S, Potel J, Prat G, Regueiro B, Sans-segarrá M, Seco JL. A study of the delayed hypersensitivity response in healthy people in Spain: Spanish National Tables. *parEnt Nutr* 1993;17:454-7.

Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids* 1999; 17:227-41.

Calder PC, Newsholme EA. Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *Clin Sci* 1992;82:695-700.

Calder PC. Dietary fatty and immune system. *Nutr Rev* 1998;56:70S-83S.

Calder PC. Effects of fatty acids and dietary lipids on cells of immune system. *Proc Nutr Soc* 1996; 55:127-50.

Callender ES, Rickard R, Miller L, Rinsky-Eng J. Knowledge and use of folic acid supplementation: a study of Colorado women whose pregnancies were affected by a fetal neural tube defect. *Clin Invest Med* 2001;24(3):124-8.

Camire ME, Kantor MA. Dietary supplements: nutritional and legal considerations. *Food Technol* 1999;53:87-96.

Carmichael KA, Carmichael DH. Bone metabolism and osteopenia in eating disorders. *Medicine* 1995; 74:254-267.

Carpenter SE. Psychosocial menstrual disorders: stress, exercise and diet's effect on the menstrual cycle. *Cur Op Obstet Gynecol* 1994; 6:536-9.

Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics* 2001;107(4):E46.

Casas J, Cortes O, Ceñal MJ. Nutrición y dieta en la anorexia nerviosa. *Milupa-Actualidad Nutricional* 1994;18:22-7.

Casper RC, Davis JM, Pandey GN. The effect of nutritional status and weight changes on hypothalamic function in anorexia nervosa. En: *Anorexia Nervosa*. Ed: Vigersky RA. New York: Raven Press 1977;137-9.

Casper RC, Jabine LN. An eight-year follow-up: Outcome from adolescent compared to adult onset anorexia nervosa. *Journal of Youth and Adolescence* 1996;25: 499-518.

Casper RC, Kirschner B, Sandstead HH, Jacob RA, Davis JM. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980;33: 1801-8.

Casper RC, Schoeller DA, Kushner R, Hnilicka J, Trainer Gold S. Total daily energy expenditure and activity level in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1143-50.

Casper RC, Schoeller DA. Energy expenditure and activity levels in eating disorders. *Adv in Biosc* 1993;90:133-42.

- Casper RC. The pathophysiology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Ann Rev Nutr* 1986;6:299-316.
- Castell LM, Newsholme EA. Glutamine and the effect of exhaustive exercise upon the immune response. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:524-32.
- Castillo F, Cárdenas J. 1986. Vitaminas hidrosolubles y su papel como coenzimas. En: Bioquímica. E. Herrera. Ed. Interamericana 1986;11-115.
- Chanarin I, Deacon R, Lumb M, Perry J. Vitamin B12 regualtes folate metabolism by the supply of formate. *Lancet* 1980;2:505-7.
- Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;585:404-23.
- Chandra RK. Rosette forming T lymphocytes and cell mediated immunity in malnutrition. *Br Med J* 1974;2:583-6.
- Chandra RK. Serum complement and immuno-conglutinin in malnutrition. *Archs Dis Child* 1975;50:225-9.
- Chandra RK. Nutrition as a critical determinant in susceptibility to infection. *Wlf Rev Nutr Diet* 1976;25:166-88.
- Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991b;53:1087-101.
- Chandra RK. Immunocompetence is a sensitive and functional barometer of nutritional status. *Acta Pediatr Scan* 1991a;Suppl 374:129-132.
- Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune response. *JAMA* 1984; 252:1443-6.
- Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(3):681-3.
- Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):460S-3S.
- Chandra RK. Nutrition and immunity:I. Basic considerations. II. Practical applications. *ASDC J Dent Child* 1987;54:193-7.
- Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: Present knowledge and future directions. *Lancet* 1983;1:688-91.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(23):1637-42.

- Charest-Lilly P, Sherill C, Rosentsweig J. Body composition of women with anorexia nervosa: a pilot study. *Adapted Physical Activity Quarterly* 1987;4:126-36.
- Chinchilla A. Guía teórico práctica de los trastornos de conducta alimentaria: anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Ed: Masson, S.A., Barcelona 1995.
- Chumlea WC, Waumgartner RN. Bioelectrical impedance methods for the estimation of body composition. *Can J Sport Sci* 1990;15:172-9.
- Clagget MS. Anorexia nervosa: a behavioral approach. *Am J Nurs* 1980;80, 1471-2.
- Clarke R. Prevention of vitamin B-12 deficiency in old age. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):151-2.
- Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, Mc Arthur JW, Rigway EC, Beitins IZ, Van Wyk JJ. Reduction of plasma immunoreactive somatomedine C during fasting in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1247-50.
- Cole TJ. Weight-stature indices to measure underweight, overweight and obesity. En: *Anthropometric Assessment of Nutritional Status*. Himes JH . Ed: Nueva York, Wiley-Liss 1991; 566-72.
- Colombo L, Altomare S, Castelli M, Bestetti A, Stanzani M, Colombo N, Picollo S, Pietrasanta ER, Gnocchi P, Giavardi L. Cinetia degli enzimi nell'anoressia nervosa. *Recenti Prog Med* 1995; 86(5):204-7.
- Comas JM, Archambeaud-Mouveroux F, Teissier MP, Huc MC, Laskar M. Acute ischemia of an arm manifesting Buerger's disease. Predisposing role of anorexia nervosa. *Rev Med Interne* 1992;13(5):375-7.
- Combs GF Jr. Selenium in global food systems. *Br J Nutr* 2001;85(5):517-47.
- Commerci GD, Williams RL. Eating disorders in the young. Anorexia nervosa and Bulimia. *Year Book Medical Publishers Inc* 1985.
- Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2115-9.
- Cook JD, Monsen ER. Vitamin C, the common cold and iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1977;30:235-51.
- Cooper BA, Rosenblatt DS. Inherited defects of vitamin B12 metabolism. *Ann Rev Nutr* 1987;7:291-320.
- Cooper JR. The role of ascorbic acid in the oxidation of tryptophan to 5-hydroxytryptophan. *Ann N Y Acad Sci* 1961;92:208-11.

- Copeland PM, Sacks NR, Herzog DB. Longitudinal follow-up of amenorrhea in eating disorders. *Psychosom Med* 1995;57(2):121-6.
- Corcos M, Jeammet P. Anorexie mentale et boulimie a l'adolescence. Diagnostic, evolution, traitement. *Cahiers de Nutrition et Diététique* 1995;30:59-64.
- Cortazar A, Sola C, Gutierrez G, Elorza JR, Beitia JJ, Vázquez JA. Evolución de los hallazgos endocrinológicos en la anorexia mental. *Med Clin Barcelona* 1986;87: 224-7.
- Council on Scientific Affairs. Dietary fiber and Health.. *JAMA* 1989;262:542.
- Coutsoudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, Broughton M. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(3):203-9.
- Coward WA, Lunn PG. The biochemistry and physiology of kwashiorkor and marasmus. *Br Med Bull* 1981;37:19-24.
- Coward WA, Whitehead RG, Lunn PG. Reasons why hypoalbuminaemia may or may not appear in protein-energy malnutrition. *Br J Nutr* 1977;38:115-26.
- Coyle, EF. Timing and method in increased carbohydrate intake to cope with heavy training competition and recovery. *J Sports Sci* 1991;9:29-52.
- Crisp AH, Blendis IM, Pawan GI. Aspects of fat metabolism in anorexia nervosa. *Metab Clin Exp* 1968;17:1109-18.
- Crisp AH, Callender JS, Halek C, Hsu LK Long-term mortality in anorexia nervosa. A 20-year follow-up of the St George's and Aberdeen cohorts. *Br J Psychiatry* 1992;161:104-7.
- Crisp AH, Ellis J, Lowy C. Insulin response to a rapid intravenous injection of dextrose in patients with anorexia nervosa and obesity. *Postgrad Med J* 1967;43: 97-102.
- Crisp AH, Palmer RL, Kalucy RS. How common is anorexia nervosa? A prevalence study. *Br J Psychiatry* 1976;128:549-54.
- Crisp AH. The significance of some behavioural correlates of weight and carbohydrate intake. *J Psychosom Res* 1965;11:117-31.
- Crisp AH. Anorexia nervosa. "Feeding disorder", "nervous malnutrition" or "weight phobia"? *W Rev Nutr Diet* 1970;12:452-504.
- Crisp AH. Anorexia nervosa. *Medicine* 1981;18:68-78.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome(1). *Nutrition* 2001;17(7-8):632-7.

Cruz JA. Dietary habits and nutritional status in adolescents over Europe-Southern Europe. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:S29-S35.

Cupps TR, Edgar LC, Thomas CA, Fauci AS. Multiple mechanisms of B cell immunoregulation in man after administration of in vivo corticosteroids. *J Immunol* 1984;132(1):170-5.

Curran-Celentano J, Erdman JW, Nelson RA, Grater SJE. Alterations in vitamin A and thyroid hormone status in anorexia nervosa and associated disorders. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1183-91.

Czajka-Narins DM. Minerales. En: Krause, Nutrición y Dietoterapia (8ª ed.) Cap7. Mahan LK y Arlin MT. Ed: Editorial Interamericana-McGraw Hill, Philadelphia. 1992;109-141.

## D

DACH. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). Frankfurt am Main: Umschau/Braus 2000.

DaCosta M, Halmi KA. Classification of anorexia nervosa: Question of subtypes. *Int J Eat Disord* 1992;11:305-13.

Dallman PR, Siemes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 1979;94:26-31.

Dallman PR, Siemes MA, Sketel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980;33:86-118.

Dally P, Gomez J, Isaacs AJ. Anorexia nervosa. Ed: William Heinemann Medical books. London 1979.

Daly JM., Reynolds J., Sigal RK., Shou J., Leberman MD. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit Care Med* 1990;18:86S-93S.

Davies CTM, Döbln W, Fohlin L, Freyschuss V, Thoren C. Total body potassium fat free weight and maximal aerobic power in children with anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:229-34.

Davis C. Eating disorders and hyperactivity: a psychobiological perspective. *Can J Psychiatry* 1997;42:168-75.

Davis KM, Peardon PH, Huseman CA, Greger NG, Kimmel DK, Recker RR. Reduced bone mineral in patients with eating disorders. *Bone* 1990;11:143-7.

Dawson HD, Ross AC. Chronic marginal vitamin A status affects the distribution and function of T cells and natural T cells in aging Lewis rats. *J Nutr* 1999;129(10):1782-90.

De Luca HF. Metabolism and molecular mechanism of action of vitamin D. *Trans Biochem Soc* 1981;10:147-58.

De Oca J. Bacterial translocation from the nutritional perspective. *Nutr Hosp* 1994;9:2-11.

Deinard AS, Schwart S, Yip R. Developmental changes in serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin in normal (nonanemic) children. *Am J Clin Nutr* 1983;38:71-6.

Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century?. *Thyroid* 2001a;11(5):437-47

Delange F, Wolff P, Gnat D, Dramaix M, Pilchen M, Vertongen F. Iodine deficiency during infancy and early childhood in Belgium: does it pose a risk to brain development? *Eur J Pediatr* 2001b;160(4):251-4.

Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990;335(8696):1013-6

Dempsey DT, Crosby LO, Lusk E, Oberlander JL, Pertschuk MJ, Mullen JL. Total body water and total body potassium in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1984b;40: 260-9.

Dempsey DT, Crosby LO, Pertschuk MJ, Feurer ID, Buzby GP, Mullen JL. Weight gain and nutritional efficacy in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1984a;39:236-42.

Departamento de Nutrición. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid 1999.

Descombes E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993;43(6):1319-28.

Devuyst O, Lambert M, Rodhain J, Lefebvre C, Coche E. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa: a case control study. *Q J Med* 1993;86:791-9.

Dietary Supplement Health and Education Act. Public Law 103-417, 25. Codified at USC 1994;287C-11.

Dietz WH, Wolfe RR. Interrelationships of glucose and protein metabolism in obese adolescents during short term hypocaloric dietary therapy. *Am J Clin Nutr* 1985;42(3):380-90.

Doerr P, Fichter M, Pirke KM, Lund R. Relationship between weight gain and hypothalamic pituitary adrenal function in patients with anorexia nervosa. *J Esteroid Biochem* 1980;13:529-37.

Doucet E, St-Pierre S, Almeras N, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss. *Br J Nutr* 2001;85(6):715-23.

Dowd PS, Kelleher J, Walker BE, Guillon PJ. Nutritional and immunological assessment of patients with anorexia nervosa. *Clin Nutr* 1983;2:79-83.

Doyle MM. Practical management of eating disorders. *Proc Nutr Soc* 1995;54: 711-9.

Dreher ML. Food industry perspective: functional properties and food uses of dietary fibre. En: *Dietary Fibre in Health and Disease*. Kritchevsky D, Bonfield C. Ed: USA. 1995;467-74.

Drewnowski A, Pierce B, Halmi KA. Fat aversion in eating disorders. *Appetite* 1988;10:119-31.

Drossman DA, Ontjes DA, Heizer WD. Clinical conference. Anorexia nervosa. *Gastroenterology* 1979;77:1115-31.

Dubois A, Gross HA, Ebert MH. Gastric function in primary anorexia nervosa. En: *The psychobiology of anorexia nervosa*. Ed: Pirke KM, Ploog D. Springer-Verlag. New York 1984;87-92.

Durakovic Z, Durakovic A, Korsic M. Changes of the corrected Q-T interval in the electrocardiogram of patients with anorexia nervosa. *Int J Cardiol* 1994; 15;45(2):115-20

Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.

