



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN PSICOBIOLOGÍA

**IMPLICACIONES PSICOBIOLOGICAS DEL ESTRÉS
PRENATAL COMO FACTOR PREDISPONENTE DE
LOS TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO
ALIMENTARIO.**

T E S I S
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN PSICOBIOLOGÍA**

P R E S E N T A:
CARLOS RUELAS HERNÁNDEZ

TUTOR:
DRA. MARIANA GUTIÉRREZ LARA.
FACULTAD DE PSICOLOGÍA UNAM

COMITÉ TUTOR:
DRA. YOLANDA DEL RIO PORTILLA.
FACULTAD DE PSICOLOGÍA UNAM
DRA. GEORGINA LETICIA ÁLVAREZ RAYÓN.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA UNAM
DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA UNAM
DR. SAMUEL JURADO CÁRDENAS.
FACULTAD DE PSICOLOGÍA UNAM

MÉXICO, D.F. ENERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A MI ESPOSA E HIJOS:

Irma

Con todo mi amor, a mi esposa, por ser la persona que ayudo a que esto fuera posible con su gran amor, apoyo incondicional y paciencia.

Itzel y Carlos

Como una muestra, a mis hijos de que nunca es tarde para lograr sus metas y todo se logra con esfuerzo, tenacidad, entrega, Gracias por su amor.

A MIS PADRES:

Rita

Por la vida, su amor incondicional, creer en mí y nunca dejarme caer.

Carlos

Por la vida, su amor incondicional, su apoyo y confianza.

A MIS HERMANOS:

Felipe, Mónica y Adrian

Por compartir la vida y crecer juntos.

A MIS GRANDES AMIGOS:

Verónica G. González

Por tu amistad incondicional, apoyo y confianza en todos los proyectos emprendidos.

María del Carmen Espinosa

Por tu amistad y confianza cultivada con el compartir diario.

Georgina L. Álvarez. R.

Por tu amistad, apoyo emocional, académico y gran paciencia.

Omar Bandala F.

Por tu amistad y apoyo.

A MI ASESORA Y AMIGA:

Mariana Gutiérrez L.

Por aceptar asesorar este proyecto y apoyarme incondicionalmente.

A MIS PROFESORES, Y AMIGOS:

Yolanda del Rio
Judith Salvador
Samuel Jurado
Juan Manuel Mancilla
Miguel A. Zapata F. † d.e.p.
José Luis Sánchez A. † d.e.p.

A MIS AMIGOS DE JS:

Miguel Ángel
Cristóbal Bernal
Oscar Solís
Oscar Santos
Francisco J.
Gilberto R.
Magda
Arquitecto. Gabriel Carrillo R.
Lupita F.
Dulio Cesar P.

Muchas gracias por haber dado significado a mi vida laboral y personal y, a todos aquellos que marcaron positivamente mi vida...



“No hay tarea más difícil para un psicólogo, que tratar de explicar y entender el origen y naturaleza de los actos humanos”.

INDICE

RESUMEN Y ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS PARTICULARES	4
INTEGRACIÓN	5
CAPITULO 1. Características de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA): factores predisponentes, desencadenantes y mantenedores.....	6
1.1. ¿Qué elementos se consideran en la evaluación y diagnóstico de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA)?.....	6
1.2. ¿Cuál es el modelo explicativo que considera a los factores predisponentes desencadenantes y mantenedores para explicar la etiopatología de los TCA?	8
1.3. ¿Qué características psicobiológicas poseen los TCA?.....	10
1.4. ¿Qué elementos psicopatológicos acompañan a los TCA?.....	14
CAPITULO 2. Bases psicobiológicas de los TCA.....	18
2.1.¿Qué caracteriza al comportamiento alimentario desde el punto de vista neuroquímico y neuroanatómico.....	18
CAPITULO 3. Impacto del estrés prenatal y la programación fetal en el neurodesarrollo y el comportamiento.....	27
3.1. ¿Cómo podemos definir al estrés prenatal?.....	27
3.2. ¿Qué alteraciones psicobiológicas se pueden originar por EP en modelos - animales?	28
3.3. ¿Qué consecuencias psicobiológicas da lugar el EP en los seres humanos?.....	30
3.4. ¿Cuál es la relación entre el estrés prenatal y la programación fetal (PF) como generadores de alteraciones psicobiológicas?.....	32
3.5. ¿Qué relación tiene la placenta con el fenómeno de programación fetal?.....	34

CAPITULO 4.Propuesta sobre la participación del estrés prenatal como factor predisponente de los TCA.....	36
4.1. ¿Qué factores en el contexto pueden generar estrés?.....	36
4.2. Implicaciones del estrés en la etapa prenatal.....	38
4.3. Implicaciones del estrés en la etapa neonatal.....	39
4.4. Implicaciones del estrés en la etapa postnatal.....	39
4.5. Estrés prenatal y programación fetal: fundamentos para la predisposición de los TCA.....	41
4.6. ¿Cuáles son los elementos psicobiológicos precipitantes y condicionantes en la aparición de los TCA?.....	42
CAPITULO 5.Propuesta de intervención clínica a partir del modelo psicobiológico del EP en los TCA.....	45
5.1. Guías para el primer nivel de atención para los TCA en México.....	45
5.2. Fase 1. Detección de los factores asociados con la presencia de EP.....	50
5.3. Fase 2. Estudios de imagenología.....	52
5.4. Fase 3. Estudios neuroquímicos.....	52
5.5. Pertinencia de la terapia farmacológica en los TCA.....	55
5.6. La cirugía neurológica: la última alternativa para casos difíciles de TCA....	60
REFLEXIONES FINALES.....	62
REFERENCIAS	65

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue integrar evidencias empíricas desde una perspectiva psicobiológica para el desarrollo de un modelo explicativo que fundamente la relación entre el fenómeno denominado estrés prenatal (EP) y sus repercusiones sobre los sistemas psicobiológicos y conductuales que se encuentran vinculados con la aparición y mantenimiento de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Ya que se ha podido comprobar que el EP está relacionado con la sobre activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Valencia et al., 2004), el incremento de malformaciones congénitas, alteraciones neuroendócrinas y del neurodesarrollo (Rosanov, 1954) Esto evidentemente tiene repercusión en sistemas que controlan comportamientos asociados con la alimentación mediados por neurotransmisores y receptores de la serotonina (5-HT) y la leptina (Kaye, Frank & Henry, 2005). Así también se ha podido encontrar alteraciones a nivel genético metilación del ADN o promotoras del gen para receptores postsinápticos 5-HT₂ (Heijmans et al., 2008; Treasure & Holland, 1995) y epigenético por la reducción de la 11 β -HSD2 placentaria (Cottrell & Seckl, 2009). Incluir estos aspectos como factores predisponentes, apoya la inclusión del estrés prenatal y las alteraciones psicobiológicas asociadas como un factor predisponente y mantenedor en los TCA, ayudando a los profesionales de la salud a desarrollar formas cada vez más efectivas para su evaluación, tratamiento y prevención. La información será de utilidad para entender y proponer vías de acción para su tratamiento e investigaciones específicas sobre el papel del EP en los TCA, caso específico de la anorexia nerviosa, donde exista renuencia a los diferentes tratamientos psicológicos y se hace necesario implementar una intervención farmacológica específica, o el empleo de la cirugía neurológica como última alternativa para preservar la vida del paciente.

ABSTRACT

The objective of the research was to integrate empirical evidence from a psychobiologic perspective in the development of an explanatory model based on the relationship between the phenomenon known as prenatal stress (PS) and their impact on psychobiological and behavioral systems which are linked with the emergence and maintenance of disorders of eating behavior (DEB). Since it has been shown that the PS is linked with the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (Valencia et al., 2004), the increase in congenital malformations, neuro-endocrine and neuro-developmental alterations (Rosanov, 1954). This obviously has impact on controlling systems associated with feeding behaviors mediated by neurotransmitters and receptors of serotonin (5-HT) and leptin (Kaye, Frank & Henry, 2005). Thus it has also been found genetic alterations in DNA methylation of the gene or promoter for postsynaptic 5-HT₂ receptors (Heijmans et al., 2008; Treasure & Holland, 1995) and epigenetic by reducing placental 11 β -HSD2 (Cottrell & Seckl, 2009). Including these aspects as predisposing factors, supports the inclusion of prenatal stress and psychobiological alterations associated as a predisposing factor in the DEB maintainer, helping health professionals to develop effective ways for assessment, treatment and prevention. The information will be useful to understand and to propose courses of action for treatment and specific research on the role of the PS in the DEB, specific case of anorexia nervosa, where there is reluctance to different psychological treatments and it is necessary to implement a specific pharmacological intervention, or use of neurological surgery as the last choice to preserve the patient's life.

INTRODUCCIÓN

Cada uno de los eventos que suceden en la vida cotidiana provoca cambios de forma permanente en lo que sentimos, pensamos y en la manera en que actuamos. Estos cambios no siempre es posible atribuirlos a eventos externos derivados de la interacción socio-cultural, sino que estos también derivan de una serie de interacciones internas al organismo, participando en su origen los sistemas de control central situados en el cerebro y sus estructuras neuronales, anatómicas y funcionales (Taylor, 2008). En este contexto, la psicobiología es la disciplina científica que aborda el estudio de la conducta de los organismos, analizando sus correlatos biológicos y medioambientales, mismos que confluyen en el funcionamiento y participación del Sistema Nervioso.

Los hallazgos de la investigación psicobiológica tienen un amplio espectro de aplicación, debido a que se analiza a los organismos como unidades integrales, en los que intervienen una serie de procesos y sistemas biológicos que, a su vez, mantienen relaciones activas y adaptativas con el medio ambiente. Gracias a lo antes mencionado, la psicobiología genera información que permite su amplio aprovechamiento tanto en áreas básicas, como la psicología experimental, o aplicadas, caso concreto de la psicología clínica y de la salud.

Dentro de la psicología clínica y de la salud, la psicobiología puede coadyuvar a explicar el ¿cómo? y el ¿por qué? se desarrollan en un individuo ciertas psicopatologías o trastornos del comportamiento, y con ello apoyar para encontrar estrategias de intervención adecuadas según los parámetros que en su origen pueden estar interviniendo, tanto en el plano conductual, biológico y medioambiental.

Uno de las problemáticas de salud en la que puede intervenir la psicobiología, es la relacionada con los Trastornos del comportamiento alimentario (TCA), esto debido a que, en los últimos 20 años, los estudiosos sobre la etiopatogenia de los TCA, han podido evidenciar la interacción de diferentes factores, en el orden de lo psicológico, social, cultural ((Vázquez, López, Álvarez, Franco & Mancilla, 2004), así como nutricionales, genéticos, neuroquímicos y hormonales (Lambruschini & Leis, 2012), que los predisponen, desencadenan y mantienen.

Se ha investigado sobre la etiopatología de los TCA, permitiendo afirmar que estos poseen un origen multifactorial, resultando difícil establecer cuál de los factores involucrados es el de mayor importancia. Lo que si se ha logrado es identificar cuáles son y los factores potenciales de riesgo, y de qué manera establecen relación con el trastorno. Sin embargo, la mayor parte de la investigación desarrollada se ha enfocado primordialmente en los factores de índole psicosocial, dejando rezagados aquellos que desde una perspectiva psicobiológica pueden estar interviniendo como elementos predisponentes con una fuerte carga en lo biológico y genético.

De manera específica, los estímulos medioambientales percibidos como amenazantes y que provocan un desequilibrio, debido a la incapacidad del organismo para mantener sus niveles homeostáticos, mejor conocido como estrés (Montoro et al., 2009), pueden estar implicados en la predisposición y desencadenamiento de un TCA. Se ha podido comprobar que dicho estrés, en sus diferentes modalidades, interviene en la predisposición para desarrollar algunas formas psicopatológicas, como en el caso de las relacionadas con la conducta alimentaria. Ejemplo de ello, es la exposición al estrés en etapas tempranas del desarrollo embrionario (Estrés Prenatal)

condición que se caracteriza por el hecho de que el estrés sufrido por la madre afectara de manera indirecta a los sistemas biológicos y genéticos del embrión, trayendo como posible resultado el desarrollo de alteraciones comportamentales que podrán hacerse evidentes en posteriores del desarrollo (niñez, pubertad o adolescencia). Se ha podido comprobar que el estrés prenatal, está relacionado con el incremento de malformaciones congénitas, de alteraciones neuroendócrinas, y del neurodesarrollo (Rosanov, 1954), así como en las conductas motoras y sensoriales (Stott, 1973; Schell, 1981), y en el desarrollo de trastornos mentales, como la esquizofrenia (Van Os & Selten, 1998)

Así, se plantea la posibilidad de que el EP sea considerado como un factor predisponente para el desarrollo o adquisición de un TCA, ya que puede alterar los diferentes sistemas psicobiológicos, neuroanatómicos, neuroquímicos y epigenéticos que están vinculados con los mecanismos reguladores del comportamiento alimentario. Alteraciones de núcleos cerebrales como el hipotálamo, desajustes en los niveles del neurotransmisor serotonina (Mockler, Torres, Galler & Morgane, 2007) y los receptores de la misma. Estos cambios son sólo algunos ejemplos de la manera en que el EP puede llegar a influir en la aparición de un TCA como lo son la Bulimia Nerviosa (BN) o la Anorexia Nerviosa (AN).

Conocer de qué manera se vinculan los aspectos psicobiológicos y medio ambientales para la generación de un TCA, debe permitir el desarrollo de formas cada vez más efectivas para su evaluación, tratamiento y prevención. Con el fin de lograr éxito en dicha empresa es necesario realizar un abordaje multifactorial, en el que se analice al ser humano bajo una perspectiva biopsicosocial, donde se otorgue a cada uno de estos sistemas la importancia debida, logrando así un estudio que incremente el éxito en la intervención clínica de dichos pacientes. Siendo solo a partir del análisis de cada uno de los componentes que participan de manera activa en los TCA que será posible reconocer, el papel que tiene cada uno de ellos en la evolución del trastorno.

Dicho tema dentro del campo de la salud mental ha cobrado mayor importancia debido a que en los últimos 10 años se ha catalogado a los TCA como verdaderos problemas de salud comunitaria, ya que han ido mermando de manera creciente la salud de nuestros niños, adolescentes y jóvenes adultos. En estudios epidemiológicos realizados en nuestro país entre la población infantil y juvenil, se ha encontrado que los TCA se encuentran asociados con el nivel más alto de mortalidad por complicaciones médicas o suicidios. Según datos de la Secretaría de Salud (2008), en México la AN y la BN están relacionadas con una tasa de morbilidad del 33%. Estos datos obligan a los especialistas a seguir desarrollando investigaciones que en primera instancia se encaminen a establecer las características etiopatológicas y a identificar los componentes psicobiológicos y socioculturales involucrados para a partir de ello, generar programas de prevención primaria que utilicen estas evidencias como elemento fundamental para proponer una intervención adecuada a cada padecimiento, según sus características e individualidades.

Cuando las estrategias de tratamiento fallan en la recuperación de los pacientes con TCA, especialmente en aquellos afectados por la AN, es común encontrar un desenlace fatal ante dicho fracaso, convirtiéndose así en un problema de salud comunitaria ante el cual urge encontrar alternativas que ayuden a determinar qué ocurre en los casos en que hay resistencia a los tratamientos psicológicos y psicofarmacológicos. Es así que se necesitan instrumentos que permitan discriminar cada uno de los componentes que pueden estar participando en el mantenimiento del trastorno. Para ello, es necesario contemplar también las variables biológicas (neurobiológicas,

neuroquímicas y genéticas), y no sólo los componentes psicológicos y socioculturales, esto deberá permitir aumentar las probabilidades de éxito de al realizar un verdadero abordaje biopsicosocial.

Así mismo, cobra importancia conocer los efectos en los diferentes sistemas por parte del EP en humanos, ya que éste es un factor cada vez más presente en la sociedad actual, debido a las múltiples demandas impuestas. En el caso específico de la mujer contemporánea se le exige una mayor capacidad de adaptación y tolerancia, a pesar de poder encontrarse en estado de preñez, predisponiendo al feto a alteraciones que podrán permanecer de manera temporal o permanente en el neonato, así como en etapas posteriores al nacimiento (Maldonado, Saucedo, Lartigue & Karacostas, 2002).

