



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Complicaciones médicas de la anorexia nerviosa

Medical complications of anorexia
nervosa

Autora

Miriam Latre Escudero

Directora

María Gloria Bueno Lozano

Facultad de Medicina

Curso 2022/2023

ÍNDICE

<u>ABREVIATURAS</u>	4
<u>RESUMEN. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE</u>	5
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	7
1.1 Epidemiología e importancia	7
1.2 Factores de riesgo	9
1.3 Comportamiento alimentario	10
1.4 Genética y neurotransmisores	10
1.5 Criterios diagnósticos	11
1.6 Fisiopatología	13
1.7 Complicaciones médicas	14
1.8 Diagnóstico diferencial.....	16
1.7 Tratamiento.....	16
1.8 Pronóstico de la enfermedad.....	18
<u>2 JUSTIFICACIÓN</u>	19
<u>3 OBJETIVOS</u>	20
<u>4 MATERIAL Y MÉTODOS</u>	21
<u>5 RESULTADOS</u>	23
5.1 Alteraciones Dermatológicas	23
5.1.1 Manifestaciones orofaciales.....	24
5.2 Sistema Cardiovascular	24
5.3 Alteraciones Neurológicas.....	26
5.4 Aparato Digestivo	27
5.5 Alteraciones Endocrinológicas	30
5.6 Alteraciones Hematológicas.....	31
5.7 Alteraciones Musculoesqueléticas.....	32
5.8 Alteraciones Renales	33
5.9 Tratamiento de la Anorexia Nerviosa.....	35
5.9.1 Tratamiento médico	35
5.9.2 Tratamiento psicológico	37
<u>6 DISCUSIÓN</u>	38
<u>7 CONCLUSIONES</u>	46
<u>8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de la Anorexia Nerviosa	9
Tabla 2. Criterios diagnósticos de Anorexia Nerviosa	12
Tabla 3. Clasificación Internacional de Enfermedades 10 ^a	13
Tabla 4. Resumen del tratamiento de la Anorexia Nerviosa.....	17
Tabla 5. Estrategia de búsqueda en <i>Pubmed</i>	21
Tabla 6. Estrategia de búsqueda en <i>Web of Science</i>	21
Tabla 7. Alteraciones Dermatológicas.....	23
Tabla 8. Complicaciones del Sistema Cardiovascular.....	25
Tabla 9. Alteraciones Neurológicas	27
Tabla 10. Alteraciones del Aparato Digestivo	28
Tabla 11. Alteraciones Endocrinológicas.....	30
Tabla 12. Alteraciones Hematológicas	31
Tabla 13. Alteraciones Musculoesqueléticas	32
Tabla 14. Alteraciones Renales	34
Tabla 15. Fármacos indicados para el tratamiento de la Anorexia Nerviosa.....	36
Tabla 16. Objetivos del programa de seguimiento en pacientes con Anorexia Nerviosa	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Indicadores de salud mental antes y durante la pandemia.	8
Figura 2. Neurotransmisores implicados en la fisiopatología de los Trastornos de la Conducta Alimentaria.....	11
Figura 3. Fisiopatología y principales complicaciones de la Anorexia Nerviosa	14
Figura 4. Diagnóstico diferencial de la Anorexia Nerviosa.....	16
Figura 5. Diagrama de flujo	22
Figura 6. Complicaciones médicas más frecuentes.....	23
Figura 7. Alteraciones cardiovasculares más frecuentes	24
Figura 8. Alteraciones más frecuentes del Aparato digestivo.....	28
Figura 9. Alteraciones más frecuentes del Sistema Endocrino	30
Figura 10. Alteraciones renales más frecuentes	33

ABREVIATURAS

- ACTH – Hormona Adrenocorticotropa
ALT- Alanina aminotransferasa
AN - Anorexia Nerviosa
AN- BP – Anorexia Nerviosa subtipo Atracones/Purgas
AN – R – Anorexia Nerviosa subtipo Restrictivo
AST – Aspartato aminotransferasa
CIE 10 - Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a
CRH – Hormona liberadora de Corticotropina
DEHA – Dihidroepiandrosterona
DSM – Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DMO – Densidad Mineral Ósea
ECG – Electroencefalograma
ERGE – Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
FG – Filtrado Glomerular
GH – Hormona del Crecimiento
IBP – Inhibidor de la Bomba de Protones
IGF – Factor de crecimiento similar a la Insulina
IMC – Índice de Masa Corporal
 Kg/m^2 - Kilogramos.metro cuadrado
Mesh – “Medical Subject Headings”
NPY – Neuropéptido Y
OMS – Organización Mundial de la Salud
PTH – Paratohormona
PVM – Prolapso de la Válvula Mitral
RVP – Resistencias Vasculares Periféricas
SAMS – Síndrome de la Arteria Mesentérica Superior
SIADH – Síndrome de inadecuada secreción de ADH
SNP – Sistema Nervioso Periférico
T3 – Triyodotironina
T4 – Tetrayodotironina
TCA - Trastorno de la Conducta Alimentaria
TOC – Trastorno Obsesivo – Compulsivo
TSH – Tirotropina
VI – Ventrículo Izquierdo

RESUMEN. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE

Introducción: La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario que afecta a un número creciente de personas en todo el mundo, especialmente a mujeres adolescentes. Es una patología de etiología multifactorial, en la cual, intervienen numerosos factores (genéticos, biológicos, sociales, psicológicos). Esta condición puede tener complicaciones médicas graves y potencialmente mortales.

Objetivo: Recopilar información actualizada sobre las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa y los avances terapéuticos de las mismas.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa así como del abordaje terapéutico de las mismas en los buscadores *Pubmed* y *Web of Science*. Se seleccionaron los artículos aplicando los criterios de inclusión/exclusión.

Resultados y discusión: Se examinaron diversos estudios sobre las complicaciones médicas asociadas con la anorexia nerviosa, incluyendo problemas cardíacos, trastornos electrolíticos, osteoporosis y amenorrea. Se encontró que la anorexia nerviosa puede afectar negativamente la salud cardiovascular de los pacientes produciendo hipotensión, bradicardia y alteraciones electrocardiográficas. Además, puede causar desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia e hiponatremia, pudiendo desencadenar consecuencias graves, como arritmias cardíacas. La osteoporosis es otra complicación médica común en la anorexia nerviosa, la cual, incrementa el riesgo de fracturas y lesiones óseas. Finalmente, la amenorrea, es una complicación común que puede tener consecuencias graves para la salud reproductiva. El tratamiento de la anorexia nerviosa se fundamenta en una adecuada rehabilitación nutricional acompañada de psicoterapia. Además, se puede hacer uso de determinados fármacos que han mostrado cierta eficacia en el abordaje de determinadas complicaciones médicas.

Conclusiones: Las complicaciones médicas asociadas con la anorexia nerviosa son numerosas y graves, y pueden afectar a diversos sistemas del cuerpo, incluyendo el cardiovascular, el óseo, el reproductivo y el electrolítico. Las complicaciones cardiovasculares son particularmente importantes ya que pueden ser potencialmente mortales. Sin embargo, todas las complicaciones médicas asociadas con la anorexia nerviosa pueden tener consecuencias graves para la salud y la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, es fundamental realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado para prevenir y tratar estas complicaciones médicas. La mayoría de ellas revierten con la rehabilitación nutricional y la ganancia de peso. La atención médica integral y multidisciplinaria que aborda tanto los aspectos físicos como psicológicos de la anorexia nerviosa es esencial para lograr mejores resultados en el tratamiento y reducir los riesgos para la salud de los pacientes.

Palabras clave: anorexia nerviosa, complicaciones médicas, adolescentes, trastornos alimentarios, desnutrición, amenorrea, osteoporosis, hipotensión, trastornos del ritmo cardiaco, insuficiencia renal, abordaje terapéutico.

Introduction: Anorexia nervosa is an eating disorder that affects an increasing number of people worldwide, especially female teenagers. It is a disease of multifactorial aetiology in which several factors are involved. This condition may have serious and potentially life-threatening medical complications.

Aim: To gather updated information on the medical complications of anorexia nervosa as well as on the therapeutic advances in its treatment.

Sources and methodology: literature research on the complications of anorexia nervosa along with their therapeutic approach have been carried out in the sources Pubmed and Web of Science. Articles have been selected based on inclusion/exclusion criteria.

Results and discussion: Several studies on the medical complications associated with Anorexia nervosa, including cardiac problems, electrolyte disturbances, osteoporosis, and amenorrhoea, have been reviewed. It has been found that Anorexia nervosa can negatively affect patients' cardiovascular health by producing hypotension, bradycardia, and electrocardiographic disturbances. Furthermore, it may cause electrolyte imbalances such as hypokalaemia and hyponatremia, which can lead to serious consequences such as cardiac arrhythmias. Osteoporosis is another common medical complication caused by Anorexia nervosa, which might increase the risk of fractures and bone injuries. Eventually, amenorrhoea is also a common medical complication that may have serious consequences for reproductive health. Treatment of Anorexia nervosa is based on appropriate nutritional rehabilitation accompanied by psychotherapy. In addition, specific medications that have been proven to be effective in the treatment of certain medical complications can be used.

Conclusions: Medical complications associated with Anorexia Nervosa are numerous and serious, and can affect a variety of body systems, including cardiovascular, skeletal, reproductive, and electrolyte. Cardiovascular complications are particularly important given that they are potentially life-threatening. Nevertheless, all medical complications related to anorexia nervosa may have serious consequences for the health and quality of life of patients. Hence, early diagnosis and appropriate treatment are essential to prevent and treat these medical complications. Most of them reverse with nutritional rehabilitation and weight gain. Integrated and multidisciplinary medical care that addresses both the physical and psychological aspects of anorexia nervosa is essential to achieve better treatment outcomes and reduce health risks for patients.

Key Words: anorexia nervosa, medical complications, adolescents, eating disorders, malnutrition, amenorrhea, osteoporosis, hypotensión, heart rhythm disorder, renal failure, therapeutic approach.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología e importancia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “en el mundo, uno de cada siete jóvenes entre 10 y 19 años padece algún trastorno mental, lo que supone el 13% de la carga mundial de morbilidad en ese grupo etario. La adolescencia es una etapa crucial para el desarrollo de hábitos sociales y emocionales importantes para el bienestar mental. Por ello es muy importante promover el aprendizaje socioemocional, el bienestar psicológico y garantizar que puedan acceder a una atención de salud mental” (1).

En relación con los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA), la Anorexia Nerviosa (AN) es un trastorno que reviste una gran importancia en la población adolescente. Es fundamental ser consciente de esta realidad y abordarla de manera adecuada.

La AN es la causa más frecuente de pérdida de peso sustancial en mujeres jóvenes en los países occidentales y la tercera enfermedad crónica más prevalente después de la obesidad y el asma (2).

La AN es una enfermedad mental caracterizada por inanición, marcada pérdida de peso y desnutrición (3). A diferencia de otros trastornos psiquiátricos que no se manifiestan propiamente con complicaciones somáticas, los trastornos alimentarios son enfermedades multisistémicas con complicaciones médicas significativas que afectan a la gran mayoría de los aparatos y sistemas del organismo (4). Algunos de estos se resuelven con una rehabilitación nutricional efectiva y ganancia de peso mientras que otras complicaciones pueden generar daños irreversibles (3).

El subtipo restrictivo se asocia con una edad de inicio más temprana, y con mejor pronóstico (5). Las tasas de incidencia están aumentando tanto en varones como en mujeres, aunque la enfermedad afecta principalmente a mujeres adolescentes (3).

Estimar la prevalencia e incidencia de la AN no resulta sencillo, entre otras cuestiones porque no es habitual que los pacientes afectados de TCA hablen abiertamente de ello y por esta razón, únicamente se tienen datos de aquellos que contactan con los servicios sanitarios, los cuales a su vez depende y varían en función de los criterios diagnósticos utilizados (2).

Según una encuesta nacional representativa de adolescentes de 13 a 18 años, la incidencia de AN en varones y mujeres fue del 0,3% y la mediana de edad de inicio fue 12,3 años (6,7). Aproximadamente el 92% de los afectados son mujeres (5) con una relación mujer/varón de 10/1 (2,8) con una prevalencia estimada a lo largo de la vida tres veces superior en las mujeres (2) y con una duración promedio de la enfermedad de 6 años. (8).

Ocurre con menos frecuencia entre etnias de origen hispano y afroamericano que entre poblaciones blancas y la incidencia global está aumentando, particularmente en Asia y el Medio Oriente (5).

Se ha observado que los trastornos alimentarios tienen una de las tasas de mortalidad más altas de todos los trastornos de salud mental (4), alcanzando el 5-6 % (3,4) con un riesgo 10 veces mayor de suicidio (3). Aunque alrededor de una cuarta parte de los fallecimientos en AN están relacionadas con el suicidio, más del 50% se atribuyen a complicaciones médicas (4).

En esta revisión bibliográfica se pretende analizar dichas complicaciones médicas, muchas de las cuales se resuelven con terapia nutricional eficaz y aumento de peso (3).

Para finalizar este apartado, es necesario mencionar el impacto de la pandemia de COVID 19 en la incidencia y prevalencia de los TCA. Se ha observado un incremento significativo en el número de casos de AN y una exacerbación de los casos existentes. Esto ha generado un aumento en la demanda de atención para pacientes con TCA en los servicios de salud mental. El incremento de casos durante la pandemia se ha producido más específicamente en mujeres con edades comprendidas entre 10 y 19 años (9).

La pandemia y el confinamiento han generado un escenario de incertidumbre y ansiedad tanto en adolescentes como en adultos. Para algunos adolescentes, la alimentación se convirtió en una forma de hacer frente a estas emociones negativas, buscando control y seguridad en medio de la incertidumbre. Se apoyaron en recomendaciones dietéticas saludables y el ejercicio saludable, pero su alimentación fue cada vez más restrictiva asociándola a un intenso ejercicio físico, llevándolos así al desarrollo de AN con grave desnutrición secundaria (9).

En la figura 1 (10) se puede observar cómo la pandemia ha influido en los estilos de vida. En concreto, se observó un cambio descontrolado en los patrones alimentarios, donde algunos experimentaron una disminución del apetito, mientras que otros tendieron a comer en exceso. Estos cambios pueden haber desencadenado el inicio de TCA en aquellos que no lo padecían previamente, o haber empeorado la situación clínica de aquellos que ya los padecían.



Figura 1. Indicadores de salud mental antes y durante la pandemia.

Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2021 (10)

1.2 Factores de riesgo

La etiología de AN es multifactorial, interviniendo factores genéticos, psicológicos, ambientales y sociales (3).

Determinados grupos poblacionales podrían estar más expuestos a este tipo de alteración por representar el control del peso como son, por ejemplo, modelos, actores/actrices, y determinadas disciplinas deportivas o artísticas (2).

Se ha visto que en las familias con sujetos con TCA suele haber antecedentes de depresión, abuso de sustancias, generalmente alcohol, obesidad y/o insatisfacción con la imagen corporal en las madres, e incluso alteraciones en la conducta alimentaria (2).

A continuación, se enumeran los diferentes factores de riesgo de la AN en tres grandes grupos expuestos en la tabla 1 (2,3,5,11).

