

## Avances en el conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos de la conducta de alimentación

■ Los trastornos de la conducta de alimentación (TCA) se consideran cuadros psiquiátricos graves que se presentan entre el 7 y 10% de la población mundial femenina, lo cual es considerado como un problema de elevado costo para los sistemas de salud. Esta patología se presenta más en mujeres que en hombres, siendo la adolescencia temprana en el caso de la anorexia nervosa (AN), y la adolescencia tardía en el caso de la bulimia (BUL) las épocas de la vida en las que se inician con mayor frecuencia. La eficacia de los tratamientos para los TCA es baja y las recaídas suelen ser frecuentes por lo que en la medida en que se comprendan mejor las causas de estos trastornos se podrán implementar mejores y más eficaces tratamientos. Un reciente artículo hace una revisión de las evidencias más actuales sobre los aspectos neurobiológicos que se han asociado a los TCA, con la finalidad de que el clínico cuente con información que le permita normar un mejor criterio de tratamiento.

Durante mucho tiempo, las diferentes teorías para explicar las causas de los TCA se enfocaron en los aspectos físicos, sociales, de estructura familiar y de asociaciones neurobiológicas. En la actualidad los estudios contemporáneos visualizan a este grupo de padecimientos bajo una perspectiva multifactorial. Se conoce la participación de diversos factores de predisposición tales como el pertenecer al sexo femenino (haciendo énfasis sobre la participación preponderante del sistema endócrino), los factores genéticos, particularmente con la participación de las fallas cognitivas que se presentan previo al inicio de los cuadros clínicos, y los rasgos de personalidad perfeccionista, así como la baja autoestima. Con respecto a la clasificación, la mayoría de los sistemas distingue a la conducta alimentaria disfuncional en los siguientes grupos: pica, trastorno de rumiación, trastorno de consumo evitativo/restrictivo, AN, BUL y el trastorno de consumo de alimentos por atracón. Sin embargo, la experiencia clínica muestra que la mayoría de los pacientes atraviesan por periodos con distintos

diagnósticos que van desde la conducta restrictiva hasta los atracones. Los expertos en estos temas pronostican que en poco tiempo habrá un cambio sustancial en la manera de clasificar a estos padecimientos, en el cual será preponderante el concepto del espectro transdiagnóstico. Este nuevo concepto propone que el modelo neurobiológico de las enfermedades mentales deberá ser concurrente con un modelo socio-biológico, evitando así la rigidez de las clasificaciones actuales. Un aspecto importante de resaltar es que en la mayor parte de los casos de TCA se presentan complicaciones somáticas que afectan a casi todos los sistemas orgánicos. Este artículo revisa algunos aspectos selectivos de la neurobiología de los TCA desde una perspectiva clínica, con la finalidad de permitir que el conocimiento en este campo sea más accesible a los clínicos que tratan a este tipo de casos. Consideran los autores que en la medida en que se conozcan mejor estas bases será más sencillo definir las estrategias terapéuticas.

Por lo que respecta a las comorbilidades, un análisis de los estudios publicados a la fecha muestra que este grupo de trastornos tienen comorbilidad hasta en el 80% de los casos. Las comorbilidades psiquiátricas más comunes son los trastornos de ansiedad y la depresión y, específicamente, los síntomas obsesivos y la fobia social son los elementos encontrados con mayor frecuencia. Con respecto a las comorbilidades somáticas las más comunes son la diabetes *mellitus* y las enfermedades gastrointestinales. A estos padecimientos también se les ha estudiado bajo la perspectiva de las pruebas neuropsicológicas. Se ha comprobado que la mayoría de los sujetos tienen estilos de pensamiento muy particulares con características de perfeccionismo, tendencia a centrarse en los detalles y actitudes de inflexibilidad. Los individuos se enfocan en pequeños detalles y pierden capacidad para evaluar el panorama general. De manera particular, se ha demostrado que estos elementos, bajo la forma de rasgos de actitud se encuentran en los familiares de primer grado de los pacientes. Estas evidencias se han correlacionado con ciertas alteraciones funcionales en los circuitos cerebrales. Por ejemplo, se ha demostrado en los portadores de los trastornos diferencias de actividad entre los circuitos fronto-estriales ventral y dorsal que involucran a la corteza prefrontal, a los ganglios basales, así como a las cortezas parietal e insular. Específicamente los circuitos dorsales se han correlacionado con la conducta aberrante de inhibición excesiva del apetito, mientras que los ventrales con la distorsión sensorial de la imagen corporal. La amígdala también participa como reguladora de las reacciones de temor y ansiedad que son la base de la conducta aprendida del temor a la alimentación. En conjunto, estos datos demuestran que el perfil psicológico de los TCA