Dusmore WW, Alberdice JT, Mc Caster D, Adams C. Zinc absorption in anorexia nervosa. *Lancet* 1985;1041-2.

## E

Eckert DE, Halmi KA, Marchi P, Grove W, Crosby R. Ten year follow-up of anorexia nervosa: Clinical course and outcome. *Psycho Med* 1995;25:143-56.

Eisler I, Le Grange D. Excessive exercise and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1990;9:377-86.

Elliot DE, Goldberg L, Kuehl KS. Sustained depression of the resting metabolic rate after massive weight loss. *Am J Clin Nutr* 1989;49:93-6.

Endres S, Meydani SN, Ghorbani R, Schindler R, Dinarello CA. Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *J Leukoc Biol* 1993;54:599-603.

Entrala A. Malnutrición energeticoproteica. Causas. Pronóstico. Deficit de micronutrientes. *Medicine*. 1999a; 7(110):5136-41.

Entrala A. Enfermedades por deficiencias y exceso de las vitaminas. *Medicine* 1999b;7(112):5331-7.

Entrala A. Vitaminas. En: Guías alimentarias para la Población Española. Ed: SENC, IMSC,S.A. 2001;249-66.

Erickson KL, Medina EA, Hubbard NE. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis* 2000;182(1):S5-10.

## F

Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. En: Shils ME, Olson JA, Shike M. Ed: Modern nutrition in health and disease. Philadelphia:Williams & Wilkins 1994;185.

Fairburn CG, Cowen PJ, Harrison PJ. Twin studies and the etiology of eating disorders. *Int J Eat Disord* 1999;26(4):349-58.

Falk JR, Halmi KA. Amenorrhea in anorexia nervosa: Examination of the critical body weight hypothesis. *Bio Psychiatry* 1982;17:799-806.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations)/ILSI (International Life Sciences Institute). Preventing Micronutrient Malnutrition: A Guide to Food-base Approaches. ILSI Press, Washington, DC., USA 1997.

FAO/WHO/UNU Expert Consultation Report. Energy and Protein Requirements. Report of a joint expert consultation. WHO Technical Report Series 724. WHO, Ginebra 1985.

Feillet F, Feillet-Coudray C, Bard JM, Parra HJ, Favre E, Kabuth B, Fruchart JC, Vidailhet M. Plasma cholesterol and endogenous cholesterol synthesis during refeeding in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 2000;294(1-2):45-56.

Fernstrom JD. Food-induced changes in brain serotonin synthesis: Is there a relationship to appetite for specific macronutrients?. *Appetite* 1987;8:163-82.

Fernstrom MH, Weltzin TE, Neuberger S, Srinivasagam N, Kaye WH. Twenty-four-hour food intake in patients with anorexia nervosa and in healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 1994;36:696-702.

Ferris Tortajada J, García Csstell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Raussell Segarra I, Navarro Pérez R, Medicina alternativa: mitos y realidades. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:505-14.

Fichter MM, Quadflieg N. Six-year course and outcome of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1999;26(4):359-85.

Fillmore CM, Bartoli L, Bach R, Park Y. Nutrition and dietary supplements. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999;10(3):673-703.

Fink S, Eckert E, Mitchell J, Crosby R, Pomeroy C. T-lymphocyte subsets in patients with abnormal body weight: longitudinal studies in anorexia nervosa and obesity. *Int J Eat Disord* 1996;20:295-305.

Fisher M. Medical complications of anorexia and Bulimia nervosa. *Adolesc Med State Art Rev* 1992;3:487-502.

Fisher M, Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, Rees J, Schebendach J, Sigman G, Ammerman S, Hoberman HM. Eating disorders in adolescents: a background paper. *J Adolesc Health*. 1995;16(6):416-7.

Floch MH, Wald A. Clinical evaluation and treatment of constipation. *Gastroenterologist* 1994;2(1):50-60.

Fohlin L. Body composition, cardiovascular and renal function in adolescent patients with anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1977; 268:7-20.

Fombone E. Anorexia nervosa. No evidence of an increase. *British J Psychiatry* 1995;166:462-71.

Fomon SJ, Ekstrand J, Ziegler EE. Fluoride intake and prevalence of dental fluorosis: trends in fluoride intake with special attention to infants. *J Public Health Dent* 2000;60(3):131-9

Fondu P. Physiopathologie de l'anémie associée à la malnutrition protéo-énergétique bilan des investigations réalisées au Kivu. En: Les Carences Nutritionnelles dans les Pays en Voie de Développement. Ed: Lemmonier, D, Ingenbleek Y 1989;261-72.

Fonseca VA, D'Souza V, Houlder S, Thomas M, Wakeling A, Dandona P. Vitamin D deficiency and low osteocalcin concentrations in anorexia nervosa. *J Clin Pathol* 1988;41:195-7.

Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances, 10<sup>a</sup> ed. Washintong: National Academy Press 1999.

Forbes GB, Kreipe RE, Lipinski B. Body composition and the energy cost of weight gain. *Hum Nutr Clin Nutr* 1982;36C:485-7.

Forbes GB. Body composition: influence of nutrition, disease, growth and aging. En: Modern Nutrition in Health and Disease (Cap 49). 8<sup>th</sup> edition. Shils ME, Olson JA, Shike M, Eds. Williams & Wilkins. Baltimore 1994;781-801.

Forbes GB, Kreipe RE, Lipinski BA, Hodgman CH. Body composition changes during recovery from anorexia nervosa: comparison of two dietary regimes. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1137-45.

Fransilla-Kalunki A, Rissanen A, Ekstrand A, Erisson J, Saloranta C, Widen E, Schalin-Jantti C, Groop L. Fuel metabolism in anorexia nervosa and simple obesity. *Metabolism* 1991;40:689-94.

French SA, Perry CL, Leon GR, Fulkerson JA. Changes in psychological variables and health behaviors by dieting status over a three-year period in a cohort of adolescent females. *J Adolesc Health* 1995;16(6):438-47.

Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1974;27:1052-58.

Frisancho AR. New norms of upper limb and fat muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.

Frisch RE. Food intake, fitness and reproductive ability. En: Anorexia nervosa. Ed: Vigersky RA. Raven Press Ltd, New York 1977;149-161.

Frisch RE. Fatness and fertility. *Scientific American* 1988;258:88-95.

Furnee CA, West CE, van Der Haar F, Hautvast JG. Efficacy of oral iodised oil is associated with anthropometric status in severely iodine-deficient schoolchildren in rural Malawi. *Br J Nutr* 2000;84(3):345-52.

## G

García A, Gutierrez JM, Fernández S, Aparicio J, Menéndez-Patterson A. Dietary intervention in a hypercholesterolemic school-aged population from Northern Spain. *J Physiol Biochem* 1996;52:49-58.

García-Sabrido JL. Multitest: un nuevo método de multipuntura instantánea para el estudio de la inmunidad "in vivo". Informe preliminar: respuesta en individuos sanos. *Cirugía española* 1983;37:39-43.

Garfinkel PE, Garner DM. Anorexia nervosa: A multidimensional perspective. Brunner/Mazel. New York 1982.

Garfinkel PE, Goldbloom DM. Anorexia nervosa and bulimia nervosa. En: Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. Current Update. Eating Disorders Group, Department of Psychiatry, Toronto General Hospital. Toronto 1988.

Garner DM, Garfinkel PE. The eating attitudes test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979;9:273-9.

Garner DM, Garfinkel PE. Socio-cultural factors in the development of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1980;10:647-56.

Garner DM, Rockett W, Olmsted MP, Johnson C, Cosina DV. Psychoeducational principles in the treatment of bulimia and anorexia nervosa. En: Handbook of Psychotherapy for Anorexia Nervosa and Bulimia. Garner DM, Garfinkel PE. Eds. New York: Guilford Press 1985;513-72.

Garner DM. Pathogenesis of anorexia nervosa. *The Lancet* 1993;341:1631-5.

Garrow JS, Webster J. Quetelet's index ( $W/H^2$ ) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9:147-53.

Garrow JS. Dietary management of obesity and anorexia nervosa. *J Hum Nutr* 1980;34:131-38.

Geller J, Hohnston C, Madsen K, Goldner EM, Remick RA, Birmingham CL. Shape- and weight-based self esteem and the eating disorders. *Int J Eat Disord* 1998;24: 285-98.

Geller JL. Treatment of anorexia nervosa by the integration of behavior therapy and psychotherapy. *Psychother Psychosom* 1975;26:167-79.

Gerner RH, Gwirstman HE. Abnormalities of dexamethasone suppression test and urinary MHPG in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1981;138:650-3.

Gianotti L, Broglio F, Ramunni J, Lanfranco F, Gauna C, Benso A, Zanella M, Arvat E, Ghigo E. The activity of GH/IGF-I axis in anorexia nervosa and in obesity: a comparison with normal subjects and patients with hypopituitarism or critical illness. *Eat Weight Disord* 1998;3(2):64-70.

Gibbs J, Smith GP. Peripheral signals for satiety in animals and humans. En: *The Biology of Feast and Famine. Relevance of Eating Disorders*. Anderson GH, Kennedy SH Eds., Academic Press, Toronto 1992;61-72.

Gibson RS. Assessment of the status of calcium, phosphorus and magnesium. En *Principles of nutritional assessment*. Oxford: University Press 1990;487-510.

Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Galluci WT, Kaye W, et al. 1986. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1986;314:1335-42.

Goldbloom DS, Kennedy SH. Neurotransmitter, neuropeptide, and neuroendocrine disturbances. En: *Medical issues and the eating disorders: the interface*. Eds: Kaplan AE, Garfinkel PE. Brunner/Mazel. New York 1993;123-144.

Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS, Chasalow FI, Schebendach J, Freedman SM, Shenker IR. Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatrics* 1994;125:655-60.

Golla JA, Larson LA, Anderson CF, Lucas AR, Wilson WR, Tomasi TB. An immunological assessment of patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2756-62.

Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J, Frenk S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor. En: *Advances in Pediatrics*. Levine S. Ed. Nueva York, Year Book 1955.

Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med* 1984;310:1023-31.

Gracia M. Las preocupaciones de la sobrealimentación: desórdenes y enfermedades (1). *Alimentación, Nutrición y Salud (Instituto Danone)* 1995;4:82-7.

Greenfeld D, Mickley D, Quinlan DM, Roloff P. Hypokalemia in outpatients with eating disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:60-3.

Greenwald P, Clifford C, Pilch S, Heimendinger J, Kelloff G. New directions in dietary studies in cancer: the National Cancer Institute. *Adv Exp Med Biol* 1995; 369:229-39.

Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67:312-20.

Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Pitts S, Herzog D, Klibanski A. Changes in regional fat redistribution and the effects of estrogen during spontaneous weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 2001;73(5):851-2.

Grinspoon S, Gulick T, Askari H. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;8:3861-63.

Grisolía S, Wallace R, Mendelson J. Correlation between in vivo and in vitro metabolic measurements. Maximum capacity for urea synthesis. *Physiol Chem & Physics* 1975;7:219-23.

Gual P. Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. *Medicine* 1999;7(109):5092-98.

Guimaraes EV, Goulart EM, Penna FJ. Dietary fiber intake, stool frequency and colonic transit time in chronic functional constipation in children. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(9):1147-53.

Gull W. Anorexia Nerviosa (apepsia hystrica, anorexia hysterica). Transactions of the Clinical Society of London 1874;7:22-8.

Gurney JM, Jeliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr* 1973;26:912-5.

Guthrie HA. Evaluation of nutritional status. En: Introductory Nutrition. Roberson NK, ed. Times Mirror/Mosby, St. Louis 1986;464-87.

Gwirtsman HE, Kaye WH, Richardson Curtis S, McIntosh Lyter L. Energy intake and dietary macronutrient content in women with anorexia nervosa and volunteers. *J Am Diet Assoc* 1989;89:54-57.

## H

Habermas T. Further evidence on early case descriptions of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1992;11:351-9.

Habermas T. In defense of Weight fobia as the central organizing motive in anorexia nervosa: Historical and cultural arguments for a culture-sensitive psychological conception. *Int J Eat Disord* 1996;19:317-34.

- Hadigan CM, Anderson EJ, Miller KK, Hubbard JL, Herzog DB, Klibanski A, Grinspoon SK. Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2000;28(3):284-292.
- Hall A, Slim E, Hawker F, Salmond C. Anorexia nervosa: Long-term outcome in 50 female patients. *Br J Psychiatry* 1984;145:407-13.
- Hall RCW, Hoffman RS, Beresford TP y col. Hipomagnesemia in patients with eating disorders. *Psychosomatics* 1988;29:264-72.
- Halmi KA y Falk JR.. Common physiological changes in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1981;1:16-28.
- Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnare V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:712-8.
- Halmi KA, Fry M. Serum lipids in anorexia nervosa. *Bio Psychiatry* 1974;8: 159-67.
- Halmi KA. Anorexia nervosa: Recent investigations. *Annual Review of Medicine* 1978;29:137-48.
- Halmi KA. Current concepts and definitions. En: Handbook of Eating Disorders. Ed: Szmukler G, Treasure J. Wiley Londres 1995;29-42.
- Halmi KA. 1996. The psychobiology of eating behavior in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996;62:23-9.
- Halsted CH, Editor-in-Chief. Dietary supplements and The American Journal of Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;71:399-400.
- Hamsher K S, Halmi K A y Benton A L. Prediction of outcome in anorexia nervosa from neuropsychological status. *Psychiatry Res* 1981;4:79-88.
- Hannan WJ, Cowen SJ, Freeman CP, Wrate RM. Can bioelectrical impedance improve the prediction of body fat in patients with eating disorders? *Eur J Clin Nutr* 1993;47:741-6.
- Hannan WJ, Wrate RM, Cowen SJ, Freeman CPL. Body mass index as an estimate of body fat. *Int J Eat Disord* 1995;18:91-7.
- Hargreaves M. Carbohydrates and exercise. *J Sports Sci* 1991;9:17-28.
- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
- Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Basal Metabolism in Man. Washington, DC, Carnegie Institute 1919;266.