Tabla 1. Factores de riesgo de la Anorexia Nerviosa

FACTORES BIOLÓGICOS	FACTORES PSICOLÓGICOS	FACTORES AMBIENTALES
<ul style="list-style-type: none"> - Sexo femenino - Familiar de primer grado diagnosticado de AN - Factores perinatales: exposición a la rubeola durante la gestación, parto múltiple y parto prematuro 	<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) - Inflexibilidad conductual - Perfeccionismo - Insatisfacción con la imagen corporal - Depresión mayor - Abuso de sustancias - Trastornos post-traumáticos - Rigidez cognitiva - Impulsividad, inseguridad - Baja autoestima 	<ul style="list-style-type: none"> - Inmersión en una cultura que valora: ○ Delgadez ○ Participación en modelaje, ballet, lucha libre, gimnasia u otras actividades que fomenten las burlas y acoso. - Una red social limitada - Status socioeconómico medio-alto

Los pacientes que padecen tanto AN como diabetes mellitus de tipo I, enfrentan un mayor riesgo de complicaciones físicas y enfermedades crónicas. Además, las embarazadas con AN, requieren una vigilancia estrecha durante toda la gestación, así como después del parto y durante la lactancia. Es fundamental realizar un seguimiento constante del estadio nutricional prenatal y del desarrollo fetal (2).

1.3 Comportamiento alimentario

Un dato muy relevante a tener en cuenta es el antecedente de haber realizado una dieta hipocalórica que se describe hasta en un 90% de los casos y actúa como un factor desencadenante (2).

Sobotka L et al. enumera una serie de comportamientos alimentarios de los pacientes con AN que se deben considerar; algunos de ellos son: reducción de la cantidad de alimentos, reglas estrictas con respecto a los alimentos, ayuno prolongado > 8 horas, comportamiento ritual asociado con la compra, preparación y consumo de alimentos, poca variedad en los alimentos y evitación de la comida social (12).

Muchos comportamientos relacionados con la alimentación de los pacientes con AN pueden parecer paradójicas. Por un lado, disminuyen su ingesta lo que contrasta con la gran preocupación e interés por la comida y el alimento, por ello, muchos coleccionan y leen libros sobre nutrición, les gusta todo el proceso de cocinar y preparar las comidas para otras personas, sin embargo, ellos suelen encontrar excusas para no consumir dichos alimentos. A pesar del amplio conocimiento que tienen sobre la comida y la nutrición, no son capaces de aplicarlo para realizar una alimentación correcta y razonable (13).

El consumo de alimentos es muy heterogéneo aunque consumen una mayor cantidad de frutas, verduras y lácteos, los cuales, forman parte, de la dieta diaria, y en mucha menor proporción, grasas, leguminosas y azúcar (13).

1.4 Genética y neurotransmisores

Se cree que en el desarrollo de la AN podrían intervenir factores genéticos, además de los ambientales debido a los casos que se observan en una misma familia (2), de hecho, las investigaciones muestran que aquellos que tienen un familiar de primer grado con AN tienen un riesgo 10 veces mayor de tener la enfermedad (14). A pesar de ello, los estudios genómicos realizados hasta la fecha no han identificado polimorfismos que se asocien de forma consistente a la enfermedad (2).

En referencia a los neurotransmisores, la serotonina interviene en la regulación del apetito inhibiendo la ingestión alimentaria. La activación emocional y el estrés, característico de la anorexia nerviosa, produce un aumento de la producción de serotonina. Asimismo, la hiperactividad típica de la AN, potencia dicho efecto produciendo un aumento de ácido 5-hidroxiindolacético en los animales con malnutrición, el cual, a su vez produce inhibición de la ingestión alimentaria (15).

Por otro lado, en la AN se produce una disminución de la acción del sistema nervioso simpático y con ello, una disminución de la noradrenalina y sus metabolitos manifestándose como bradicardia, hipotensión ortostática e hipotermia. Por último, comentar que la hiperactividad inducida por la inanición da lugar a un aumento de metabolitos de la dopamina, la cual, produce una inhibición del apetito a través del neuropéptido Y (NPY) (15).

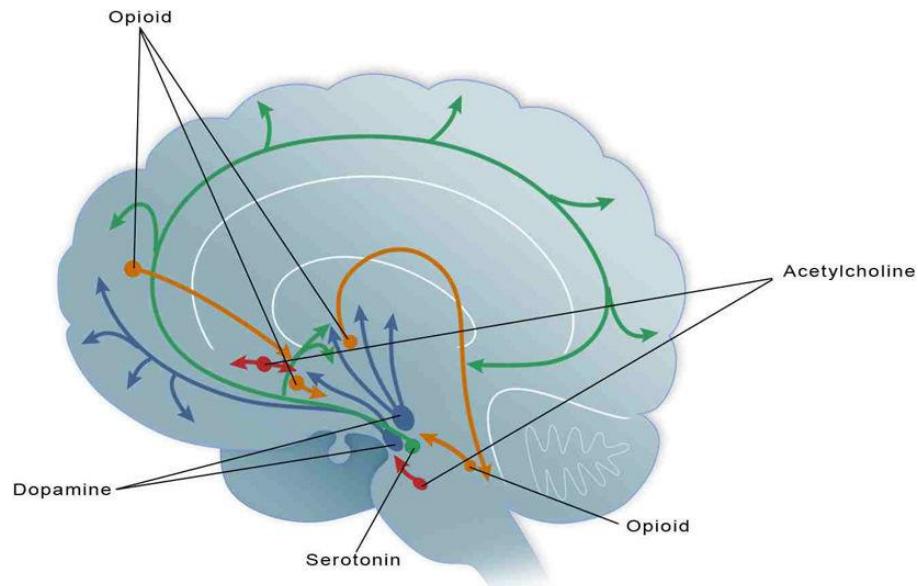


Figura 2. Neurotransmisores implicados en la fisiopatología de los Trastornos de la Conducta Alimentaria

Fuente: Bocarsly N et al, 2012 (16)

1.5 Criterios diagnósticos

La sospecha clínica es muy importante en este tipo de trastornos. Debemos pensar en un TCA en un/a paciente con un índice de masa corporal (IMC) disminuido para los estándares según edad y sexo, aquellos/as que consulten por la necesidad de perder peso, aún sin tener exceso ponderal, con alteraciones menstruales o amenorrea, con síntomas digestivos y/o vómitos de repetición, y, en general, en enfermos con signos físicos de desnutrición y niños con retraso del crecimiento (2).

El diagnóstico se establece a partir de los criterios de la 5^a edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) y/o Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a (CIE 10), los cuales se recogen en la tabla 2 y tabla 3 (2,17,18). Las características que distinguen dicha enfermedad incluyen la restricción calórica intencional que resulta en pérdida de peso, miedo intenso a aumentar de peso y distorsiones de la imagen corporal. El reconocimiento y la evaluación mejorados de los síntomas de la AN conducirán a una intervención y un tratamiento efectivos, y por lo tanto, beneficiarán al paciente (3).

Dada la mayor flexibilidad de los nuevos criterios del DSM V respecto a los previos (tabla 2), desde su aplicación, la prevalencia de los TCA se ha modificado. Ha aumentado la prevalencia y la heterogeneidad del grupo clasificado como AN. Se calcula un aumento del 60% en el caso de la AN, que equivaldría a pasar de una prevalencia del 0,7% a una del 2,2-3,6% (8,19).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Anorexia Nerviosa (17,18)

DSM-IV	DSM-V
<p>A- Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando que el peso de la persona es inferior al 85% del peso normal con respecto a su edad y a su talla.</p> <p>B- Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamientos persistentes que interfieren en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.</p> <p>C- Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del peso corporal bajo actual.</p> <p>D- En las mujeres postpuberales, presencia de amenorrea (ausencia de ciclo menstrual de al menos 3 ciclos consecutivos)</p>	<p>A- Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo en relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.</p> <p>B- Se mantiene igual que en el DSM IV</p> <p>C- Se mantiene igual que en el DSM IV</p> <p>D- Se retira el criterio D ya que no se puede aplicar a varones, mujeres premenárgicas, postmenopáusicas o bajo tratamiento con anticonceptivos orales.</p>

Especificar si:

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

Especificar si:

- **En remisión parcial:** Despues de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la AN, el criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante un periodo continuado, pero todavía se cumple el Criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el Criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución)
- **En remisión total:** Despues de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la AN, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un periodo continuado.

Especificar la gravedad actual:

- **Leve:** IMC > 17 kg/m²
- **Moderado:** IMC 16-16,99 kg/m²
- **Grave:** IMC 15-15,99 kg/m²
- **Extremo:** IMC < 15 kg/m²

Kg/m² - kilogramo.metro cuadrado, IMC – Índice de Masa Corporal

Tabla 3. Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a (2)

1. Pérdida significativa de peso ($IMC < 17,5 \text{ kg/m}^2$). Los pacientes prepuberales pueden no experimentar la ganancia de peso propia del crecimiento.
2. La pérdida de peso está originada por el propio enfermo, a través de evitar el consumo de "alimentos que engorden" y por uno o más de los síntomas siguientes:
 - Vómitos autoprovocados
 - Purgas intestinales autoprovocadas
 - Ejercicio excesivo
 - Consumo de fármacos anorexígenos o diuréticos
3. Distorsión de la imagen corporal en forma de idea intrusa, de miedo intenso y persistente a la obesidad.
4. Trastorno endocrino generalizado que afecta al eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, que se manifiesta en la mujer con amenorrea y en el varón como pérdida de interés y de la potencia sexual.

Kg/m²: kilogramo/metro cuadrado, IMC – Índice de Masa Corporal

1.6 Fisiopatología

La etiología y la fisiopatología de la AN son complejas, involucrando factores genéticos, neurobiológicos, psicoevolutivos, sociales y culturales, donde la persona en su conjunto se ve afectada, tanto en la dimensión psíquica como en la mayoría de las funciones biológicas (8).

Los adolescentes con AN presentan una pérdida de peso significativa y una preocupación por la comida y el peso. Restringen ciertos alimentos y llevan a cabo rituales alimentarios. Estas personas pueden rechazar los alimentos que alguna vez disfrutaron, negarse a comer socialmente con familiares y amigos, y hacer demasiado ejercicio. La restricción excesiva de calorías puede impedir el crecimiento y detener la menstruación en mujeres adolescentes. Combinadas con ejercicio físico intenso, estas restricciones conducen a desnutrición, causando deficiencia de proteínas y alterando los sistemas cardiovascular, renal, gastrointestinal, endocrino, tegumentario, hematológico y reproductivo. Los estudios también han demostrado que la desnutrición asociada con la AN también afecta el funcionamiento neuropsicológico al reducir el tejido cerebral (6).

En la figura 3 (3,4,6,14) se muestran una serie de cambios fisiopatológicos y las principales complicaciones que tienen lugar en la AN como consecuencia de la restricción de alimentos y la pérdida progresiva de peso:

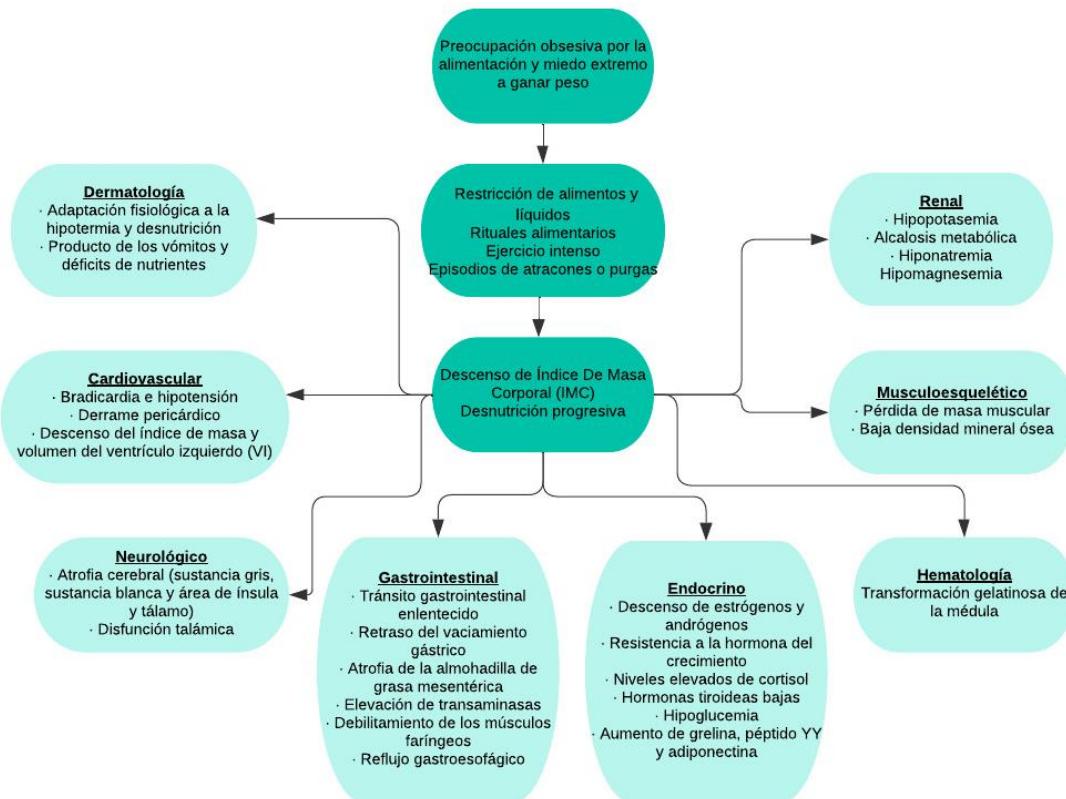


Figura 3. Fisiopatología y principales complicaciones de la Anorexia Nerviosa

1.7 Complicaciones médicas

Alteraciones Dermatológicas

Las manifestaciones cutáneas de la AN incluyen xerosis (piel seca), hipertricosis lanuginosa, pérdida de cabello, fragilidad de las uñas y acrocanosis. Además, como consecuencia de los vómitos auto inducidos puede aparecer el signo de “Russell”, engrosamiento de la piel sobre la superficie dorsal de los nudillos (4).

Sistema Cardiovascular

La muerte cardíaca súbita es una causa potencial de mortalidad en personas con trastornos alimentarios, la cual, se puede atribuir a causas funcionales y estructurales. Los hallazgos clínicos más comunes incluyen bradicardia sinusal e hipotensión (4).

La prolongación del intervalo QT es otra complicación conocida de los trastornos alimentarios restrictivos así como el prolapsode la válvula mitral (PVM). Puede aparecer derrame pericárdico, el cual, se correlaciona con el nivel de desnutrición pero su causa es poco clara (14).

Además, el sello estructural de esta enfermedad se caracteriza por una reducción del volumen y la masa del ventrículo izquierdo (VI) (2,3).

Alteraciones Neurológicas

La AN se caracteriza por una marcada atrofia cerebral en los estudios de imagen. Puede haber déficits cognitivos continuos que pueden dar lugar a secuelas adversas permanentes (3).

Aparato Digestivo

Como resultado de la pérdida de peso y la desnutrición, el tránsito gastrointestinal se enlentece produciendo gastroparesia y estreñimiento (3). Se han descrito casos de pancreatitis aguda y síndrome de la arteria mesentérica superior (SAMS) como complicaciones raras (2).

En pacientes con vómitos es común el reflujo gastroesofágico y la esofagitis por reflujo. Otras posibles complicaciones son la dilatación gástrica, la perforación esofágica/gástrica o la hematemesis (2).

Alteraciones Endocrinológicas

La amenorrea está presente en la mayoría de mujeres con AN ya que tienen niveles disminuidos de estrógenos por la reversión a un estado prepuberal en el eje hipotálamo-hipofisario. La mayoría de los hombres con AN presentan niveles de testosterona bajos (3).

Se puede observar niveles de leptina descendidos y resistencia a la hormona del crecimiento (GH), al igual que niveles elevados de cortisol sérico. Los pacientes pueden presentar el síndrome eutiroideo enfermo. Esto es debido a que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides está alterado por la desnutrición produciendo niveles de triyotironina (T3) y tetrayodotironina (T4) disminuidos con niveles de tirotropina (TSH) normales. En formas graves de la enfermedad, puede haber niveles disminuidos de glucemia (3,4).