Por lo motivos anteriores, la presente propuesta se centra en las evidencias empíricas que fundamentan la relación entre las alteraciones adquiridas en etapas prenatales por agentes externos como el estrés, sobre los sistemas biológicos (neuroanatómico, neuroquímico y genéticos) y conductuales vinculados con la alimentación. Justificando así, la inclusión de las alteraciones asociadas con el EP para considerarse un elemento predisponente para la aparición de los TCA.

El análisis se realiza bajo un modelo integracional sistémico, el cual parte del supuesto de que el comportamiento humano se ordena paulatinamente desde el ambiente intrauterino, donde los sistemas de relación se organizan de lo simple a lo más complejo, a partir de procesos de diferenciación celular y de especialización funcional, considerando tanto los aspectos moleculares, así como la manera en que estos se ven influenciados por el contexto. De esta manera, se abordará la comprensión del comportamiento a partir de la unificación de los sistemas neuroquímicos y neuroanatómicos, en función de sus procesos y no de sus componentes aislados, analizando las relaciones multidireccionales, multicausales y multidimensionales (Gaviria, 2006).

Objetivo general:

- Construir un modelo integral sistémico sustentado en la evidencia empírica existente de cómo el estrés prenatal (EP) influye sobre el neurodesarrollo y, por ende, en los mecanismos psicobiológicos (neuroanatómicos, neuroquímicos y comportamentales) que controlan la conducta alimentaria, y lo llevan a convertirse en un factor predisponente y mantenedor de los TCA, sugiriendo estrategias de evaluación e intervención que contemplen dichos trastornos, desde una perspectiva biopsicosocial.

Objetivos particulares:

- Compilar evidencias actuales que muestren los efectos negativos del EP en el neurodesarrollo (sistemas anatómico-funcionales, bioquímicos y comportamentales) para su consideración diagnóstica como un elemento básico que facilita la aparición de psicopatologías como los TCA.
- Integrar información acerca de las alteraciones de los sistemas psicobiológicos debidas a la exposición a EP y su participación como factor predisponente y mantenedor para la generación de las psicopatologías del comportamiento alimentario.

- Proponer pautas diagnósticas y de intervención sobre los efectos psicobiológicos del EP en pacientes con TCA de difícil recuperación.

I

INTEGRACIÓN

La organización del trabajo, en primera instancia, nos permite conocer de manera genérica sobre los TCA y sus características, no sólo desde el punto de vista cognoscitivo y conductual, sino también desde los elementos neuroanatómicos y neuroquímicos que los particularizan. También se consideran los factores predisponentes y mantenedores de la psicopatología, principalmente enfocados en los sistemas psicobiológicos. En este apartado será necesario hablar sobre los centros cerebrales que controlan la alimentación, así como los mecanismos neuroquímicos que los provocan, dirigen y regulan.

Más adelante se plantean conceptos básicos de estrés prenatal, y la manera en que se ha abordado el estudio de sus efectos sobre el comportamiento y los sistemas psicobiológicos que los modulan. Del mismo modo, se revisará cómo afecta el fenómeno de la programación fetal sobre el neurodesarrollo, de manera específica en los sistemas neuroanatómicos y neuroquímicos, y cómo esto repercute en el comportamiento en general, haciendo énfasis en el origen de psicopatologías como la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión, las cuales han sido objeto de mayor investigación.

Al final se muestra la integración de los hallazgos anteriores para proponer un modelo que describa los mecanismos psicobiológicos por los que el estrés prenatal puede actuar como un factor predisponente y mantenedor de los TCA, y sugerir a los profesionales en el área la necesidad de integrar dichas evidencias a la generación de estrategias de evaluación e intervención.

CAPITULO 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA): FACTORES PREDISPONENTES, DESENCADENANTES Y MANTENEDORES

1.1. ¿Qué elementos se consideran en la evaluación y diagnóstico de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA)?

Los TCA se caracterizan por predominantes y evidentes anormalidades en el comportamiento de la ingesta (Raich, 1994). En la actualidad es posible identificar dos de los trastornos más importantes debido a su prevalencia e importancia por los efectos adversos que tiene para la salud de quien los llega a padecer, son la bulimia nerviosa y la anorexia nerviosa.

Desde el punto de vista clínico para poder diagnosticar cada uno de estos trastornos es necesario recurrir al Manual Estadístico de los Desordenes Mentales (DSM IV-TR [APA, 2002]), en donde se establecen cuáles son los criterios a cubrir para poder determinar el tipo de trastorno que está presente. Para tal efecto, los criterios diagnósticos son los siguientes (ver figura 1):

1.1.1. Anorexia Nerviosa:

La AN se diagnostica cuando:

- a) Se caracteriza por alteraciones conductuales fincadas en el rechazo a mantener el peso corporal mínimo normal para edad y talla, con miedo mórbido a ganar peso, el que persiste aún cuando se está en bajo peso.
- b) Alteraciones psicológicas que se manifiestan a través de distorsiones significativas de la imagen y el tamaño corporal, además de un miedo a la ganancia de peso y volumen corporal.
- c) Alteraciones fisiológicas, caracterizadas por la presencia de amenorrea.

Existen dos variantes o subtipos de AN, que son:

1. Restrictiva: En la cual se agrupan aquellos sujetos que durante el episodio de anorexia no realizan atracones ni conductas compensatorias.
2. Compulsiva-purgativa: Los sujetos en episodio de AN realizan atracones y/o emplea conductas purgativas, como el vómito autoinducido, el abuso de laxantes, de diuréticos, entre otras.

Otros síntomas presentes en los pacientes con AN incluyen: Intolerancia al frío, constipación, bradicardia, hipotensión, piel seca, lanugo, mareos y desvanecimientos.

1.1.2. Bulimia Nerviosa

La Bulimia Nerviosa se caracteriza por lo siguiente:

- a) La presencia de episodios recurrentes de atracón, consistente en la ingesta de grandes cantidades de comida durante un periodo discreto de tiempo.
- b) Experimentar durante el atracón una sensación de pérdida de control sobre la ingesta.
- c) Ejecución de conductas compensatorias recurrentes, como vómitos auto-inducidos, abuso de laxantes, diuréticos y otros medicamentos, ayunos o ejercicio físico exagerado, con la finalidad de prevenir la ganancia de peso.
- d) Los atracones se deben presentar al menos dos a la semana durante los tres últimos meses.
- e) Presencia de excesiva preocupación por el peso y la figura, realizando juicios de manera casi exclusiva en función del peso y figura corporal.

Dependiendo del tipo de conductas compensatorias que se empleen, se pueden definir dos modalidades o subtipos de BN (APA, 2002) que son:

- a) Purgativa: se incluye a las personas que realizan conductas purgativas como el vómito auto-inducido o el abuso en el uso de laxantes y diuréticos, entre otros.
- b) No purgativa: las personas emplean otro tipo de conductas compensatorias no purgativas, como el ayuno o el ejercicio físico excesivo.

Otros síntomas que se observan son: pérdida significativa del esmalte dental, hipertrofia de las glándulas parótidas, callos o cicatrices en los dedos o manos (Signo de Russell), desgarres esofágicos y rotura gástrica.

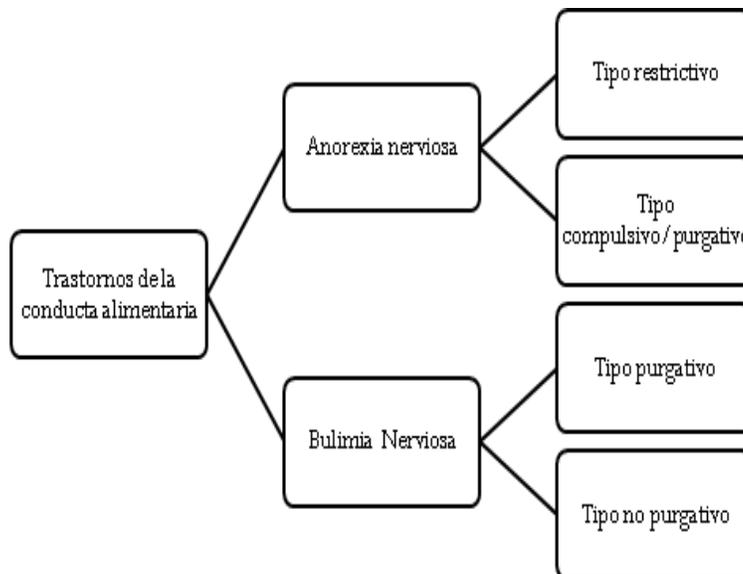


Figura 1. Los dos Trastornos de la alimentación más importantes y sus subtipos.

La detección de la BN y la AN ha venido en aumento durante los últimos 10 años, por lo que resulta apremiante prevenir su aparición y, de ser necesario tratarlas lo antes posible, evitando todos aquellos efectos en la salud general de quien los padece. Esto obliga a los especialistas en el campo de la salud mental, buscar los elementos básicos, o de mayor peso, que hacen vulnerable a un sujeto para desarrollar el trastorno, así como sus causas y los elementos que los mantienen, generando en algunos pacientes cierta resistencia ante las diferentes intervenciones o tratamientos. Para lograr lo anterior, es necesario tener un conocimiento básico de la primera dimensión de análisis para el ser humano bajo la perspectiva biopsicosocial, siendo ésta el aspecto biológico.

1.2. ¿Cuál es el modelo explicativo que considera los factores predisponentes, desencadenantes y mantenedores para explicar la etiopatología de los TCA?

Existen modelos explicativos que se enfocan en analizar los diferentes sistemas involucrados en la etiología de los TCA, particularmente el propuesto por Attie y Brooks (1989) a finales de los años 80's quienes consideran el mayor número de factores que pueden influir sobre el desarrollo psicopatológico de los individuos, esto bajo una idea prospectiva en el cual los sujetos de alto riesgo, son observados registrando las diferentes circunstancias en las cuales se ha desarrollado su vida cotidiana y como fueron afrontadas en cada una de las etapas de su desarrollo. Bajo este modelo, la vulnerabilidad a desarrollar un TCA viene dada por características predisponentes de índole biológico y/o psicológico, además de convivir en un ambiente familiar adverso o fuertemente influidos por un contexto sociocultural, en el que los estándares de delgadez y el monitoreo obsesivo de la alimentación son elementos que están presentes a cada momento.

Attie y Brooks (1989) analizan el surgimiento del TCA a partir de seis puntos principales, que son:

- A) La identificación de los procesos que influyen de manera directa sobre el desarrollo y los comportamientos psicosociales que se encuentran asociados.
- B) Determinación de las características individuales y las relaciones sociales que pueden funcionar como elementos de vulnerabilidad.
- C) Establecer la posible relación y continuidad de los patrones de alimentación, las psicopatologías y el peso corporal.
- D) Determinar con qué frecuencia y hasta qué punto se pueden desarrollar trastornos asociados con los TCA.
- E) Identificar si existen diferentes vías para el desarrollo de los TCA.
- F) Conocer si los cambios en el desarrollo acompañan cambios en el significado y expresión de los TCA.

Este modelo se complementa cuando consideramos a los TCA como un conjunto de trastornos con una etiología multicausal, además de los postulados de Garfinkel y Garner (1982), que más tarde fueron revisados por Toro y Vilardell (1988), los cuales plantean que es posible identificar en los TCA una serie de factores que explican la manera en que evolucionan, siendo estos los factores predisponentes, desencadenantes y mantenedores.

A continuación se presentan los elementos que caracterizan a cada uno de ellos.

1.2.1. FACTORES PREDISPONENTES

1.2.1.1. FACTORES PSICOPATOLÓGICOS

- Alteraciones cognitivas basadas en un estilo de pensamiento concreto, con razonamiento dicotómico.
- Trastornos psicopatológicos, donde se observan una serie de rasgos como el conformismo, la extrema necesidad de aprobación, la exagerada responsabilidad, la introversión, la inestabilidad y la falta de respuesta a las necesidades internas, la depresión (Beebe, 1994), los pensamientos suicidas y/o los intentos de suicidio (Viesselman & Roig, 1985).

PSICOBIOLOGICOS Y GENÉTICOS:

- Vulnerabilidad en la etapa de cambios biológicos que supone la pubertad (Simmons & Blyth, 1987).
- Obesidad y predisposición genética a tener un peso corporal e índice de masa corporal mayor al ideal (Hebebrand, et al., 1995).
- Alta asociación genética entre hermanos gemelos del 58% al 74% en la presencia de conductas asociadas con los TCA (Wade, Bulik, Neale & Kendler, 2000).
- Herencia genética de los síntomas del 32% al 72% relacionado con restricción dietética, vómitos autoinducidos, preocupación y miedo por la ganancia de peso (Rutherford, McGuffin, Katz & Murray, 1993).
- Predisposición genética de alelos compartidos entre familiares y las interacciones entre genes y medio ambiente (Woerwag & Treasure, 2008).
- Vínculos del cromosoma 18 con la AN restrictiva y su manifestación está relacionada con el desarrollo cronológico en la pubertad o etapas críticas del desarrollo. (Klump, McGue & Lacono, 2000).

1.2.1.2. FACTORES FAMILIARES Y SOCIOCULTURALES

FAMILIARES:

- Dinámica familiar con mayor nivel de conflictos y problemáticas (Pole, Waller, Stewart & Parkin-Feigenbaum, 1988).
- Familiares directos con trastornos afectivos.
- Familiares directos con adicciones, TCA u obesidad materna.

SOCIOCULTURALES:

- Promoción de la delgadez a través de estereotipos sociales.
- Valores estéticos enfocados al peso e imagen corporal.
- Actividad laboral donde se promueve la preocupación por la apariencia física (Fairburn & Beglin, 1990).

1.2.2. FACTORES PRECIPITANTES.

PSICOPATOLOGICOS:

- Incremento obsesivo de la actividad física con pérdida de masa y peso corporal
- Dietas restrictivas.
- Enfrentar situaciones que inducen altos niveles de ansiedad relacionados con el abuso infantil.
- Problemas para afrontar críticas respecto a la imagen corporal.
- Enfermedades o traumatismos que distorsionen la apariencia y la percepción corporal enfocándolos hacia la delgadez o la obesidad.

PSICOBIOLOGICOS:

- Cambios biológicos y psicológicos propios de la pubertad.
- Incremento rápido de peso.
- Situaciones aversivas como el aumento de peso, alguna enfermedad somática, experiencias relacionadas con acontecimientos vitales, vinculados con altos niveles de estrés.

FAMILIARES:

- Separaciones y pérdidas (ejemplo: rupturas conyugales entre los padres, entre otros).

- Exigencia de los padres sobre el control de peso e imagen corporal.

SOCIOCULTURALES:

- Inicio de los contactos sexuales.
- Seguimiento de modelos o estereotipos a partir de los medios de información.
- Adopción de estereotipos sobre la delgadez como elemento para alcanzar el éxito laboral.

1.2.3. FACTORES DE MANTENIMIENTO

- Alteraciones psicopatológicas asociadas a la desnutrición.
- Factores predisponentes no resueltos.
- Cogniciones enfocadas al peso y talla, o a la distorsión de la imagen corporal.
- Rasgos obsesivos-compulsivos vinculados con los alimentos.
- Altos niveles de irritabilidad.
- Actividad física excesiva.

Como es posible ver, los TCA poseen un amplio espectro de elementos para su análisis, considerando los tres tipos de factores que están involucrados en sus dimensiones de vulnerabilidad, desencadenantes y mantenedores, para poder entender la manera en que cada uno de estos pueda estar participando en dichas psicopatologías. No obstante, es evidente la necesidad de incrementar las investigaciones que se enfoquen de manera específica en esclarecer los factores psicobiológicos que en estas dimensiones participan. Al hacerlo será posible formular explicaciones sobre el origen de muchos de los comportamientos que hacen particulares a cada trastorno ya sea que se trate de AN o BN.