- Harris, S. *Clinical Pelagra*. Mosby, St. Louis, Mo 1941.
- Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2000;28(1):107-12.
- Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res* 2001;18;475(1-2):113-21.
- Hasegawa K. Endocrine and reproductive disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Nippon Rinsho* 2001;59(3):549-53.
- Hauserman N, Lavin P. Post-hospitalization continuation treatment of anorexia nervosa. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1977;8:309-13.
- Haymes EM. Vitamin and mineral supplementation to athletes. *Int J Sport Nutr* 1991;1(2):146-69.
- Hazell T. Minerals in foods: dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability. *World Rev Nutr Diet* 1985;46:1-123
- Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Position paper on eating disorders: anorexia nervosa and bulimia. *Ann Intern Med* 1986;105:790-4.
- Hebebrand J, Himelmann GW, Hesecker H, Schäfer H y Remschmidt H. Use of percentiles for the body mass index in anorexia nervosa: diagnostic, epidemiological, and therapeutic considerations. *Int J Eat Disord* 1996b;19:359-69.
- Hebebrand J, Himelmann GW, Wewetzer C, Gutenbrunner C, Hesecker H, Schäfer H, Remschmidt H. Body weight in acute anorexia nervosa and at follow-up assessed with percentiles for the body mass index: Implications of a low body weight at referral. *Int J Eat Disord* 1996a;19:347-57.
- Heim T. Energy metabolism. Theoretical and practical aspects. En: *Clinical Nutrition of the Young Child*, eds J Brunser, F Carazza, M Gracey B Nichols, J Senterre, vol 1, Cap 4. New York: Raven Press 1985;77-92.
- Hemila H. Vitamin C and common cold incidence: a review of studies with subjects under heavy physical stress. *Int J Sports Med* 1996;17(5):379-83.
- Hemila H. Vitamin C supplementation and common cold symptoms: factors affecting the magnitude of the benefit. *Med Hypotheses* 1999;52(2):171-8.
- Herbert V, Barret S. Vitaminins and "Health" en foods. En: George F. Ed *The greatt American hustle*. Filadelfia: Stickey 1981.

Herbert V, Colman N. Folic acid and vitamin B12. En: Shils V y Young V, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 7th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1988; 388-416.

Hergenroeder AC, Wone M, Fiorotto ML, Smith E, Klish W. Total body water and fat free mass in ballet dancers: comparing isotope dilution and Tobec. *Med Sci Sport Exerc* 1991;23:534-41.

Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. *Curvas y tablas de crecimiento*. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Ed. Carsi, Madrid 1988.

Hernández M, Sánchez E. Valoración del estado de nutrición. En: *Alimentación infantil* (2ªed.). M. Hernández ed. Ediciones Diaz de Santos, Madrid 1993;11-23.

Hernández M. Crecimiento y nutrición. En: *Alimentación infantil* (2ªed.). M. Hernández ed. Ediciones Diaz de Santos, Madrid. 1993a;1-9.

Hernández M. Alimentación y problemas nutricionales en la adolescencia. En : *Alimentación infantil* (2ªed.). M. Hernández Rodríguez. Ed: Ediciones Díaz de Santos, Madrid 1993b;69-94.

Hernández-García MT, Hernández-Nieto L. Síndrome anémico y clasificación de las anemias. *Medicine* 1992;6:424-8.

Hernandez-García MT. Anemia ferropénica. *Medicine* 1992;6:429-37.

Herpertz-Dahlmann BM, Wewetzer C, Schulz E, Renschmidt H. Course and outcome in adolescent anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1996;19:335-45.

Herpertz-Dalhman B, Reschmidt H. Physiological abnormalities in anorexia nervosa. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1988;136:732-8.

Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders. *New Engl J Med* 1985;313:295-303.

Herzog DB, Dorer DJ, Keel PK, Selwyn SE, Ekeblad ER, Flores AT, Greenwood DN, Burwell RA, Keller MB. Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(7):829-37.

Herzog DB, Sacks NR, Keller MB, Lavori PW, Ranson KB, Gray HM. Patterns and predictors of recovery in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:835-42.

Heymsfield SB, Allison DB, Heshka S, Pierson RN. Dual-photon absorptiometry: comparison of bone mineral soft tissue mass measurement in vivo with established methods. *Am J Clin Nutr* 1990;49:1283-9.

Heymsfield SB, McManus C, Stevens B, Smith J. Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982;35: 1192-9.

Heymsfield SB, Tighe A, Wanig ZM. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. En: *Modern Nutrition in Health and Disease* (capítulo 51). 8th edition. Shils ME, Olson JA, Shike M, Eds. Williams & Wilkins. Baltimore 1994;812-841.

Hill AJ, Blundell JE. Sensitivity of appetite control system in obese subjects to nutritional and serotonergic challenges. *Int J Obes* 1990;14:219-33.

Hodges W. Medical factors in eating disorders. En: *Eating Disorders: Nutrition Therapy in the Recovery Process*. De: Reiff D, Reiff KL. Aspen Publishers, Gaithersburg, Md 1992;441-56.

Hoebel BG, Leibowitz SF, Hernández L. Neurochemistry of anorexia and bulimia. En: *The Biology of Feast and Famine. Relevance of Eating Disorders*. Anderson GH, Kennedy SH, eds. Academic Press, Toronto 1992;21-45.

Hoek HW. The incidence and prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in primary care. *Psychol Med* 1991;21:455-60.

Hogarth MB, Marshall P, Lovat LB, Palmer AJ, Frost CG, Fletcher AE, Nicholl CG, Bulpitt CJ. Nutritional supplementation in elderly medical in-patients: a double-blind placebo-controlled trial. *Age Ageing* 1996;25(6):453-7.

Holden RJ, Pakula IS. The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of anorexia and bulimia nervosa, cancer cachexia and obesity. *Med Hypotheses* 1996;47(6):423-38.

Holland AJ, Sicotte N, Treasure J. Anorexia nervosa: evidence for a genetic basis. *J Psychosom Res* 1988;32:561-71.

Hornig D. Metabolism of ascorbic acid. *World Rev Nutr Diet* 1975;23:225-58.

Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N, Shizume K. The responses of plasma adrenocorticotrophin and cortisol to corticotrophin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:319-24.

Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev* 2001;59(5):129-39

Hsu LK. Epidemiology of the eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:681-700.

Hsu LKG, Crisp AH, Harding B. Outcome of anorexia nervosa. *Lancet* 1979;61-5.

Hsu LKG. The outcome of anorexia nervosa: reappraisal. *Psychol Med* 1988;18:807-12.

Hsu LKG. Critique of follow-up studies. En: Psychobiology and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Ed: KA Halmi. American Psychiatric Press, Washington DC 1992;125-47.

Huang YC, Chen W, Evans MA, Mitchell ME, Shultz TD. Vitamin B-6 requirement and status assessment of young women fed a high-protein diet with various levels of vitamin B-6. *Am J Clin Nutr* 1998;67(2):208-20.

Huang YL, Fang CT, Tseng MC, Lee YJ, Lee MB. Life-threatening refeeding syndrome in a severely malnourished anorexia nervosa patient. *J Formos Med Assoc* 2001;100(5):343-6.

Hume EM, Krebs HA. Vitamin A requirements of adults: an experimental study of vitamin A deprivation in man. *Spec Rep Ser Med Res Coun Lond*. N° 264. 1949.

Hurst PS, Lacey JH, Crisp AH. Teeth, vomiting and diet: a study of the dental characteristics of 17 anorexia nervosa patients. *Postgrad Med J* 1977;53:298-305.

Huse DM, Lucas AR. Dietary treatment of anorexia nervosa. *J Am Diet Assoc* 1983;83:687-90.

Huse DM, Lucas AR. Dietary patterns in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1984;40:251-4.

## I

Ingenbleek Y, de Visscher M. Hormonal and nutritional status: clinical conditions for endemic goiter epidemiology?. *Metabolism* 1979;28:9-19.

Ingenbleek Y, Van den Schrieck HG, de Nayer P, De Visscher M. Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin Chim Acta* 1975; 63:61-7.

Ishikawa S, Kato M, Tokuda T, Momoi H, Sekijima Y, Higuchi M, Yanagisawa N. Licorice-induced hypokalemic myopathy and hypokalemic renal tubular damage in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1999;26(1):111-4.

Isner JM, Roberts WC, Heymsfield SB, Yager J. Anorexia nervosa and sudden death. *Ann Intern Med* 1985;102:49-52.

## J

Jackson A. Chronic malnutrition: protein metabolism. *Proc Nutr Soc* 1993;52: 1-10.

Jackson AS, Pollock ML. Practical assessment of body composition. *Physician and Sports Medicine* 1985;13:76-89.

Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996;63(6):985S-990S.

Jarman FC, Rickards WS, Hudson IL. Late adolescent outcome of early onset anorexia nervosa. *Journal of Pediatric Child Health* 1991;27:221-7.

Jeammet P, Brechon G, Payan C, Gorge A, Fermanian J. Le devenir de l'anorexie mentale: une étude prospective de 129 patients évalués au moins 4 ans après leur première admission. *Psychiatrie de l'enfant* 1991;34:381-442.

Jeejeebhoy KN. Clinical and functional assessment of the individual. En: *Modern Nutrition in Health and Disease* (Cap 50). 8th edition. Shils ME, Olson JA, Shike M, Eds. Williams & Wilkins. Baltimore 1994;805-11.

Jeffery NM, Newsholme EA, Calder PC. The level of polyunsaturated fatty acids and the n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acid ratio in the diet both affect serum lipid level and lymphocyte functions. *Prostaglandins leukotrienes Essential Fatty Acids* 1997; 57:149-60.

Jeffery NM, Sanderson P, Sherrington EJ, Newsholme EA, Calder PC. The ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat diet alters serum lipid level and lymphocyte functions. *Lipids* 1996;31:737-45.

Jeliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community. *World Health Organ. Monograph Ser Genova* 1966; 53.

Johnson PJ. The assessment of hepatic function and investigation of jaundice. En: *Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects* (Cap. 12). Marshall WJ & Bangert SK, Eds. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995;217-36.

Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;9;327(2):82-7.

Johnston JL, Leiter LA, Burrow GN, Garfinkel PE, Anderson GH. Excretion of urinary catecholamine metabolites in anorexia nervosa: effect of body composition and energy intake. *A J Clin Nutr* 1984;40:1001-6.

**K**

Kanis JA, Brown P, Fitzpatrick K, Hibbert DJ, Horn DB, Nairn IM, Shirling D, Strong JA, Walton HJ. Anorexia nervosa: A clinical, psychiatric and laboratory study. *Q J Med* 1974;43:321-38.

Kaplan AS, Woodside DB. The thyroid and eating disorders. En: The thyroid axis and psychiatric illness. Joffe RT, Levitt AJ. Eds. American Psychiatric Press. Washington, DC 1993;297-315.

Kaplan AS. Medical and nutritional assessment. En: Medical Issues and the Eating Disorders. Eds: Kaplan AS, Garfinkel PE. Brunner/Mazel. New York. 1993;1-16.

Katch FI, Katch VL, Behnke AR. The underweight female. *Physician and Sports Medicine* 1980;8:55-60.

Katz JL. Eating disorders and substance abuse disorders. En: Review of Psychiatry. Tasman A y Riba M (eds.). Vol II. American Psychiatric Press. Washington. 1992.

Katz RL, Keen CL, Litt IF, Hurley LS, Kellams-Harrison KM, Glader LJ. Zinc deficiency in anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1987;8:400-6.

Kaye W, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998;1;44(9):825-38.

Kaye W, Strober M, Stein D, Gendall K. New directions in treatment research of anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1999;15;45(10):1285-92.

Kaye WH, Berrettini W, Gwirtsman H, George DT. Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(6):548-56.

Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH. Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:556-62.

Kemman E, Pascale SA, Skaf R. Amenorrhea associated with carotenemia. *JAMA* 1983;249:926-9.

Kergoat MJ, Leclerc BS, PetitClerc C, Imbach A. Discriminant biochemical markers for evaluating the nutritional status of elderly patients in long-term care. *Am J Clin Nutr* 1987;46(5):849-61.

- Key JD, Key Jr. LL. Calcium needs of adolescents. *Cur Op in Pediatrics* 1994;6: 379-82.
- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelson O; Taylor HL. The biology of human starvation. Univ of Minnesota Press, Minneapolis 1950;1385.
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25:329.
- Keys A, Henschel A, Taylor HL.. The state and function of the heart at risk in semi-starvation and subsequent rehabilitation. *Am J Physiology* 1947;150:153-69.
- Killen JD, Taylor CB, Hammer LD, Litt I, Wilson DM, Rich T, Hayward C, Simmonds B, Kraemer H, Varady A. An attempt to modify unhealthy eating attitudes and weight regulation practices of young adolescent girls. *Int J Eat Disord* 1993;13: 369-84.
- Kim YI. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr Rev* 1999;57:314-21.
- King JC. Assessment of zinc status. *J Nutr* 1990;120:1474-79.
- Kirriike N, Nishiwaki S, Nagata T, Maeda Y, Kawakita Y. Insulin sensitivity in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:236-9.
- Klevay LM. Lack of a recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health. *J Am Coll Nutr* 1998;17(4):322-6.
- Klinefelter HF. Hypercholesterolaemia in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol* 1965;25:1520-21.
- Kodama H. Essential trace elements and immunity. *Nippon Rinsho* 1996;54:46-51.
- Kohn M, Golden NH. Eating disorders in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2001;3(2):91-9
- Kohn MR, Golden NH, Shenker IR. Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 1998;22(3):239-43.
- Komaki G, Tamai H, Mukuta T, Kobayashi N, Mori K, Nakagawa T, Kumagai LF. Alterations in endothelium-associated proteins and serum thyroid hormone concentrations in anorexia nervosa. *Br J Nutr* 1992;68:67-75.
- König D, Berg A, Weinstock C, Keul J, Northoff H. Essential fatty acids, immune function, and exercise. *Exerc Immunol Rev* 1997;3:1-31.