Alteraciones Hematológicas

Se documenta anemia y leucopenia, y, también, aunque en menor medida, trombocitopenia y, como consecuencia de ello, pueden aparecer petequias en extremidades inferiores (2).

Alteraciones Musculoesqueléticas

Se produce una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) y una propensión al desarrollo temprano de osteopenia y osteoporosis, una complicación grave y posiblemente irreversible de la AN (3,4).

Alteraciones Renales

Se ha descrito una reducción del filtrado glomerular (FG), alteraciones en la capacidad de concentrar la orina y un descenso de la creatinina en orina por disminución de la masa muscular (2,4).

1.8 Diagnóstico diferencial

Hay una serie de patologías que pueden dar una presentación clínica similar a los TCA, por lo que deben ser descartadas (19).

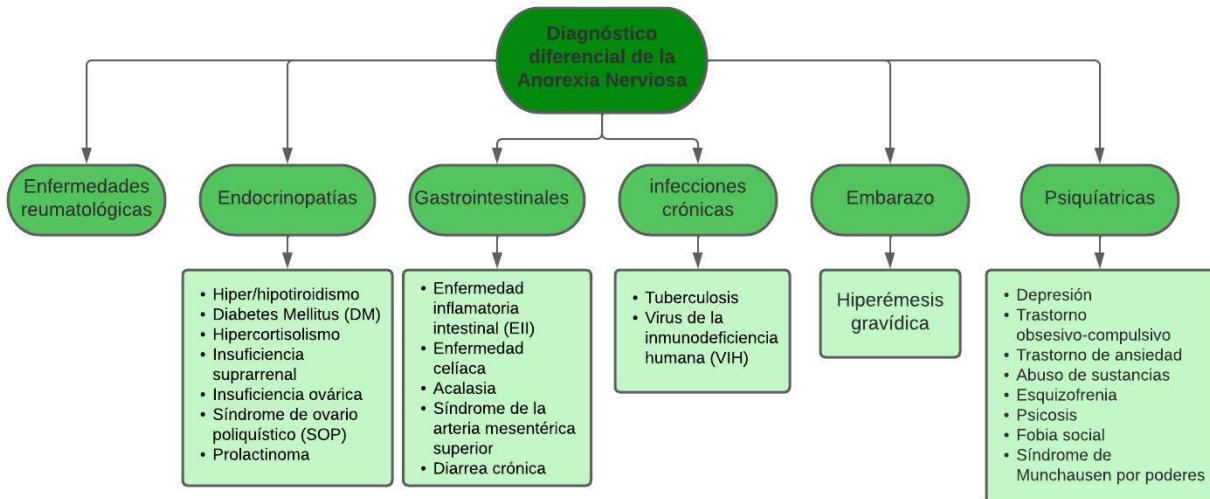


Figura 4. Diagnóstico diferencial de la Anorexia Nerviosa

1.7 Tratamiento

El tratamiento de la AN debe ser individualizado combinando la rehabilitación nutricional y monitorización médica con el tratamiento psicológico del paciente y su familia. Para ello, es necesario un abordaje multidisciplinar compuesto por pediatras, psiquiatras, nutricionistas, psicólogos, etc (19).

La hospitalización inmediata está indicada en algunos pacientes con hipotensión y deshidratación muy grave, anomalías electrolíticas graves, arritmias o bradicardia grave y riesgo de suicidio. Por norma general, un IMC < 15 kg/m² es indicativo de ingreso (5). La malnutrición dificulta el tratamiento psicológico, por lo que es necesario iniciar un plan de rehabilitación nutricional para posteriormente comenzar con la psicoterapia ya que se considera uno de los pilares fundamentales del tratamiento de AN (19).

Las intervenciones familiares, en particular, el tratamiento basado en la familia, variante en la que los padres de niños con trastornos alimentarios se brindan apoyo mutuo, ha demostrado ser efectivo en casos de niños y adolescentes (5). Las intervenciones psicosociales ambulatorias parecen ser efectivas para adolescentes con AN. También se pueden considerar programas de hospitalización psiquiátrica, hospitalización parcial y programas residenciales si las intervenciones ambulatorias no tienen éxito (6).

El plan de rehabilitación nutricional debe ser individualizado y adaptado basado en un patrón de consumo saludable. Consiste en la realización de 5-6 comidas equilibradas al día impidiendo el ayuno, consumir alimentos que se reflejan en la pirámide de alimentación con unas cantidades adecuadas y fomentar la variedad controlando tanto la restricción alimentaria como los atracones o purgas. La vía de elección para iniciar la nutrición, preferiblemente, será la oral y se reserva la enteral para casos concretos (19).

Con ello se pretende modificar y mejorar las disfunciones previas o adquiridas, tratar los trastornos asociados, mejorar las percepciones de hambre y saciedad, conseguir el apoyo familiar y prevenir las recaídas una vez se ha estabilizado el comportamiento alimentario. Se trata, por lo tanto, de conseguir anabolismo para alcanzar un peso mínimo y conseguir reiniciar el crecimiento así como revertir las complicaciones asociadas con la AN (2). Por el contrario, la mayoría de los agentes psicofarmacológicos no son efectivos en el tratamiento de la AN (5).

Dentro de los trastornos hormonales, teniendo en cuenta el proceso crónico, se puede plantear tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales de forma individualizada, aunque la evidencia sobre esto es limitada. La AN se asocia con una alta prevalencia de osteoporosis y osteopenia. Se ha demostrado que el mejor tratamiento para estas complicaciones es la recuperación ponderal y la reinstauración de la menstruación (2).

La patología cardiovascular supone la principal causa de muerte de los pacientes con AN, por ello, es necesario un seguimiento estricto teniendo en cuenta los posibles desequilibrios hidroelectrolíticos que pueden predisponer al desarrollo de arritmias y evitar fármacos cuyos efectos secundarios puedan afectar la función cardiaca (2).

El estreñimiento y la gastroparesia son comunes en pacientes con AN. Si el paciente es sintomático, se puede prescribir metoclopramida o un antibiótico durante un tiempo breve hasta que se produzca un aumento de peso considerable (3).

Periódicamente, se debe realizar un hemograma, y si se detecta anemia, determinar los micronutrientes más directamente implicados y en caso de déficit, dar suplementos. La mejoría de la situación nutricional es la única medida eficaz para disminuir dicho riesgo (2).

En los pacientes con AN grave puede aparecer atrofia cerebral que conlleva un deterioro cognitivo. Algunos autores proponen estrategias terapéuticas de rehabilitación, denominadas terapias de remediación cognitiva (2).

Tabla 4. Resumen del tratamiento de la Anorexia Nerviosa

TRATAMIENTO MÉDICO	TRAMIENTO PSICOLÓGICO
<ul style="list-style-type: none"> - Rehabilitación nutricional individualizada - Si precisa: Tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales, metoclopramida, probióticos... 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento basado en la familia - Intervenciones psicosociales ambulatorias - Hospitalización psiquiátrica - Hospitalización parcial

1.8 Pronóstico de la enfermedad

El curso de la enfermedad a largo plazo es heterogéneo. Diversos estudios longitudinales sugieren una remisión completa en aproximadamente 30 a 60% de los pacientes, un 20% desarrolló una enfermedad crónica y en el resto, síntomas residuales (5,14). Otros estudios comentan que los adolescentes presentan unas tasas de recuperación del 17,2% al 50% mientras que los casos en adultos informan de una tasa de recuperación del 13% al 42,9%, algo inferior con respecto a los adolescentes (3).

La recuperación suele ser gradual. Un estudio de seguimiento a largo plazo mostró recuperación en aproximadamente el 31% de los pacientes a los 9 años, pero en casi dos tercios de los pacientes a los 22 años (5).

Además, la incidencia de recaída después del tratamiento oscila entre el 9% y el 52%, y la mayoría de los estudios muestran una incidencia de al menos el 25% (5,20).

En relación al tema, la evidencia científica precisa de una revisión bibliográfica que trate el tema de las complicaciones médicas y su correspondiente abordaje terapéutico, que es la que propone este trabajo.

2 JUSTIFICACIÓN

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria caracterizado por una preocupación obsesiva sobre la alimentación, una percepción distorsionada de la imagen corporal y un miedo irracional a ganar peso. Es más frecuente en la adolescencia que en cualquier época de la vida y desgraciadamente, cada vez se inicia a edades más tempranas. Es un grave problema de salud que conlleva alteraciones a nivel social, psicológico, familiar y biológico (8).

La pandemia por SARS Cov2 ha provocado terribles consecuencias negativas tanto físicas como psicológicas en materia de salud. La vivencia del riesgo de padecer y transmitir la enfermedad infecciosa ha supuesto un factor de estrés mantenido en la población y aún más en la población vulnerable como los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria cuya prevalencia está aumentando entre población joven en los países desarrollados (9).

Su origen multifactorial, el aumento de la incidencia y de las tasas de morbilidad han hecho que dicha patología adquiera un papel relevante en investigación (3). Además, es fundamental que se identifique de forma precoz y para ello es necesario que los profesionales sanitarios reconozcan las complicaciones derivadas de dicho trastorno ya que algunas pueden llegar a ser irreversibles si no se tratan de forma adecuada y lo más precozmente posible.

Es por esto que este trabajo de fin de grado se basa en conocer y analizar la literatura existente acerca de las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa dada la importancia de dicha patología en nuestro medio así como las nuevas y futuras medidas terapéuticas.

3 OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar y recopilar la información disponible de los últimos cinco años sobre las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa en la población adolescente.

Objetivos específicos

- Analizar la frecuencia y gravedad de las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.
- Identificar los factores de riesgo para las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.
- Evaluar las intervenciones terapéuticas para las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.
- Proporcionar una base de evidencia para la práctica clínica, lo que puede ayudar a los médicos y otros profesionales de la salud a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento y la prevención de las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en los motores de búsqueda *Pubmed* y *Web of Science* de la literatura disponible relacionada con las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.

Los artículos fueron obtenidos mediante la utilización de los términos Mesh: “*Anorexia nervosa*”, “*Medical complications*” y “*Adolescent*”. Los términos fueron combinados mediante la utilización de operadores booleanos (AND, OR).

Tabla 5. Estrategia de búsqueda en *Pubmed*

#1	“Medical complications anorexia nervosa”	1182
#2	(“Anorexia Nervosa/complications”[Mesh]) AND “Adolescent*”[Mesh]	1123
#3	(anorexia nervosa[Title]) AND (Adolescent*[Title]) AND (medical complications[Title/abstract])	22
#4	#2 OR #3 Filters: in the last 5 years, English, Spanish	128

Todos los artículos seleccionados han sido publicados en los últimos cinco años, tanto en inglés como en castellano. En referencia al criterio de edad, se ha introducido en la estrategia de búsqueda el término “adolescent” para que aparezcan documentos centrados en dicho rango de edad (13-18 años), por ello, no se ha considerado aplicar filtro para la edad posteriormente.

La tabla 6 resume la estrategia de búsqueda realizada en *Web of Science*, en la cual he aplicado las mismas palabras clave que en la búsqueda en *Pubmed* seleccionando aquellos artículos en inglés.

Tabla 6. Estrategia de búsqueda en *Web of Science*

#1	ALL=(medical complications anorexia nervosa)	945
#2	((TI=(anorexia nervosa)) AND TI=(medical complications)) AND TI=(adolescent*)	26
#3	((TI=(anorexia nervosa)) AND TI=(medical complications)) AND TI=(adolescent*) Filters: English	5

Criterios de inclusión:

- Estudios que hayan investigado las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.
- Estudios que hayan sido publicados en los últimos 5 años.
- Estudios que se hayan realizado en pacientes con diagnóstico confirmado de anorexia nerviosa.
- Estudios que hayan utilizado medidas objetivas para evaluar las complicaciones médicas, como análisis de laboratorio, pruebas de imagen, etc.
- Estudios que hayan sido publicados en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Estudios que no investiguen las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.
- Estudios que se hayan realizado en poblaciones distintas a pacientes con anorexia nerviosa.
- Estudios que hayan utilizado muestras pequeñas o no representativas.
- Estudios que no utilicen medidas objetivas para evaluar las complicaciones médicas.
- Estudios que no hayan sido publicados en inglés o español.

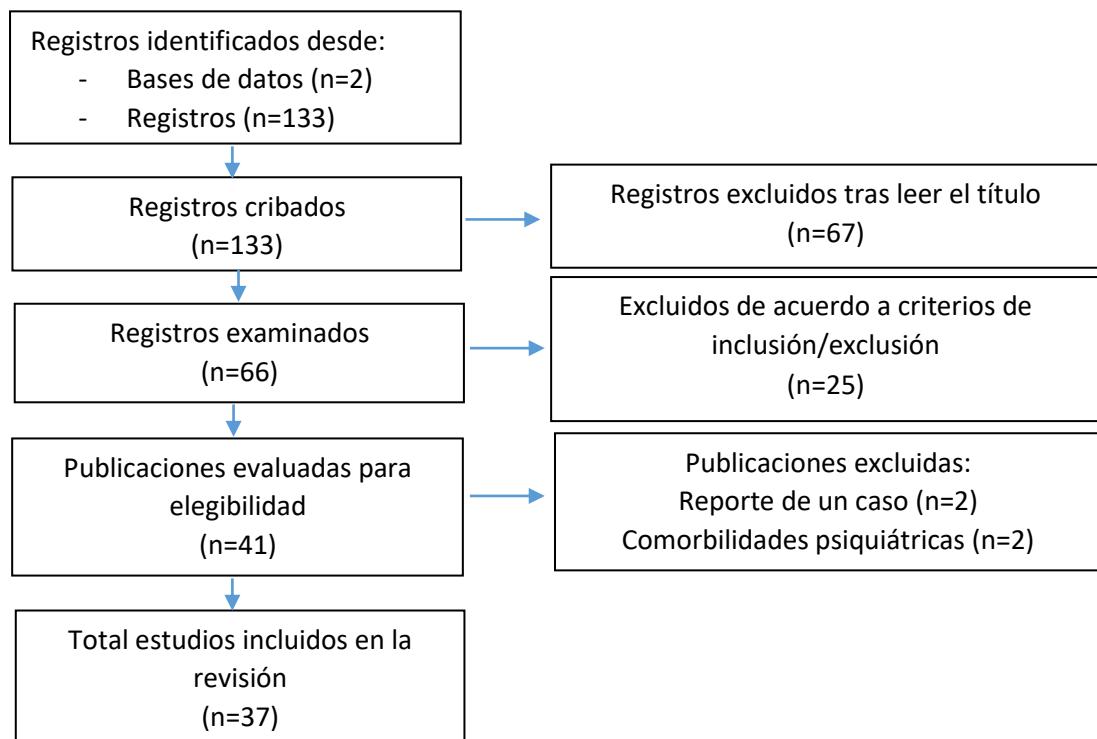


Figura 5. Diagrama de flujo

5 RESULTADOS

En relación a los objetivos planteados se exponen a continuación los principales resultados de las diferentes complicaciones médicas de la AN agrupadas por aparatos y sistemas.

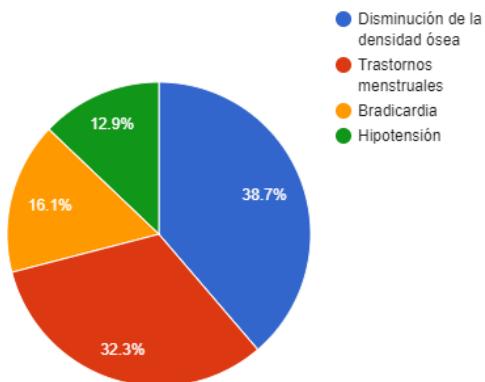


Figura 6. Complicaciones médicas más frecuentes

5.1 Alteraciones Dermatológicas

La tabla 7 sugiere que las manifestaciones cutáneas más frecuentemente encontradas en pacientes con AN son la xerosis y el lanugo. Hay otras manifestaciones como efluvio telógeno, acrocirosis y fragilidad de las uñas que son características de la AN pero que aparecen en menor frecuencia (2-4).