1.3. ¿Qué características psicobiológicas poseen los TCA?

1.3.1. Anorexia nerviosa

La AN, como la mayoría de los trastornos del comportamiento, se vincula con alteraciones a nivel neuroquímico. Estas sustancias participan en la regulación y dirección de la alimentación, como el neuropéptido Y, la serotonina, la leptina, entre otras.

Se tiene conocimiento de que alteraciones en las vías serotoninérgicas (5-HT) del cerebro se relacionan con la aparición, persistencia y recurrencia de los TCA. De manera particular, una mayor actividad de la 5-HT puede ser responsable de los comportamientos anoréxicos, mientras que su disminución puede ser responsable del comportamiento bulímico (Guelman, 2003). Se ha reportado que la serotonina (5-HT) en otros momentos de la evolución del trastorno por AN, se encuentra disminuida provocando inhibición para la ingestión de alimento, lo que contribuye a la pérdida de peso; por tal motivo, se ha encontrado de gran utilidad la administración de inhibidores de la recaptura de la serotonina (IRS) en el tratamiento de pacientes con AN. No obstante no se sabe claramente si la alteración en la concentración de 5-HT, es un disturbio preexistente o si es consecuencia de la baja incorporación de triptófano, que es el precursor para la síntesis de la 5-HT (Guelman, 2003; Guelman, 2007).

En el caso del neuropéptido Y (NPY), se ha descubierto que se encuentra incrementado en los pacientes con AN, al parecer como un mecanismo homeostático para lograr la metabolización de los alimentos y recuperar el peso normal. Se sugiere que puede ser la causa subyacente a los mecanismos cognitivos que manifiestan el interés paradójico y obsesivo en la preparación de la comida. La reducción de los receptores de NPY se asocia con la disminución de la capacidad para estimular la alimentación (Guelman, 2007). Además, en el caso de los pacientes que comienzan una dieta se desarrolla un círculo vicioso mediado por el NPY, donde la malnutrición y la inanición por sí mismas mantienen la restricción alimenticia. Se plantea que coexisten simultáneamente señales orexígenas y anorexígenas, siendo esto parte de la explicación de la ambivalencia en estos pacientes; en donde, por un lado, continúan con la dieta y la restricción alimentaria, pero por otro se encuentran preocupados y obsesionados por la comida, preparando comidas para los demás, pesando la comida, calculando raciones y su contenido calórico, entre otras conductas (Guelman, 2003).

En el caso de la Hormona Liberadora de Corticotropina (HLC), ésta se encuentra incrementada y acompañada de altos niveles de cortisol, los cuales pueden estar asociados con la disminución del apetito, el hipogonadismo hipotalámico, la disminución de la actividad sexual y la hiperactividad (Potau & Carreno, 2007).

Otra señal periférica es la provocada por la leptina, la cual se caracteriza por ser un regulador de los depósitos adiposos. En los pacientes con AN dicha sustancia se presenta en niveles muy bajos en el líquido cefalorraquídeo, ya que ésta se encuentra en proporción directa con la grasa acumulada en el cuerpo. Contrariamente, durante la recuperación del peso, los niveles de leptina se van normalizando, esto por la recuperación rápida y desproporcionada de grasa durante la realimentación, lo que inhibe sin embargo la eficiente incorporación de alimento, por un desajuste en la modulación del proceso, lo que provoca que la recuperación en las últimas etapas de tratamiento sean más difíciles y se presenten recaídas. Por el contrario, existen casos de obesidad que muestran resistencia para responder a la leptina, a pesar de tener niveles altos, mostrando conductualmente una deficiente inhibición de la ingesta (Hernández, Trava, Bastarrachea & Laviada, 2003).

1.3.2. Bulimia nerviosa (BN).

La BN se asocia con una disminución en la neurotransmisión serotoninérgica dentro del sistema nervioso central. Como en el caso de la impulsividad, estas alteraciones involucran tanto la liberación de serotonina como una modificación en la función de sus receptores, en particular el receptor 5-HT_{1A} y sus transportadores. Por ello, no es sorprendente que la hipofunción serotoninérgica sea más marcada en aquellos pacientes con BN y altos grados de impulsividad, que en aquellos pacientes no impulsivos (Kaye, Frank & Henry, 2005).

Sin embargo, a diferencia de otras alteraciones neurobiológicas, en la BN la hipofunción serotoninérgica persiste a pesar de la recuperación sintomática, lo cual sugiere que es un factor de vulnerabilidad o de rasgo asociado al desarrollo de un patrón de comportamiento impulsivo en estos pacientes (Steiger & Bruce, 2007), al modificar el equilibrio entre neurotransmisión excitatoria e inhibitoria en los circuitos córtico-límbicos y córtico-estriatales (Kaye, Frank & Henry, 2005).

En un estudio donde se comparó la actividad de la 5-HT en mujeres con BN y un grupo control de mujeres saludables, se les administró a ambos grupos una dosis de un agonista de la 5-HT, encontrando que las mujeres

con BN mostraron una actividad significativamente menor del sistema serotoninérgico en comparación con mujeres sanas. Estos datos sugieren que los individuos con BN muestran deficiencias en la respuesta serotoninérgica, lo que se puede traducir en una disminución global de la 5-HT en el cerebro. Así mismo, los autores reportaron una correlación negativa entre la frecuencia de los atracones, durante las cuatro semanas antes del estudio, correlacionándose de manera inversa con la actividad de la 5-HT (Jimerson, Wolfe, Metzger, Finkelstein, Cooper, Levine, 1997).

Con el fin de establecer el papel de las alteraciones en la 5-HT en la patogénesis de los comportamientos bulímicos Kaye et al (1998) estudiaron a 30 mujeres después de su recuperación de los síntomas de BN, en comparación con 30 mujeres sanas. Para ello, se tomaron muestras del fluido cerebro espinal (FCE) para determinar los niveles de los metabolitos más importantes de la 5-HT: el ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), la dopamina, el ácido homovanílico (HVA), la norepinefrina y el 3-metoxi-4 hidroxifenilglicol (MHPG); Además se midieron las respuestas hormonales y conductuales a la m-clorofenilpiperazina (m-CPP), agentes específicos de la serotonina. Los resultados mostraron que las mujeres que se recuperaron de los comportamientos asociados con la BN obtuvieron mayores niveles de la 5-HIAA en el FCE que las mujeres control. Mientras que los niveles de HVA y MHPG se mantuvieron normales en ambos grupos. Las mujeres recuperadas de BN cuando fueron expuestas a la m-CPP presentaron conductas desorganizadas y ansiedad, aunque los niveles hormonales se mantuvieron en su nivel normal. En conclusión, estos resultados sugieren que aún con la recuperación de síntomas en las BN existen anomalías en el funcionamiento de los sistemas regulados por la 5-HT; de esta manera dichas alteraciones psicobiológicas están relacionadas tanto con la patogénesis de la BN como con su mantenimiento. Kaye et al. (1998), plantean que las anomalías en la 5-HIAA tienen un correlato genético, ya que se ha encontrado que familiares de mujeres con BN presentan dichas características, volviéndolo un factor de riesgo para este trastorno, no obstante, también tiene un correlato nutricional, resultado de dietas deficientes en triptófano, que es el precursor de la 5-HT, mismo que más tarde se degrada en 5-HIAA.

En una investigación realizada en el 2010 por Lee y Lin, estos autores encontraron que los pacientes con TCA presentan alteraciones en el sistema 5-HT; y más específicamente registraron incrementos de los receptores 5-HT_{1A} en pacientes con BN, mientras que observaron una reducción de los 5-HT_{2A} en los pacientes con AN. Del mismo modo existen anomalías en los factores genéticos que regulan la expresión del sistema serotoninérgico en los pacientes con TCA, siendo los candidatos más probables los genes que están relacionados con el transporte de la 5-HTT. Sustancias que en los humanos está codificada por un gen localizado en el cromosoma 17q11.1-q12 (Lesch, et al., 1994). Además se ha comprobado cuando este cromosoma se ve alterado, su manifestación fenotípica se relaciona con la presencia de trastorno bipolar, neurosis, suicidios violentos y baja respuesta a los antidepresivos. A partir de lo anterior, Lee y Lin (2010) llevó a cabo un meta-análisis sobre los efectos del polimorfismo de la 5-HTT (5-HTTLPR) en los TCA. Los datos recabados muestran que independientemente de las técnicas empleadas para establecer la relación entre el 5-HTTLPR y los TCA, existe una asociación significativa entre ellos, y en específico con la AN, pero no así con la BN. Esto se explica a partir de que los genes receptores de la 5-HT_{2A} presentaron polimorfismo en los pacientes afectados con AN, lo cual sugiere la gravedad de los síntomas relacionados con el comportamiento alimentario y las conductas asociadas.

Con lo que respecta a la BN, se ha encontrado que las alteraciones de la 5-HT y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal pueden estar relacionadas con un decremento de otra sustancia de gran importancia reguladora: la leptina, la cual puede estar contribuyendo a la génesis de los atracones alimentarios en la BN. Así, concentraciones séricas

disminuidas de dicha sustancia, correlacionan negativamente con la frecuencia de los atracones (Hernández, Trava & Bastarrachea, 2003).

Además, existen reportes de niveles elevados de neuropéptido Y (NPY), el cual es un potente estimulador del apetito, en pacientes con BN; esto independientemente del índice de masa corporal (IMC). En estos pacientes también, se han visto disminuidos los niveles del neuropéptido estimulante de la gastrina (GRP), la bombesina, la que actúa como anorexigénico en el nivel central. Sin embargo, paradójicamente, es común encontrar niveles elevados de un inhibidor del apetito como la colecistocinina-pancreocimina (CCK-PZ), la cual correlaciona positivamente con el aumento en el tamaño de las porciones ingeridas. Se reportan además aumento de las beta-endorfinas séricas, lo que sugiere una concentración opioide elevada en pacientes bulímicos (Hernández, Trava & Bastarrachea, 2003).

En tanto, Poblete et al. (2007) señalan la existencia de alteraciones en la perfusión frontal inferior derecha, temporal derecha y parietal derecha en pacientes con BN y un patrón de comportamiento impulsivo asociado con el empleo de purgas y hábitos compensatorios posteriores a los atracones.

Por otro lado todavía no se esclarece en la BN, el origen de la disminución de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), la cual inactiva al Glucagon, el cual tiene un impacto determinante sobre el control de la saciedad. Los niveles séricos de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) se encuentran disminuidos en pacientes con BN, en comparación con los individuos sanos, lo que se relaciona estrechamente con psicopatologías como la depresión. Los niveles de dopamina pueden ser similares o encontrarse disminuidos en relación con pacientes controles. Se han encontrado niveles basales disminuidos de triptófano en sangre, principal precursor de la 5-HT, sin diferencias en la relación triptófano-aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA), esto aun después de la ingesta de glucosa. Así mismo, ensayos clínicos señalan que las mujeres con BN son más vulnerables a los cambios en el estado de ánimo, inducidos por una dieta deficiente en triptófano, sugiriendo una modulación alterada de los sistemas neuronales centrales de la serotonina (Hernández, Trava & Bastarrachea, 2003).

Al evaluar la respuesta ante la administración de insulina en pacientes que presentan conductas compensatorias, se descubrió que existe una exagerada respuesta insulínica ante la presencia de vómitos y atracones relativamente infrecuentes con peso estable, mientras que pacientes que no han presentado atracones o conductas compensatorias importantes en cuatro semanas mantienen respuestas insulínicas normales. Se ha reportado también una correlación entre los niveles de glucosa en sangre y el estado de ánimo en pacientes bulímicos, pero no en los controles. Se observó además una inducción de episodios de alimentación compulsiva entre los 10 y 60 minutos posteriores a la inyección de glucosa en pacientes bulímicos; esto a diferencia de los controles en quienes se encontró una reducción de dichos episodios, principalmente en cuanto a la ingesta de alimentos dulces (Hernández, Trava, Bastarrachea & Laviada, 2003).

Hernández, et al. (2003) confirman que en la BN, hay marcados cambios en la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), aún en ausencia de alteraciones en el peso corporal. Lo anterior sugiere una activación central de la hormona estimulante de la corticotropina (CRH), asociada con los factores sinérgicos, así como desajustes en las señales que van del intestino al cerebro, las cuales se considera acompañan a la BN y a la alimentación compulsiva en general. Se tiene registro de la presencia irregularidades menstruales en pacientes bulímicas con peso normal,

que son acompañados por anomalías en las gonadotropinas. Dichas alteraciones son comparables a las de pacientes anoréxicas con una disminución importante del peso corporal (Hernández, Trava, Bastarrachea & Laviada, 2003).

Por otro lado, estudios de imagenología funcional muestran pérdida de la asimetría hemisférica en el patrón de distribución de las sustancias radio-trazadoras en individuos con BN sintomáticos (Hirano, Tomura, Okane, Watarai & Tashiro, 1999). Lo anterior concuerda con el hallazgo de alteraciones en la microestructura del cuerpo caloso anterior en individuos impulsivos, lo que sugiere la pérdida de la integridad de la comunicación interhemisférica relacionados con altos grados de impulsividad (Moeller, et al., 2005). A pesar de lo anterior, los pocos hallazgos consistentes que sugieren la existencia de una disfunción prefrontal parecen ser específicos al estado activo del trastorno, ya que se plantea que tiende a normalizarse luego de la recuperación sintomática (Frank, et al., 2007).

1.4. ¿Qué elementos psicopatológicos acompañan a los TCA?

Los TCA, como en el caso de otros trastornos del comportamiento suelen encontrarse con una alta comorbilidad con otros trastornos mentales, en especial los vinculados con la personalidad (Gargallo, Fernández & Raich, 2003). Para entender los mecanismos que propician, mantienen y hacen más resistentes a los tratamientos a los TCA, es necesario conocer como estos trastornos mentales están vinculados con ellos y los cambios psicobiológicos que los acompañan, es por ello que se realizará una revisión general de cada uno, para identificar los mecanismos que poseen para su comorbilidad.

Es de esta forma que se han podido identificar trastornos que están vinculados con su desarrollo y mantenimiento, ejemplo de estos son:

- Trastornos afectivos (Troop, Serpell & Treasure, 2001).
- Trastornos de ansiedad y obsesivo-compulsivo (Raffi, Rondini, Grandi & Fava, 2000).
- Adicción por el abuso de sustancias y/o tóxicos (García, et al., 2003).
- Pérdida generalizada del control de los impulsos (Westen & Hardenr, 2001).
- Trastornos límites de la personalidad (Wonderlich, Swift, Slotnick & Goodman, 1990).

1.4.1 Pérdida generalizada de los impulsos.

La impulsividad es un complejo rasgo de la personalidad, relacionado con el descontrol del comportamiento y de las emociones, situación que es muy común en los TCA (Orozco & Barratt, 2007). Cuando se analiza este rasgo desde el punto de vista clínico-práctico, la impulsividad puede ser definida como: Poseer predisposición para llevar a cabo acciones rápidas y no planeadas como respuesta a estímulos internos o externos, a pesar de las consecuencias negativas que puedan tener tanto para el sujeto impulsivo como para los demás. (Moeller, Barratt, Dougherty & Swann, 2001).

Se ha podido identificar, que la impulsividad se encuentra presente en distintos niveles psicopatológicos, en subgrupos de pacientes con trastornos mentales, entre los que se incluyen los TCA y particularmente en la BN y la AN purgativa (American Psychiatric Association, 2000).

En numerosos estudios se ha demostrado que los individuos con BN presentan altos grados de impulsividad, esto fundamentado principalmente a través de pruebas de auto-reporte (Newton, Freeman & Munro, 1993) y pruebas de desempeño continuo. No obstante al ser comparados con sujetos controles, se evidenció que no todos los individuos con BN presentan el mismo grado y tipo de impulsividad (Bruce, Koerner & Steiger, 2003).