- Konsman JP, Dantzer R. How the immune and nervous systems interact during disease-associated anorexia. *Nutrition* 2001;17(7-8):664-8.
- Koster F, Gaffor A, Jackson TM. Recovery of cellular immune competence during treatment of protein calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981;34:887-91.
- Krahn DD, Rock C, Dechert RE, Nairn KK, Hasse SA. Changes in resting energy expenditure and body composition in anorexia nervosa patients during refeeding. *J Am Diet Assoc* 1993;93:434-8.
- Kramer TR, Schoene N, Douglass LW, Judd JT, Ballard-Barbash R, Taylor PR, Bhagavan HN, Nair PP. Increased vitamin E intake restores fish-oil-induced suppressed blastogenesis of mitogen-stimulated T lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1991;54(5):896-902.
- Krause MV y Maham LK. Food, nutrition and diet therapy. 8th. Ed. Philadelphia, Pa:WB Saunders Co 1992.
- Kreipe RE, Churchill BH, Strauss J. Long-term outcome of adolescents with anorexia nervosa. *Am J Dis Child* 1989;143:1322-7.
- Kreipe RE, Higgins LA. Anorexia nervosa. En: Adolescent Nutrition, Assessment and Management. Ed: Rikert VI. Chapman & Hall. New York 1995;159-80.
- Kretchner N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996;63: 997S-1001S.
- Kruse-Jarres JD. Elementos traza esenciales raros. *Anales Nestlé* 1995;52:156-60.
- Kukreja R, Khan A. Effect of selenium deficiency and its supplementation on DTH response, antibody forming cells and antibody titre. *Indian J Exp Biol* 1998;36(2):203-5.
- Kulapongs P, Vithayasai V, Suskind R, Olson RE. Cell-mediated immunity and phagocytosis and killing function in children with severe iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1974;21;2(7882):689-91.
- Kumai M, Tami H, Fujii S, Nakagawa T y Aoki TT. Glucagon secretion in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1988;47:239-42.
- Kumar R, Kumar A, Sheti RS, Gupta RK, Kaushik AK, Longia S. A study of complement activity in malnutrition. *Ind Pediatr* 1984;21:541-7.
- Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:417-24.

Kvetny J. Thyroxine binding and cellular metabolism of thyroxine in mononuclear blood cells from patients with anorexia nervosa. *J Endocr* 1983;98:343-50.

## L

Lachance PA. Overview of key Nutrients: Micronutrient aspects. *Nutr Rev* 1998;56:S34-S39.

Lafeber C. Anorexia Nervosa. En: Informatorium voor Voeding en Dietetiek. EC Carbasius Weber et al. Eds. Stafleu-Samson, Alphen aan de Rijn, The Netherlands 1981, part I, VI-I, Vid-9 1976.

Lambert M, Hubert C, Depresseux G, Vande Berg B, Thissen JP, Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP. Hematological changes in anorexia nervosa are correlated with total body fat mass depletion. *Int J Eat Disord* 1997;21(4):329-34.

Laminie de Clairac P, Fernandez ME, Meana A, Polanco Y. Anorexia nervosa. *Nutrición Clínica* 1989;9:46-51.

Langan SM, Farrell PM. Vitamin E, vitamin A and essential fatty acid status of patients hospitalized for anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1985;41:1054-60.

Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. *Nutrition* 2000;16(10):996-1005

Lanzkowsky P. Problemas en el diagnóstico de la anemia ferropénica. *MTA-Pediatría VII* (3) 1986;121-46.

Large S, Neal G, Glover J. The early changes in retinol-binding protein concentrations in plasma of protein-energy malnourished children and treatment with retinol and an improved diet. *Br J Nutr* 1980;43:393-402.

Lask B, Fosson A, Rolfe U, Thomas S. Zinc deficiency and childhood onset anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1993;54: 63-6.

Lassègue C. De l'anorexie hystérique. *Archives Générale de Médecine* 1873;21: 385-403.

Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Ann Rev Nutr* 1987;7:227-50.

Levene CI, Bates CJ. Ascorbic acid and collagen synthesis in fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci* 1975;258:288-305.

Levin EY, Levenberg B, Kaufman S.. The enzymatic conversion of 3,4-dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine. *J Biol Chem* 1960;235:2080-6.

Levy AB, Dixon KN, Schmidt HS. Sleep architecture in anorexia nervosa and bulimia. *Bio Psychiatry* 1988;23:99-101.

Lewellyn-Jones D, Abraham SF. Quetelet index in diagnosis of anorexia nervosa. *Br Med J* 1984;288:1800.

Life Sciences Research Office. Physiological effects and health consequences of dietary fiber. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Washington, DC 1987.

Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, Rao R, Strober M, Bulik CM, Nagy L. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(7):603-10.

Limone P, Biglino A, Bottino F, Forno B, Calvelli P, Fassino S, Berardi C, Ajmone-Catt P, Bertagna A, Tarocco RP, Rovera GG, Molinatti GM. Evidence for a positive correlation between serum cortisol levels and IL-1beta production by peripheral mononuclear cells in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2000;23(7):422-7.

Linder MC. Nutrición y metabolismo de las vitaminas. En: Nutrición. Aspectos Bioquímicos, Metabólicos y Clínicos. Linder MC, ed. (Ed. inglesa: Nutritional Biochemistry and Metabolism. With Clinical Applications. 1985. Elsevier Science Publishers BV., Amsterdam 1988;101-68.

Ljunggren H, Ikkos D, Luft R. Studies on body composition: III. Body fluid compartments and exchangeable potassium in females with anorexia nervosa. *Acta Endocrinológica (Copenh)* 1957;25:209-23.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardisation Reference Manual. USA: Human Kinetics Books. Champaign, Illinois 1988.

Lohman TG. Skinfold and body density and their relation to body fatness: A review. *Human Biology* 1981;53:181-225.

López MJ, Sorribes I. Importancia del yodo en la nutrición. *Actualidad Nutricional* 1992;10:14-9.

Lotfy OA, Saleh WA, el-Barbari M. A study of some changes of cell-mediated immunity in protein energy malnutrition. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;28(2):413-28.

Lucas A, Bates CJ. Occurrence and significance of riboflavin deficiency in preterm infants. *Biol Neonate* 1987;57(Sup1):113-8.

Lucas A. On the meaning of laboratory values in anorexia nervosa. *Mayo Clin Proc* 1977;52:748-50.

Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Anorexia nervosa in Rochester, Minnesota: a 45 year-study. *Mayo Clinic Proceedings* 1988;63:433-42.

Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn: a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991;148:917-22.

Lucas AR, Huse DM. Behavioral disorders affecting food intake: anorexia nervosa and bulimia nervosa. En: *Modern nutrition in health and disease*. Eight edition. vol. 2. Shils ME, Olson JA, Shike M eds. Williams & Wilkins. Baltimore 1994;977-83.

Lukasewycz OA, Prohaska JR. The immune response in copper deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1990;587:147-59.

Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556.

## M

Machlin LJ, Brin M. Vitamin E. En: *Human Nutrition: a comprehensive treatise*, vol 3B, eds R Alfin-Slater, D Kritchevsky, New York: Plenum 1980;245-66.

Madruga D, Astiz Y, Sarria J, Uribarri F, Jimenez F. Concepto. Epidemiología. Etiopatogenia en la anorexia nerviosa. *Actualida Nutricional (Milupa)* 1994;17:3-11.

Mahan LK y Arlin MT. Vitaminas. En: *Krause, Nutrición y Dietoterapia* (8ª ed.) Cap 6. Mahan LK y Arlin MT, eds. Editorial Interamericana-McGraw Hill, Philadelphia 1992;72-108.

Mahan LK y Arlin MT. Energía. En: *Krause, Nutrición y Dietoterapia* (8ª ed.) Cap 2. Mahan LK y Arlin MT, eds. Editorial Interamericana-McGraw Hill, Philadelphia 1992a;17-28.

Mahan LK y Arlin MT. Carbohidratos. En: *Krause, Nutrición y Dietoterapia* (8ª ed.) Cap 3. Mahan LK y Arlin MT, eds. Editorial Interamericana-McGraw Hill, Philadelphia. 1992b;29-43.

Mahan LK y Arlin MT. Vitaminas. En: *Krause, Nutrición y Dietoterapia* (8ª ed.) Cap 6. Mahan LK y Arlin MT, eds. Editorial Interamericana-McGraw Hill, Philadelphia 1992c; 72-108.

Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr*. 1998;133(6):722-4.

Mant MJ, Faragher BS. The haematology of anorexia nervosa. *Br J Haematol* 1972;23:737-49.

Marcos A, Montero A, López-Varela S, Morandé G. Eating Disorders (Obesity, Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa) Immunity, and Infection. En *Nutrition, Immunity, and Infection in Infants and Children* Ed Suskind RM, Tontisirin K. 2001;213-42.

Marcos A, Varela P, Casas J, Madruga D, Morandé G. Weight recovery during anorexia nervosa hospitalization. Discussion group: Models of in-patient treatment of eating disorders. *European Council on Eating Disorders*. Praga, Octubre 1993a.

Marcos A, Varela P, Muñoz-Vélez A, Santacruz I. Nutritional indexes in anorexia nervosa. *Eur. J. Physiol* 1989;414:22.

Marcos A, Varela P, Navarro P, Morandé G. Zinc nutritive status and immunocompetence in anorexia nervosa. *Proc Nutr Soc* 1991;50:53A

Marcos A, Varela P, Santacruz I, Muñoz-Vélez A Morandé G. Nutritional status and immunocompetence in eating disorders. A comparative study. *Europ J Clin Nutr* 1993b;47:787-93.

Marcos A, Varela P, Santacruz I. Utilidad de algunos índices nutritivos en anorexia nerviosa. *Nutr Clin* 1990;10:160-164.

Marcos A, Varela P, Toro O, López-Vidriero Y, Nova E, Madruga D, Casas J, Morandé G. Interactions between nutrition and immunity in anorexia nervosa: a 1-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 1997;66:485S-490S.

Marcos A. The immune system in eating disorders: An overview. *Nutrition* 1997; 13:853-62.

Marcos A. Eating disorders: a situation of malnutrition with peculiar changes in the immune system. *Eur J Clin Nutr* 2000;54 (Sup 1):S61-4.

Marcos, A, Varela, P, Muñoz-Velez, A, Santacruz I. Nutritional indexes in anorexia nervosa. *Eur J Physiol* 1989; 414: 22-26.

Marés J, Riera G, Gallart A. ¿Debemos administrar suplementos orales de flúor a los lactantes? *An Esp Pediatr* 1996;45:236-241.

Marshall MH.. Anorexia nervosa: Dietary treatment and reestablishment of body weight in 20 cases studied on a metabolic unit. *J Hum Nutr* 1978;32:349-57.

Martin AD, Ross WD, Drinkwater DT, Clarys JP. Prediction of body fat by skinfold caliper: Assumptions and cadaver evidence. *Int J Obes* 1985;9 (sup):31-9.

Martin FE. The treatment and outcome of anorexia nervosa in adolescents: a prospective study at five years follow-up. *J Psychiatr Res* 1985;19:509-14.

Martínez MA, Muñoz F. Alteraciones inmunológicas en la desnutrición infantil. *Milupa* 1993;15:3-7

Martínez ME, García G-Llorente JA, Sánchez Cabezudo MJ. Fisiología del metabolismo mineral. *Medicine* 1993a;6:1336-49.

Martínez ME, Sánchez Cabezudo MJ, García G, Llorente JA. Estudio bioquímico del metabolismo mineral. *Medicine* 1993b;6:1350-6.

Martínez-Olmos MA, Gómez-Candela C, de Cos AI, Gonzales-Fernandez B, Iglesias C, Hillman N, Castillo R. Resultado del tratamiento nutricional de la anorexia nervosa: nuestra experiencia (1989-1995) *Nutr. Hosp* 1997;12(3):160-6.

Masuda A, Shibasaki T, Hotta M, Suematsu H, Shizume K. Study on the mechanism of abnormal growth hormone (GH) secretion in anorexia nervosa: no evidence of involvement of a low somatomedine-C level in the abnormal GH secretion. *J Endocrinol Invest* 1988;11:297-302.

Mataix J. La alimentación en la adolescencia. En: Alimentación Infantil: Aspectos de Interés Farmacéutico. Varela P, Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid 1998.

Mayo-Smith W, Hayes CW, Biller B, Klibanski A, Rosenthal H, Rosenthal D. Body fat distribution measured with CT: correlations in healthy subjects, patients with anorexia nervosa, and patients with Cushing syndrome. *Radiology* 1989;170:515-18.

Mazess RB, Barden HS, Ohlrich ES. Skeletal and body-composition effects of anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1990;52:438-41.

McCallum K. Eating Disorders. *Cur Op Psychiatry* 1993;6:480-5.

McCallum RW, Grill BB, Lange R, Planky M, Glass EE, Greenfeld DG. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa. *Dig Dis Scienc* 1985;30:713-22.