Existen diferencias en cuanto al sexo ya que los pacientes masculinos con AN tienen menos tendencia al desarrollo de lanugo y presentan con mayor frecuencia estrías de distensión (4).

Se han encontrado autolesiones no suicidas en el 20% de los pacientes con AN. Los comportamientos autolesivos son numerosos e incluyen cortes, golpes y rasguños. Se ha reportado un caso sobre una paciente con AN que desarrolló mal perforante plantar no diabético secundario a la desnutrición, anomalías en la vascularización periférica y alteraciones endocrinas acompañantes (21).

Tabla 7. Alteraciones Dermatológicas

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Destacan la aparición de xerosis, lanugo, hipercarotenemia, acné, hiperpigmentación, acrocirosis, perniosis, petequias, livedo reticularis, paroniquias y estrías cutáneas.
D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	En orden decreciente de frecuencia, incluyen xerosis, lanugo, efluvio telógeno, fragilidad de uñas y acrocirosis. En AN-BP se observa el signo de "Russell". Diferencias entre sexos.
J. Cost et al, 2020	Dinamarca	Revisión bibliográfica (41 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	La manifestación que se ve con más frecuencia es la xerosis, seguida de lanugo, acrocirosis, cabello y uñas quebradizos e hipercarotenemia.
J. Neale et al, 2020	Reino Unido	Revisión bibliográfica (18 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Aparición de xerosis, lanugo, caída del pelo, dermatitis seborreica con eritema y escamas grasas, petequias por la trombocitopenia, livedo reticularis, paroniquia y retraso de la cicatrización.

C. Rezakhany et al, 2022	Francia	Revisión bibliográfica (16 artículos ♀♂, IMC y edad desconocido) y reporte de un caso (n=1 ♀ 16 años con IMC=13,5 kg/m ²)	20% autolesiones no suicidas con escarificaciones y automutilaciones. Un caso de mal perforante plantar no diabético de etiología multifactorial.
--------------------------	---------	---	--

AN - Anorexia Nerviosa, AN- BP – Anorexia Nerviosa subtipo Atracones/Purgas, IMC – Índice de Masa Corporal

5.1.1 Manifestaciones orofaciales

Según un estudio de casos y controles (33 mujeres con AN, 18-50 años), el 94% de los sujetos con AN tenían manifestaciones orales, significativamente mayores que los sujetos del grupo control ($p<0,001$) (7).

Según estudios clínicos, el 69,7% de los sujetos con vómitos autoinducidos tenían erosión dental. Sin embargo, los sujetos con AN que no practicaban el vómito autoinducido tenían un mayor riesgo de lesiones orales que la población sana (7).

Se verificó un nivel significativamente mayor de hipersensibilidad de la dentina en los pacientes con AN, con una fuerte correlación con el vómito. Sin embargo, también se vio en pacientes con AN sin vómitos (22).

Los estudios han demostrado que la enfermedad cariosa es más frecuente en pacientes con estado nutricional alterado cuya manifestación no está directamente relacionada con la autoinducción del vómito (7). La disminución del flujo salival, junto con una capacidad de amortiguación reducida, puede provocar un descenso del pH salival, lo que aumenta la posibilidad de desmineralización y aparición de caries dental (22).

Los vómitos recurrentes, el mal uso de laxantes, diuréticos y/o supresores del apetito, asociado a una actividad física excesiva, pueden inducir una deshidratación sostenida y ejercer un efecto negativo sobre el volumen de saliva producida y secretada (7).

Un déficit de vitamina C puede crear una predisposición a las enfermedades periodontales como el sangrado gingival espontáneo así como la deficiencia de la vitamina B1 puede provocar glositis atrófica y glosodinia (7).

5.2 Sistema Cardiovascular

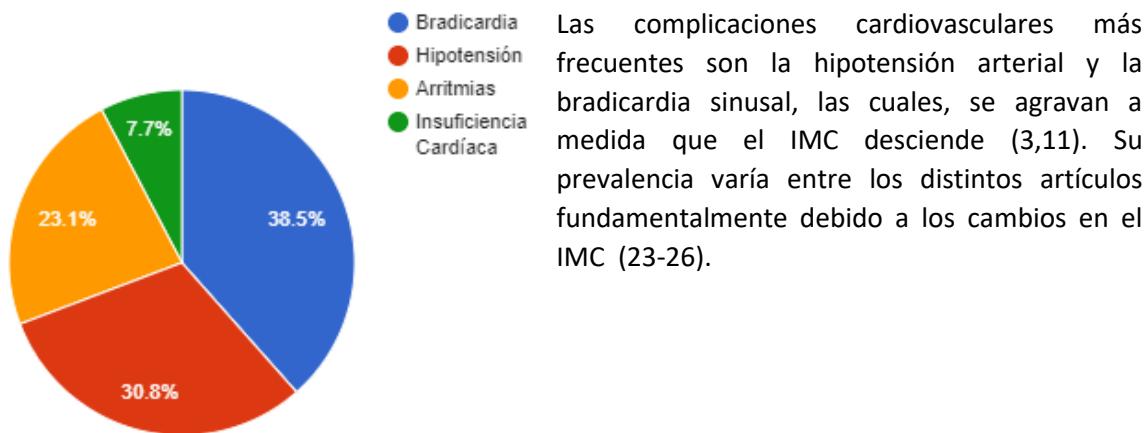


Figura 7. Alteraciones cardiovasculares más frecuentes

En pacientes con AN, aparece atrofia miocárdica como sello estructural de la enfermedad, caracterizado por una disminución de la masa del VI así como una disminución concomitante del volumen del VI. Este hallazgo ha sido encontrado en la mayoría de los artículos analizados (25-28).

La atrofia miocárdica y la reducción del tamaño del VI conducen a una laxitud valvular relativa, incluso en ausencia de afectación valvular previa, produciendo casos de prolapso de la válvula mitral (3,4). Su prevalencia varía desde un 20-25% (2,14) hasta un 50 % (27). Además, se ha encontrado una prevalencia en torno a 10-30% de casos de derrame pericárdico (25,27,28).

Existen controversias sobre la relación entre AN y las alteraciones del intervalo QT ya que hay algunos estudios que no han encontrado ninguna diferencia entre AN y prolongación del QT (3,14,20,28) mientras que otros estudios concluyen que la prolongación del intervalo QT es un hallazgo común de la AN y se correlaciona con mayor riesgo de arritmias y muerte súbita (4, 8,25,26). Además, se ha observado que a pesar de la normalidad del QT, suele ser más prolongado en el caso de AN-BP asumiendo más riesgo de arritmias (4,20). Algunos estudios refieren alteraciones electrocardiográficas como disminución de la amplitud de la onda R (3), depresión del segmento ST, ondas P altas y latidos ventriculares ectópicos (8). A continuación, en la tabla 8, se resumen las diferentes manifestaciones cardiovasculares.

Tabla 8. Complicaciones del Sistema Cardiovascular

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos ♀♂, IMC y edad desconocido)	Cambios estructurales cardíacos. PVM en el 20% de los pacientes. 50% hipercolesterolemia.
M. Whitelaw et al, 2018	EEUU	Estudio observacional prospectivo (n=171, ♀♂, 12-19 años e IMC desconocido)	74% bradicardia asociado con la cantidad y velocidad de pérdida de peso (p=0,03, p=0,02) 58% hipotensos asociado con la mayor pérdida de peso y con el peso al ingreso (p=0,01)
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	QT normal pero más largo en AN-BP. Bradycardia e hipotensión en 50% AN-R y 40% AN-BP. Taquicardia signo de mal pronóstico. Hallazgos en ecocardiograma.
D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Relación entre intervalo QT y muerte súbita. PVM relacionado con cambios en el VI. Derrame pericárdico asociado a la desnutrición. AN-BP mayor riesgo de arritmias. Cardiomiopatías por uso de jarabe de ipecacuana.
S. Giovinazzo et al, 2019	Suecia	Revisión sistemática (88 artículos ♀♂, IMC y edad desconocido)	87% compromiso cardiovascular temprano. Prolongación Intervalo QT asociado a arritmias. Depresión ST, ondas P altas y latidos ectópicos. 85% hipotensión junto con bajo gasto y aumento de resistencias vasculares periféricas (RVP) 35% derrame pericárdico. Elevación de marcadores estrés oxidativos.
J. Cost et al, 2020	Dinamarca	Estudio de cohorte (n= 430, ♀, IMC y edad desconocido) / n=123 controles, ♀, IMC y edad desconocido)	Hallazgo más frecuente bradicardia e hipotensión. No diferencias entre el intervalo QT. Riesgo mayor de evento cardíaco (p<0,01). Reducción índice de masa y volumen del VI. Prolapso de la válvula mitral. Disminución de la amplitud de la onda R.

J. Neale et al, 2020	Reino Unido	Revisión bibliográfica (18 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	QT prolongado asociado a muerte súbita. Atrofia de VI y cambios anulares que conducen a PVM.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	No QT prolongado. PVM 25% de pacientes. Derrame pericárdico 15-30%. Reducción de masa de VI. Numotórax y neumomediastino en AN-R así como aumento de muerte cardiaca súbita.
J. Smythe et al, 2021	Reino Unido	Metaanálisis (14 estudios, n=469, ♀♂, edad media = 17 años e IMC medio = 15,2 kg/m ²)	Masa de VI reducida (p<0,001) Reducción del gasto cardíaco (p<0,001) PVM entre 53,3% y 82,6%. Mayor incidencia de derrame pericárdico (25%).
V. Nehgme et al, 2021	Chile	Estudio de cohorte (n=28, ♀♂ edad media = 14,4 años e IMC medio = 18 kg/m ²)	57,1% bradicardia sinusal. Prolongación del intervalo QT (14%). Bajos voltajes de QRS en el 14%. Descenso de la masa de VI (10,7%) Derrame pericárdico sin signos de taponamiento (7,1%) Fracción de eyección normal en el 100%.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	24% bradicardia y el 43% ortostasis incluyendo adolescentes de sexo masculino y femenino.
M. Wasniewska et al, 2022	Italia	Revisión bibliográfica (9 artículos, ♀ edad media = 16 años, IMC desconocido)	Más comunes bradicardia e hipotensión, estableciendo relación con muerte súbita.
G. Spina et al, 2022	Italia	Estudio observacional retrospectivo (n=49, ♀♂ edad media = 15,1 años, IMC medio = 14,8 kg/m ²)	22% presencia de síntomas y signos cardiovasculares (bradicardia y síncope) Intervalo QT y tensión arterial normal. 32,65% derrame pericárdico con grosor de 6mm. Disminución de masa de VI en 30-50%. PVM en 10% e insuficiencia mitral grave en 45%.
C. Assalone et al, 2022	Italia	Estudio de cohorte retrospectivo (n=90, 12-18 años, ♀♂, IMC desconocido)	Reducción de masa y función VI. Bradycardia (48%) observando diferencias entre la gravedad de la bradicardia y la pérdida de peso (p=0,001) Prolongación y aumento de dispersión del QT.

PVM – Prolapso de la Válvula Mitral, AN- BP – Anorexia Nerviosa subtipo Atracones/Purgas, AN – R – Anorexia Nerviosa subtipo Restrictivo, RVP – Resistencias Vasculares Periféricas, VI – Ventrículo Izquierdo, IMC – Índice de Masa Corporal

5.3 Alteraciones Neurológicas

Existe una clara aceptación de la existencia de atrofia cerebral en una proporción de pacientes con AN (2,4,14,20), más acusadamente, en la sustancia gris y blanca pero también en otras zonas como áreas de la ínsula y el tálamo (3).

La atrofia cerebral puede explicar las anomalías del gusto, el olfato, la función talámica y la regulación de la temperatura, así como lentitud mental general que se observa en pacientes con formas graves de la enfermedad (3,6).

Hacer referencia a la falta de claridad acerca de si los déficits persistentes son propios de la enfermedad, posiblemente contribuyendo a la aparición del trastorno alimentario, o si se trata de carencias neurológicas irreversibles que se desarrollan como resultado de la malnutrición. (4). Se han descrito casos de cefaleas y cuadros convulsivos como consecuencia de trastornos hidroelectrolíticos o perfusión cerebral inadecuada (2,24).

El Sistema Nervioso Periférico (SNP) puede verse afectado en forma de neuroapraxia en brazos y piernas debido a la pérdida de tejido subcutáneo normalmente protector que evita la presión anormal sobre los nervios (14).

Por último, en un estudio sobre las alteraciones del sueño se observó que los pacientes con AN-BP tenían alteraciones del sueño significativamente mayores, con un cronotipo vespertino, una latencia del sueño significativamente más prolongada, más trastornos subjetivos del sueño y una mayor somnolencia con respecto a la AN-R (tabla 9)(29).

Tabla 9. Alteraciones Neurológicas

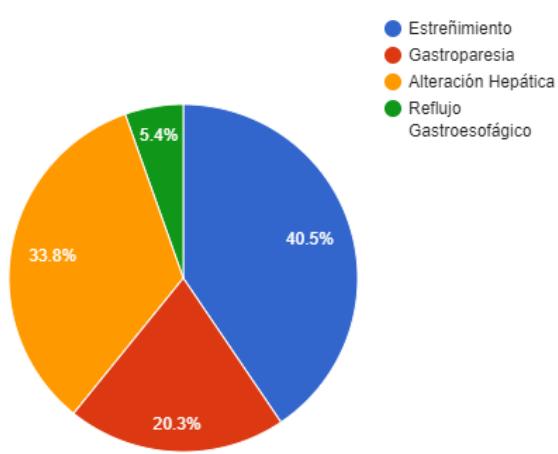
Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, edad desconocido)	Atrofia cerebral, aumento de volumen de los ventrículos y agrandamiento del surco interhemisférico. Cefaleas y cuadros convulsivos Neuropatías (déficit de vitamina B)
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	Déficit de sustancia blanca y sustancia gris asociado con la pérdida de peso y la duración de la enfermedad.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	Atrofia de sustancia blanca y sustancia gris. Casos de neuroapraxia en brazos y piernas.
J. Cost et al, 2020	Dinamarca	Revisión bibliográfica (41 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Marcada atrofia cerebral Anomalías del gusto, de la temperatura así como enlentecimiento mental.
F. Bat-Pitault et al, 2021	Francia	Estudio observacional retrospectivo (n=111, ♀♂, 11-18 años e IMC medio = 14,88 kg/m ²)	50,3% alteraciones del sueño. Mayor somnolencia en AN-BP. Cronotipo vespertino en AN-BP y cronotipo matutino en AN-R. No asociación entre alteraciones del sueño y síntomas depresivos.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	Alteración en la función cerebral (reconocimiento de señales faciales no verbales) Convulsiones. La grelina como mediador de los cambios de la sustancia blanca.

AN- BP – Anorexia Nerviosa subtipo Atracones/Purgas, AN – R –
Anorexia Nerviosa subtipo Restrictivo, IMC – Índice de Masa Corporal

5.4 Aparato Digestivo

Uno de los hallazgos más comunes de los pacientes con AN es el enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, el cual, se puede manifestar con distensión abdominal, saciedad precoz, molestias abdominales, náuseas y estreñimiento con una prevalencia de entre el 60-90% de los pacientes con AN (3,4,20,24). El estreñimiento y el esfuerzo defecatorio junto con el abuso de laxantes predispone al desarrollo de prolапso rectal (4).