Rosval, Steiger & Bruce (2006) descubrieron que, en general, los individuos con TCA presentan alteraciones atencionales. En esta investigación, los individuos con BN y AN purgativa presentaron déficits específicos en la inhibición motora. Sin embargo, de manera específica, en los sujetos con BN se observaron altos grados de impulsividad al momento de aplicar pruebas donde se evalúan las estrategias para planear. En estos sujetos, la impulsividad se asocia con un decremento de la neurotransmisión serotoninérgica, mismo que puede alterar el equilibrio entre excitación e inhibición en los circuitos córtico-límbicos y córtico-estriatales. La hipofunción serotoninérgica es un rasgo que puede relacionarse con disfunción prefrontal y alteraciones en la regulación afectiva en estos sujetos representando un posible factor psicobiológico de vulnerabilidad para los TCA (Rosval, et al., 2006).

Aunque la relación entre la impulsividad y los TCA ha sido objeto de numerosas investigaciones, se desconocen parcialmente los sustratos neurobiológicos que subyacen a este rasgo de personalidad y su relación con los TCA. Lo que sí se sabe es que hay sistemas neuronales asociados con diversos aspectos de la impulsividad, entre los que se encuentran: el complejo amigdalino, la corteza prefrontal, las cortezas polimodales (a su vez relacionados con la imagen corporal), el estriado ventral, los núcleos de tallo (productores de las principales aminas biógenas), los circuitos pálido-tálamo-corticales y las estructuras auxiliares (núcleo subtalámico), la corteza motora suplementaria y la corteza motora primaria (Dawe & Loxton, 2004).

Por su parte Grant et al. (2007) han encontrado que la impulsividad motora y la autoagresión se asocian con alteraciones en la microestructura de los circuitos orbitofrontales. Estas observaciones sugieren que las alteraciones en las vías que median el procesamiento de la información en estos circuitos prefrontales median los efectos de la impulsividad en la regulación del comportamiento y las emociones. Adicionalmente, apuntan a la comunicación interhemisférica como un sustrato importante en la producción de un patrón de comportamiento impulsivo. Además, invariablemente a la impulsividad se le ha asociado con alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica en los circuitos prefrontales. De manera específica, la impulsividad motora se relaciona con un decremento de la neurotransmisión que involucra la disminución en la liberación de serotonina en las terminales presinápticas, alteraciones de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2A}, y alteraciones en los transportadores para serotonina (Preuss, Koller, Bondy, Bahlmann & Soyka, 2001). Así mismo, se han reportado alteraciones en la función de los receptores para la norepinefrina, relacionados con la impulsividad motora; esto marcado por una disminución en la función de los receptores α_2A o un aumento en la función de los receptores α_1 (Koskinen, Haapalinna & Sirvio 2003).

Sin embargo hasta el momento son controvertidos los hallazgos en favor de las alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica en el caso de la impulsividad. En primer lugar, se ha demostrado que las alteraciones en la disponibilidad de la dopamina presináptica no parecen relacionarse con la impulsividad (Dalley, Mara, Economidou & Robbins 2008); aunque, en estudios con animales han demostrado la existencia de una disminución de la disponibilidad de receptores D_{2/3} en el estriado ventral, el cual está asociado con la impulsividad motora y con la transición a un patrón de comportamiento compulsivo y mal adaptativo (Dalley, et al., 2007).

Un importante regulador de la actividad dopaminérgica en los circuitos frontolímbicos es el factor liberador de corticotropina (CRF) (Orozco, et al., 2008). Éste es un neuropéptido que sirve como integrador de las respuestas al estrés en mamíferos, al actuar como un modulador cognoscitivo de los estímulos ambientales potencialmente amenazantes (Orozco, Pollandt, Liu, Shinnick & Gallagher, 2006); por tanto funciona como modulador cognoscitivo, mediado por receptores afines y péptidos relacionados en la órbita extrahipotalámica. En estas estructuras neuronales, el CRF y sus receptores tienen un efecto modulador sobre la transmisión excitatoria e inhibitoria mediada por el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), respectivamente (Gallagher, Orozco, Liu & Shinnick, 2008).

Cuando se presenta un incremento en las concentraciones de CRF en el núcleo accumbens, aumenta el valor motivacional de los estímulos ambientales, siendo responsable del estado disfórico característico de la abstinencia a sustancias de abuso (cocaína, marihuana). Es posible que alteraciones en el sistema extrahipotalámico del CRF que afecten la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica en los circuitos prefrontales estén más relacionadas con el rasgo de impulsividad que las alteraciones dopaminérgicas (Peciña, Schulkin & Berridge, 2006). Estas observaciones son consistentes con los hallazgos neurobiológicos en subgrupos de pacientes con BN, lo que sustenta un rol de la impulsividad en este tipo de trastorno de la conducta alimentaria (Fernández, Jiménez, Álvarez, Granero & Vallejo, 2006).

1.4.2. Trastornos de la personalidad.

Los trastornos de la personalidad son pautas caracterizadas por comportamientos inflexibles y no adaptativos, que denotan problemas de aprendizaje, principalmente con relación a estrategias de afrontamiento efectivas ante situaciones cotidianas, derivando en conflictos interpersonales. La anterior condición incrementa en el sujeto afectado un malestar subjetivo que aunque puedan mantenerse estables temporalmente, en comparación con los trastornados mentalmente, terminan reflejando alteraciones globales en la persona (Echeburúa & Corral, 1999).

En el caso de la AN, los trastornos de la personalidad que tienen mayor presencia son la personalidad obsesiva y evitadora; mientras que específicamente las AN purgativas llegan a presentar con mayor frecuencia el trastorno límite de la personalidad (TLP), estos casos llegan a manifestar problemas en el control de los impulsos, automutilaciones, intentos de suicidio entre otros (Echeburúa & Marañón, 2001).

En la BN se ha observado mayor incidencia el trastorno límite de la personalidad (TLP) (Echeburúa & Marañón, 2001). En investigaciones se ha podido averiguar que en el caso de la AN purgativas y BN purgativas es donde se encuentran los más altos índices de presencia de TLP (Torres, Del Rio, & Borda, 2008).

1.4.2.1. Trastorno obsesivo-compulsivo (toc)

En el TCO, a pesar de que no existen muchas investigaciones referidas a las alteraciones neurobiológicas de este trastorno, parece haber reducción en la actividad dopaminérgica y aumento de la serotoninérgica (Marín & Fernández, 2007). Esto cobra relevancia ya que como se mencionó anteriormente, la serotonina es considerada como el

neurotrasmisor de los impulsos, necesaria para mantener el control emocional y fundamental para ejercer un efecto inhibitorio sobre la conducta.

Es conocido que los niveles de 5-HIAA, metabolito de la serotonina; están reducidos en el liquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes que presentan una mayor incidencia del TOC, intentos de suicidio o actos impulsivos-agresivos, lo que sugiere una deficiencia de serotonina en ellos (Skodol, et al., 2000). Estudios por imágenes detallan una reducción en la respuesta serotoninérgica de las áreas límbicas, posterior a la presencia de conductas que implican descargas afectivas; al igual que en el corte orbito – frontal, cíngulo y corte ventro-medial, posterior a la aparición de respuestas con un alto componente afectivo (Rusch, et al., 2003)

Entre otras alteraciones descritas en la literatura, se encuentran: reducción de la triptófano hidroxilasa y del transportador de serotonina, así como cambios en los receptores 5-HT1b, 5-HT1a y 5-HT2a los cuales están asociados a impulsividad y neuroticismo (Lesch, et al.,1996); en tanto que las modificaciones en los receptores 5-HT1b correlacionan con los intentos de suicidio (Baca, et al., 2005). Por lo anterior, se podría sugerir que la reducción de la serotonina y las transformaciones en el sistema serotoninérgico se encuentran implicadas en la conducta impulsivo-agresiva de los pacientes con TLP.

Por otro lado, con respecto a las experiencias vitales adversas, tales como el abuso sexual y físico crónico estas pueden activar el sistema hipotálamo-pituitario-adrenal (Herman, Perry & Van der Kolk, 1989). Los esteroides adrenales interactúan con el sistema serotoninérgico facilitando la formación de serotonina. Avalando lo anterior tenemos que los corticoesteroides producen un desregulación de los receptores serotoninérgicos, suprimiendo la expresión del receptor 5-HT1a en el Girus dentado, y favoreciendo la inducción de los 5-HT2 en la corteza cerebral (Skodol, et al., 2000).

CAPITULO 2

BASES PSICOBIOLOGICAS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

2.1. ¿Qué caracteriza al comportamiento alimentario desde el punto de vista neuroquímico y neuroanatómico?

Para poder conocer los mecanismos patológicos que están presentes en los TCA, en primera instancia es necesario hacer referencia a los sistemas que regulan el hambre, la saciedad y el balance energético de un organismo bajo condiciones normales. Para ello, se requiere conocimiento de los sistemas neuroquímicos y neuroanatómicos funcionales que regulan el comportamiento alimentario.

En la última década se han generado investigaciones enfocadas en desentrañar los mecanismos involucrados en la regulación de la ingestión de alimentos, postulando la existencia de un sistema neuroendócrino regulador del hambre y la saciedad, incluyendo los mecanismos que regulan la homeostasis y el balance energético en los organismos superiores, en donde se incluyen señales moleculares centrales y periféricas, como son las hormonas gastrointestinales, citocinas, intermediarios metabólicos y nutrientes (Schwartz, Woods, Porter, Seeley & Baskin, 2000).

La participación de los sistemas regulatorios de la ingestión de alimentos permiten en el ser humano la regulación de la alimentación, el mantenimiento del balance energético y la conservación del peso corporal; cuando alguno de estos falla en su función, es cuando se hacen presentes patologías como la desnutrición o la obesidad (González, Ambrosio & Sánchez, 2006).

2.1.1 ¿De qué manera participa el cerebro en el control de la alimentación?

De manera específica, dentro del cerebro existe un núcleo que mide un centímetro cúbico y contiene un amplio grupo de neuronas especializadas, las cuales realizan funciones de monitoreo y control de variables fisiológicas que ayudan a mantener la homeostasis de diferentes procesos básicos para la vida. Éste es el denominado hipotálamo, encargado de integrar una compleja red de vías neuronales que regulan el hambre y la saciedad. Cuando se dañan (bajo condiciones experimentales) los núcleos hipotalámicos ventromedial y paraventricular, se originan hiperfagia y obesidad; mientras que si el daño es en el hipotálamo lateral, se produce anorexia severa y disminución del peso corporal. Para fines prácticos, esto nos muestra que el núcleo hipotalámico ventromedial es el centro de la saciedad, mientras que el hipotálamo lateral se considera el centro del hambre (Schartz et al., 2000). En la figura 3 se muestra un esquema de los principales núcleos que conforman al hipotálamo y los que lo rodean.

También se sabe que en el hipotálamo anterior se localizan células sensibles a cambios osmóticos, que modulan la sed, del mismo modo un pequeño núcleo llamado supraquiasmático cumple una función muy particular, ya que contiene células generadoras de oscilaciones cíclicas en el tiempo con periodos cercanos a las 24 horas, lo cual le da el nombre de reloj maestro del cerebro, produciendo la expresión de los ciclos circadianos propiciando que

algunas funciones fisiológicas se expresen con mayor intensidad o concentración a ciertas horas del día, con la finalidad de mejorar los procesos adaptativos (Juárez, 2007).

La alimentación es una de las funciones que se encontrará regulada por este sistema ya que produce cambios internos en el organismo como en el caso de las hormonas la cuales alcanzan valores altos a ciertas horas y valores bajos en otras, ayudando con esto a la actividad digestiva por las mañanas y no en horas más cercanas a la noche, donde hay una disminución de la actividad del organismo (Juárez, 2007).

HIPOTÁLAMO

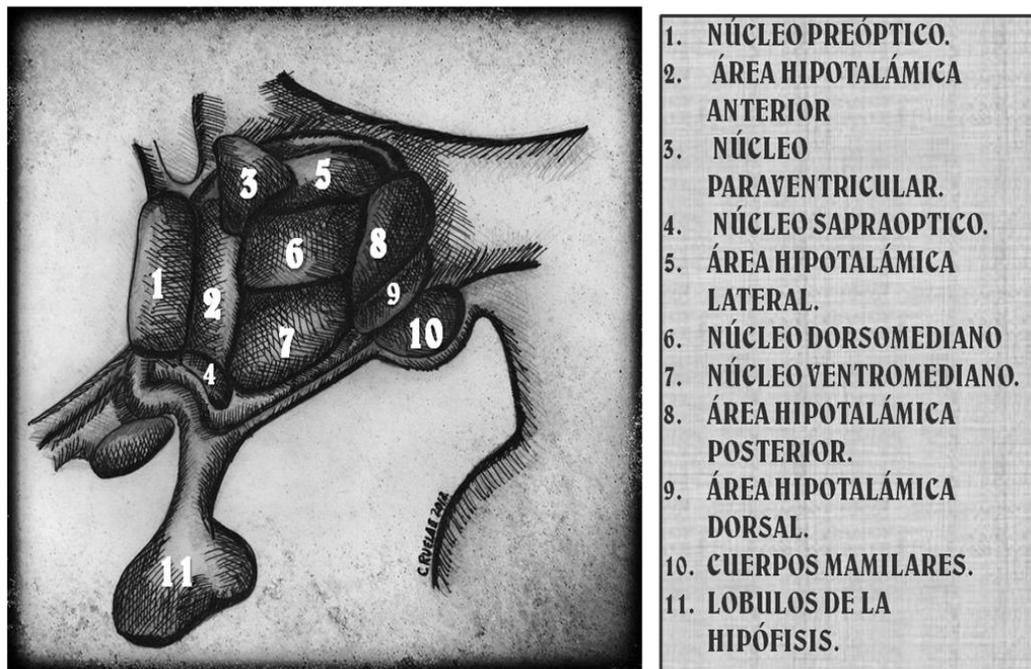


Figura 2. Estructura morfológica del hipotálamo humano y los núcleos que lo componen.

La forma en que trabajan dichos núcleos es a través de la información que reciben del estado energético en que se encuentra el organismo, enviando a su vez señales hacia los diversos órganos y sistemas periféricos para lograr un balance energético óptimo a corto y largo plazo (González et al., 2006). Estas señales múltiples que forman el sistema de regulación neuroendocrina de la alimentación, se han agrupado con base a criterios tales como el sitio donde se originan, ya sea en el SNC o en órganos y tejidos periféricos, los que a su vez se clasifican en dos grupos, que son: las señales centrales y las señales periféricas, que al considerar su duración de su acción, se clasificaran en señales de corto y largo plazo. Así mismo, las señales moleculares pueden tener efectos orexigénicos (generando hambre) a partir de la activación de vías catabólicas (González et al., 2006).

Por su parte, el sistema anabólico se encarga del mantenimiento o la ganancia de peso corporal, mediado por la estimulación de la ingestión de alimentos donde se ponen en marcha, los mecanismos que inducen el hambre (ingestión de alimentos) y el apetito (selección de alimentos o nutrientes), mientras que, por otro lado, los mecanismos que inhiben el gasto energético (Schartz, et al., 2000). En tanto que, de acuerdo con estos autores, el sistema catabólico es el encargado del mantenimiento o de la pérdida de peso, debido esto a los mecanismos que aumentan el gasto energético y disminuyen la ingesta alimentaria activando señales de llenado gastrointestinal y de saciedad. Los sistemas anabólico y catabólico funcionan concertadamente mediante una compleja red de comunicación, compuesta por elementos nerviosos (sinapsis) y neuroquímicos (endócrinos, paracrinos y autocrinos).

2.1.2. ¿Cuáles son elementos neuroquímicos de los sistemas anabólico y catabólico que controlan la alimentación?

Para poder entender la regulación del hambre y la saciedad, desde los sistemas anabólico y catabólico, es necesario considerar una serie de factores que están en juego, y cuya participación le confieren una particular forma de regular dichos comportamientos, estos factores son: neurosensoriales, gastrointestinales y metabólicos.