McClain CJ, Stuart MA, Vivian B, McClain M, Talwalker R, Snelling L, Humphries L. Zinc status before and after zinc supplementation of eating disorder patients. *Journal of the Am Coll Nutr* 1992;11:694-700.

- McClelland L, Crisp A Anorexia nervosa and social class. *Int J Eat Disord* 2001; 29(2):150-6.
- McComb RJ. Dental aspects of anorexia nervosa and bulimia nervosa. En: Medical issues and the eating disorders: the interface. Eds: Kaplan AS, Garfinkel PE. Brunner/Mazel. New York 1993;102-22.
- McCormick DB. Thiamin. En: Shils ME y Young VR Eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 7th edn. Lea & Febiger, Philadelphia 1988a;355-61.
- McCormick DB. Riboflavin. En: Shils ME y Young VR Eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 7th edn. Lea & Febiger, Philadelphia 1988b;362-69.
- McCormick DB. Vitamin B6. En: Shils ME y Young VR Eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 7th edn. Lea & Febiger, Philadelphia 1988c;376-82.
- McIntosh VV, Bulik CM, McKenzie JM, Luty SE. Jordan Interpersonal psychotherapy for anorexia nervosa. *J Int J Eat Disord* 2000;27(2):125-39)
- McLoughlin DM, Wassif WS, Morton J, Spargo E, Peters TJ, Russell GFM. Metabolic abnormalities associated with skeletal myopathy in severe anorexia nervosa *Nutrition* 2000;16(3):192-6.
- McMurray DN, Loomis SA, Casazza LJ, Rey H, Miranda R. 1981. Development of impaired cell-mediated immunity in mild and moderate malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981;34:68-77.
- Megia A, Gil-Canalda I, Luna R, Herranz L, Weisz P, Bacaicoia A, Cos A, Gómez-Candela C. Our experience in the nutritional treatment of anorexia nervosa (1989-1991). *Nutrición Hospitalaria* 1994;9:400-6.
- Mejia LA, Chew F. Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone or in combination with iron. *Am J Clin Nutr* 1988;48:595.
- Melchior JC, Rigaud D, Rozen R, Malon, D, Apfelbaum, M. Energy expenditure economy induced by decrease in lean body mass in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:793-9.
- Meydani SN, Beharka AA. Recent developments in vitamin E and immune response. *Nutr Rev* 1998;56:49S-58S
- Meydani SN, Dinarello CA. Influence of dietary fatty acids on cytokine production and its clinical implications. *Nutr Clin Pract* 1993;8:65-72.
- Meydani SN, Meydani M, Blumberg J. Safety assessment of long-term vitamin E supplementation in healthy elderly. *FASEB J* 1997;10:A448.

Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russel RM. The effect of vitamin B6 on the immune response of healthy elderly. En *Micronutrientes and immune functions*. Bendich A, Chandra RK Eds. New York Academy of Sciences 1990;303-6.

Meydani SN, Fawaie WW, Nim Han S. The effect of Vitamin Deficiencies (E and A) and supplementation on infection and Immune Response pp 213-242. En *Nutrición, Immunity, and infection in infants and children*. Ed Suskind RM., Tontisirin. Nestle 2001.

Miján de la Torre A, Velasco Vallejo JL Nutrition and behavioral eating disorders: anorexia and bulimia nervosa. *Nutr Hosp* 1999;14(Food Habits):81S-91S.

Miján de la Torre A. Dietas controladas en calcio y fosforo. En *Nutrición y dietética clínica*. Cap 42. Ed Salas-Salvadó J, Bonada i Sanjaume A, Tallero Casañas R, Saló i Solá MA. Ed: Doyma SL 2000;377-88.

Milner JA. Trace minerales en the nutrition of children. *J pediatr* 1990;117:S147-55.

Milner MR. Metabolic abnormalities in adolescent patients with anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1985;6:191-5.

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. La alimentación en 1995. En: *La alimentación en España-1995*. Ed. Secretaría General de Agricultura y Alimentación 1996;42-55.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para el Control de la Colesterolemia en España. Madrid: Secretaría General Técnica 1991.

Mira M, Abraham SF, Stewart PM. Managing hyperlipidaemia. *Med J Aust* 1988;148:316.

Mira M, Stewart PM, Abraham SF. Vitamin and trace element status of women with disordered eating. *Am J Clin Nutr* 1989;50: 940-4.

Mira M, Stewart PM, Vizzard J, Abraham S. Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Ann Clin Biochem* 1987;24: 29-35.

Mitchell PB, Truswell AS. Body composition in anorexia nervosa and starvation. En: *Handbook of eating disorders, part I*. Eds: Beaumont PJ, Burroughs J, Casper RC. Elsevier. New York 1987;45-72.

Moller-Madsen S, Nystrup J. Incidence of anorexia nervosa in Demark. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;86:197-514.

Monget AL, Richard MJ, Cournot MP, Arnaud J, Galan P, Preziosi P, Herbeth B, Favier A, Hercberg S. Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly. The Geriatrie/Min.Vit.Aox Network. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(7):443-9.

Moore FM, Oleson KH, McMurray JD, Parker HV, Ball MR, Boyden CM. 1963. The body cell mass and its supporting environment. En: *Body Composition in Health and Disease*. J Wang, Y Kamen, A Aliprantis, RN Pierson Jr (Eds). Philadelphia, PA: WB, Saunders 1963;3-12, 86-93.

Moore T. *Vitamin A*. Elsevier, New York 1957.

Morandé G, Casas J, Calvo R, Marcos A, Hidalgo I, Lareo J, García Alba C, Eisman G, Rodríguez Roldán JM. *Protocolo de trastornos del comportamiento alimentario*. Ed INSALUD Madrid 1995.

Morandé G, Casas J. Bulimia Nerviosa. *Actualidad Nutricional (Milupa)* 1994; 17:29-34.

Morandé G, Casas J. Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes. Anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y cuadros afines. *Pediatría Integral* 1997;2:243-60.

Morandé G, Celada J, Casas J. Prevalence of Eating Disorders in Spanish School Age Population. *J Adolesc Health* 1999;24:212-9.

Morandé G. "El contagio de las modas" Un peligro llamado Anorexia. Eds Temas de Hoy. Madrid 1995.

Mordasini R, Klose G, Greten H. Secondary type II hyperlipoproteinemia in patients with anorexia nervosa. *Metabolism* 1978;27:71-9.

Moreiras O, Carbajal A, Perea IM. *Evolución de los hábitos alimentarios en España*. Publicación del Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección general de salud alimentaria y protección de los consumidores. Madrid 1990.

Moreiras O, Beltrán B, Cuadrado C. Guías dietéticas en la vejez. En: *Guías alimentarias para la Población Española*. Eds SENC, IM\$C,S.A. 2001;379-90.

Moreiras-Varela O, Nuñez C, Carbajal A, Morandé G. Nutritional status and food habits assessed by dietary intake and anthropometrical parameters in anorexia nervosa. *Internat J Vit Nutr Res* 1990;60,267-74.

Morgan HG, Purgold J, Welbourne J. Management and outcome in anorexia nervosa: A standardised postgraduate study. *Br J Psychiatry* 1983;143:282-7.

Morgan HG, Russell GFM. Value of family background and clinical features as predictors of long-term outcome in anorexia nervosa: Four-year follow-up study in 41 patients. *Psychol Med* 1975;5: 355-71.

Morley JE, Levine AS. Corticotropin-releasing factor grooming and ingestive behaviours. *Life Scienc* 1982;31:1459.

Moshang T. Jr, Parks JS, Baker L, Vaidya V, Utiger RD, Bongiovanni AM, Snyder PS. Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:470-3.

Moukaddem M, Boulier A, Apfelbaum M, Rigaud D. Increase in diet-induced thermogenesis at the start of refeeding in severely malnourished anorexia nervosa patients. *Am J Clin Nutr* 1997;66:133-40.

Moyano D., Vilaseca MA., Valls C, Ramon F Lambruschini N., García-Tornel 1996. La homocisteína total como marcador de deficiencia de folato en la anorexia nerviosa. *Química Clínica* 1996;15:355.

MRC Vitamin study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.

Muñoz MT. Tratamiento dietético de las hipercolesterolemias. En: Alimentación infantil (2ªed.). M. Hernández. Ed. Diaz de Santos, Madrid 1993;203-13.

Muñoz-Vélez MA. Contribución al estudio de algunos reajustes metabólicos en anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Tesina de Licenciatura. Departamento de Nutrición y Bromatología I. Facultad de Farmacia. Madrid 1990.

Murray MJ, Murray AB. Starvation suppression and refeeding activation of infection. An ecological necessity?. *Lancet* 1977;15;1(8003):123-5.

Mustafa A, Ward L, Treasure J, Peakman M. T lymphocyte subpopulation in anorexia nervosa and refeeding. *Clin Immunol Immunopha* 1997;82:282-9.

Mynors-Wallis L, Treasure J, Chee D. Life events and anorexia nervosa: differences between early and late onset cases. *Int J Eat Disord* 1992;11:369-75.

## N

Nagata T., Kiriike N., Tobitani W., Kawarada Y., Matsunaga H., Yamagami S. Lymphocyte Subset, Lymphocyte proliferative response, and interleukin-2 receptor in anorexic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:471-4.

Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, Taniguchi A, Kurimoto F. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1226-8.

National Research Council. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Report of the committee on diet and health. Food and Nutrition Board. Washington DC, National Academy Press 1989.

National Surgical Infection Committee of the Association of Spanish Surgeons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(5):454-7.

Nelson M, White J, Rhodes CH. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12-14 years: a preliminary investigation. *Br J Nutr* 1993;70:147-55.

Nestel PJ. Cholesterol metabolism in anorexia nervosa and hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:325-8.

Neuberger SK, Rao R, Weltzin TE, Greeno C, Kaye WH. Differences in weight gain between restrictor and bulimic anorectics. *Int J Eat Disord* 1995;17:331-5.

Neumarker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997;21(3):205-12.

Newman MM, Halmi KA. Relationship of bone density to estradiol and cortisol in anorexia nervosa and bulimia. *Psychol Res* 1989;29:105-12.

Newsholme EA., Calder PC. The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. *Nutrition* 1997;13:728-30.

Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;70:570S-75S.

Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;82(5):1385-94.

Nieman DC. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. *Exerc Immunol Rev* 1998; 4:64-76.

Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Ulter A., Daves JM., Williams F., Butterworth DE. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sport Exerc* 1998;30:371-8.

Nishi Y. Zinc and Growth. *J Am Coll Nutr* 1996;15:340-4.

Nobakht M, Dezhkam M. An epidemiological study of eating disorders in Iran. *Int J Eat Disord* 2000;28(3):265-71

Nordin BEC. Metabolic bone and stone disease. Williams and Wilkins Co., Baltimore 1973.

Norring CEA, Sohlberg SS. Outcome, recovery, relapse and mortality across 6 years in patients with clinical eating disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:437-44.

Nova E, Gómez-Martínez S, Morandé G, Marcos A. Cytokine Production Capacity of Blood Mononuclear cells of Anorexia Nervosa In-patients. *Br J Nutr* (pendiente de ser aceptada) 2001b.

Nova E, Varela P, Lopez-Vidriero I, Toro O, Cenal MJ, Casas J, Marcos A. A one-year follow-up study in anorexia nervosa. Dietary pattern and anthropometrical evolution. *Eur J Clin Nutr* 2001a;55(7):547-554

Núñez C, Moreiras O, Carbajal A. Algunos aspectos nutricionales de la anorexia nerviosa. En: Anorexia nerviosa y nutrición. Fundación Española de la Nutrición, Madrid 1995;9-29.

Nussbaum M, Shenker R, Baird D, Saravay S. Follow-up investigation in patients with anorexia nervosa. *J Pediatrics* 1985;106:835-40.

Nussbaum MP, Blethen SL, Chasalow FI, Jacobson MS, Shenker IR, Feldman J. Blunted growth hormone responses to clonidine in adolescent girls with early anorexia nervosa: evidence for an early hypothalamic defect. *J Adolesc Health Care* 1990;11:145-8.

## O

O'Connors MA, Touyz SW, Dunn SM, Beaumont PJ. Vegetarianism in anorexia nervosa?. A review of 116 consecutive cases. *Med J Austr* 1987;147:540-2.

Obarzanek E, Lesem MD, Jimmerson DC. Resting metabolic rate of anorexia nervosa patients during weight gain. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:666-75.

Olivares JL, Bueno-Lozano. Elementos traza en la nutrición infantil. En: Nutrición en Pediatría. Bueno M, Sarría A, Perez-Gonzalez JM. Ed. Ergon 1999;91-101.

Oliveri B, Gomez Acotto C, Mautalen C. Osteomalacia in a patient with severe anorexia nervosa. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66(10):505- 8.

Olmos JM, Riancho JA, Amado JA, Freijanes J, Menendez-Arango J, Gonzalez-Macias J. Vitamin D metabolism and serum binding proteins in anorexia nervosa. *Bone* 1991;12:43-6.

Olson RE. Evolution of scientific and popular ideas on the nutritional role of vitamins and minerals. En: Leathwood P, Horisberger M, James WPT, eds For a better nutrition in the 21st century. Nestlé Nutrition Workshop Series Nueva York: Raven Press 1993.

Ordeig M, Toro J, Perez P. Ocupaciones de riesgo para la anorexia nerviosa. Comunicación no publicada en el V Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neuropsiquiatría Infanto-Juvenil (Benalmadena) 1996.

Organización Mundial de la Salud. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. C.I.E. 10. Madrid 1992.

Orphanidou ChI, McCargar LJ, Birmingham CL, Belzberg AS. Changes in body composition and fat distribution after short-term weight gain in patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1034-41.

Ortega RM. Polivitamínicos. Evidencias que apoyan su utilización y posibles beneficios. *Nutr Comunitaria* 1999;5:18-24.