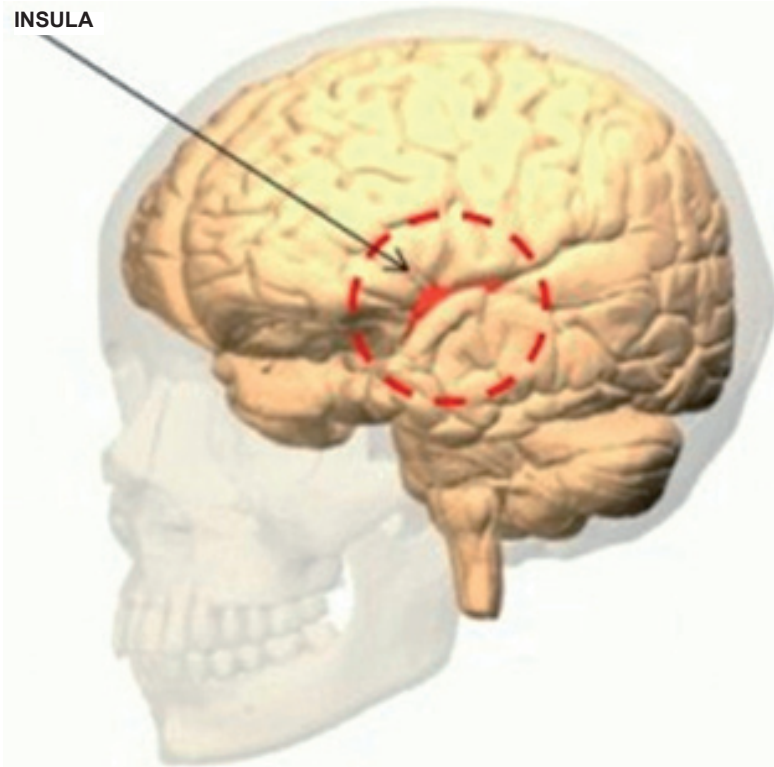
se asocia a ciertos patrones neurobiológicos que se pueden identificar mediante diversos estudios.

En buena medida, mucho de lo que se sabe de las bases neurobiológicas de estos trastornos se ha logrado gracias a la aportación de los estudios de imágenes cerebrales funcionales. Tanto la resonancia magnética funcional (RMf) como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y el SPECT han aportado información importante para conocer estas alteraciones. También las imágenes obtenidas por la metodología de tensor de difusión han generado información de cómo se alteran los tractos de sustancia blanca que interconectan a las diferentes áreas del cerebro. La mayoría de los resultados de los estudios de neuroimagen muestran en general que los pacientes con AN presentan atrofia cerebral y una dilatación de los ventrículos. Estos hallazgos pueden deberse a los efectos de la desnutrición y a los periodos de inestabilidad alimenticia que tienen estos individuos. De hecho algunos estudios han demostrado que estas alteraciones se revierten en el momento de la recuperación clínica. Lo interesante de estos datos es que estas alteraciones son similares a las que se encuentran en los sujetos con problemas avanzados de alcoholismo. Los pacientes con BUL tienen menos alteraciones de estas estructuras. También se han reportado alteraciones de la corteza parietal lo cual se relaciona a las afectaciones que tienen que ver con la imagen corporal. Otra área que ha sido foco de atención de estos estudios es la corteza órbito-frontal, ya que es donde se procesa la información de estímulos olfatorios, gustativos, auditivos, visuales y somatosensoriales. De igual interés ha sido la corteza prefrontal dorso-lateral cuya función se relaciona con el control cognitivo y la restricción. Por ejemplo hay estudios que demuestran que, a diferencia de los controles, cuando se les presenta a un grupo de mujeres con BUL imágenes de comida, éstas reaccionan con desagrado lo cual se correlaciona con una mayor actividad de la corteza anterior del cíngulo y de la corteza órbito-frontal medial y una menor actividad de la corteza prefrontal. Este patrón sugiere que estas pacientes tienen una vulnerabilidad funcional de los centros neurales de control cognitivo que induce una debilidad que se expresa por una conducta compulsiva de alimentarse.