Los factores neurosensoriales permiten el inicio de la alimentación a partir de la existencia de circuitos de comunicación neuronal entre el hipotálamo, el tálamo, la amígdala, el hipocampo y varias áreas de la corteza cerebral que poseen aferencias sobre neuronas productoras de señales moleculares centrales que integran la conducta alimentaria. Estos se materializan con la participación de los receptores externos y los sentidos (vista, olfato y gusto), permitiendo la comunicación con el medio ambiente para determinar la elección y el consumo de alimentos, estimulando o inhibiendo la ingesta, considerando cualidades como color, palatabilidad (agradable para el paladar), sabor o consistencia, propiciando los reflejos de salivación, masticación y deglución que favorecen la ingestión de alimentos. Es aquí donde los receptores orales detectan la cantidad de alimento consumido y envían señales de inhibición a los centros hipotalámicos para que cese la ingesta (Blundell & Stubbs, 1998).

De manera general los factores gastrointestinales, están mediados por la presencia de contracciones gástricas que se acompañan de la sensación de hambre. Para el caso contrario, en su conjunto, los receptores sensitivos localizados en las paredes del estómago y del intestino se encargan de limitar el tamaño de la porción durante cada tiempo de comida, de modo que la distensión de las paredes gastrointestinales es la señal intrínseca más importante para la terminación de la ingesta. Cuando el bolo alimenticio ingresa al estómago y al intestino delgado, se activan los receptores de estiramiento o distensión, lo cual genera un potencial de acción en el receptor que luego se transmite a través del nervio vago hacia el núcleo del trasto solitario, que a su vez hace relevos hacia el núcleo ventromedial del hipotálamo para generar la respuesta de saciedad (González et al., 2006).

Los factores metabólicos están mediados por los niveles de glucemia y por el índice metabólico, el primero se inicia por la disminución de la glucosa en un 12%, aproximadamente, previo a experimentar la sensación de hambre la que parece ser generada por el incremento en la insulina plasmática, mediada por el nervio vago, debido a una señal proveniente de las células glucosensibles del hipotálamo lateral y del núcleo ventromedial, los cuales se activan cuando detectan un descenso de la glucemia, iniciando con ello descargas con mayor frecuencia (Lebowitz, 1992). El segundo se hace manifiesto previo al inicio de la alimentación espontánea en donde se presenta una

disminución en la oxidación de carbohidratos detectado por las células glucosensibles hipotalámicas, que van a inducir la ingesta alimentaria y el posterior aumento de la oxidación de los carbohidratos (Lebowitz, 1992). También se verá un incremento de la hormona concentradora de la melanina (MCH), que es un péptido orexigénico que se produce en el hipotálamo lateral, debido a la inhibición del metabolismo de glucosa o de los lípidos. El incremento en la cantidad de glucosa se convierte en la señal para finalizar la alimentación (Schwartz & Porte 2005).

Para activar de manera efectiva los mecanismos de la saciedad, las proteínas son los nutrientes con mayor efecto sobre ella. Además de que este mecanismo se encuentra asociado con los niveles del neurotransmisor serotonina (5-HT), ya que cuando se administra triptófano (precursor de dicha sustancia), se incrementan los niveles de 5-HT, obteniendo la supresión de la alimentación, mediada por la inhibición de los centros cerebrales encargado de ello. La regulación de la saciedad mediada por la ingesta de carbohidratos se encuentra relacionada con el incremento de la glucemia, que inhibe el hambre a corto plazo, este mecanismo se lleva a cabo por la liberación de insulina dependiente de la glucosa. Contrariamente se ha observado que los lípidos poseen un efecto limitado sobre la inducción de la saciedad (Lebowitz, 1992).

Los sistemas moleculares entre los que se encuentran las hormonas, los neurotransmisores entre otros, son responsables de modular tanto al sistema anabólico como al catabólico de la alimentación, siendo las de mayor presencia los siguientes:

- **Hormonas tiroideas (HT)**, estimulan el metabolismo basal permitiendo un balance energético negativo, asociado a la pérdida de grasa corporal y a la reducción de los niveles circulantes de leptina e insulina. Esto es que cuando sus niveles son bajos (hipertiroidismo), se provoca la hiperfagia y el adelgazamiento y, cuando sus niveles son altos (hipotiroidismo), se manifiesta hipofagia y ganancia de peso (González et al., 2006).
- **Glucocorticoides (GC)**, son hormonas que incrementan la ingestión de alimentos, manifestando un efecto contrario al de la insulina y leptina sobre los péptidos anorexigénicos hipotalámicos (Tempel, McEwen & Leibowitz, 1992).
- **Serotonina**, es una amina conocida como 5-Hidroxitriptamina (5-HT), la cual se produce en los núcleos caudales del tallo cerebral y participa en los efectos anorexigénicos, de manera particular sobre los carbohidratos. Su participación principal es terminar la alimentación, actuando de forma sinérgica con las señales periféricas postprandiales, como la elevación de colecistocinina en el hipotálamo (Smith & Gibbs, 1994).
- **Noradrenalina (NA)**, es un neurotransmisor que se sintetiza en el tallo cerebral en las neuronas del complejo dorsal del vago y del locus cerúleos, tiene acciones anabólicas sobre los receptores α_2 adrenérgicos contenidos en el núcleo paraventricular, que estimulan el apetito con preferencia hacia los carbohidratos. Por el contrario, la activación de los receptores α_1 y β suprimen el apetito y favorecen la actividad catabólica (González et al., 2006). También la noradrenalina, contenida en los núcleos dorsal del vago y el locus

coeruleos, puede ver su liberación inhibida por la leptina (Brunetti, Michelotto, Orlando & Vacca, 1999). El incremento de las señales noradrenérgicas en el núcleo paraventricular y otras áreas hipotalámicas contribuye a la hiperfagia que se observa en situaciones en las que existe deficiencia de leptina.

- **Sistema endocanabinoide**, es representado en el organismos humano por la anandamida y 2-araquidonoil glicerol, localizados en el hipotálamo los cuales inducen el hambre actuando en su propio sistema de receptores. La oleiletanolamida, que es un análogo natural del endocanabinoide anandamida, genera una señal periférica potente y persistente para disminuir la ingesta de alimento, de tal manera que su secreción incrementa con la ingesta y disminuye con el ayuno (Pagotto, Marsicano, Cota, Lutz & Pasquali, 2006).
- **Colecistocinina**, o mejor conocida por sus siglas como la CCK. Es un péptido que induce saciedad y disminución del tamaño de la ingesta alimentaria, a través de que es secretada por las células que se encuentran en la mucosa del duodeno y del yeyuno, en respuesta a la presencia de grasas y carbohidratos parcialmente digeridos provenientes del estómago, así actúa en sus receptores CCK-A, localizados en las terminales nerviosas vagales y en el SNC. La CCK produce contracciones de la vesícula biliar, liberando enzimas pancreáticas, propiciando la saciedad a partir de la disminución en el tamaño de las porciones de alimento (Murahainen, Kissileff, Derogatis & Pi-Sunyer, 1988).
Al ser expuesto el píloro a la CCK, éste se contrae, provocando distensiones gástricas que activan las aferencias vagales, que hacen relevo en el tracto solitario y terminan estimulando al centro de la saciedad dentro del núcleo hipotalámico ventro medial (NVM). Un efecto semejante ocurre en las aferencias del nervio vago con los receptores localizados en el área postrema adyacente al tracto solitario en la base del cuarto ventrículo (Murahainen, Kissileff, Derogatis & Pi, 1988).
- **La Enterostatina**, es otro péptido que tiene su principal origen en el tracto intestinal derivando de la ruptura molecular de la procolipasa, mediante la tripsina y la ingestión de grasas que estimulan su secreción. De esta manera, actúa principalmente inhibiendo selectivamente la ingesta de grasas y promoviendo la pérdida del peso corporal (Hill & Blundell, 1986).
- **Péptidos similares al glucagón (GLP)**, se sintetizan por células situadas en el íleon, dando como resultado la GLP-1, en la cual, los factores que estimulan su secreción son la presencia de nutrientes en el intestino, especialmente la glucosa. También posee la capacidad de inhibir el vaciamiento gástrico, la estimulación de la saciedad, además de inhibir la ingesta de alimento por medio de los receptores localizados en los nervios aferentes del hígado y del tracto gastrointestinal; y de forma central, en el núcleo paraventricular hipotalámico de manera independiente a la leptina (Egan, Meneilly, Habener & Elahi, 2002).
- **Hormona amilina**, secretada junto con la insulina en las células β pancreáticas, donde realizan una función complementaria con la insulina sobre los niveles de glucosa, la amilina, llega a suprimir la ingesta de alimento y tiene un efecto sinérgico con la CCK para inducir la saciedad, dicho efecto parece ser controlado a nivel central, ya que lesiones en los sistemas que son regulados por ella de manera directa, no modifican

su efecto anoréxico. Se sugiere que la amilina interviene con un grupo de neurotransmisores en la producción de saciedad. Esto se encontró a partir de investigaciones en las que se administró intrahipotalámicamente, produciendo incrementos de dopamina y 5-HT en el cerebro, especialmente en el cuerpo estriado, núcleo acumbens y el tracto solitario (Gutzwiller et al., 1994).

- **Hormona leptina**, proteína que se sintetiza principalmente en los adipositos, en la placenta, el epitelio gástrico y el cerebro. Alcanza su secreción máxima durante la noche y la mínima durante la mañana. Se estimula su producción por los glucocorticoides y los estrógenos, la estimulación adrenérgica, los estrógenos y la melatonina. Existen diferencias en las concentraciones entre hombres y mujeres, siendo mayor en estas últimas, posiblemente por la diferencia hormonal y la distribución de grasa característica de cada género. Es considerada el principal regulador a largo plazo de la conducta alimentaria y del peso corporal, al inhibir la ingesta e incrementar el gasto energético. Sus niveles circulantes tienen relación directa con los depósitos de grasa corporal y se manifiestan en el balance energético; de esta manera, hay más leptina circulante conforme exista más grasa almacenada, y menos cuando son bajos los niveles de grasa. Se ha descubierto que tiene un papel mucho más importante que la insulina en la regulación de la homeostasis energética, ya que el deficiente funcionamiento de sus sistemas de expresión puede producir hiperfagia y obesidad, a pesar de poseer elevados niveles de insulina (Blundell, Goodson & Halford, 2001).
- **Citocinas IL-6 y TNF α** , tienen la función de inhibir el apetito al fungir como señales de saciedad; del mismo modo, modifican la sensibilidad de los tejidos a la insulina y la leptina. En el caso especial de la TNF α , provoca anorexia y una fuerte reacción catabólica en el tejido adiposo, disminuyendo éste y por ende, perdiendo peso corporal (Fruhbeck, Gomez, Muruzabal & Burell, 2001).
- **Péptido liberador de prolactina**, al incrementar sus niveles, actúa sobre la conducta alimentaria disminuyendo la ingesta, esto mediado por la activación de varios péptidos anorexígenos. Además aumenta la secreción de prolactina, gonadotropinas, ACTH y oxitocina. Se localiza principalmente en el bulbo raquídeo y en el hipotálamo, su ARNm se manifiesta en los núcleos dorsomedial del hipotálamo, el núcleo comisural del tracto solitario y el núcleo reticular ventrolateral del tallo cerebral. Su receptor se encuentra mayormente concentrado en los núcleos hipotalámicos dorsomedial y paraventricular (Seal, et al., 2001).
- **Insulina**, es una hormona peptídica que estimula la actividad de las señales de saciedad con efectos catabólicos, constituyendo una conexión entre la regulación del apetito y del metabolismo energético a largo plazo. Sus niveles circulantes están relacionados de manera directa con la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo, funcionando como señales de adiposidad. Apoya en la formación de tejido graso y aumenta la producción de leptina; posee un efecto anorexígeno al disminuir la expresión de NPY en el núcleo arqueado, un efecto similar al de la leptina. Además activa la termogénesis al estimular la actividad del sistema nervioso somático (Pliquett, et al., 2006).

- **Péptido liberador de gastrina**, es producido por células endócrinas localizadas en la mucosa gástrica. Este péptido es responsable de aumentar la liberación de gastrina y disminuir el vaciamiento gástrico. En el cerebro disminuye el apetito y la ingesta de alimento (Hill & Blundell, 1986).
- **Neuropéptido Y (NPY)**, se origina a nivel central en el núcleo arqueado del hipotálamo, y las células que lo producen presentan proyecciones a diversas estructuras, entre ellas el NPV, en el cual se integran las vías neuronales que regulan la homeostasis energética (Schwartz et al., 2000). Entre sus efectos se encuentra la regulación del peso corporal, pero para llevar a cabo este proceso, requiere de la unión a sus receptores Y1 y Y5. Su presencia provoca un incremento en la ingesta de alimento en especial de carbohidratos, una disminución en la termogénesis y una estimulación de la síntesis de enzimas lipogénicas en el hígado y el tejido adiposo. Cuando un sujeto se somete a la pérdida de peso voluntaria, realiza ejercicio excesivo, se mantiene en estados de inanición, o presenta una diabetes descompensada, la insulina y los GC aumentan la tasa de transcripción y la síntesis de NPY en los núcleos hipotalámicos arqueado, paraventricular y dorsomedial; mientras que la Leptina y los estrógenos tienen el efecto opuesto. Cuando un sujeto se encuentra en estado de inanición y los niveles de leptina son muy bajos, se estimula la secreción de NPY, lo que favorecerá la ingesta de alimento y propiciara una disminución en el gasto energético al inhibir al sistema nervioso simpático (Van den Top & Spaswick, 2006).
- **Péptido PYY**, se le conoce como el péptido de la saciedad, ya que en el ser humano suprime el apetito, inhibiendo la ingesta alimentaria y reduciendo la ganancia de peso. Su liberación se encuentra a cargo de en el tracto gastrointestinal, esto en cantidad proporcional al contenido calórico de los alimentos, funcionando como señal periférica de la vía intestino-hipotálamo. La forma en que produce sus efectos anorexigénicos involucra varios componentes, como la respuesta agonista del receptor 2 del NPY, que es un receptor presináptico inhibitorio de las neuronas secretoras del NPY, inhibiendo la actividad eléctrica de las terminales sinápticas y, posteriormente, activando las neuronas productoras de proopiomelanocortina, las cuales son anorexigénicas (Batterham, et al., 2002).
- **Sistema de las melanocortinas**, se expresan en la hipófisis, sistema inmune y cerebro, principalmente en los núcleos hipotalámicos arqueado y tracto solitario. Posee dos receptores (MC3R y MC4R) que de manera particular participan de la regulación del hambre y la saciedad, su estimulación produce efectos anorexigénicos centrales. En especial, el receptor MC4R, que se encuentra exclusivamente en el sistema neuroendócrino, es activo en las regiones que modulan la ingesta de alimento (núcleo paraventricular, hipotálamo dorsomedial e hipotálamo lateral), (Korner & Aronne, 2003).
- **Proteína Agouti**, es considerada la molécula señal con mayor potencial orexigénico, y es sintetizado principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo (Shwartz et al., 2000). Las neuronas que producen NPY también coexpresan dicha proteína, la cual tiene efectos orexígenos en el caso especial de dietas ricas en lípidos y sacarosa, compitiendo con la hormona concentradora de melanina por sus receptores MCR4 y MCR3, a los cuales antagoniza. Del mismo modo de acuerdo con estos autores, disminuye la termogénesis en el tejido adiposo pardo y condiciona la ganancia de peso. Se eleva su secreción durante el

ayuno y cuando las concentraciones de leptina son bajas; en este último mecanismo, se inhibe la acción supresora del apetito por la leptina, lo cual aumenta la ingesta por periodos de hasta una semana.