En relación con el estreñimiento, un estudio concreto, observó el doble de casos en comparación con la población general. Los pacientes con AN-BP presentaron mayor prevalencia de estreñimiento (33,3%) frente al 28,3% con AN-R. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas ($p=0,393$). Si es cierto que se encontraron casos de enuresis nocturna e incontinencia urinaria en pacientes con AN. Sin embargo, la prevalencia no difería con respecto a la prevalencia de la población general (30).



Por otro lado, se ha visto que a medida que disminuye el peso, el vaciamiento gástrico se vuelve mucho más lento dando lugar a casos de gastroparesia (2-4,14).

Se ha observado en varios artículos que existe una coincidencia en la aparición del SAMS en pacientes con AN cuya prevalencia no se conoce exactamente. Sin embargo, sí que existe una asociación con la pérdida progresiva de peso (3,4,14,20).

Figura 8. Alteraciones más frecuentes del Aparato digestivo

Como consecuencia de los vómitos autoinducidos característicos del subtipo de AN-BP, aparecen numerosas complicaciones esofágicas; por orden de frecuencia, se ha documentado reflujo gastroesofágico, esofagitis, desgarros esofágicos y pueden provocar cambios precancerosos en el epitelio esofágico conocido como esófago de Barret (2,3,11,24).

Los pacientes con AN suelen referir síntomas de ERGE. Sin embargo, en un estudio reciente (*K. Weterle-Simolinska et al, 2021*) solo un 8,7% de ellos fueron diagnosticados de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) demostrando que la incidencia de ERGE en niñas con AN no es superior con respecto a la población general a pesar de los síntomas que refieren los pacientes (31).

Casi todos los artículos revisados refieren alteraciones a nivel del perfil hepático con hipertransaminasemia cuyos niveles se correlacionan con el IMC. En un estudio, se observó que el cocientes aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) es significativamente menor en aquellos pacientes con un IMC menor con niveles elevados de transaminasas sin existir evidencias significativas con respecto a la edad (tabla 10)(32).

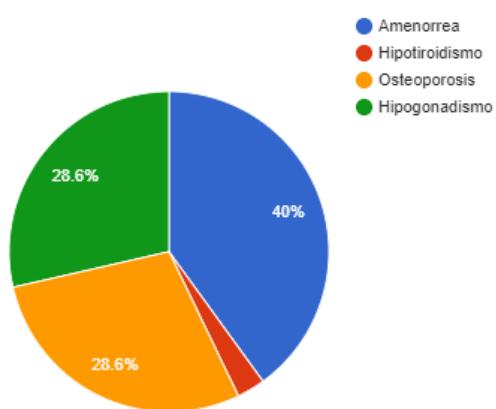
Tabla 10. Alteraciones del Aparato Digestivo

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Enlentecimiento del tránsito Elevación de transaminasas. Pancreatitis y SAMS. Complicaciones esofágicas en AN-BP
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	96% de los pacientes presentaron plenitud posprandial, 90% distensión abdominal, dolor abdominal, saciedad precoz y 50% náuseas. 67-93% estreñimiento. Alteraciones de la microbiota. Posible asociación con enfermedad celiaca. AN-BP con esófago de Barret.

D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Vaciamiento gástrico enlentecido. Posible asociación con pancreatitis. Casos de prolapso rectal. Complicaciones esofágicas en AN-BP Pruebas de función hepática anormales. Asociación abuso de laxantes con síndrome del colon catártico y melanosis coli.
J. Cost et al, 2020	Dinamarca	Revisión bibliográfica (41 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Estreñimiento y gastroparesia. SAMS. Alteración de la función hepática
J. Neale et al, 2020	Reino Unido	Revisión bibliográfica (18 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Casos de disfagia y estreñimiento como complicación más frecuente.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	90% AN-R presentan molestias digestivas. Gastroparesia relacionada con el IMC. Casos de disfagia. Presencia de SAMS en relación con la gravedad. 2/3 AN-R con tránsito retardado y 40% disfunción del suelo pélvico. 50% elevación de transaminasas.
H. Mattheurs et al, 2020	Alemania	Estudio observacional (n=348, ♀♂, edad media = 15,1 años, IMC desconocido)	27,6% estreñimiento vs población general (12%) Diferencias en cuanto a los subtipos de AN Alteraciones en la microbiota. No hay mayor incidencia de incontinencia urinaria con respecto a la población general. No asociación entre incontinencia y estreñimiento con IMC ni con subtipo de AN.
K. Weterle-Smolinska et al, 2021	Varsovia	Estudio observacional (n=23, ♀, 12-18 años IMC medio = 14 kg/m ²)	Síntomas asociados al uso de laxantes. 8,7% ERGE. No asociación entre ERGE y AN.
M. Wasniewska et al, 2022	Italia	Revisión sistemática (9 artículos, ♀ edad media = 16 años, IMC desconocido)	El estreñimiento como complicación más frecuente seguido de dolor y plenitud abdominal.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	Complicaciones esofágicas en AN-BP. Elevación de transaminasas. Retraso del vaciamiento gástrico y reducción de la motilidad.
U. Cuntz et al, 2022	Alemania	Estudio observacional (n=142, ♀, edad media = 26,4 años e IMC medio = 11,5 kg/m ²)	Relación entre IMC y fallo hepático. Asociación entre cociente AST/ALT y el IMC.

SAMS – Síndrome de la Arteria Mesentérica Superior, AN- BP – Anorexia Nerviosa subtipo Atracones/Purgas, AN – R – Anorexia Nerviosa subtipo Restrictivo, IMC – Índice de Masa Corporal, AN - Anorexia Nerviosa, ERGE – Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, ALT- Alanina aminotransferasa, AST – Aspartato aminotransferasa

5.5 Alteraciones Endocrinológicas



La mayoría de los artículos afirman que la alteración endocrina más común es la reversión a un estado prepuberal produciendo un descenso de los niveles de las hormonas sexuales (3,4,6,33).

El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides también se ve alterado con niveles disminuidos de T3 y T4 y niveles normales de TSH, dando lugar, a lo que se conoce como síndrome del enfermo eutiroideo (3,14).

Figura 9. Alteraciones más frecuentes del Sistema Endocrino

En la esfera suprarrenal se produce hipercortisolemia, con niveles de adrenocorticotropo (ACTH) normales, por una activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y una mayor producción de corticotropina (CRH), en relación con el estrés (2,4,6,33).

Se ha visto que los pacientes con AN desarrollan estados de hipoglucemia, los cuales, se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (2,4,6,20). Además, podemos encontrar cambios en las hormonas reguladoras del apetito como leptina, grelina, péptido YY, y posiblemente adiponectina (3,11,33).

Por último, es común encontrar en pacientes con AN resistencia a la GH, la cual produce un descenso de producción hepática del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) y esto a su vez contribuye a un descenso de la DMO (tabla 11)(3,4,33).

Tabla 11. Alteraciones Endocrinológicas

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, edad desconocido) IMC y	Alteración de ciclos ovulatorios y descenso de la testosterona relacionado con la pérdida de peso. Hipercortisolemia, con niveles normales de ACTH y una mayor producción de CRH. Casos de SIADH. Hipoglucemia signo de mal pronóstico
D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Estrógenos y andrógenos disminuidos. Hipercortisolemia y resistencia a GH junto a una disminución IGF
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	Hipoglucemia y prealbúmina baja asociado con la gravedad de la enfermedad.
J. Cost et al, 2020	Dinamarca	Revisión bibliográfica (41 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Reversión a un estado prepuberal. Bajos niveles de leptina. Resistencia a GH y niveles de cortisol elevados. Síndrome del enfermo eutiroideo.
J. Neale et al, 2020	Reino Unido	Revisión bibliográfica (18 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	El cambio endocrino más común es la reversión a un estado prepuberal. Niveles de cortisol elevados e hipoglucemia.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	85% amenorrea relacionado con la pérdida de peso. Bajos niveles de T3 y T4 con niveles normales de TSH.

M. Wasniewska et al, 2022	Italia	Revisión bibliográfica (9 artículos, ♀ edad media = 16 años, IMC desconocido)	Caída de los niveles de leptina. 84% de las mujeres presentan amenorrea.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	33% amenorrea secundaria y un 7% adicional de pacientes había perdido 1 o 2 períodos menstruales consecutivos.
C. Hung et al, 2022	EEUU	Revisión bibliográfica (144 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	70% alteraciones del ciclo menstrual. GH alta e IGF1 bajas con disminución del IMC. Hipercortisololemia. Péptido YY aumentado con una fuerte correlación inversa con la DMO en la columna.

ACTH – Hormona Adrenocorticotropa, CRH – Hormona liberadora de Corticotropina, SIADH – Síndrome de inadecuada secreción de ADH, GH – Hormona del Crecimiento, IGF – Factor de crecimiento similar a la Insulina, T3 – Triyodotironina, T4 – Tetrayodotironina, TSH – Tirotropina, DMO – Densidad Mineral Ósea, IMC – Índice de Masa Corporal

5.6 Alteraciones Hematológicas

Todos los artículos revisados (tabla 12) reflejan alteraciones a nivel de los leucocitos, hematíes y plaquetas, cuyos niveles se correlacionan con la pérdida de peso progresiva. La anemia y la leucopenia son las alteraciones hematológicas más frecuentes con una prevalencia en torno al 22-83% y 22-79%, respectivamente. Además, la edad suele estar inversamente relacionada con dicho cambios, apareciendo en mayor proporción en los pacientes jóvenes (2,4,20).

Por último, la trombocitopenia está presente en el 10-25% de los casos. Las diferencias en la prevalencia, se deben, principalmente, a la variabilidad de los IMC en función de los estudios y artículos revisados. En casos graves, se observa alteración de los tres niveles o pancitopenia en un 23% de los casos (2-4).

Tabla 12. Alteraciones Hematológicas

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Asociación citopenias con pérdida de peso. La anemia está presente en un 83%, leucopenia en un 79% y la trombopenia en el 25%.
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	Leucopenia es la anomalía hematológica más frecuente (38%), seguido de anemia (9,9%) y trombocitopenia (6,8%).
D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Leucopenia 22-79%, anemia entre 22-83%. Pancitopenia en un 23%. Relación inversa con respecto a la edad.
J. Cost et al, 2020	Dinamarca	Revisión bibliográfica (41 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Pancitopenia asociada a la pérdida de IMC. Anemia normocítica y leucopenia que no aumenta el riesgo de infección.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	La leucopenia en el 50% de los pacientes, seguida de anemia (mayormente macrocítica) y trombocitopenia en alrededor de 10%.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	Leucopenia y anemia son las alteraciones hematológicas más frecuentes. La ingesta inadecuada de hierro, ácido fólico y vitamina B12 también pueden contribuir a la producción inadecuada de líneas celulares.

5.7 Alteraciones Musculoesqueléticas

Existe una clara aceptación de la disminución de DMO que se produce en los pacientes con AN produciendo osteopenia y osteoporosis obteniendo niveles de Z-Score por debajo de los límites de la normalidad (4,33).

Un estudio reciente mostró que el ejercicio con pesas y la participación en deportes de equipo podrían proteger la DMO, mientras que el ejercicio excesivo se ha relacionado con un retraso en el retorno de la menstruación, lo que afecta negativamente al hueso (4,34).

Además, la AN asocia un aumento de hasta tres veces en el riesgo de fracturas a lo largo de la vida. Esta asociación ha sido mejor estudiada en mujeres y se ha estimado que hasta el 57% de las mujeres con AN experimentarán al menos una fractura en su vida (33,34).

Se ha encontrado que los pacientes con AN tienen una mayor fracción de grasa en la médula ósea del cuello femoral y los cuerpos vertebrales afectando a la resistencia (33).

Las concentraciones bajas de oxitocina se correlacionan con una DMO disminuida independientemente del IMC. La adiponectina ha demostrado una correlación inversa con la masa ósea en mujeres (33). En un estudio, los marcadores del metabolismo óseo convencionales se encontraron dentro de la normalidad a excepción de la fosfatasa alcalina que se encontró con niveles significativamente disminuidos en comparación con el grupo control (35).

Los pacientes con AN muestran niveles de los marcadores de resorción ósea significativamente aumentados con niveles de marcadores de recambio y formación ósea significativamente más disminuidos que los controles ($p<0,001$) (35,36). Sin embargo, en otro estudio, encontraron los marcadores de formación disminuidos en comparación con mujeres postmenopáusicas y también inferior a las adolescentes sanas, pero no de forma significativa ($p=0,1$)(36). A continuación, en la tabla 13, se resumen las principales alteraciones musculoesqueléticas.

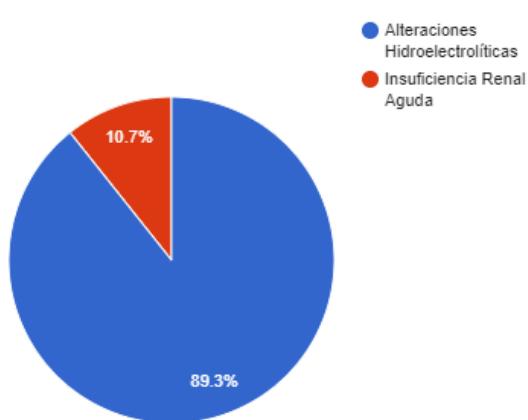
Tabla 13. Alteraciones Musculoesqueléticas

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	90% osteopenia y 30-40% osteoporosis. Asociación con IMC y amenorrea.
L. Idolazzi et al, 2018	Italia	Estudio observacional prospectivo (n= 81, ♀, edad media = 20 años, IMC = 15.2 kg/m ² // n= 81 controles, ♀, edad media = 20 años, IMC medio = 21,3 kg/m ²)	Marcador de resorción ósea significativamente más alto (20% a un 40%) Marcadores de formación más bajos que en mujeres postmenopáusicas y adolescentes sanas ($p=0,1$)
D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos ♀♂, IMC y edad desconocido)	Atrofia de fibras musculares tipo II. 85% DMO Z-Scores<-1 Empeoramiento con el ejercicio
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	Baja DMO es de las pocas complicaciones que puede ser irreversible. No parece haber diferencias sexuales en la DMO. Amenorrea y menarquia tardía como determinantes. Efecto negativo del ejercicio.

P. Mehler et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (30 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	50% osteoporosis asumiendo un mayor riesgo de fracturas. Efecto negativo del ejercicio aeróbico.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	Diferencias entre la rapidez de descenso de DMO y el subtipo de AN.
M. Wasniewska et al, 2022	Italia	Revisión bibliográfica (9 artículos, ♀ edad media = 16 años, IMC desconocido)	Riesgo de enfermedad ósea no diferente entre sexos. Si hay diferencias con respecto a la edad de presentación y la DMO.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos, ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	Asociación entre cambios endocrinos con descenso de DMO. Riesgo de por vida de baja DMO del 34,2%.
C. Hung et al, 2022	EEUU	Revisión bibliográfica (144 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	50% Z-Score o T-Scores <-2. Riesgo aumentado de fracturas. Cambio de composición corporal y de la médula ósea. Niveles bajos de oxitocina asociado con bajos de DMO. Correlación inversa entre adiponectina y DMO.
A. Cagalova et al, 2022	Alemania	Estudio observacional prospectivo (n=43, ♀, edad media= 15,3 años, IMC medio= 14,5 kg/m ² // n= 20 controles, ♀, edad media = 15,7 años, IMC medio = 20,2 kg/m ²)	34% osteopenia con un DMO más bajo que los controles ($p<0,001$) Marcadores del metabolismo óseo normales (calcio, fósforo, PTH) Fosfatasa alcalina más baja ($p<0,01$) Marcadores de recambio y formación ósea más bajos ($p<0,01$) Marcadores de estrés oxidativo altos ($p<0,001$)

IMC – Índice de Masa Corporal, DMO – Densidad Mineral Ósea, AN - Anorexia Nerviosa, PTH – Paratohormona

5.8 Alteraciones Renales



Una de las alteraciones electrolíticas más importantes es la tendencia a la hiponatremia (4,14). Se ha asociado con una prevalencia en torno al 20% de los pacientes con AN sin existir diferencias entre los subtipos de AN. Sin embargo, sí que se han encontrado diferencias significativas en los niveles de potasio, siendo mucho más frecuente en AN-BP (42.4%) frente a AN-R (14%) (20). Una mayor pérdida de peso y una mayor duración de la pérdida de peso se asocian con niveles más bajos de fósforo sérico (2,23,24).