Oscari LB, Brown MM, Miller WC. Effect of dietary fat on food intake, growth and body composition in rats. *Growth* 1984;48:415-24.

Oscari LB, Miller WC, Arnall DA. Effects of dietary sugar and of dietary fat on food intake and body fat content in rats. *Growth* 1987;51:64-73.

## P

Padilla O, Davis MJ. Fluorides in the new millennium. *N Y State Dent J* 2001; 67(2):34-8.

Pahl J, Pirke KM, Schweiger U, Warnhoff M, Gerlinghoff M, Brinkmann W, Berger M, Krieg C. Anorectic behaviour, mood, metabolic and endocrine adaptation to starvation in anorexia nervosa during in-patient treatment. *Bio Psychiatry* 1985;20:874-87.

Palla B, Litt IF. Medical complications of eating disorders in adolescents. *Pediatrics* 1988;81:613-23.

Palmblad J, Fohlin L, Lundstrom M. Anorexia nervosa and polymorphonuclear (PMN) granulocyte reactions. *Scand J Haematol* 1977;19(4):334-42.

Passmore R, Eastwood MA. Iron, zinc and other trace minerals. En: Davidson and Passmore Human Nutrition and Dietetics (8<sup>th</sup> ed.) (Cap 12). Churchill livingstone, Edinburgh 1986b;115-31.

Passmore R, Eastwood MA. Proteins. En: Davidson and Passmore Human Nutrition and Dietetics (8<sup>th</sup> ed.) (Cap 5). Churchill livingstone, Edinburgh 1986a;40-53.

Passmore R, Eastwood MA. Starvation and anorexia nervosa. En: Davidson and Passmore Human Nutrition and Dietetics (8<sup>th</sup> ed.). Churchill livingstone, Edinburgh 1986c;261-268.

Patton G. The course of anorexia nervosa. *Br Med J* 1989;299:139-40.

Pearson HA. Marrow hypoplasia in anorexia nervosa. *J Pediatr* 1967;74:211-5.

Pedersen BK., Bruunsgaard H., Klokke M., Kappel M., MacLean DA., Nielsen HB., Rohde T., Ullum H., Zacho M. Exercise-induced immunomodulation-positive roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997;18:2S-7S.

Perez-Gaspar M, Gual P, de Irala-Estevez J, Martinez-Gonzalez MA, Lahortiga F, Cervera S. Prevalence of eating disorders in a representative sample of female adolescents from Navarra (Spain). *Med Clin* 2000;8;114(13):481-6.

Pertschuk MJ, Crosby LO, Barot L, Mullen JL. Immunocompetency in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1982;35:968-72.

Pertschuk MJ. Nutritional consideration in the treatment of anorexia nervosa and bulimia. En: Suskind RM, Lewinter-Suskind L, Eds. Textbook of pediatric nutrition. New York: Raven Press 1993;256-273.

Peters EM, Goetzsche JM, Grobbelaar B, Noakes TD. Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr* 1993;57:170-4.

Peters-Futre EM. Vitamin C, neutrophil function, and upper respiratory tract infection risk in distance runners: the missing link. *Exerc Immunol Rev* 1997;3:32-52.

Philipp E, Pirke KM, Seidl M, Tuschl RJ, Fichter MM, Eckert M, Wolfram G. Vitamin status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1988;8:209-218.

Physician's Desk Reference. 35<sup>th</sup> Ed. Baker CE Publisher 1981;35:1250-51.

Pirke KM, Nerl C, Krieg JC, Fichter MM. Immunological findings in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1992;11:185-9.

Pirke KM, Pahl J, Schweiger U, Munzing W, Lang P, Bull U. Total body potassium, intracellular potassium and body composition in patients with anorexia nervosa during refeeding. *Int J Eat Disord* 1986;5:347-54.

Pirke KM, Philipp E, Friess E, Kellner B, Wilckens T, Krieg JC, Fichter MM. The role of gastrointestinal hormone secretion in eating disorders. *Adv in Biosc* 1993;90: 75-9.

Pirke KM, Schweiger U, Laessle RG, et al. Metabolic and endocrine consequences of eating behaviour and food composition in bulimia. En: *The Psychobiology of Bulimia*. Eds: Hudson JI, Pope HG. American Psychiatric Press. New York 1987;131-43.

Pirke KM, Spyra B, Warnhoff M, Kuderling I, Dorsch G, Gramsch C. Effect of starvation on central neurotransmitter systems and on endocrine regulation. En: Pirke KM, Ploog D, eds. *The psychobiology of anorexia nervosa*. New York: Springer-Verlag 1984;46-57.

Planas Vila M., Pérez Portabella Maristany C. Evaluación clínica del estado nutricional. En *Nutrición y dietética clínica*. Cap 7 Eds: Salas-Salvadó J, Bonada I Sanjaume A, Tallero Casañas R, Saló i Solá MA, Doyma SL 2000;69-82.

Platt BS. Thiamine deficiency in human beriberi and in Wernicke's encephalopathy. En: *Thiamine Deficiency: Biochemical Lesions and Their Clinical Significance*. GEW Wolstenholme, M O'Connor. Eds: Ciba Foundation Study Group Churchill, Livingstone, London 1967;28:135-43.

Platte P, Pirke KM, Trimborn P, Pietsch K, Krieg JC, Fichter MM. Resting metabolic rate and total energy expenditure in acute and weight recovered patients with anorexia nervosa and in healthy young women. *Int J Eat Disord* 1994;16:45-52.

Polack E, Nahmod VE, Emeric-Sauval E, Bello M, Costas M, Finkielman S, Arzt E. Low lymphocyte interferon-gamma production and variable proliferative response in anorexia nervosa patients. *J Clin Immunol* 1993;13(6):445-51.

Poleman CM, Peckenpaugh NJ. *Nutrient Essentials and diet Therapy*. 6ª ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1991.

Polito A, Cuzzolaro M, Raguzzini A, Censi L, Ferro-Luzzi A. Body composition changes in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:655-52.

Pomeroy C, Eckert E, Hu S, Eiken B, Mentink M, Crosby RD, Chao CC. Role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1994;15;36(12):836-9.

Pomeroy C, Mitchell J, Eckert E, Raymond N, Crosby R, Dalmasso AP. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including Factor D/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity. *Clin Exp Immunol* 1997;108: 507-15.

Powell J., Yoshida SH, Van de Water J, Gershwin ME. The molecular and immunologic Evaluation of nutritionally at-risk hosts. En Nutrition, Immunity, and infection in infants and children Ed Suskind R, Tontisirin K. Nestle 2001;69-89.

Powers P. Heart failure during treatment of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1167-70.

Powers PS, Tyson IB, Stevens BA, Heal AV. Total body potassium and serum potassium among eating disorder patients. *Int J Eating Disord* 1995;18:269-76.

Prasad AS, Rabbani P, Abassi A, Bowersox E, Fox M. Experimental zinc deficiency in humans. *Ann Intern Med* 1978;89:483-9.

Prasad AS. Zinc and immunity. *Mol Cell Biochem* 1998;188:63-9

Probst M, Goris M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body composition in female anorexia nervosa patients. *Br J Nutr* 1996;76:639-47.

Prohaska JR, Failla ML. Cooper and immunity. En: Nutrition and immunology. Human Nutrition: A Comprehensive Treatise Klurfeld DM(ed). New York: Plenum Press, 1993;8:309-28.

Pryor T, Wiederman MW y McGilley B. Clinical correlates of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord* 1996;19:371-9.

Pugliese MT. Endocrine function adaptations in undernutrition. *World Rev Nutr Diet.* 1990;62:186-211.

## R

Rahman MM, Mahalanabis D, Alvarez JO, Wahed MA, Islam MA, Habte D. Effect of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 mo. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):144-8.

Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev* 1993; 51(8):217-25.

Rappaport R, Prevot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion: changes related to body weight anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1980;69:37-41.

Rasmussen LB, Hansen GL, Hansen E, Koch B, Mosekilde L, Molgaard C, Sorensen OH, Ovesen L. Vitamin D: should the supply in the Danish population be increased?. *Int J Food Sci Nutr* 2000;51(3):209-15.

- Rastam M, Gillberg C, Garton M. Anorexia nervosa in a Swedish urban region: a population-based study. *Br J Psychiatry* 1989;155:642-6.
- Rastam M. Anorexia nervosa y 51 Swedish adolescents: premorbid problems and comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:819-29.
- Rathner G, Messner K. Detection of eating disorders in a small rural town: an epidemiological study. *Psychol Med* 1993;23:175-184.
- Ratsanuriya RH, Eisler I, Szmukler GI, Russell GFM. Anorexia nervosa: Outcome and prognosis factors after 20 years. *Br J Psychiatry* 1991;158:495-502.
- Raymond NC, Dysken M, Bettin K, Eckert ED, Crow SJ, Markus K, Pomeroy C. Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. *Int J Eat Disord* 2000;28(3):293-302.
- Reiff D, Reiff KL. Eating Disorders: Nutrition therapy in the recovery process. Gaithersburg, Md: Aspen Publishers 1992.
- Richard MJ, Roussel AM. Micronutrients and ageing: intakes and requirements. *Proc Nutr Soc* 1999;58(3):573-8
- Richterich R, Colombo P. Química Clínica: teoría, práctica e interpretación. Salvat Ed. SA. Barcelona 1983;452.
- Rieger W, Brady JP, Weisberg E. Haematological changes in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1978;135: 984-5.
- Rigaud D, Bedig G, Merrouche M, Vulpilat M, Bonfils S, Apfelbaum M. Delayed gastric emptying in anorexia nervosa is improved by completion of a renutrition program. *Dig Dis Sciences* 1988;33:919-25.
- Rigaud D, Hassid J, Meulemans A, Poupard AT, Boulier A. A paradoxical increase in resting energy expenditure in malnourished patients near death: the king penguin syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):355-60.
- Rigaud D, Sogni P, Hammel P, Melchior JC, Angel L, Rozen R, Labarre C, Mignon M, Apfelbaum M. Anorexia nervosa: absence of sensitivity to nutritional protein markers. Study of 23 patients and comparison to a paired group with colonic Crohn's disease. *Ann Med Interne* 1989;140:86-90.
- Rigaud D. Anorexia nervosa: a model of malnutrition. *Ann Med Interne* 2000;151(7):549-555.

Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa: the longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 265:1133-38.

Rock CL, Curran-Celentano J. Nutritional disorder of anorexia nervosa: a review. *Int J Eat Disord* 1994;15:187-203.

Rock CL, Hunt IF, Swendseid ME, Yager J. Nutritional status and bone mineral density in patients with eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987;46 (sup):527.

Rock CL, Swendseid ME. Plasma carotenoid levels in anorexia nervosa and in obese patients. *Methods in Enzymology* 1993;214:116-23.

Rock CL, Vasantharajan S. Vitamin status of eating disorder patients: relationship to clinical indices and effect of treatment. *Int J Eat Disord* 1995;18:257-62.

Rock CL, Yager J. Nutrition and eating disorders: A primer for clinicians. *Int J Eat Disord* 1987;6:267-80.

Rodriguez G, Sarría A, Moreno LA, Fleita J, Bueno M. Nuevos métodos para la evaluación del estado nutricional del niño y adolescente. *Nutr Clin* 2000;20:9-20.

Rohde T., MacLean DA., Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:856-62.

Rooney B, McClelland L, Crisp AH, Sedgwick PM. The incidence and prevalence of anorexia nervosa in three suburban health districts in south west London, U.K. *Int J Eat Disord* 1995;18(4):299-307.

Ros E. Dieta y enfermedades cardiovasculares. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. IV Simposio Internacional sobre Lípidos y Aterosclerosis. Madrid 1994.

Rosenvinge JH, Moulant SO. Outcome and prognosis of anorexia nervosa: A retrospective study of 41 subjects. *Br J Psychiatry* 1990;156: 92-7.

Rothbaum RJ, Maur PR, Farrell MK. Serum alkaline phosphatase and zinc undernutrition in infants with chronic diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1982;35:595-598.

Royal College of Physicians. Fogarty tables. Journal of the College of Physicians of London 1983;17:1.

Royal College of Psychiatrists. Eating Disorders. Council Report CR14. London: Royal College of Psychiatrists 1992.

Comentario [AM1]: Llama directamente a Luis

Russell DMcR., Prendergast PJ, Padraig LD, Garfinkel PE, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Am J Clin Nutr* 1983;38: 229-37.

Russell G. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979; 9(3):429-48.

Russell GFM. The nutritional disorder in anorexia nervosa. *J Psychosomatic Research* 1967;11:141-9.

Russell GFM. The prognosis of eating disorders: A clinician's approach. En: The course of eating disorders. Eds: Herzog W, Deter H-C, Vandereycken W. Springer. Heidelberg 1992;198-213.

Russell J, Allen B, Mira M, Vizzard J, Stewart P, Beaumont P. Total body nitrogen as a predictor of clinical status in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1994a; 15:275-8.

Russell J, Baur LA, Beaumont PJ, Byrnes S, Gross G, Touyz S, Abraham S, Zipfel S. Altered energy metabolism in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26(1):51-63

Russell J, Beaumont PJV. The endocrinology of anorexia nervosa. En: The handbook of eating disorders, part I: anorexia and bulimia nervosa. Eds: Beaumont PJV, Burrows GD, Casper RC. Elsevier. Amsterdam 1987;201-34.

Russell J, Mira M, Allen BJ, Stewart PM, Vizzard J, Arthur, B, Beaumont PJV. Protein repletion and treatment in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1994b;59:98-102.

Rutherford J, McGuffin P, Katz RJ, Murray RMM. Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychol Med* 1993;23:425-36.