- **Hormonas estimuladoras de la corticotropina y urocortina.** Estas poseen efectos anorexígenos y termogénicos. El tratamiento central -en los ventrículos cerebrales- de dichas sustancias, reduce la expresión del NPY y la ingesta de alimentos mediada por éste. Su expresión se puede ver reducida en el núcleo hipotalámico paraventricular a la presencia de leptina (Uehara, Shimizu, Ohtani, Sato & Mori, 1998).
- **Galanina**, es un neuropéptido con un potente efecto orexígeno que aumenta preferencialmente la ingesta de lípidos. Se incrementa su producción en la región parvocelular anterior del núcleo paraventricular hipotalámico; del mismo modo, estimula la secreción de la hormona liberadora de corticotropina, con características anorexígenas y del NPY -con características orexígenicas- en el núcleo hipotalámico paraventricular, actuando como un integrador de la conducta alimentaria al equilibrar los mecanismos de dos sistemas opuestos: anorexígeno y orexigénico (Leibowitz & Hoebel, 1998).
- **Orexinas A y B**, son péptidos que se producen a partir de un precursor común llamado preproorexina dentro del hipotálamo lateral, el intestino y el páncreas. Ejercen sus acciones en receptores localizados en el nervio vago, neuronas aferentes espinales primarias, neuronas entéricas y células endocrinas del intestino y el páncreas. Se caracterizan por estimular el hambre y la secreción de glucagón pancreático, y disminuyendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. Lo que aumentan con el ayuno y en presencia de hipoglucemia, hace suponer que las neuronas que las producen pertenecen a una población de células glucosensibles (Kirchgessner, 2002).
- **Ghrelin**, es una molécula peptídica que se produce principalmente en el estómago, aunque también en el núcleo arqueado del hipotálamo. Su receptor pertenece a la familia de receptores acoplados a las proteínas G, localizándose en el hipotálamo paraventricular, en el arqueado y en la hipófisis. Su liberación se activa por el ayuno, la realimentación, la ingesta de carbohidratos y de manera constante en personas delgadas, pero se inhibe por la presencia de nutrimentos en el estómago y en personas obesas. Estimula la ingesta alimentaria, eleva el peso corporal, disminuye la utilización de grasa y maximiza la expresión del NPY y de la proteína Agouti en el núcleo arqueado. También disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, bloquea la disminución de la ingesta alimentaria mediada por la leptina, además de estimular la secreción de hormona del crecimiento (Van Der Lely, Tschop, Heiman & Ghigo, 2004).
- **Hormona concentradora de melanina**, es otro péptido con efecto orexígeno, que se sintetiza en el área incerta y lateral del hipotálamo, tiene la cualidad de ser un antagonista funcional de la melanocortina, sus niveles de ARNm se incrementan de manera regular durante los periodos de ayuno (Shwartz et al., 2000).

Como es posible observar, el control bioquímico de la alimentación -mediada por los factores neurosensoriales, gastrointestinales y metabólicos- contiene una intrincada red que, en constante interacción, regulará la

búsqueda, ingestión y metabolización de cada uno de los nutrientes indispensables para el buen funcionamiento del organismo.

Existen sustancias que tienen una mayor o menor presencia, pero al final, cada una de ellas participa de manera activa en el control del comportamiento alimentario. Estos datos han permitido a los estudiosos de los mecanismos psicobiológicos de la alimentación, comprender y establecer los posibles desajustes y sus repercusiones en los componentes del hambre, saciedad o apetito, mismos que se encuentran vinculados con los TCA, como la AN y BN.

CAPITULO 3

IMPACTO DEL ESTRÉS PRENATAL Y LA PROGRAMACIÓN FETAL EN EL NEURODESARROLLO Y EL COMPORTAMIENTO.

.

3.1. ¿Cómo podemos definir al estrés prenatal?

Principio fundamental para entender lo que es el estrés prenatal (EP) es definir el concepto de estrés. Montoro et al., (2009) lo definen como: “aquellas respuestas generales del organismo poco efectivas, ante demandas externas o internas, inicialmente amenazantes, que motivan a movilizar recursos fisiológicos y psicológicos para poder afrontarlo. De esta manera se manifestará un estado de estrés cuando se presente un desequilibrio entre las demandas del organismo y la capacidad de éste para sobrellevarlas, y cuando esta situación se llega a prolongar da paso al estrés crónico o diestrés “(Pag.127).

Desde el punto de vista neuroquímico, el estrés implica la sobreactivación de varios sistemas, principalmente del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (EHHA), con la consiguiente activación de la hormona liberadora de la corticotropina en el hipotálamo, su acción sobre la hipófisis y la segregación de la hormona adenocorticotropina (ACTH), que ejerce efecto por vía sanguínea sobre las glándulas adrenales, consiguiendo la liberación de las hormonas corticoesteroides, ya sean glucocorticoides (GC), mineralocorticoides (MC), u hormonas sexuales, que tendrán un efecto sistémico produciendo cambios a largo plazo (Valencia, Fera, Luquín, Días & García, 2004).

Retomando la definición anterior sobre el estrés, podemos definir al EP como aquél conjunto de respuestas generales del organismo de una hembra gestante, poco efectivas para mantener su nivel homeostático tanto de tipo fisiológico como psicológico, que impactarán de manera negativa y significativa tanto en su organismo como en el del ser gestante que habita su vientre, provocando alteraciones a diferentes niveles, en virtud de múltiples variables tanto intrínsecas (nivel nutricional de la madre, periodo de gestación, presencia materna de psicopatologías, estado anímico, entre otras (Huizink, Mulder & Buitelaar, (2004)) como extrínsecas (tipo de estresores, intensidad y tiempo de exposición, entre otros) que participan. Sin olvidar cada uno de los cambios neuroquímicos que en cascada se presentarán en la madre y que, a final de cuentas, repercutirán -vía cordón umbilical- en su progenie (Thomson, 2007).

Pinto et al., (2010), plantean la existencia de tres mecanismos que pueden operar simultáneamente y por los cuales se puede apreciar los efectos del Estrés Materno (EM) que afectaran al feto; entre los cuales se identifican los siguientes:

- A) Reducción del flujo sanguíneo.
- B) Transporte transplacentario de las hormonas maternas.
- C) Liberación de CRH placentaria.

En una revisión bibliográfica realizada por Huizink, Mulder y Buitelaar (2004), cuyo objetivo era analizar los datos empíricos existentes sobre que el estrés prenatal puede ser un factor de riesgo en la aparición de psicopatologías.

Se describe la evidencia de estudios con animales, y se discute su pertinencia -en tanto modelos de estrés prenatal- para poderlos transpolar en la comprensión de lo que sucede en humanos. Los datos recopilados fundamentan que las crías de animales expuestas a estrés prenatal presentan hiperactividad y falta de la regulación de la retroalimentación negativa, derivando en una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Los resultados son consistentes entre las diferentes fuentes consultadas, y sugieren que los mecanismos fisiopatológicos pueden verse involucrados en el desarrollo de ciertas psicopatologías.

También se ha encontrado disminución en la actividad de los opioides, sistemas GABA/benzodiazepina, serotonina, dopamina y un aumento en la actividad del sistema simpático-adrenal. Estas alteraciones han sido vinculadas a una diversa gama de psicopatologías (Huizink, Mulder & Buitelaar, 2004). Por lo tanto, la evidencia respalda la opinión de que la exposición a estrés prenatal puede resultar en una susceptibilidad general para el desarrollo de alguna psicopatología, por los mecanismos globales en los cuales interviene, sin que esto permita sugerir la afectación directa para formas específicas de padecimientos en los seres humanos como: la depresión, trastorno bipolar, entre otros (Thomson, 2007).

3.2. ¿Qué alteraciones psicobiológicas se pueden originar por EP en modelos animales?

Se ha podido descubrir que el estrés postnatal (después del nacimiento) tiene un profundo efecto sobre la morfología y función de diversas estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC). Las investigaciones realizadas a este respecto, enfocadas por consideraciones éticas a los modelos animales (ratas), han podido evidenciar que el estrés en estas etapas induce alteraciones morfológicas del hipocampo, amígdala y corteza prefrontal, estructuras que se encuentran relacionadas con procesos psicológicos de vital importancia, como: el aprendizaje, la memoria y las respuestas emocionales (Vyas et al., 2002).

Por otra parte, cuando el estrés es sufrido durante etapas tempranas del desarrollo, como en el periodo prenatal (vida en el vientre materno), se ha demostrado que puede derivar en eventuales alteraciones en la morfología cerebral y en las funciones: cognitivas, emocionales y conductuales de la progenie, cuando se les evalúa en etapas juveniles o adultas (Lemaire, Koehl, Le Moal & Abrous, 2000).

Los anteriores estudios han sido realizados principalmente con base a modelos animales, los cuales han permitido ejercer un alto control de las variables y condiciones a través de las cuales los sujetos se pueden ver expuestos durante la gestación, el tipo de estresores empleados y la manera de implementarlos. Esto ha permitido evaluar la influencia de dichas variables sobre el desarrollo general del feto, observando múltiples repercusiones, que van desde nacimientos prematuros o bajo peso y talla al nacer, hasta malformaciones y abortos (Cooper, et al., 1996). Así, en los últimos años, a partir de investigación con animales, se ha podido demostrar que los sujetos expuestos a EP por malnutrición proteica, sufrieron cambios en el SNC, principalmente vinculados con alteraciones en las concentraciones extracelulares de dopamina y serotonina en la corteza prefrontal medial y dorsal del hipocampo (Mockler, Torres, Galler & Morgane, 2007).

Dentro de este cuerpo de investigaciones, es posible citar las realizadas por Llorente et al, (2002), quienes estudiaron el efecto del EP en respuestas al estrés agudo durante la etapa adulta, sobre ciertos parámetros inmunológicos. Los resultados mostraron que el EP induce hipertrofia adrenal en las hembras pero no en los machos. Contrariamente en la descendencia masculina, el EP provocó un descenso en el número total de leucocitos y alteración de su fórmula, con disminución de linfocitos e incremento de neutrófilos y eosinófilos. El EP reduce significativamente la subpoblación de linfocitos T8 citotóxicos/supresores circulantes. El estrés crónico así mismo, disminuye la subpoblación de linfocitos T8 citotóxicos/supresores circulantes en los machos, pero no produce cambios en las hembras. Estos resultados sugieren que la exposición al estrés durante la gestación altera la respuesta adaptativa del eje hipotálamo-pituitario-adrenal ante estrés crónico y la competencia inmune de la descendencia, de manera particular en la respuesta mediada por células T.

Cuando se evalúa el impacto del EP durante el embarazo, es posible encontrar alteraciones conductuales significativas, patentes en un amplio espectro conductual que va desde la conducta sexual, social, agresiva, maternal, de lateralización, atención y depresiva (Clarke & Schneider, 1997).

Las diferentes alteraciones observadas en el comportamiento de las crías durante etapas posteriores del desarrollo ante la exposición al EP, han puesto en evidencia diferentes cambios en el comportamiento, como por ejemplo: disminución del comportamiento típico de género, sensibilidad en la respuesta ante situaciones de estrés posnatal, retardo neuromotor y disminución de la conducta de atención (O'Connor, Heron, Golding, Beveridge & Glover, 2002).

Parece ser clara la influencia del EP en diferentes conductas, como el caso de las relacionadas con respuesta motoras. Para evidenciar ello Alonso, Damas y Navarro (2000), evaluaron las respuestas de ratones ante situaciones de estrés en la etapa adulta, quienes previamente sufrieron de EP, además de considerar la variable sexo. Realizado lo anterior, encontraron que los ratones no presentaron diferencias para la prueba de inmovilidad inducida por natación, ni para la prueba de campo abierto, cuando se contrastaron los datos de las hembras con respecto a los machos. Cuando se compararon las evidencias con ratones que no sufrieron EP, se pudo observar que bajo la prueba de inmovilidad inducida por natación, el grupo experimental presentó incremento en el tiempo de inmovilidad (motora) en el caso de las hembras, no así en el de los machos. En tanto que la prueba de campo abierto se observó que las hembras, tuvieron un incremento en la conducta de ambulaciones para el test de campo abierto, pero esto no ocurrió en los machos. Dicha información llevó a la conclusión de que el EP aumenta el riesgo de incrementar la aparición de conductas asociadas con estados depresivos y con la actividad locomotora, cuando se expone a los sujetos a situaciones generadoras de estrés en la etapa adulta con previa exposición al EP.

Ha sido también evidente, en investigaciones con animales las alteraciones en las estructuras del SNC provocadas por la exposición al EP, se han encontrado modificaciones en la plasticidad sináptica, la morfología dendrítica y de manera general en la neurogénesis (Weinstock, 2001). Estudios donde se han empleado primates (parientes genéticos más cercanos al hombre) como sujetos experimentales, se ha observado que cuando son sometidas hembras a un estrés continuado durante el embarazo, las crías nacían con un peso inferior, presentaban retraso del desarrollo psicomotor y una menor capacidad de atención, en comparación con monos nacidos de madres no expuestas a EP. De manera específica, al ser evaluadas ante una situación novedosa o desconocida las crías a los seis meses, tenían más alteraciones de conducta y menor tendencia a explorar el entorno. No solo eso, sino que más de la mitad de las crías de madres con EM se dormían como respuesta al estímulo, cosa que nunca ocurría con

las crías de madres no estresadas. Cabe mencionar que las crías expuestas a EP, fueron hipersensibles al estrés, produciendo más cortisol que las crías del grupo control. De esta manera, es posible observar que las alteraciones conductuales que presentan las crías tienden a perdurar durante parte de la infancia en el caso de los primates y hasta la edad adulta en los ratones (Weinstock, 2001).

La información anterior como se muestra en la figura 4, lleva a postular que el mecanismo mediador es a partir de la liberación de cortisol materno, el cual pasa a la placenta y afecta el desarrollo fetal del SNC principalmente del hipocampo y la amígdala. Esto apoya la teoría que de existir estrés en momentos críticos de la vida fetal, algunas áreas cerebrales desarrollaran programadas para mantenerse en una situación de estrés continuo, lo que dará lugar en etapas posteriores de la vida a alteraciones en las respuesta que se pueden observar, ante situaciones o eventos generadores de ansiedad o estrés (Weinstock, 2001).



Figura 3. Proceso por el cual el EP puede provocar programaciones anómalas en el SNC, que posteriormente se traducen en trastornos del comportamiento.

3.3. ¿Qué consecuencias psicobiológicas da lugar el EP en los seres humanos?

Evidencias experimentales sobre los efectos del EP en humanos son escasas y las publicadas solo hacen referencia a observaciones basadas en factores estresantes de espectro global o generalizado, como son los desastres naturales, las guerras, los problemas económicos y sociales, entre otros (Vanos & Selten, 1998) y se busca explicar,

cómo están vinculados con alteraciones metabólicas en las madres y en la descendencia se traducirán en la aparición de patologías en el comportamiento, en etapas adultas.

En el caso de los estudios en seres humanos, al EP se le ha relacionado con incremento de abortos espontáneos, malformaciones congénitas, disminución del peso al nacer, disminución del tiempo de gestación, alteraciones neuroendócrinas y del neurodesarrollo, mayor inquietud en los fetos durante el ultrasonido; mientras que en los primeros meses de vida extrauterina se denota mayor irritabilidad, llanto y dificultad para recobrar la calma, alteraciones en conductas motoras, sensoriales, y desarrollo de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (Grizenko et al.,2008).

Las observaciones realizadas sobre las consecuencias de la exposición al estrés prenatal en el neurodesarrollo y presencia de neuropatologías en la descendencia no son nuevas, ya que desde los años 50's, Rosanov (1954) ya hablaba de cómo estos elementos podían participar de manera activa en la degeneración prematura del cerebro, además de la presencia temprana y acentuación de ciertas anomalías. Esto fue confirmado más adelante por investigaciones realizadas por Stott (1973) y Schell (1981), quienes descubrieron que el estrés sufrido intrauterinamente y la desnutrición materna se encontraban correlacionados con bajo peso al nacer, retardo en el desarrollo psicomotor, incremento de conductas ansiosas y trastornos del sueño en los recién nacidos.

En el caso de psicopatologías como la esquizofrenia, Van Os y Selten (1998) encontraron que en 1940, los hijos varones de mujeres que afrontaron la invasión alemana en Holanda, presentaban una mayor incidencia de este trastorno, cifras que aumentaban si la madre había sufrido dicho trauma durante el primer trimestre de embarazo. Además su prevalencia siempre fue mayor en los varones que en las mujeres, sin importar el momento de gestación en que se encontrara.