Figura 10. Alteraciones renales más frecuentes

Las purgas recurrentes pueden predisponer a desarrollo de nefropatía hipopotasémica en AN-BP y otras alteraciones hidroelectrolíticas, las cuales, pueden condicionar además deshidratación y fallo renal (2,4). La restricción de líquidos autoimpuesta por los pacientes con AN puede contribuir al desarrollo de fallo renal (6). Esto, junto con un IMC disminuido, condiciona una baja tasa de filtración glomerular (20,24,37,38).

La presencia de nefropatía túbulo-intersticial crónica en AN se ha relacionado con diversos factores, como la hipopotasemia crónica, el daño renal agudo inducido por rabdomiolisis y la glomeruloesclerosis. Se han observado cambios histopatológicos en pacientes con AN de larga duración, los cuales están asociados con FG disminuido e hipopotasemia (38).

Han demostrado que los niveles de creatinina tienden a ser falsamente bajos por la disminución de la masa muscular y la ingesta de proteínas generalmente mínima. Por ello, plantean que la cistatina C podría ser aceptada como un buen marcador de la función renal de niños y adolescentes, ya que no se ve afectada por cambios en la masa muscular (tabla 14)(37,38).

Tabla 14. Alteraciones Renales

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
C. Gómez-Candela et al, 2018	España	Revisión bibliográfica (158 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Reducción del FG, alteraciones en la capacidad de concentración de la orina y descenso de creatinuria. Alteraciones electrolíticas más significativas en AN-BP.
M. Whitelaw et al, 2018	Australia	Estudio retrospectivo y prospectivo (n=171, ♀♂, 12-19 años, IMC desconocido)	41% hipofosfatemia, 5% hipopotasemia y 9% hipomagnesemia. Niveles de fosfato relacionados con la pérdida de peso.
D. Gibson et al, 2019	EEUU	Revisión bibliográfica (97 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Alteraciones electrolíticas asociadas a las purgas recurrentes. Presencia de hiponatremia como alteración frecuente.
C. Chidac et al, 2019	Emiratos Árabes	Estudio observacional (n=1000 ♀♂, IMC y edad desconocido)	16-17% hiponatremia en AN-R y AN-BP. Niveles de hipopotasemia diferentes en función del subtipo de AN.
J. Neale et al, 2020	Reino Unido	Revisión bibliográfica (18 artículos, ♀♂, IMC y edad desconocido)	Alteraciones renales asociadas a los comportamientos de los pacientes con AN.
K. Cass et al, 2020	EEUU	Revisión bibliográfica (43 artículos, ♀♂, edad media = 18 años IMC desconocido)	Hiponatremia y niveles de albúmina normales no existiendo asociación con la gravedad de la enfermedad.
C. Trahan et al, 2020	Canadá	Estudio observacional prospectivo (n=34, ♀♂, edad media = 14 años, IMC medio = 15,3 kg/m ²)	El 35% presentó un FG inferior a 90 ml/min/1,73m ² . Niveles de la creatinina falsamente bajos. Cistatina C como marcador de función renal en niños y adolescentes.
E. Gurevich et al, 2021	Israel	Estudio de casos y controles (n=395, ♀♂, 9-18 años, IMC medio = 12,3 kg/m ²)	Cambios histopatológicos asociados con filtrado glomerular bajo e hipopotasemia. Niveles de cistatina C como alternativa como marcador de la función renal.
M. Vo et al, 2022	California	Revisión bibliográfica (35 artículos, ♀♂, 10-18 años, IMC desconocido)	Asociación de niveles de fósforo y creatinina con la pérdida de peso. 33% alteración de la FG.

FG – Filtrado Glomerular, AN- BP – Anorexia Nerviosa subtipo Atracones/Purgas, AN – R – Anorexia Nerviosa subtipo Restrictivo, AN - Anorexia Nerviosa, IMC – Índice de Masa Corporal

5.9 Tratamiento de la Anorexia Nerviosa

5.9.1 Tratamiento médico

No existen fármacos aprobados para el tratamiento de la AN. Sin embargo, los psicofármacos se prescriben cada vez más para tratar los síntomas psiquiátricos asociados (5,14,24). La fluoxetina se ha asociado con mejora en los atracones y purgas en pacientes con AN-BP (19,24).

Existen escasas evidencias empíricas sobre el manejo nutricional de los pacientes con AN, tanto en la fase de recuperación ponderal como en el mantenimiento a largo plazo (2). Existe evidencia de que la recuperación temprana del peso tiene un impacto positivo en el resultado, lo que respalda un enfoque agresivo para la realimentación en las etapas iniciales de la enfermedad sin aumentar significativamente el riesgo de complicaciones (5,11,20,24). En relación con los suplementos orales, un estudio realizado a 40 pacientes con AN mostró, que aquellos que recibieron suplementos experimentaron un aumento en su IMC (2).

Aunque no hay consenso definitivo al respecto, la mayoría de los autores coinciden en que se debe iniciar la realimentación con 1.000-1.600 kcal/día. Si no existen signos clínicos y/o analíticos de realimentación, aumentar el aporte a 100-200 kcal/día para sostener un aumento de peso semanal entre 0,5 y 1,5 kg (2,5,14,19).

Cuando resulte difícil satisfacer las necesidades energéticas mediante la alimentación convencional, se debe considerar la alimentación artificial. Sin embargo, existen limitados estudios sobre la eficacia a largo plazo de la nutrición enteral (2,19). Un estudio que evaluó el tratamiento con infusión cíclica durante dos meses seguidos, seguido de un año de seguimiento, concluyó que la nutrición enteral es beneficiosa para la recuperación ponderal, no interfiere con la terapia de la conducta alimentaria y no aumenta el riesgo de recaídas. Por otro lado, el uso de nutrición parenteral es más controvertido y, únicamente se usa en situaciones de riesgo vital o cuando ha fracasado la nutrición por vía digestiva (2).

COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

El mejor tratamiento para la baja DMO, es la recuperación ponderal y la reinstauración de la menstruación (2). La restauración del peso se asocia con un aumento de 2% al 5% en la DMO (34). Sin embargo, en pacientes crónicos se han propuesto una serie de alternativas como la administración transdérmica de 100µg 17-b estradiol con 100-200µg progesterona por vía oral durante 12 días al mes (2,34,39). Un ensayo aleatorizado, que involucró a 110 pacientes jóvenes con AN, mostró Z-Scores más altos durante un periodo de 18 meses con estrógeno transdérmico y progesterona que con placebo (5).

La suplementación con calcio y vitamina D no ha demostrado aumento de DMO, sin embargo, es necesario, junto con la restauración del peso, una ingesta de calcio oral de 1200 mg/día y aportar suplemento de vitamina D cuando los niveles en sangre sean inferiores a 20 mg/dl (2,5).

El tratamiento con bisfosfonatos ha demostrado ser el fármaco de elección en pacientes adultos al contrario que en los adolescentes y la teriparatida es eficaz para mujeres postmenopáusicas pero no se usa actualmente. Los anticonceptivos orales no parecen ser

eficaces (2,5,34,39). Algunos autores opinan que la edad ósea debe ser mayor de 15 a 18 años antes de iniciar el tratamiento con fármacos en estos pacientes jóvenes (34).

Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de suplementos combinados con dihidroepiandrosterona (DHEA) 50 mg/día y terapia de reemplazo de estrógenos (0,3 mg/día) encontró en aquellos pacientes con toma de suplementos puntuaciones de Z-Scores en columna estables con supresión de los marcadores de resorción ósea a diferencia del grupo placebo (39).

En un estudio prospectivo observacional, se encontró que la desnutrición tuvo un impacto significativo en el crecimiento lineal de mujeres adolescentes con AN. A pesar de la recuperación del peso en la mayoría de los pacientes, no se observó una mejoría sustancial en el crecimiento longitudinal. Como resultado, la estatura de estos pacientes fue inferior a lo esperado en comparación con la población sana, considerando la altura objetivo en relación a la de sus padres (40).

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Se prescriben Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) en casos de síntomas por reflujo gastroesofágico y esofagitis por los vómitos. Además, los pacientes tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollo de cirrosis hepática, por lo tanto, se recomienda evitar el alcohol (2).

En casos de estreñimiento, suelen mejorar con medidas dietéticas evitando el abuso de laxantes (4). En un ensayo clínico aleatorizado sobre el papel del probiótico *Lactobacillus Reuteri* demostró, después de seis meses, que el 93% en el *L. reuteri*, y 63% en el grupo placebo logró la normalización del peso. La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,04$). Hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos considerando la frecuencia de deposiciones a los 6 meses ($p=0,04$). En cuanto a la dispepsia, no encontraron diferencias entre los grupos. Al final del tratamiento, la dispepsia estaba presente en 20% de los *L.reuteri*, y 12% en el grupo placebo ($p=0,65$) (41).

Tabla 15. Fármacos indicados para el tratamiento de la anorexia nerviosa (2,34,39,41)

FÁRMACO	INDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
100µg 17-b estradiol + 100-200µg progesterona ORAL	Osteoporosis en pacientes con anorexia nerviosa	Incremento de peso, distensión abdominal, mareos, dolor mamario, fatiga, secreción vaginal
Alendronato 70 mg y/o Risendronato 35 mg semanalmente ORAL	Osteoporosis en pacientes adultos con anorexia nerviosa	Teratógeno, osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas de fémur
Teriparatida 20 µg/día SUBCUTÁNEA	Osteoporosis en mujeres adultas con anorexia nerviosa	Anemia, hipercolesterolemia, depresión, vértigo, palpitaciones, disnea, náuseas, vómitos, mialgias, dolor en el punto de inyección
DEHA (50 mg/día) + estrógenos conjugados (0,3 mg/día) ORAL	Osteoporosis en mujeres adolescentes con anorexia nerviosa	Náuseas, dolor de cabeza e insomnio
Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20 mg/día) ORAL	Síntomas de reflujo gastroesofágico y esofagitis por reflujo	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, cefalea, tos, dolor de espalda, astenia
Probiótico <i>Lactobacillus Reuteri</i> 450 mg/día ORAL	Estreñimiento y recuperación del peso en pacientes con anorexia nerviosa	Gases o cólicos leves, náuseas, vómitos

SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN

En un estudio observacional retrospectivo, se observaron alteraciones electrolíticas por realimentación en un 26,3% y un 24,2% de los pacientes que fueron tratados con reposición de electrolitos intravenosos. Un 11,6% presentó hipofosfatemia por realimentación con una duración de 4,1 días. No hubo correlación entre el síndrome de realimentación con el IMC ($p=0,35$) y no afectó la duración de la estancia ($p=0,25$) (42).

5.9.2 Tratamiento psicológico

La mayoría de las fuentes coinciden en que la psicoterapia es el pilar del tratamiento (11). Un metaanálisis que incluyó 16-17 ensayos clínicos aleatorizados de psicoterapias para adolescentes mostró que no hay ningún tratamiento psicológico superior al resto (5).

Sin embargo, la terapia centrada en la familia parece ser la mejor opción en casos infantiles y adolescentes (5,14). Por ello, se cree que el apoyo familiar favorece un mejor pronóstico en los casos de inicio en la adolescencia en comparación con el inicio en la edad adulta (43).

El seguimiento adecuado de los pacientes con AN requiere de un enfoque multidisciplinario, con un equipo de profesionales capacitados y motivados que establezcan un protocolo consensuado, adaptado a los cambios físicos y comorbilidades, y mantenga una buena relación con los diferentes niveles asistenciales. El objetivo es reducir las recaídas y aumentar las tasas de recuperación, mejorando, así la calidad de vida de los pacientes (2).

Tabla 16. Objetivos del programa de seguimiento en pacientes con Anorexia Nerviosa

Fuente: Gómez-Candela C et al, 2018 (2)

- | |
|---|
| 1. Control del estado orgánico:
1.1 Seguimiento del estado nutricional
1.2 Soporte nutricional
1.3 Control hidroelectrolítico
1.4 Programa de ejercicio físico adaptado
1.5 Control de las complicaciones médicas |
| 2. Control del estado mental |
| 3. Pacto de conducta |
| 4. Reinserción sociolaboral |

1. Control del estado orgánico:

- 1.1 Seguimiento del estado nutricional
- 1.2 Soporte nutricional
- 1.3 Control hidroelectrolítico
- 1.4 Programa de ejercicio físico adaptado
- 1.5 Control de las complicaciones médicas

2. Control del estado mental

3. Pacto de conducta

4. Reinserción sociolaboral

6 DISCUSIÓN

La AN se asocia con diversas complicaciones médicas y, la amenorrea solía considerarse, según el DSM IV, como uno de los criterios diagnósticos de la AN. Las complicaciones médicas de la AN no solo afectan el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes, sino que además, son las responsables de más del 50% de las muertes asociadas a esta enfermedad (3,4).

Para el diagnóstico de la anorexia nerviosa, además de realizar una exploración física completa, es necesario solicitar una analítica para descartar otros posibles diagnósticos. La analítica debería incluir hemograma, bioquímica, equilibrio ácido base, coagulación, perfil tiroideo, lipídico, niveles de vitaminas, hierro y de hormonas sexuales. Además, se debe completar con la realización de un electroencefalograma (ECG), sedimento de orina con prueba de embarazo siempre que exista amenorrea y una densitometría (amenorrea mayor de seis meses en mujeres, niñas premenárquicas y varones tras un año de estado de desnutrición, o antes si refieren dolor óseo o fracturas) (19).

Las complicaciones médicas de la AN derivan de la pérdida de peso, la malnutrición y los desequilibrios hidroelectrolíticos resultantes de las conductas purgativas. La inanición afecta negativamente a varios órganos vitales como corazón, cerebro, riñones y músculos, y el número de sistemas y aparatos afectados aumenta con la gravedad de la pérdida de peso. Los factores de riesgo principales asociados con la incidencia de complicaciones en la AN son el grado de pérdida de peso y la cronicidad de la enfermedad (4,5).

La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario que puede tener graves consecuencias en la salud dermatológica. Se ha visto que las manifestaciones más frecuentemente encontradas son la xerosis y el lanugo, además de otras como sequedad de la piel, adelgazamiento del cabello o la decoloración de la piel (2-4).

Dichas alteraciones se producen como consecuencia del déficit de nutrientes, disminución del flujo sanguíneo y alteraciones hormonales. En concreto, la patogenia de la xerosis se podría explicar por la deficiencia de nutrientes así como por la disminución de la secreción de glándulas sebáceas. Se cree que la presencia de lanugo y acrocanosis es debido a un mecanismo de conservación del calor (4).

Se ha visto un caso de mal perforante plantar asociado a una paciente con AN. Sin embargo, se debe estudiar más con respecto a dicho hallazgo ya que con un solo estudio no podemos sacar ninguna conclusión al respecto (21).