## S

Sacher RA, McPherson RA, Campos JM.. Métodos hematológicos. En: Widmann. Interpretación Clínica de las Pruebas de Laboratorio. Eds: Sacher RA, McPherson RA. Editorial JIMS, Barcelona 1991a;46.

Sacher RA, McPherson RA, Campos JM. Enzimas útiles en el diagnóstico de bioquímica clínica. En: Widmann. Interpretación Clínica de las Pruebas de Laboratorio. Eds: Sacher RA, McPherson RA. Editorial JIMS, Barcelona 1991b;427-46.

Safai-Kutti S, Kutti J. Zinc and anorexia nervosa. *Annals of Internal Medicine* 1984;100:317-8.

- Safai-Kutti S, Kutti J. Zinc supplementation in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1986;44:581-2.
- Salas-Salvadó J, García Peris A. Dieta rica en fibra. En *Nutrición y dietética clínica*. Cap 36 Ed Salas-Salvadó J, Bonada I, Sanjaume A, Tallero Casañas R, Saló I, Solá MA., Ediciones Doyma SL. 2000;317-26.
- Salisbury JJ, Levine AS, Crow SJ, Mitchell JE. Refeeding, metabolic rate, and weight gain in anorexia nervosa: A review. *Int J Eat Disord* 1995;17:337-45.
- Salisbury JJ, Mitchell JE. Bone mineral density and anorexia nervosa in women. *Am J Psychiatry* 1991;148:768-74.
- Salle BL, Senterre J, Glorieux FD, Putet G. Calcium, phosphorus and vitamina D in milk. En: Hanson LA, ed *Biology of human milk*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Nueva York: Reven Press, 1988.
- Salmon DMW, Flatt JP. Effect of dietary fat content on the incidence of obesity among ad libitum fed mice. *Int J Obes* 1985;9:443-9.
- Sánchez E, Hernández M, Sobradillo B. Examen clínico y antropométrico en la valoración del estado nutricional infantil. *Actualida Nutricional* 1991;6:8-16.
- Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Nutrición y Lípidos. Biodisponibilidad de ácidos grasos. *Nutrición práctica* 2000;4:48-64.
- Sánchez-Muniz FJ, Marcos A, Varela P. Serum lipids and apolipoprotein B values, blood pressure and pulse rate in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:33-6.
- Santacruz I. Parámetros hematológicos como indicadores de estado nutritivo en anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Departamento de Nutrición y Bromatología I. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid 1989.
- Santos MS, Meydani SN, Leka L, Wu D, Fotouhi N, Meydani M, Hennekens CH, Gaziano JM. Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by beta-carotene supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996;64(5):772-7.
- Sävendahl L, Underwood LE. Decreased interleukin-2 production from cultured peripheral blood mononuclear cells in human acute starvation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1177-80.
- Scacchi M, Invitti C, Pincelli AI, Pandolfi C, Dubini A. Lack of growth hormone response to acute administration of dexamethasone in anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 1995;132:152-8.

Schattner A, Steinbock M, Tepper R, Schonfeld A, Vaisman N, Hahn T. Tumour necrosis factor production and cell-mediated immunity in anorexia nervosa. *Clin Exp Immunol* 1990;79(1):62-6.

Schebendach J, Golden NH, Jacobson MS, Arden M, Pettei M, Hardoff D, Bauman N, Reichert P, Copperman N, Hertz S. Indirect calorimetry in the nutritional management of eating disorders. *Int J Eat Disord* 1995;17(1):59-66.

Schebendach J, Nussbaum MP. 1992. Nutrition management in adolescents with eating disorders. *Adolesc Med* 1992;3:541-58.

Scher R, Mcpherson R. Pruebas de la función hepática. Cap 12. En: Widman interpretación clínica de las pruebas de laboratorio 1991;447-480.

Schocken DD, Holloway JD, Powers PS. Weight loss and the heart: effects of anorexia nervosa and starvation. *Arch Intern Med* 1989;149:877-81.

Schoemaker C. Does early intervention improve the prognosis in anorexia nervosa? A systematic review of the treatment-outcome literature. *Int J Eat Disord* 1997;21:1-15.

Schork EJ, Eckert ED, Halmi KA. The relationship between psychopathology, eating disorder diagnosis, and clinical outcome at 10-year follow-up in anorexia nervosa. *Comprehensive Psychiatry* 1994;35:113-23.

Schultz TD, Lecklem JE. Urinary 4-pyridoxic acid, urinary vitamin  $\beta$ -6 and plasma pyridoxal phosphate as measures of vitamin B-6 status and dietary intake of adults. En: *Methods in Vitamin B-6 Nutrition: Analysis and Status Assessment*. Eds.: JE Lecklem y RD Reynolds. Plenum Press, New York 1981;297-320.

Schwartz DM, Thompson MG. Do anorexics get well? Current research and future needs. *Am J Psychiatry* 1981;138:319-23.

Schweiger U, Warnhoff M, Paul J, Pirke KM. Effects of carbohydrate and protein meals on plasma large neutral group acids, glucose, and insulin plasma levels of anorectic patients. *Metabolism* 1986.;35: 938-43.

Scrimshaw NS, Sangiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;66:464S-77S.

Sealfi L, Marra M, Caldara A, Silvestri E, Contaldo F. Changes in bioimpedance analysis after stable refeeding of undernourished anorexic patients. *Int J Obes Relat metab Disord* 1999;23(2):133-7.

Segal HL, Dunaway GA, Winkler JR. Regulation of protein turnover and the role of lysosomes. En: 4<sup>th</sup> International Symposium (1975) in Metabolism Interconverts Enzymes. Ed: Shaltiel S. Springer, Berlin 1976;185-90.

Seigel K, Hetta J. Exercise and eating disorder symptoms among young females. *Eat Weight Disord* 2001;6(1):32-9.

Seiler WO. Clinical Pictures of malnutrition in III elderly Subjects. *Nutrition* 2001;17: 496-98.

Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc* 1999;58(3):719-27.

Semba RD, Muhilal, Ward BJ, Griffin DE, Scott AL, Natadisastra G, West KP Jr, Sommer A. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin-A-deficient children. *Lancet* 1993;10;341(8850):971.

Sempertegui F, Estrella B, Correa E, Aguirre L, Saa B, Torres M, Navarrete F, Alarcon C, Carrion J, Rodriguez, Griffiths JK. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(1):42-6.

Shah M, Miller DS, Geissler CA. Lower metabolic rates in postobese versus lean women: Thermogenesis, metabolic rate and genetics. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:741-52.

Shankar S, Lanza E. Dietary fiber and cancer prevention. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5(1):25-41.

Sharp CW, Freeman CP. Medical complications and management. *Ballieres Clin Psychiatry* 1997;3:303-18.

Sheppard L, Kristal AR y Kushi LH. Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991;54:821-8.

Sherman AR. Zinc, copper, and iron nutriture and immunity. *J Nutr* 1992;122(3 Sup):604-9.

Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung RT, James WPT. Rapid turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 1979;2: 230-2.

Shouton S, Bailey AL, Wright AJA, Belstein J, Finglas PM. Micronutrient undernutrition in British schoolchildren. *Proc Nutr Soc* 1993;52:155-63.

Sierra C, García P, Lama R, Pedrón C, Dalmau J, Martínez C y col. Revisión del papel de la fibra en nutrición infantil. *Pediatrics* 2000;20:14-25.

- Sigal LH, Snyder BK. Low serum complement levels in anorexia nervosa. *Am J Dis Chil* 1989;143:1391-2.
- Silber TJ, Chan M. Immunologic cytofluorometric studies in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1996;19(4):415-8.
- Silber TJ, Mass MD. Anorexia nervosa: mortalidad y morbilidad. *Actualidad Nutricional (Milupa)* 1994;17:56-61.
- Silverman JA. Anorexia nervosa: Clinical observation in a successful treatment plan. *J Pediatr* 1974;84:68-73.
- Silverman JA. Medical consequences of starvation; the malnutrition of anorexia nervosa: Caveat medicus. En: *Anorexia nervosa: Recent Developments in Research*. Ed: Liss, AR. New York 1983;293-99
- Simon Y, Bellisle F, Monneuse M, Samuel-La Jeunesse B, Drewnowski A. Taste responsiveness in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993;162:244-6.
- Singh A, Failla ML, Duster PA. Exercise-induced changes in immune function: effect of zinc supplementation. *J Appl Physiol* 1994;76:2298-303.
- Siri WE. Body composition from fluid spaces and density. En: *Techniques for measuring body composition*. Brozek y Henschel. Nat Acad Sci Nat Res Council. Washington, DC 1956;223.
- Skrabanek P. Notes towards the history of anorexia nervosa. *Revue internationale de la Histoire des Sciences de la Médecine, la Pharmacologie et la Technique* 1983;70:109-28.
- Smith C, Feldman SS, Nasserbakht A, Steiner H. Psychological characteristics and DSM-III-R diagnoses at 6-year follow-up of adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1237-45.
- Smith G, Robinson PH, Fleck A. Serum albumin distribution in early treated anorexia nervosa. *Nutrition* 1996;12:677-84.
- Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14:90-7.
- Solomons NW. Mild human zinc deficiency produces an imbalance between cell-mediated and humoral immunity. *Nutr Rev* 1998;56:27-8
- Souba WW., Herskowitz K., Austgen TR., Chen MK., Salloum RM. Glutamine nutrition: theoretical considerations and therapeutic impact. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:237S-43S.

- Spiller GA, Kay RM (Eds). Medical aspects of dietary fibre. Plenum, New York 1980.
- Sprietsma JE. Zinc controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases. *Med Hypotheses* 1997;49:1-14.
- Squali Houssaini FZ., Iraqi MR., Arnaud J., Richard MJ., Favier A. Trace elements and protein-calorie malnutrition in the area (Morocco). *Biomed Pharmacother* 1997;51:349-51.
- Steiger H, Liquornik K, Chapman J, Hussain N. Personality and family disturbances in eating-disorder patients: Comparison of “restrictors” and “bingers” to normal controls. *Int J Eat Disord* 1991;10:501-2.
- Steinbaugh M. Nutritional needs of female athletes. *Clinics in Sports Medicine* 1984;3:649-70.
- Steinhausen HC, Boyadjieva S. The outcome of adolescent anorexia nervosa: A review of four decades of outcome research. *Psychol Med* 1996;21:447-51.
- Steinhausen HC, Rauss-Mason C, Scidel R. Follow-up studies of anorexia nervosa: A review of four decades of outcome research. *Psychol Med* 1991;21:447-54.
- Steinhausen HC, Seidel R. Outcome in adolescent eating disorders. *Int J Eat Disord* 1993a;14:487-96.
- Steinhausen HC, Seidel R. Short-term and intermediate-term outcome in adolescent eating disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993b;88:169-73.
- Stephen JML, Waterlow JC. Effects of malnutrition on activity of two enzymes concerned with aminoacid metabolism in human liver. *Lancet* 1968;1:118-9.
- Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Global malnutrition. *Parasitology* 2000;121(Sup):S5-22.
- Stone NJ. The optimal dietary strategy to manage risk associated with various dislipemias. *Curr Cardiol Rep* 2001;3(5):391-400.
- Stordy BJ, Marks V, Kalucy RS, Crisp AH. Weight gain, thermic effect of glucose and resting metabolic rate during recovery from anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:138-46.
- Story JA, Kritchevsky D, Eastwood MA. Dietary fiber-bile acid interactions. En: Inglett GE, Falkehag SI (Eds). Dietary fibers: chemistry and nutrition. Academic Press, New York and London 1979;49-65.

Strober M, Freeman R, Morrell W. The long term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years on prospective study. *Int J Eat Disord* 1997;22:339-60.

Strober M, Lampert C, Morrell W, Burroughs J, Jacobs C. A controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *Int J Eat Disord* 1990;9:239-53.

Strober M, Yager J. A developmental perspective on the treatment of anorexia nervosa in adolescents. En: Handbook of psychotherapy for anorexia nervosa and bulimia. Eds: Garner DM, Garfinkel PE. Guilford. New York 1985;363-90

Sullivan, PF. Mortality in anorexia nerviosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1073-74.

Sunday SR, Halmi KA. Taste perceptions and hedonics in eating disorders. *Physiol Behav* 1990;48:587-94.

Sunday SR., Halmi KA. Comparison of the Yale-Brown-Cornell Eating Disorders Scale in Recovered Eating Disorder Patients, Restrained Dieters, and Nondiabetic Control. *Int J Eat Disord*. 2000;28(4):455-9.

Sundgot-Borgen J. 1993. Nutrient intake of female elite athletes suffering from eating disorders. *Int J Sport Nutr* 1993;3:431-42.

Surgeon General's Report on Nutrition and Health.. USDHHS Publ. Nº 88-50210, Washington, DC, Public Health Service, 1988.

Szmukler GI. The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiatr Res* 1985;19(2-3):143-53.

## T

Talluri T, Lietdke RJ, Evangelisti A, Talluri J, Maggia G. Fat-free mass qualitative assessment with bioelectric impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci* 1999;20;873:94-8

Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, Saitoh T, Kurabayshi H, Naruse T. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 1999;116(1):28-32.

Tanner JM y Whitehouse RH. Standards for subcutaneous fat in British children. *Br Med J* 1962;1:446-50.

Tate WH, Snyder R, Montgomery H, Chan JT. Impact of source of drinking water on flouride supplementation. *J Pediatr* 1990;117:419-421.

Taylor PG, Martínez-Torres C, Méndez-Castellano H, Bosch V, Leets I, Tropper E, Layrisse M. The relationship between iron deficiency and anemia in Venezuelan children. *Am J Clin Nutr* 1993;58:215-8.