Petraglia et al. (2001), estudiaron los efectos del estrés laboral en mujeres embarazadas que se encontraban en la semana 28 de gestación, esto mediante una entrevista y un cuestionario sobre las condiciones laborales, esto para determinar la relación entre el estrés sufrido en el ambiente laboral y las concentraciones a nivel sérico de CRH y cortisol, así como las concentraciones de epinefrina, noradrenalina y dopamina en la orina. Los resultados mostraron que las mediciones de CRH y cortisol no correlacionaron la percepción del estrés laboral, sin embargo, la percepción de baja carga laboral se relacionó con cifras elevadas de noradrenalina y dopamina en las horas de la tarde, y la cortisolemia correlaciono negativamente con las mediciones de noradrenalina y dopamina. Al analizar estos resultados los autores plantean que la respuesta del eje HPA ante el estrés laboral en las mujeres embarazadas se puede encontrar enmascarada por las concentraciones de CRH producidas por la placenta.

Estos datos han sido replicados en otras investigaciones, donde se encontró que el estrés crónico prenatal incrementa las concentraciones plasmáticas maternas de CRH, ACTH y cortisol, las que se relacionan con una mayor frecuencia de complicaciones obstétricas, y en cuyos hijos se observa una reducción de la asimetría cerebral, anomalías morfológicas cerebrales, mayor frecuencia de niños zurdos o ambidiestros y mayor prevalencia de esquizofrenia (Weinstock, 2001). Obiols y Vicens (2003) advierten que existen evidencias sobre un exceso de eventos perjudiciales (como es el caso del estrés) durante el periodo prenatal y perinatal, en los individuos con este padecimiento. Esto sugiere que la presencia de alteraciones patogénicas en el neurodesarrollo de estos individuos, los pone en una situación de vulnerabilidad para padecer dicho trastorno.

Con el fin de examinar los efectos del EP durante los primeros tres años de vida, O'Connor, Heron, Golding y Glover (2003). realizaron una investigación bajo un diseño longitudinal durante todo el embarazo, -evaluando mediante pruebas de autoreporte- los niveles de ansiedad y depresión materna. Los problemas conductuales y emocionales en los niños fueron evaluados a los 47 y 81 meses de edad, a través de un informe por parte de los padres. Como medida de control la información sobre los factores obstétricos y psicosociales se obtuvo en varios momentos durante el embarazo. A los 18 meses de edad, los resultados mostraron que los niños cuyas madres tuvieron altos niveles de ansiedad al final del embarazo, presentaron mayores tasas de problemas comportamentales y emocionales. Además, el efecto a los 81 meses era comparable a lo que se obtuvo anteriormente, a los 47 meses de edad, lo que sugiere que los efectos del EP pueden persistir a través de un largo periodo de tiempo equiparable a lo encontrado en investigaciones donde se emplearon modelos animales. La conclusión de dicha investigación pone en evidencia que el EP y la ansiedad sufrida durante el embarazo tiene un efecto de programación en el feto que durará -por lo menos- hasta que alcance la etapa de la infancia.

3.4. ¿Cuál es la relación entre el estrés prenatal y la programación fetal (PF) como generadores de alteraciones psicobiológicas?

3.4.1. Relación entre estrés prenatal y la programación fetal.

Estudios clínicos realizados con hembras gestantes han asociado al ambiente prenatal adverso con el desarrollo de la disfunción neuroendócrina, así como con el incremento del riesgo de padecer trastornos psiquiátricos en la vida adulta, cuyas consecuencias están asociadas a un fenómeno denominado programación fetal (PF) (Cottrell & Seckl, 2009).

El fenómeno de PF, se presenta cuando hay una modificación -a nivel estructural y/o funcional o ambas- de forma permanente en uno o varios sistemas del organismo, generada por un agente exógeno durante un periodo crítico de la vida fetal. La consecuencia de esta situación es una mayor resistencia a la insulina, presencia de hipertensión arterial, disfunción endotelial, osteoporosis, obesidad, disfunción de los mecanismos reguladores del apetito y saciedad, entre otras alteraciones comportamentales (Peréa et al., 2012).

Ejemplo de los efectos de la PF sobre los mecanismos reguladores de la saciedad y el apetito son investigaciones que han probado que el bajo peso, tanto en el feto como en el recién nacido, provocan bajos niveles séricos de leptina, debido a su escaso tejido adiposo (Desai, Li & Ross, 2011). Es así que la insuficiencia de leptina propicia el desarrollo errático de las vías neuronales reguladoras de la saciedad, lo cual favorece una mayor susceptibilidad al consumo excesivo de alimentos en la vida extrauterina. Esto es apoyado por el conocimiento obtenido de modelos de experimentación ob/ob deficientes de leptina, que presentaron estas vías neuronales alteradas, lo que contribuyó a tener un mayor apetito. En ratones recién nacidos, el tratamiento con leptina, regula el funcionamiento del sistema neuronal de la saciedad, mientras que en la etapa adulta no se obtiene la misma respuesta, lo cual sugiere que hay un daño permanente en esta función. La extrapolación de este conocimiento a fetos y recién nacidos humanos de bajo peso, demuestra que igual que los modelos animales, los humanos, también pueden llegar a presentar una reducción de neuronas reguladoras de saciedad, además de la disfunción de los sistemas reguladores del hambre y

apetito. Estudios indican que la desnutrición materna programa al tejido adiposo fetal en su desarrollo y función, haciéndolo susceptible a una mayor lipogénesis, que es el factor clave en el desarrollo de obesidad (Desai, Guan, Ferelli, Lallichanda & Lane, 2008).

Se ha buscado evidencia que permita explicar los mecanismos por los cuales se desarrolla la programación prenatal (Luo, Xiao, & Nuyt, 2010), sugiriendo que ésta se apoya en:

1. Un fenotipo ahorrador, por adaptaciones permanentes que cambian la estructura, la fisiología y el metabolismo predisponiendo en la edad adulta a complicaciones.
2. Susceptibilidad para un crecimiento postnatal acelerado y fácil.
3. Efecto de glucocorticoides.
4. Cambios epigenéticos.
5. Estrés oxidativo.
6. Hipoxia prenatal.
7. Disfunción placentaria.
8. Reducción del número de células progenitoras.

El mecanismo de estrés materno o prenatal a pesar de que no se considera como un elemento de desarrollo para la PF, existen cada vez más evidencias empíricas que sugieren su pertinencia dentro de estos parámetros ya que el EP ha demostrado tener influencia directa, principalmente sobre mecanismos como los glucocorticoides y cambios epigenéticos (Luo, Xiao & Nuyt, 2010).

Esto se explica en estudios con modelos animales, los cuales fueron expuestos prenatalmente al estrés o al exceso de glucocorticoides, siendo posible observar afectaciones en la fisiología de la descendencia, produciendo una reducción del peso al nacer y, posteriormente, un aumento de la probabilidad de los trastornos de la función cardiovascular, la homeostasis de la glucosa, del eje de actividad hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) y las conductas relacionadas con la ansiedad en la etapa adulta. Durante el desarrollo del feto, la sustancia 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) en la placenta proporciona una barrera para los glucocorticoides maternos. En el embarazo humano la reducción en la placenta de la 11 β -HSD2, se correlaciona con un menor peso al nacer y mayor presión arterial en la edad adulta. Del mismo modo, en modelos animales, la inhibición o eliminación de la 11 β -HSD2 en la placenta provoca la disminución del peso al nacer del neonato, en parte por la reducción de la glucosa en la entrega para el desarrollo del feto en la gestación tardía (Cottrell & Seckl, 2009). En la investigación anterior se plantea que los mecanismos moleculares subyacen a los efectos del estrés en la edad temprana y los glucocorticoides incluyen cambios epigenéticos en la cromatina, afectando –en particular- la expresión de los tejidos específicos del receptor glucocorticoide intracelular (GR). Como tal, el exceso de glucocorticoides en los primeros años de vida puede alterar permanentemente la señalización del tejido glucocorticoide, efectos que pueden tener a corto plazo beneficios adaptativos, pero que -a largo plazo- aumentan el riesgo de una enfermedad posterior, como la hiperglucemia y la hipertensión arterial (Cottrell & Seckl, 2009).

3.5. ¿Qué relación tiene la placenta con el fenómeno de programación fetal?

Dentro del campo de la obstétrica y la perinatología se ha podido constatar la gran importancia que la placenta tiene durante la gestación dadas sus múltiples funciones y el papel determinante que desempeña sobre el fenómeno de la programación fetal y la expresión adulta de enfermedades o patologías. Sobrevia y Casarrello (2010) proponen las tres funciones más importantes de ésta, siendo:

- a) Proteger de agentes patógenos al feto en crecimiento.
- b) Realizar el intercambio de nutrientes y desechos entre la madre y el hijo.
- c) Ser fuente de variadas hormonas que controlan el metabolismo y crecimiento fetal.

Partiendo de lo anterior, la adecuada función placentaria representa la parte medular de lograr un embarazo exitoso (Sobrevia & Casanello, 2010). Tan importante es que ciertas enfermedades del embarazo, como la preeclampsia, la diabetes gestacional y la restricción de crecimiento intrauterino, se encuentran asociadas a cambios estructurales y funcionales en la placenta, los cuales explican los problemas en el desarrollo fetal característicos de estas patologías. Además, se ha podido demostrar la relación entre una desequilibrada vida intrauterina con la predisposición a sufrir enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la vida adulta. Por lo tanto, la comprensión de los procesos que tienen lugar en la placenta durante toda la gestación, tanto en condiciones normales como patológicas, permite conocer la participación que esta tiene a largo plazo en la descendencia (Calderón et al., 2007).

3.5.1. ¿Cómo participa la programación de la función placentaria en la generación de alteraciones prenatales?

Cuando se habla de programación de la función placentaria se hace referencia al establecimiento de una serie de respuestas fisiológicas frente a estímulos ambientales que tienen lugar en un momento determinado del desarrollo embrionario. Dichos estímulos inducen adaptaciones funcionales en la fisiología, permitiendo que el neonato se enfrente de mejor forma a las condiciones ambientales existentes al momento de nacer. La función placentaria se centra en recibir e interpretar señales del feto y la madre, regulando principalmente la disponibilidad de nutrientes y factores de crecimiento necesarios para el feto. Sin embargo, las características estructurales y funcionales de la placenta pueden verse alteradas de manera permanente debido a la exposición a determinados estímulos en periodos específicos del desarrollo (períodos críticos), como en el caso del estrés (McMillen et al., 2008).

A sí mismo, se ha podido descubrir que el desarrollo placentario y fetal se encuentra fuertemente influenciado por mecanismos epigenéticos que alteran la expresión de genes a largo plazo, aunque sin afectar la secuencia del ADN. La diferenciación celular y el desarrollo embrionario y fetal son procesos regulados por múltiples mecanismos epigenéticos, tales como la modificación de la cromatina e histonas, la existencia de ARN no codificante y la metilación del ADN. Este último mecanismo es de suma importancia, ya que determina la expresión de los llamados genes improntados. Estos son genes cuya expresión depende de su origen parental, es decir, si provienen del padre (genes paternos) o la madre (genes maternos). El mecanismo de metilación del ADN actúa bloqueando uno de los genes (materno o paterno) mediante la inserción de un grupo metilo en nucleótidos de citosina acompañados de guanosina, en las denominadas islas de CpG. Estas islas se encuentran presentes en las regiones promotoras del

gen en cuestión. En la placenta, la expresión de genes que favorecen el crecimiento fetal, por ejemplo el gen codificante para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (IGF-2) o los transportadores de aminoácidos son de origen paterno. Por el contrario, aquellos genes que restringen el crecimiento fetal, por ejemplo, el gen que codifica el receptor soluble de IGF-2 (IGF-2R) son de origen materno (Heijmans et al.,2008).

Existen múltiples enfermedades prenatales que inducen alteraciones en el crecimiento fetal, relacionadas estas con mutaciones en las regiones promotoras de estos genes, los cuales cambian su patrón de expresión. Recientes investigaciones han descubierto que los factores nutricionales interactúan con los estímulos ambientales en el control epigenético de los genes improntados. En un estudio realizado con sobrevivientes de la hambruna de Holanda, que fue impuesta por la Alemania Nazi durante los últimos meses de la Segunda Guerra Mundial, mostraron que la restricción calórica durante el periodo prenatal tuvo un efecto demostrable en la metilación del gen de la IGF-2; mientras que aquellas personas que sufrieron la hambruna al fin de la gestación no tuvieron sus genes improntados (Heijmans et al., 2008). Estos estudios apoyan la influencia del ambiente sobre el fenotipo, y si bien los genes no determinan completamente y por sí solos, son un referente que permite llegar a más de una meta. Recordemos que el fenotipo no está predeterminado únicamente por los genes, sino que también depende del ambiente, donde se incluyen la nutrición y el estrés.

La información derivada de investigaciones realizadas con modelos animales describen de forma contundente las alteraciones en los patrones de metilación de diversos genes en hepatocitos y cardiomiocitos de fetos cuyas madres han sido expuestas a dietas restringidas en nutrientes. Patrones anormales que han sido revertidos al suplementar la dieta con folato, colina y vitamina B12, las cuales contribuyen a nivelar los grupos metilos a nivel celular. Aún con ello, queda pendiente aclarar si estos fenómenos ocurren también en la placenta humana, cuya función está fuertemente influenciada por mecanismos epigenéticos, y si los tratamientos de suplementación para normalizar los niveles de ciertos mecanismos bioquímicos son un medio fiable y pertinente de asistencia en caso de que los epigenéticos fallen (Heijmans et al.,2008).

La PF participa en la manifestación de enfermedades durante la vida adulta. Este fenómeno es consecuencia de la pérdida del balance normal de nutrientes y metabolitos, incluido el oxígeno, en el ambiente intrauterino. La alteración del balance nutricional de la madre durante la gestación determina alteraciones en el traspaso de nutrientes al feto, y con esto genera un ambiente intrauterino adverso para el feto en desarrollo (McMillen et al.,2008).

En este proceso es determinante la placenta como órgano regulador del bienestar fetal. Así, si la placenta sufre alteraciones anatómicas y/o funcionales, esto redundará en cambios en el desarrollo y madurez fetal. Entre los factores que pueden dar cuenta de la anomalía placentaria es el relacionado con los epigenéticos, en donde se ha podido poner de manifiesto el efecto del ambiente fetal en la expresión de cualidades genéticas a partir de diferentes mecanismos ya explicados anteriormente.

CAPITULO 4

PROPUESTA SOBRE LA PARTICIPACIÓN DEL ESTRÉS PRENATAL COMO FACTOR PREDISPONENTE DE LOS TCA.

Considerando la evidencia experimental antes mencionada y retomando el objetivo del presente trabajo se propone un modelo integral sistémico basado en el fenómeno de EP y la forma en que este influye sobre el neurodesarrollo y los mecanismos psicobiológicos que controlan la conducta alimentaria, permitiendo se conviertan en un factor predisponente y mantenedor de los TCA, hecho lo anterior y con base en ellas se sugerirán pautas diagnósticas y de intervención enfocadas en los posibles efectos psicobiológicos del EP para el desarrollo de los TCA .

4.1.¿Qué factores en el contexto pueden generar estrés?

Para poder estructurar el modelo integral sobre el EP como factor predisponente en los TCA, es necesario primero, reconocer cuál es el papel del estrés en cada uno de los contextos en los que se desarrolla el ser humano y como las respuestas inadaptadas ante estímulos percibidos como estresantes, que pueden llevarnos a desajustes en todas las dimensiones de la vida. Partiendo de las revisiones empíricas relacionadas con las situaciones que inducen un estado de estrés, es posible identificar y analizar tres momentos del desarrollo humano, los cuales se encuentran llenos de situaciones que pueden en algún momento afectar el correcto desarrollo del individuo. Dichos periodos son:

- Periodo prenatal
- Periodo neonatal
- Periodo postnatal

En la figura 4, se resumen cada una de las situaciones que han sido identificadas como inductoras de estrés y que poseen vínculos con alteración en el neurodesarrollo que derive en la predisposición para la adquisición de algún trastorno psicobiológico relacionado con los TCA.