Otros estudios demuestran que en los TCA existen alteraciones en los sistemas serotoninérgicos de neurotransmisión. Muchos de ellos encuentran que en diferentes zonas del cerebro se presenta un incremento de unión a los receptores  $5HT_{1A}$  y un decremento en los  $5HT_{2A}$ . Estas afectaciones probablemente contribuyan a la conducta de alimentación evitativa. También estas alteraciones sirven para explicar las manifestaciones de ansiedad, de control de impulsos y de conducta obsesiva que se encuentran en

estos trastornos. Algunos trabajos han encontrado que las mujeres con AN que restringen su consumo alimenticio muestran una reducción en la concentración plasmática de triptófano (el precursor de la serotonina). Los estudios de imágenes muestran que, en comparación con controles, los sujetos con TCA activa o en remisión tienen alterados sus potenciales de unión a receptores de la serotonina y que estas alteraciones se asocian a las manifestaciones de ansiedad. A pesar de ello, la respuesta terapéutica de estos individuos al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) suele ser pobre. Finalmente, se ha propuesto que lo que están mostrando estos padecimientos es un desbalance entre la actividad de la serotonina y la de la dopamina en los neurocircuitos ventrales.

Otro campo de gran interés neurobiológico para comprender mejor a estos trastornos es el de los neuropéptidos. Se conoce que en la regulación del apetito participan compuestos tales como la insulina, la leptina, la ghrelina y la orexina. La transmisión dopaminérgica está mediada por la participación del GABA que la inhibe, y la del glutamato que la induce. A su vez, la actividad de estos dos sistemas se regula con la acción de las hormonas periféricas mencionadas. Es posible entonces considerar que la liberación de las hormonas periféricas en los enfermos con TCA genera una alteración de la dopamina con lo que se modifica el apetito normal. Las alteraciones en los procesos de señalización de la leptina entre el Sistema Nervioso Periférico y el Central son factores que contribuyen al desarrollo de los trastornos fisiológicos y conductuales de los TCA. La leptina se libera del tejido adiposo señalizando así un incremento del almacenamiento de energía y por lo tanto produce un efecto de saciedad. Se ha encontrado que en los pacientes con AN y con BUL la concentración de leptina cae a niveles extremadamente bajos. De igual forma se ha detectado que los pacientes con diferentes formas de TCA tienen niveles bajos de insulina, lo que se interpreta como resultado de ayunos prolongados, de reducción de peso pero también del consumo compulsivo de alimentos. Por su parte, la ghrelina es una hormona gástrica que tiene funciones antagonicas a las de la leptina. En los sujetos sanos esta hormona tiene el papel de generar una especie de señal de alarma cuando hay ayuno prolongado, lo que sirve para inducir el consumo de alimentos. En la obesidad sus niveles se reducen, mientras que durante dietas estrictas de reducción se incrementan. Los pacientes con AN tienen niveles elevados de ghrelina mientras que en la BUL bajan. Esta hormona también estimula la liberación de dopamina, influyendo de esa forma en la regulación de las respuestas que se inician en la corteza por lo que se considera que participa en los aspectos hedónicos de la alimentación. La colecistoquinina es una



**Figura 1.**

hormona gastrointestinal que induce saciedad y reduce el consumo de alimentos. Sus niveles están aumentados en los pacientes con AN.

La corteza de la ínsula se está estudiando en la actualidad como un área de importancia específica para el riesgo de padecer AN. De manera particular se le relaciona con los niveles de ansiedad presentes en este padecimiento, así como en la percepción distorsionada de la imagen corporal. La hipótesis de su participación se base en los experimentos preclínicos que demuestran que su lesión afecta a la percepción de los sabores, al sentimiento de recompensa y al procesamiento de la autoimagen. Esto tiene mucho sentido ya que esta zona cortical es como una isla que conecta a los hemisferios izquierdo y derecho, a las funciones cognitivas prefrontales y a las afectivas mesolímbicas.

La información que contiene este trabajo permite darle al clínico una visión actualizada de cuáles son las bases neurobiológicas de los TCA. La aplicación de la nueva tecnología para investigar estas bases ha permitido tener una visión más completa de este grupo de padecimientos que indudablemente tienen causas complejas. Es esperable que con el avance en estos conocimientos se puedan desarrollar en el futuro mejores opciones de tratamiento para resolverlos.

#### **Bibliografía**

VON HAUSSWOLFF-JUHLIN Y, BROOKS SJ, LARSSON M: The neurobiology of eating disorders – a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand*, 131:244-255, 2015.