Por último, se ha podido comprobar la asociación entre manifestaciones orales y los vómitos recurrentes típicos de AN-BP. Sin embargo, existe mayor riesgo de manifestaciones orales en pacientes con AN que no presentan vómitos con respecto a la población sana, lo que podemos concluir que no solo influye el vómito sino otros factores que es necesario investigar en estudios futuros (4,7,22).

En los artículos analizados, no se ha especificado el rango de edad ni el IMC medio por lo tanto, no se puede concluir ninguna correlación de las manifestaciones dermatológicas con variaciones en el IMC, planteando nuevas investigaciones al respecto.

Con relación a las complicaciones cardiovasculares, la bradicardia e hipotensión son hallazgos comunes en la AN y, probablemente se deben a un aumento del tono vagal que ocurre como resultado de la desnutrición. Una mayor pérdida de peso y la pérdida de peso reciente son factores predictores fuertes para el desarrollo de dichas complicaciones, por ello, en la mayoría de los casos se resuelve con restauración adecuada del peso (23-27).

El prolusión de la válvula mitral está relacionado con cambios en las dimensiones del VI que causan laxitud de la válvula mitral desapareciendo en los pacientes que vuelven a recuperar el peso (4,14,26). Además, se cree que podría ser debido a la deficiencia de tiamina y de otras vitaminas, desequilibrios hormonales y toxicidad directa de sustancias de las que se abusa en el comportamiento de purga, como el jarabe de ipecacuana (8).

El derrame pericárdico también se observa en una proporción de pacientes con AN. La causa está poco clara. Los mecanismos propuestos incluyen atrofia miocárdica y pérdida de grasa pericárdica, provocando la separación de la capa pericárdica generalmente reversible con la restauración del peso (4,14,27,28).

Los pacientes con AN-BP presentan una mayor prolongación del intervalo QT y un mayor desequilibrio electrolítico que los pacientes con AN-R, asumiendo un mayor riesgo de arritmias. Estos trastornos hidroelectrolíticos, como resultado de conductas de purga, son probablemente la causa de una elevada mortalidad en AN-BP con respecto a AN-R (4,8).

Es importante resaltar las alteraciones estructurales que pueden ocurrir, como la disminución de la masa y volumen de las cavidades cardíacas, especialmente en el VI. Estos cambios se vuelven significativos cuando los pacientes han sufrido una pérdida de peso en torno al 80% de su peso ideal manifestándose con fatigabilidad y peor capacidad funcional durante el ejercicio (25,26,28).

Algunos autores refieren la existencia de intervalo QT prolongado asociado con la enfermedad que otros autores no han descrito. Hacen falta más estudios para esclarecer este hecho. La variación en los resultados puede ser debido a la diferente metodología utilizada, la variabilidad de sujetos en el estudio con diferentes IMC y, sobre todo, hay que tener en cuenta la frecuencia cardiaca, ya que influye en la duración del intervalo QT. Esto último, es aún más importante en la AN, ya que la bradicardia sinusal a menudo ocurre en la fase temprana de la enfermedad, mientras que la taquicardia en reposo es común en la AN prolongada como consecuencia de la disfunción autonómica o complicaciones médicas (8).

La AN se caracteriza por una marcada atrofia cerebral en los estudios de imágenes cerebrales empeorando con mayores niveles de desnutrición, preferentemente en la sustancia gris y blanca y en áreas de la ínsula y el tálamo (4,14,24). Con la restauración del peso, estas anomalías del tamaño del cerebro parecen revertirse, pero puede haber déficits cognitivos continuos que persistan dando lugar a secuelas adversas permanentes (3,4).

Además de la atrofia, se ha visto otros hallazgos como el aumento de los ventrículos y agrandamiento del surco interhemisférico. El origen de estos hallazgos es incierto, pero en la mayor parte de los casos, se resuelven o mejoran con la recuperación ponderal (6,14).

La grelina, hormona que estimula la ingesta de alimentos y reduce la secreción de insulina, se ha propuesto como mediador de los cambios de la sustancia blanca. En un estudio se observó niveles elevados de grelina y se asoció con cambios en la sustancia blanca en mujeres con pubertad tardía (24).

Es relevante destacar que la conexión entre los trastornos del sueño, las emociones y la calidad de vida es probablemente bidireccional, ya que los problemas funcionales vinculados con la AN y sus trastornos asociados, como la baja autoestima o la ansiedad, pueden desencadenar alteraciones en el sueño (29).

Quedan muchas incógnitas por resolver acerca de las consecuencias irreversibles que pueden desencadenar las complicaciones neurológicas. Es por esto, la necesidad de un mayor conocimiento para poder detectarlo de manera precoz y poder abordarlo de la mejor manera posible.

Como se ha comprobado, en los pacientes con AN, existe una alta prevalencia de síntomas derivados de un tránsito gastrointestinal enlentecido como estreñimiento, náuseas, molestias abdominales, entre otros. Se deben manejar de forma conservadora, intentando restaurar el equilibrio nutricional, impidiendo la ingesta de líquidos durante las comidas y el consumo excesivo de fibra (2,4,20,24).

En concreto, el estreñimiento es una de las alteraciones más prevalentes de los pacientes con AN probablemente relacionado con el abuso de laxantes, retraso del tránsito gastrointestinal y disfunción del suelo pélvico (4,14). Algunos estudios recientes han demostrado una asociación significativa entre la AN y la composición específica la microbiota intestinal pudiendo desempeñar un papel importante en el desarrollo del estreñimiento (30).

El síndrome de la arteria mesentérica superior ocurre en pacientes con AN como resultado de la reducción de la grasa mesentérica inducida por la pérdida de peso, lo cual causa que la arteria quede atrapada y no pueda moverse adecuadamente. Los pacientes refieren de plenitud, náuseas y dolor epigástrico que comienza poco después de las comidas y se alivia con el vómito. Se soluciona con una dieta blanda hasta que se produzca un aumento de peso suficiente para reconstruir la grasa mesentérica (3).

Los músculos faríngeos debilitados como consecuencia de la desnutrición pueden provocar dificultad para tragar, tos y aspiración durante las comidas (6,14).

Se ha encontrado que aquellos que abusan de laxantes estimulantes tienen más riesgo de desarrollar el síndrome de colon catártico. Se cree que esto se debe al daño en el plexo nervioso intestinal, lo cual provoca ausencia de peristaltismo e incapacidad de propagación de la materia fecal. Por esta razón, se recomienda suspender los laxantes en estos casos (4).

Las personas con AN-BP tienen un mayor riesgo de complicaciones esofágicas debido al reflujo de ácido gástrico a través del esfínter esofágico inferior debilitado como resultado de la purga. Sin embargo, los hallazgos endoscópicos en aquellos que sufren de reflujo parecen notarse con menos frecuencia de lo esperado, lo que sugiere que puede haber un componente funcional (4,20,24,31).

Los niveles de las enzimas hepáticas suelen estar elevados. Hay dos causas principales. Antes de iniciar la realimentación, es probable que se deba a la apoptosis de los hepatocitos debido a la falta de nutrientes durante la inanición. Sin embargo, si los niveles de las enzimas hepáticas comienzan a elevarse durante la realimentación, es más probable que se deba a una esteatohepatitis causada por cambios en la composición de la dieta al reducir los hidratos de carbono (3).

No obstante, en un estudio reciente utilizando microscopía electrónica, se observó la presencia de autofagosomas lo que llevó a la conclusión de que el aumento de las enzimas hepáticas no podía atribuirse únicamente por la apoptosis de las células hepáticas, sino que también estaba relacionado con el mecanismo de autofagia inducido por la falta de alimentos y la desnutrición (32). Queda claro, por tanto, que existe daño hepático en la AN, aunque existen discrepancias en cuanto a su fisiopatología, lo que requiere la realización de estudios adicionales para aclarar este hecho.

Como consecuencia de la pérdida de peso, se produce una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada dando lugar a un descenso de estrógenos produciendo una reversión al estado prepuberal con alteración de los ciclos ovulatorios e incluso, amenorrea con prevalencia variable en función del IMC. La recuperación de la menstruación generalmente ocurre cuando se alcanza aproximadamente el 95% del peso ideal, aunque puede pasar de 6 a 9 meses para que esto suceda. Es importante destacar que el embarazo puede ocurrir incluso en presencia de amenorrea y representa un riesgo para la paciente y el feto. En el caso de los varones, se produce una disminución en los niveles de testosterona, lo que resulta en una reducción de la libido y la potencia sexual (2,3,6).

La hipoglucemia se produce debido al agotamiento de las reservas de glucógeno y la falta de sustratos para la gluconeogénesis, siendo más frecuente a medida que la desnutrición se vuelve más grave (3,4,20). Se ha sugerido que el retraso en el vaciado gástrico podría ser la causa de la hipoglucemia posprandial en pacientes desnutridos. Sin embargo, incluso después de dos semanas de realimentación y mejora del vaciado gástrico, la glucosa posprandial y los cambios hormonales relacionados con la regulación glucémica pueden persistir. Futuros estudios deben investigar si los síntomas de AN comúnmente asociados con la hipotensión o bradicardia son consecuencia de la hipoglucemia (20).

Se produce una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con niveles disminuidos de T3 y T4 y niveles normales de TSH en relación con la desnutrición ya que hay una disminución de la conversión de T4 a T3 con el fin de disminuir el gasto metabólico. Sin embargo, es poco probable que la pérdida de peso sea la única causa ya que también se ha observado en pacientes con peso normal con bulimia nerviosa (2,4,14).

Además, se produce una alteración en el eje suprarrenal con niveles elevados de cortisol. Este hipercortisolismo aumenta la gluconeogénesis y proporciona nutrientes para el funcionamiento adecuado de los órganos. Además, puede contribuir a una distribución de grasa centrípeta durante el proceso de realimentación (2,4).

La resistencia a la GH se produce como consecuencia de los efectos lipolíticos de dicha hormona. Estas vías hormonales desreguladas se normalizan con la recuperación del peso (4).

Por último, es importante destacar que se observa una disminución de los niveles de leptina, así como otros cambios en las hormonas reguladoras del apetito, incluido el aumento de la grelina, el péptido YY y la adiponectina. Sin embargo, al restaurar el peso corporal, los niveles de leptina se normalizan, y se ha observado un posible asociación entre los niveles de leptina y el restablecimiento de la menstruación regular (3,4,11).

La anemia y la leucopenia son las anomalías hematológicas más comunes en los pacientes con AN, y en menor proporción, la trombocitopenia. Todas ellas pueden aparecer de forma aislada o simultáneamente. Los factores más destacados que influyen en la severidad de estas alteraciones están vinculados con la edad y el IMC, siendo las poblaciones más jóvenes y los individuos con un IMC disminuido los que presentan mayores tasas de incidencia (2,4).

El supuesto mecanismo que explica las citopenias implica la disminución de la producción de las células por una transformación gelatinosa de la médula. A pesar del descenso de los leucocitos, los pacientes no presentan un mayor riesgo de infecciones. Estos cambios mejoran con la recuperación del peso, haciendo innecesario el uso de factores de crecimiento (4,14).

Una complicación grave de la AN y que ocurre con relativa frecuencia es la disminución de la DMO lo que puede llevar a la aparición de osteoporosis y osteopenia en los pacientes, incluso en adolescentes. La etiología de esta pérdida de DMO es probablemente multifactorial, que incluye niveles elevados de cortisol, niveles bajos de leptina y hormonas sexuales, bajo peso corporal, bajo IGF1 y resistencia a la GH. Como resultado, los pacientes presentan un mayor riesgo de fracturas, incluso después de haber recuperado su peso corporal ideal (3).

A pesar de la recuperación del peso, las concentraciones de IGF1 se mantienen disminuidas. Esto se asocia negativamente con la DMO y los parámetros de la arquitectura ósea, independientemente del IMC. Los niveles elevados de cortisol inhiben la actividad de los osteoblastos, lo que resulta en una mayor resorción ósea. Sin embargo, no se sabe si realmente es un factor causal de la DMO disminuida o si es un marcador de la grave desnutrición asociada con la enfermedad. A diferencia del cortisol, se ha observado que la oxitocina estimula la formación de osteoblastos, por lo que niveles bajos de oxitocina se correlacionan con una menor DMO, independientemente del IMC (33).

El grado de osteoporosis se relaciona con la pérdida de peso y con la duración de la amenorrea. Un IMC<15 kg/m² y la presencia de amenorrea por más de 6 meses condicionan una disminución de DMO. Por ello, es muy importante, hacer una densitometría cuando se sospeche dicha enfermedad (2).

Una edad más temprana de aparición de la AN (<18 años) se asocia con una mayor disminución de la DMO. Probablemente, esto es debido a que los adolescentes están en una etapa de la vida en la que los huesos aún están en desarrollo y crecimiento. La falta de nutrientes y las alteraciones hormonales en los jóvenes afectan negativamente el proceso de crecimiento y mineralización ósea (11).

Todos estos hallazgos encontrados podrían explicar la presencia de concentraciones bajas de marcadores de recambio y formación ósea en pacientes con AN (35,36). Asimismo, se han observado niveles más altos de marcadores de estrés oxidativo, lo que sugiere que podría ser uno de los mecanismos patogénicos implicados en la remodelación ósea en la AN. Los radicales libres de oxígeno inducen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, al mismo tiempo que promueven la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos, lo que conduce a una osteogénesis imperfecta. Además, la disminución de los niveles de estrógenos en la AN puede comprometer aún más la capacidad de defensa contra el estrés oxidativo, empeorando la situación (35).

En la médula ósea, tanto los adipocitos como los osteoblastos derivan de un progenitor celular común. En la AN, es más probable que los progenitores comunes se diferencien en adipocitos en lugar de osteoblastos, lo que resulta en un aumento de la adiposidad en la médula ósea afectando a la resistencia ósea. Por este motivo, se ha encontrado que los pacientes con AN tienen mayor proporción de grasa en la médula ósea, y se ha descrito una correlación negativa entre la cantidad de grasa de la médula ósea y la DMO total. En el futuro, esto podría convertirse en un predictor del riesgo de fracturas. (33)

Asimismo se produce debilidad muscular significativa y pérdida de la condición física, al menos parcialmente debido a una miopatía proximal con atrofia de fibras musculares de tipo II que mejora con la restauración del peso (4).

Los pacientes con AN-BP que realizan conductas purgativas frecuentes, pueden predisponer al desarrollo de nefropatía hipopotasémica y alcalosis metabólica. Se desconoce la verdadera incidencia de esta afección pero cuando ocurre puede provocar una enfermedad renal terminal (2,4,24).

También se puede observar hiponatremia en pacientes con AN. Esto puede ocurrir debido a una disminución en la capacidad del cuerpo para eliminar el exceso de agua libre, debido una carga anormal de solutos en la orina. Además, la hipovolemia también podría ser una causa adicional para el desarrollo de la misma en estos pacientes (4,14,24).

Los trastornos electrolíticos pueden ser el resultado de pérdidas debidas a comportamientos desordenados como el abuso de diuréticos, laxantes, vómitos autoinducidos o por el síndrome de realimentación (24).

En el proceso de realimentación, el aumento de pérdida de peso es uno de los predictores más fuertes para el desarrollo de hipofosfatemia, por el agotamiento del fósforo corporal total y el mayor desplazamiento intracelular (4).

Por último, existen controversias con respecto a la fisiopatología de la disfunción renal ya que algunos autores comentan que es por la propia desnutrición y otros defienden que puede ser debido a la participación entre alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia, la depleción de volumen o la disminución de la perfusión; hacen falta más estudios al respecto (24,37). Además, como consecuencia de los niveles falsamente bajos de creatinina en estos pacientes, se plantea como alternativa la cistatina C para la medición de la función renal (37,38).