Tengardý RP. The role of vitamin E in the immune response and disease resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1990;587:24-33.

Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;1:191-99.

Tershakovec AM, Weller SC. Iron status of inner-city elementary school children: lack of correlation between anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1071-6.

Teshima S, Rokutan K, Takahashi M, Nikawa T, Kido Y, Kishi K. Alteration of the respiratory burst and phagocytosis of macrophages under protein malnutrition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1995;41(1):127-37.

Theander S. Anorexia nervosa: a psychiatric investigation of 94 female patients. *Acta Psych Scand* 1970;214:1-194.

Theander S. Research on outcome and prognosis of anorexia nervosa and some results from a Swedish long-term study. *Int J Eat Disord* 1983;2:167-74.

Theander S. Outcome and prognosis in anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiatr Res* 1985;19:493-508.

Theander S. Anorexia nervosa with an early onset: Selection, gender, outcome, and results of a long-term follow-up study. *J Youth Adolesc* 1996;25:419-30.

Thibault L, Roberge AG. The nutritional status of subjects with anorexia nervosa. *Internat J Vit Nutr Res* 1987;57:447-52.

Thomas JA, Burns RA. Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;13(3):199-209.

Thomasset A. Bioelectrical properties of tissue. Impedance measurements. *Lyon Med* 1962;207:107-18.

Thompson GR. Apoproteins: determinants of lipoprotein metabolism and index of coronary risk. *Br Heart J* 1984;51:585-8.

Tojo R, Regueiro BJ. Nutritional Status Assessment Methodology for Individual and Population Groups. Fianza F (ed.). Perugia University. Perugia 1986.

Tolstrup K, Brinch M, Isager T, Nielsen S, Nystrup J, Severin B, Olesen NS. Long-term outcome of 151 cases of anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:380-87.

Tolstrup K. The treatment of anorexia nervosa in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1975;16:75-8.

Toro J, Vilardell E. Anorexia nervosa. Biblioteca de Psicología, Psiquiatría y Salud. Ed. Martínez Roca S.A. Barcelona 1987.

Toro J. "De la Anorexia Santa a la Anorexia Nerviosa". En: *El Cuerpo como Delito. Anorexia, Bulimia, Cultura y Sociedad*. Ariel Ciencia. Barcelona 1996;16-46.

Touyz SW, Lennerts W, Arthur B y Beaumont PJV. Anaerobic exercise as an adjunct to refeeding patients with anorexia nervosa: does it compromise weight gain?. *Europ Eat Disord Rev* 1993;1:177-82.

Touyz SW, Lennerts W, Freeman RJ, Beaumont PJ. To weigh or not to weigh? Frequency of weighing and rate of weight gain in patients with anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1990;157:752-4

Treasure J, Todd G, Szmukler G. The inpatient treatment of anorexia nervosa. En: *Handbook of Eating Disorders: Theory, Treatment and Research*. Eds: Szmukler G, Dare C, Treasure J. John Wiley & Sons. London and New York 1995;275-91.

Trocki O., Theodoros MT., Shepherd RW. Lack of sensitivity of weight targets compared with body cell mass for determining recovery from malnutrition in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1998;23:169-76.

## U

Underwood LE, Clemmonds DR, Maes M, D'Ercole AJ, Ketelslegers J-M. Regulation of somatomedine-C/insulin like growth factor I by nutrients. *Horm Res* 1986;24:166-76.

Unger RH, Eisentraut M, Madison L. The effects of total starvation on the levels of circulating glucagon and insulin in man. *J Clin Invest* 1963; 42:1031-39.

## V

Vahouy GV, Le T, Ifrim I. Stimulation of intestinal cyto kinetics and mucin turnover in rats fed wheat bran or cellulose. *Am J Clin Nutr* 1989;41:895-90

Vaisman N, Barak Y, Hahn T, Karov Y, Malach L, Barak V. Defective in vitro granulopoiesis in patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 1996;40(1):108-11.

Vaisman N, Clarke R, Rossi M, Goldberg E, Zello GA, Pencharz PB. Protein turnover and resting energy expenditure in patients with undernutrition and chronic lung disease. *Am J Clin Nutr* 1992a;55:63-9.

Vaisman N, Corey M, Rossi MF, Goldberg E, Pencharz P. Changes in body composition during refeeding of patients with anorexia nervosa. *J Pediatrics* 1988b; 113: 925-9.

Vaisman N, Hahn T. Tumor necrosis factor-alpha and anorexia--cause or effect?. *Metabolism* 1991;40(7):720-3 .

Vaisman N, Rossi MF, Corey M, Clarke R, Goldberg E, Pencharz PB. Effect of refeeding on the energy metabolism of adolescent girls who have anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:527-37.

Vaisman N, Wolfhart D y Sklan D. Vitamin A metabolism in plasma of normal and anorectic women. *Eur J Clin Nutr* 1992b;46:873-8.

Vaisman, N., Rossi, M. F., Goldberg, E., Dibden, L. J., Wykes L. J. & Pencharz, P. B. Energy expenditure and body composition in patients with anorexia nervosa. *J Pediatrics* 1988a; 113:919-24.

Van Asbeck BS, Marx JJ, Struyvenberg A, van Kats JH, Verhoef J. Effect of iron (III) in the presence of various ligands on the phagocytic and metabolic activity of human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 1984;132:851-6.

Van Binsbergen CJM, Hulshof KFAM, Wedel M, Odink J, Coelingh Bennink HJT. Food preferences and aversions and dietary pattern in anorexia nervosa patients. *Eur J Clin Nutr* 1988a;42:671-8.

Van Binsbergen CJM, Okink J, Van Den Berg H, Koppeschaar H y Coelingh Bennink HJT. Nutritional status in anorexia nervosa: clinical chemistry, vitamins, iron and zinc. *Europ J Clin Nutr* 1988b;42:929-37.

Van de Berg BC, Malghem J, Devuyst O, Maldague BE, Lambert MJ. Anorexia nervosa: Correlation between MR appearance of bone marrow and severity of disease. *Radiology* 1994;193, 859-64.

Van der Beek EJ. Vitamin supplementation and physical exercise performance. *J Sports Sci* 1991;9:77-89.

Van Deth R, Vandereycken W. What happened to the "fasting girls"? An historical follow-up in retrospect. En: The course of eating disorders. Eds: Herzog W, Deter HC, Vandereycken W. Heidelberg, Springer 1992;348-66

- Van der Ster Wallin G, Norring C, Lennernas MA, Holmgren S. Food selection in anorectics and bulimics: food items, nutrient content and nutrient density. *J Am Coll Nutr* 1995;14(3):271-7.
- Vandereycken W, Kog E, Vanderlinden J. The family approach to eating disorders. PMA Publishing Corp. New York 1989.
- Varela P, Marcos A, Muñoz-Velez A, Morandé G. Liver changes in the evolution of anorexia nervosa. *Med Sci Res* 1991;19:471-2.
- Varela P, Marcos A, Navarro P. Zinc status in anorexia nervosa. *Ann Nutr Metab* 1992;36:197-202.
- Varela P, Marcos A, Requejo A, Morandé G. Suplementación dietética y estado nutritivo en anorexia nervosa. Cuadernos de Wander 1989;1-8.
- Varela P, Marcos A. Mecanismos de adaptación a la malnutrición. El caso de la anorexia y bulimia nerviosas. *Actualidad Nutricional (Milupa)* 1994;17:47-51.
- Varela P, Marcos I, Santacruz I, Morandé G. Parámetros inmunológicos de elección en la valoración nutricional de la anorexia nervosa. En: Anorexia nerviosa y Nutrición. Fundación Española de la Nutrición. Madrid 1995.
- Varela P, Slobodianik N, Pallaro A, Marcos A, Barbeito S, Taberner P, Marino P, Franchello A, Ramos O. Some nutritional parameters in adolescent females suffering from obesity or anorexia nervosa: a comparative study. En: Nutrition and Fitness: Metabolic and Behavioral Aspects in Health and Disease. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger 1997;82:168-174.
- Vazquez-Martinez C. Soporte nutricional en la anorexia nervosa. *Nutrición Clínica* 1987;7:104-9.
- Viteri F, Torun B. Malnutrición proteica calórica. En: La Nutrición en la Salud y la Enfermedad. De: Goodhart S, Shils E. Salvat, Barcelona 1987;645-66.
- Vitiello B, Lederhendler I. Research on eating disorders: current status and future prospects. *Biol Psychiatry* 2001;47(9):777-86.
- Vitousek K, Manke F. Personality variables and disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Abnormal Psychol* 1994;103:137-47.

## W

Wabitsch M, Ballauff A, Holl R, Blum WF, Heinze E, Remschmidt H, Hebebrand J. Serum leptin, gonadotropin, and testosterone concentrations in male patients with anorexia nervosa during weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2982-8.

Wagner S, Wood S, Amess JAL. Pancitopenia in a patient receiving home intravenous nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1989;42:2089-34.

Waller EG, Wade AJ, Treasure J, Ward A, Leonard T, Powell-Tuck J. Physical measures of recovery from anorexia nervosa during hospitalised re-feeding. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:165-70.

Walsh BT, Goetz R, Roose SP, Fingerroth S, Glassman AH. EEG-monitored sleep in anorexia nervosa and bulimia. *Bio Psychiatry* 1985;20:947-56.

Walsh BT, Roose SP, Katz JL, Dyrenfurth I, Wrightn L, Van de Wiele R, Glassman AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal-cortical activity in anorexia nervosa and bulimia. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:131-40.

Walter P. Towards ensuring the safety of vitamins and minerals. *Toxicol Lett*. 2001;120(1-3):83-7.

Ward LC, Doman D, Jebb SA. Evaluation of a new bioelectrical impedance instrument for the prediction of body cell mass independently of height or weight. *Nutrition* 2000;16(9):745-50

Ward WF, Mortimore GB. Lysosomal proteolysis in homogenates from rat livers perfused with and without insulin amino acid additions. *Fed Proc. Fed Am Soc Exp Biol* 1978;37:1331.

Waterlow JC. Observations on the mechanism of adaptation to low protein intakes. *Lancet* 1986a;2:1901-7.

Waterlow JC. Classification and definition of protein-caloric malnutrition. *Br Med J* 1972;3:566-72.

Waterlow JC. Metabolic adaptation to low intakes of energy and protein. *Ann Rev Nutr* 1986b;6:495-526.

Watkins J. Aspects of nutrition and immunocompetence. Interrelation between the two disciplines. *Br J Intens Care* 1994;55-64.

Weber P, Bendich A, Machlin LJ. Vitamin E and human Health: rationale for determining recommended intake levels. *Nutrition* 1997;13:450-60.

Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: The refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr* 1980;34:393-99.

Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. *Immunol Today* 1997;18(11):519-21.

Wells CL, Maddaus MA, Simmons RL. Proposed mechanisms for translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 1988;10:958-79.

Weltzin TE, Fernstrom MH, Hansen D, McConaha C, Kaye WH. Abnormal caloric requirements for weight maintenance in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1991;148:1675-82.

WHO WORKING GROUP. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull Wld Hlt Org* 1986;64:929-41.

Willi J, Giacometti G, Limacher B. Update on the epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland. *Am J Psychiatry* 1990;147:1514-7.

Williams CA. Health foods. *Midwife Health Visit Community Nurse* 1985;2:328-32

Williams D, Anderson T, Currier D. Underwater weighing using the Hubbard tank versus the standard tank. *Physical Therapy* 1984;64:658-63.

Wilson JD. Vitamin deficiency and excess. En: Principles of Internal Medicine. Harrison WFD, Braunwald W, ed. McGraw Hill, New York. 1991;434.

Windauer U, Lennerts W, Talbot P, Touyz SW, Beaumont PJV. How well are "cured" anorexia nervosa patients? An investigation of the 16 weight-recovered anorexic patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:195-200.

Woodside DB. A review of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current problems on pediatrics* 1995;25:67-89.

Wooton S. Nutrición y Deporte. Ed. Acribia. Zaragoza (España) 1988.

Wyatt RJ, Farrell M, Berry PL, Forristal J, Maloney MJ, West C. Reduced alternative complement pathway control protein levels in anorexia nervosa: response to parenteral alimentation. *Am J Clin Nutr* 1982;35: 973-80.

## Y

Yager J, Andersen A, Devlin M, Mitchell J, Powers P, Yates A. American Psychiatric Association practice guidelines for eating disorders. *Am J Psychiatry* 1993;150:207-28.

Yap SH, Hafkenscheid JC, Van Tongeren JH. Important role of tryptophan on albumin synthesis in patients suffering from anorexia nervosa and hypoalbuminemia. *Am J Clin Nutr* 1975;28:1356-63.

Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Comparison of cytokine production in cultures of whole human blood and purified mononuclear cells. *Cytokine* 1999;11:600-5.

Yates A. Current perspectives on the eating disorders: II. Treatment, outcome, and research directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:1-9.

Young VR, Bier DM. Amino acid requirements in the adult human: how well do we know them?. *J Nutr* 1987;117:1484-7.

Young VR, Skeffee WP, Pencharz PB, Winterer JC, Schrimshaw NS. Total human body protein synthesis in relation to protein requirements at various ages. *Nature* 1975;253:192-3.

## Z

Zarzuelo Zurita A. Fibra. En: Guías alimentarias para la Población Española. eds SENC, IMSC, S.A. 2001;277-87.

Zeisel SH. Regulation of "nutraceuticals". *Science* 1999;285:1853-5.

Zuñiga-Guajardo S, Garfinkel PE, Zimman B. Changes in insulin sensitivity and clearance in anorexia nervosa. *Metabolism* 1986;35:1096-1100.