Con respecto al tratamiento, es fundamental la renutrición del paciente. Cada vez se acepta más una rehabilitación nutricional rápida ya que no aumenta el riesgo de complicaciones y, además, conseguimos una rápida recuperación del peso. La mayoría de los artículos analizados comentan que se debe iniciar con 1000-1600 kcal/día e ir aumentando en función de la situación clínica del paciente. Preferiblemente por vía oral, reservando la vía artificial solo en aquellos casos de extrema gravedad o que no es posible cubrir las necesidades energéticas por la vía habitual (2,5,19).

Con la recuperación ponderal revierten la mayor parte de las complicaciones médicas que se producen en estados graves de AN. Sin embargo, en algunas complicaciones es insuficiente y necesitan, por tanto, la ayuda de tratamientos más específicos.

Se ha comprobado que la administración de b-estradiol junto con progesterona por vía oral puede normalizar los niveles de DMO cuando se combina con calcio y vitamina D en casos de deficiencia. Por sí solos, el calcio y la vitamina D no mejoran la DMO, sin embargo, es fundamental controlar los niveles ya que desempeñan un papel crucial en los procesos de la mineralización (2).

Por otra parte, se ha observado cierto beneficio del uso de fármacos como los bifosfonatos o el teriparatide en adultos prefiriendo no utilizarlos en jóvenes. Además, se ha demostrado que a pesar de que los pacientes logren alcanzar un peso corporal adecuado, la estatura puede verse afectada en aquellos jóvenes que están en periodo de crecimiento. Se deben plantear nuevas líneas de investigaciones para explorar enfoques de tratamientos médicos para las complicaciones óseas, ya que todavía existen muchas incógnitas en este campo (2,34,39).

En los pacientes con síntomas de reflujo, se pueden prescribir el uso de IBP. Se ha comprobado una mejoría de los síntomas derivados del estreñimiento con la toma de probiótico L. Reuteri así como una rápida recuperación del peso (2,41).

Tanto la recuperación del peso como el tratamiento psicológico son elementos cruciales en el manejo de la AN. En el caso de pacientes jóvenes, la terapia familiar se utiliza con frecuencia debido a sus beneficios comprobados. Sin embargo, no se ha demostrado superioridad de ninguna psicoterapia sobre las demás, por lo que se requieren más estudios en este ámbito para obtener mayor claridad al respecto (5,11,14,43).

Fortalezas del estudio:

- Amplia cobertura: Al revisar una gran cantidad de literatura científica disponible, la revisión puede proporcionar una visión general exhaustiva de las complicaciones médicas asociadas con la anorexia nerviosa.
- Síntesis de resultados: La revisión integra los resultados de varios estudios para resumir y sintetizar la evidencia disponible sobre las complicaciones médicas de la anorexia nerviosa.
- Identificación de lagunas: La revisión puede identificar áreas en las que hay lagunas en el conocimiento, lo que puede ser útil para la identificación de áreas prioritarias para la investigación futura.
- Calidad de la literatura incluida: Se ha evaluado la calidad de los estudios incluidos y excluido aquellos que no cumplen con ciertos estándares metodológicos, lo que mejora la calidad de la evidencia presentada en la revisión.
- Perspectiva clínica: La revisión ofrece información útil para la práctica clínica, al proporcionar información sobre las complicaciones médicas a tener en cuenta en el diagnóstico y tratamiento de la anorexia nerviosa.
- Impacto social: La revisión resalta la importancia de la anorexia nerviosa como un problema de salud pública y promueve una mayor conciencia y comprensión de las complicaciones médicas asociadas con esta condición.

Limitaciones del estudio:

- Sesgo de selección: La revisión puede haber seleccionado solo ciertos estudios que cumplen con los criterios de inclusión y excluyan otros, lo que puede afectar la generalización de los resultados.

- Heterogeneidad metodológica: Los estudios incluidos en la revisión han utilizado diferentes metodologías, lo que puede dificultar la comparación de resultados y la generalización de las conclusiones.
- Falta de datos: Se han encontrado pocos estudios sobre ciertas complicaciones médicas de la anorexia nerviosa, lo que ha podido limitar la capacidad de realizar análisis más detallados.
- Límites de la búsqueda: La revisión puede haber omitido ciertos estudios relevantes debido a limitaciones en la estrategia de búsqueda o restricciones de acceso a las bases de datos bibliográficas.
- Variabilidad de los pacientes: Los estudios incluidos han utilizado diferentes criterios para definir la anorexia nerviosa, lo que puede afectar la generalización de los resultados a diferentes poblaciones.

A modo de reflexión, el trabajo realizado me ha permitido obtener una amplia visión sobre la anorexia nerviosa y ser consciente de la gravedad de dicho trastorno. Es muy importante concienciar a la gente sobre la trascendencia patológica de la anorexia nerviosa y la importancia que tiene un diagnóstico y tratamiento precoz para lograr una rápida recuperación evitando el desarrollo de complicaciones irreversibles. Además, hay que tener en cuenta que el abordaje de la anorexia nerviosa debe ser multidisciplinario por el desarrollo de alteraciones en muchos sistemas y aparatos cuya repercusión futura no está bien documentada.

Desde mi punto de vista, es necesario la realización de más estudios futuros para poder resolver algunas de las incógnitas sobre la fisiopatología de algunas complicaciones médicas así como de posibles alternativas farmacológicas que podrían ser eficaces en el tratamiento de las complicaciones, como el uso de esteroides sexuales, donde las evidencias científicas acerca de su eficacia continúan siendo limitadas.

7 CONCLUSIONES

- La desnutrición es una de las complicaciones más comunes y graves de la anorexia nerviosa pudiendo provocar una serie de problemas médicos.
- Las complicaciones más frecuentemente encontradas en pacientes con anorexia nerviosa son la amenorrea, hipotensión, bradicardia, osteoporosis, estreñimiento, leucopenia y cierto grado de atrofia cerebral en los pacientes con mayor gravedad.
- Los factores que se han visto más relacionados con el desarrollo de las complicaciones han sido el grado de pérdida de peso y la cronicidad de la patología.
- El restablecimiento del estado nutricional es esencial en el tratamiento de la anorexia nerviosa y de las complicaciones asociadas basado en una terapia nutricional personalizada y un aumento gradual de la ingesta calórica.
- Pueden beneficiarse de fármacos que ayuden a tratar complicaciones gastrointestinales, endocrinas, óseas o neurológicas como la administración de b-estradiol junto con progesterona, bifosfonatos, probióticos e inhibidores de la bomba de protones, entre otros.
- La terapia psicológica puede ayudar a los pacientes a abordar los aspectos psicológicos, en concreto la terapia familiar o la terapia cognitivo conductual.
- La detección temprana, el enfoque multidisciplinario y el tratamiento personalizado son recomendaciones clave para la práctica clínica en el tratamiento de la anorexia nerviosa.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Salud mental del adolescente [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>
2. Gómez-Candela C, Milla S, Miján-de-laTorre A, Rodriguez-Ortega P, Martín P, Loria V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta. Nutr Hosp [Internet]. 2018;35:1–8. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35nspe1/1699-5198-nh-35-spe1-00011.pdf>
3. Cost J, Krantz MJ, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa. Cleve Clin J Med [Internet]. 2020;87(6):361–6. Available from: <https://www.ccjm.org/content/ccjom/87/6/361.full.pdf>
4. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. Psychiatr Clin North Am [Internet]. 2019;42(2):263–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.01.009>
5. Mitchell D. Anorexia Nervosa. N Engl J Med [Internet]. 2020;9:266–400. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1803175>
6. Neale J, Hudson LD. Anorexia nervosa in adolescents. Br J Hosp Med [Internet]. 2020;81(6):24–30. Available from: <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0099>
7. Monda M, Costacurta M, Maffei L, Docimo R. Oral manifestations of eating disorders in adolescent patients. A review. Eur J Paediatr Dent [Internet]. 2021;22(2):155–8. Available from: https://www.ejpd.eu/pdf/EJPD_2021_22_02_13.pdf
8. Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM, Zappi A, Bezante GP, Balbi M, et al. Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. Eat Weight Disord [Internet]. 2019;24(2):199–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-018-0567-1>
9. Rivas AF. Anorexia nervosa del adolescente y Covid-19: la pandemia colateral. Rev Española Endocrinología Pediátrica [Internet]. 2021;12(2):1–5. Available from: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E38/P1-E38-S3128-A705.pdf>
10. Instituto Nacional de Estadística. La salud mental en la pandemia. Lo que dicen las encuestas [Internet]. 2021. Available from: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifraSINE
11. Wasniewska M, Li Pomi A. Does anorexia nervosa with adolescent onset need long-term follow-up? Pediatr Endocrinol Diabetes Metab [Internet]. 2022;28(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.5114/pedm.2022.113814>
12. Sobotka L. Basics in Clinical Nutrition (Espan Blue Book European Society for Clinical Nutrition). 5^a Edición. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; 2019. 676 p.
13. Fleta Zaragozano J, Tello Perez LM, Velilla Picazo JM, Jimenez Vidal A, Bueno Sanchez M. Aspectos nutricionales de la anorexia nerviosa. Vol. 55, Revista Española de Pediatría. 1999. 523–532 p.

14. Cass K, McGuire C, Bjork I, Sobotka N, Walsh K, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa. *Psychosomatics* [Internet]. 2020;61(6):625–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.06.020>
15. Toro J. Factores psicobiológicos en La etiopatogenia de la anorexia nerviosa. *Anu Psicol / UB J Psychol* [Internet]. 1999;30(2):79–95. Available from: <https://raco.cat/index.php/AnuarioPsicologia/article/view/61419>
16. Bocarsly ME, Avena NM. Dysregulation of Brain Reward Systems in Eating Disorders: Neurochemical Information from Animal Models of Binge Eating, Bulimia Nervosa, and Anorexia Nervosa. *Neuropharmacology* [Internet]. 2012;23(1):87–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.010>
17. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-V. 5^a. Editorial Médica Panamericana. Madrid; 2014. 189–198 p.
18. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV. 1994. 553–564 p.
19. García-Volpe C, Murray Hurtado M. Alteraciones del comportamiento alimentario: anorexia, bulimia, atracones. *Protoc diagnósticos y Ter en Pediatría* [Internet]. 2023;(1):519–34. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42_alter_anorexia.pdf
20. Chidiac CW. An update on the medical consequences of anorexia nervosa. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019;31(4):448–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883398/>
21. Rezakhany C, B.Guessoum S, Moro MR, Blanchet C. Severe nondiabetic plantar mal perforant in an adolescent girl with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2022;27(3):1229–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01255-9>
22. Lourenço M, Azevedo Á, Brandão I, Gomes PS. Orofacial manifestations in outpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa focusing on the vomiting behavior. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2018;22(5):1915–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2284-y>
23. Whitelaw M, Lee KJ, Gilbertson H, Sawyer SM. Predictors of Complications in Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa: Degree of Underweight or Extent and Recency of Weight Loss? *J Adolesc Heal* [Internet]. 2018;63(6):717–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.08.019>
24. Vo M, Golden N. Medical complications and management of atypical anorexia nervosa. *J Eat Disord* [Internet]. 2022;10(196):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00720-9>
25. Nehgme V, Rios P, Acevedo V, Alvarez P. Cardiac abnormalities determined by tissue Doppler imaging and arrhythmias in adolescents with anorexia nervosa. *Cardiol Young* [Internet]. 2021;1–4. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1047951121001852>
26. Assalone C, Leonardi L, Franceschi R, Fumanelli J, Maines E, Marini M, Quintarelli S, Genovese A, Soffiati, M. Determinants of severe bradycardia in adolescents hospitalized for anorexia nervosa. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1111/ped.14967>

27. Smythe J, Colebourn C, Prisco L, Petrinic T, Leeson P. Cardiac abnormalities identified with echocardiography in anorexia nervosa: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2021;219(3):477–86. Available from: <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.1>
28. Spina G, Clemente A, Roversi M, Marchili MR, Silvestri P, Mascolo C, et al. Early echocardiographic evaluation of children admitted to the emergency department for anorexia nervosa during the COVID-19 pandemic. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2022;27(8):3409–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01474-8>
29. Bat-Pitault F, Da Silva C, Charvin I, Da Fonseca D. Sleep disturbances in anorexia nervosa subtypes in adolescence. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2021;26(6):1845–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40519-020-01033-z>
30. Mattheus HK, Wagner C, Becker K, Bührén K, Correll CU, Egberts KM, et al. Incontinence and constipation in adolescent patients with anorexia nervosa—Results of a multicenter study from a German web-based registry for children and adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2020;53:219–28. Available from: <https://doi.org/10.1002/eat.23182>
31. Weterle-Smolińska K, Dziekiewicz M, Liber A, Banasiuk M, Wolańczyk T, Szymańska U, et al. Frequency of gastroesophageal reflux disease in adolescent girls with anorexia nervosa. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2021;55(5):1093–1100. Available from: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/118269>
32. Cuntz U, Voderholzer U. Liver Damage Is Related to the Degree of Being Underweight in Anorexia Nervosa and Improves Rapidly with Weight Gain. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(12):1–10. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14122378>
33. Hung C, Muñoz M, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2022;110(5):562–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00826-3>
34. Mehler PS. Clinical guidance on osteoporosis and eating disorders : the NEDA continuing education series the NEDA continuing education series. *Eat Disord* [Internet]. 2019;27(5):471–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/10640266.2019.1642031>
35. Čagalová A, Tichá I, Gaál Kovalčíková A, Šebeková K, Podracká I. Bone mineral density and oxidative stress in adolescent girls with anorexia nervosa. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181:311–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04199-5>
36. Idolazzi L, El Ghoch M, Dalle Grave R, Bazzani P V., Calugi S, Fassio S, et al. Bone metabolism in patients with anorexia nervosa and amenorrhoea. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2018;23(2):255–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0337-x>
37. Trahan C, Lapeyraque AL, Sznajder M, Frappier JY, Jamoullé O, Taddeo D, et al. In malnourished adolescent with anorexia nervosa, Cockcroft-Gault formula is the most relevant formula to estimate renal function. *Clin Nutr* [Internet]. 2020;39(6):1914–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.014>
38. Gurevich E, Steiling S, Landau D. Incidence of Impaired Kidney Function among Adolescent Patients Hospitalized with Anorexia Nervosa. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4(11):2–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786417>

39. Peebles R. Adolescents Are Not Just Smaller Adults: Consideration of Growth Plates and Pubertal Stage When Addressing Bone Mineral Density in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2019;65(4):435–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.07.019>
40. Modan-moses D, Yaroslavsky A, D OPM, Levy- Y, Shraga MD, Kochavi B, et al. A Prospective Longitudinal Assessment of Linear Growth and Adult Height in Female Adolescents with Anorexia Nervosa Dalit. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;106(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa510>
41. Žaja O, Fiolić M, Ćuk MC, Tiljak MK. “The role of L.reuteri DSM17938 in nutritional recovery and treatment of constipation in children and adolescents with anorexia nervosa - a randomized, double blind, placebo controlled study.” *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2021;46:47–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.016>
42. Braude MR, Con D, Clayton-chubb D, Nandurkar R, Chua L, Evan D, et al. Acute medical stabilisation of adults with Anorexia Nervosa – experience of a defined interdisciplinary model of care. *Intern Med J* [Internet]. 2020;50(1):77–85. Available from: <https://doi.org/10.1111/imj.14329>
43. Andrés-Pepiñá S, Plana MT, Flamarique I, Romero S, Borràs R, Julià L, et al. Long-term outcome and psychiatric comorbidity of adolescent-onset anorexia nervosa. *Clin Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2020;25(1):33–44. Available from: <https://doi.org/10.1177/1359104519827629>