Figura 4. Principales estresores a los que se puede enfrentar un ser humano en cada etapa de su desarrollo.

4.2. Implicaciones del estrés en la etapa prenatal.

Cuando los estímulos son percibidos como estresantes se hacen presentes en la etapa prenatal, es evidente que tanto para la madre como para el neonato los coloca en una situación de vulnerabilidad, a pesar de que puedan verse asistidos por la función placentaria que sirve como barrera, evitando que los estímulos ambientales y las alteraciones maternas afecten de forma directa al producto. Existen momentos en que la sobrecarga de los estímulos estresantes, vulneran la barrera y permite el paso de sustancias que están asociadas con la presencia de alteraciones estructurales y funcionales de los diferentes sistemas biológicos, como por ejemplo: el sistema nervioso.

En la etapa prenatal citada en la figura 4, se describe el tipo de eventos, que pueden promover la expresión genética de anomalías durante la etapa postnatal, dejando latentes sus efectos en varias estructuras del sistema nervioso, los cuales permanecerán inactivos convirtiéndose en factores predisponentes y que solo se expresaran cuando se haga presente un factor precipitante como las situaciones generadoras de estrés. La expresión de este mecanismo es resultado de la maduración y desarrollo prenatales dado por neurotransmisores y hormonas –por ejemplo resultado de una situación estresante- que actúan sobre las células indiferenciadas, estimulando, modificando y/o retardando su proceso de diferenciación, fungiendo como programadores perinatales que actúan de manera independiente a los factores genéticos, que estimulan o modifican el programa genético en su expresión, mejor conocido como fenotipo (Tellez, 2005).

Las condiciones más comunes que se consideran estresantes en una madre gestante para este modelo se pueden analizar en tres:

1. **Eventos de la vida**, los cuales se subdividen en factores intrínsecos y extrínsecos.

1.1. Factores intrínsecos: pensamientos que generan ansiedad relacionados con las expectativas sobre su estado gestacional y el parto, preocupación por su imagen y peso corporal al final del embarazo, pensamientos negativos sobre su correcta función materna, entre otros.

1.2. Factores extrínsecos: son factores relacionados con situaciones vinculadas con su entorno familiar y social en donde se considera a las pérdidas de un ser querido por abandono o fallecimiento, problemas con los vínculos familiares ya sea de la familia de origen o de su familia actual, dificultades en el entorno laboral y la susceptibilidad emocional por su estado en dicho ambiente, dificultades económicas entre otros.

2. **Enfermedades y uso o abuso de sustancias**: Es cada vez más común encontrar en mujeres gestantes la presencia de alguna afección crónica degenerativa que impactará de manera negativa en su estado, como el caso de la diabetes, hipertensión, depresión, trastornos del comportamiento alimentario, trastornos psiquiátricos: problemas obsesivos, compulsivos, manías, entre otros), adicciones y abuso de sustancias tanto legales como ilegales. Es por demás sabido que dichas sustancias no solo alteran la condición tanto física como mental de la madre sino que también son agentes teratogénicos, los cuales afectan al desarrollo del embrión atravesando la barrera placentaria cuyo impacto dependerá de la cantidad, tiempo de uso, tipo de sustancia, así como el periodo gestacional en el que se tuvo la exposición.

3. **Condición nutricional**: Existen mujeres que mantienen un control de lo que comen evitando consumir alimentos que consideran incrementar su peso e imagen corporal. Se privan del consumo de macronutrientes como los

carbohidratos y grasas, junto con los cuales se presenta la privación de otros componentes igualmente esenciales, como las proteínas, las vitaminas y minerales. Dicha privación mantiene a la mujer en constante ansiedad por la demanda de su organismo lo cual se traduce a la larga en estrés.

La condición nutricional precaria se puede llegar a conjugar con componentes genéticos de la madre, en el cual puede estar presente la predisposición genética a comportamientos de atracón, dietas restrictivas y comportamientos obsesivos-compulsivos asociados con la alimentación. Ya que como se ha comprobado en investigaciones basados en la genética molecular de los TCA se ha observado un predominio del genotipo 1438 A/A en la región promotora del gen 5-HT 2, en especial en las anoréxicas restrictivas esto sustenta la idea de que este gen debe ser responsable directo en algunos casos en el desarrollo de los TCA (Treasure y Holland, 1995).

4.3. Implicaciones del estrés en la etapa neonata.

Para la etapa neonatal se pueden identificar factores que se harán presentes durante el proceso del parto siendo estos:

- El tiempo y condiciones del proceso de parto (sufrimiento fetal).
- El tipo de parto natural o por cesárea.
- Prematurez
- Complicaciones durante el proceso.
- Bajo peso y talla del neonato.

La etapa neonatal está definida como aquella que se presenta desde el inicio de la labor de parto y nacimiento hasta antes de cumplir el primer mes de vida. En este momento el neonato se encuentra vulnerable a situaciones que en su mayoría quedan fuera del control materno; no obstante, para evitar la tensión en el neonato el nacimiento por cesárea parece ser una buena opción y más aun cuando se sospecha de un parto prolongado que pueda provocar sufrimiento tanto en el feto como en la madre, ya que en esta última se producen una cascada de sustancias como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de los glucocorticoides relacionadas con las respuestas ante el estrés que al igual que en la etapa prenatal tendrá efectos sobre la programación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal del neonato, repercutiendo en su correcta adaptación al nuevo ambiente y haciéndolo más susceptible a padecer trastornos afectivos y somáticos (Petraglía et al., 2001).

4.4. Implicaciones del estrés en la etapa postnatal.

Dentro de la etapa postnatal; definida como cualquier momento de la vida que supere el primer mes., es que podemos encontrar la exposición a diferentes situaciones, que pueden sobre cargar y llevar a la expresión de respuestas inadaptadas que cuando se suma un proceso de maduración y de cambios, tanto en lo físico como en lo mental -caso de la pubertad y adolescencia-.

Es así que qué las situaciones más comunes que pueden ser percibidas como elementos estresantes en esta etapa se dividen al igual que en la etapa prenatal en factores intrínsecos y factores extrínsecos, siendo los siguientes:

Factores intrínsecos

- **Experimentar cambios físicos y psicológicos en las diferentes etapas de desarrollo niñez, pubertad, adolescencia, juventud, adultez, vejez.**
- **Presentar trastornos psicológicos que alteren su percepción e interacción adecuada con el entorno.**
- **Uso y adicción a sustancias tóxicas.**

Factores extrínsecos

- **Perdida, separación o fallecimiento de un ser querido.**
- **Preocupación por la situación socioeconómica.**
- **Problemas en los entornos sociales, escuela, trabajo, familia.**
- **Problemas psicológicos en los padres o tutores que dificulten sus relaciones.**
- **Victima de maltrato físico o psicológico.**
- **Abuso sexual en la infancia.**

Durante la pubertad y adolescencia, las nuevas transformaciones que se van presentando acompañadas del despertar hormonal, permiten el desarrollo de la persona en todos sentidos y también con ello la manifestación de alteraciones que se mantenían encubiertas o compensadas por los sistemas que participan de su regulación, que al rebasar su capacidad para regular dichos cambios. Será en este momento cuando se harán presentes los trastornos psicobiológicos asociados a la desregulación de estos sistemas, los cuales, se encuentran vulnerables por condiciones pre y perinatales, como las anteriormente descritas.

Basados en las evidencias anteriores, es posible reconocer el papel primordial que juegan los eventos generadores de ansiedad o estrés en un sujeto a lo largo de su vida. Más aun, si consideramos que las condiciones en el contexto social, cultural y económico, tienden a ser adversas, estaremos frente a un fenómeno que exige más de cada individuo, para alcanzar la homeostasis que le permita sobrevivir lo mejor posible bajo dichas condiciones.. Ya sea antes del nacimiento, con las condiciones de vida experimentada por la madre gestante, las situaciones que se suscitan durante el parto, los momentos posteriores al mismo o lo que se va presentando a lo largo del desarrollo postnatal siempre estarán presentes innumerables eventos que afectarán de diferente manera al organismo exigiéndole la activación de los mecanismos de adaptación mediados principalmente por elementos psicobiológicos.

Los eventos estresantes, cumplirán la función de factores sensibilizadores o detonadores de los sistemas psicobiológicos en especial los vinculados con el control de la alimentación, manifestando cambios en los procesos de hambre, saciedad, apetito, cogniciones, percepciones entre otros elementos. Al conjugarse esto con cambios psicobiológicos en la adolescencia y un ambiente sociocultural donde se practique el culto a la belleza física y la delgadez, podemos tener como resultado una serie de alteraciones que van desde sutiles cambios en los hábitos alimentarios, hasta la adquisición de trastornos como la AN o la BN.

4.5. Estrés prenatal y programación fetal: fundamentos para la predisposición de los TCA.

El fenómeno de programación fetal como se menciona anteriormente y se muestra en la figura 6, se presenta cuando los agentes estresantes producen cambios mediados por el paso de sustancias, subproductos del estrés materno, a

través de la placenta afectando al embrión. Esto se evidencia con cambios en sustancias específicas, como el incremento de los glucocorticoides y la disminución en el factor de crecimiento.

La alteración con mayor significado es la ocurrida con el factor placentario 11- β -HSD2 mediado por la alteración de la barrera de glucocorticoides maternos permitiendo el paso de estas sustancias a través de la placenta dando lugar a la aparición de cambios epigenéticos. Lo cual evitara que puedan expresarse de manera clara los programas genéticos contenidos, alterando los sistemas que puedan estar bajo su control (Cottrell & Seck, 2009).

Entre las funciones que pueden ser alteradas se encuentra la función de los receptores postsinápticos dependientes del neurotransmisor serotonina (5-HT) y en específico los del subtipo 1A y 1B, los cuales son responsables de controlar comportamientos asociados con la alimentación. Además, dicho bloqueo de la expresión genética puede alterar el correcto funcionamiento de sistemas completos, como ocurre en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que puede derivar en una mayor susceptibilidad y riesgo para poder adquirir y desarrollar enfermedades físicas o trastornos del orden de lo psicobiológico como en este caso los TCA.

La programación negativa de células del SNC es otra de las alteraciones que pueden derivarse de dicha programación fetal provocada por agentes estresantes, ya que se ha encontrado cambios estructurales y funcionales en células del hipotálamo, amígdala e hipocampo. Esto cobra importancia debido a que estos núcleos son elementos básicos para la regulación de los comportamientos asociados con la alimentación, como son el hambre, la saciedad y el apetito.

A la luz de lo anterior, es posible evidenciar que el análisis psicobiológico de la actuación del estrés prenatal sobre los mecanismos reguladores de sistemas relacionados con el comportamiento alimentario puede jugar un papel determinante para entender los posibles deterioros en la genética, mecanismos, morfología, función y, en específico, sobre la intercomunicación neuronal, lo cual termina por crear un estado de vulnerabilidad en el sujeto afectado al incrementar los niveles de predisposición para la adquisición de trastornos del comportamiento en un futuro.



Figura 5. Muestra el proceso por el cual se lleva a cabo la programación fetal.

4.6. Elementos psicobiológicos precipitantes y condicionantes mediados por el EP en los TCA.

Durante el desarrollo los seres humanos enfrentamos periodos críticos en los que se presentan múltiples cambios, principalmente enfocados en aspectos biológicos y que a la postre se traducen en cambios psicológicos y en los estilos de interacción que caracterizarán las relaciones sociales. Para el caso de los TCA, se ha podido comprobar que un elemento que participa en la predisposición a desarrollar alguna alteración asociada a ellos es el periodo de la pubertad, en el cual los cambios y ajustes que le son propios van a generar un elemento de sensibilidad en el sujeto que está luchando por encontrar su homeostasis. Bajo este contexto, cuando se suman a esta situación los elementos de predisposición dados por los eventos estresantes prenatales y perinatales que provocaron un elemento de programación y cambios epigenéticos (que repercutirán bloqueando la expresión de los genes asociados con los sistemas moduladores del comportamiento alimentario), estaremos bajo una condición de alta vulnerabilidad, en la que los eventos estresantes que puedan llegar a presentarse durante esta etapa, van a desencadenar alteraciones psicobiológicas con diferentes manifestaciones dependientes de los sistemas neuroquímicos que puedan verse afectados. Cuando se presenta un TCA no solo se verán manifiestos sus rasgos característicos (alteraciones en los receptores neuroquímicos para la serotonina 5-HT 1A y 1B, disminución de neurotransmisores entre otros), sino que también podemos encontrar asociados a ellos trastornos en el estado de ánimo, ansiedad, obsesivos –compulsivos, adicciones, dificultades en el control de impulsos y personalidad limítrofe, principalmente. Estos padecimientos

asociados de alguna manera servirán para el mantenimiento de los TCA y agravarán su condición en todos y cada uno de los ámbitos biopsicosociales del individuo afectado.

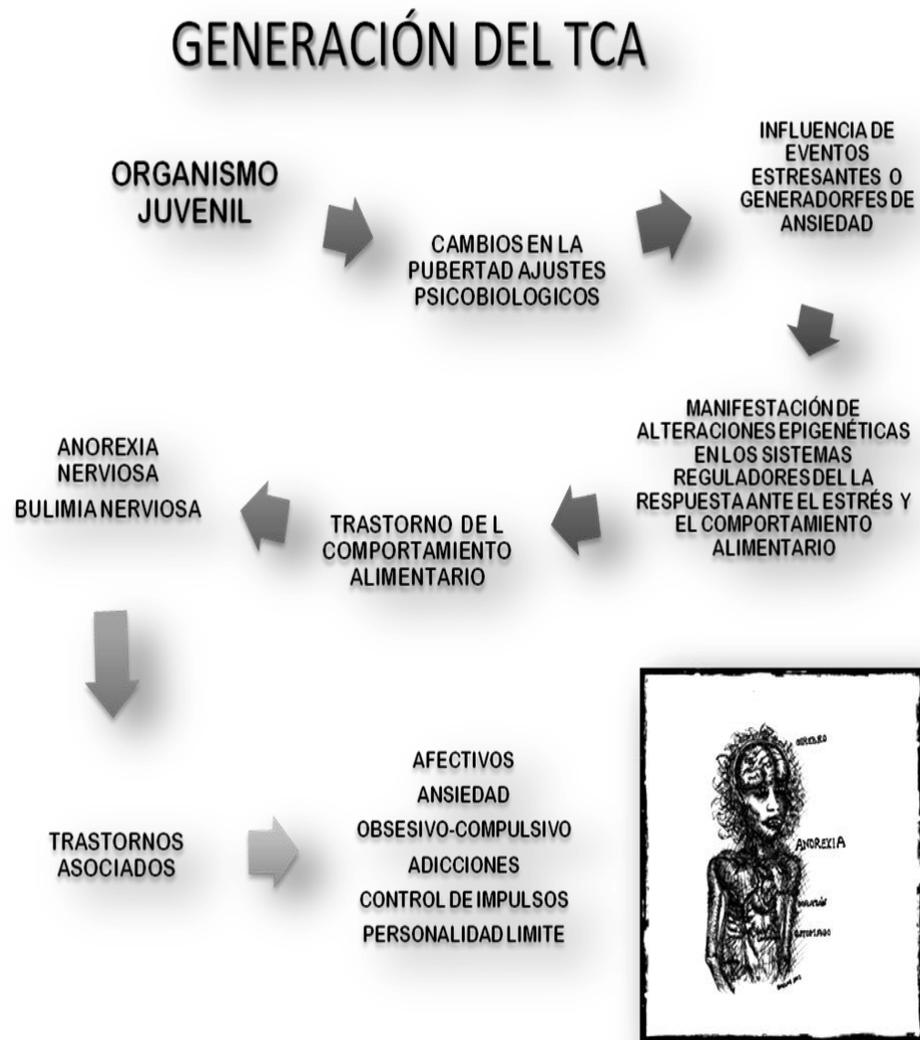


Figura 6. Participación del estrés como desencadenante de los TCA.

CAPITULO 5.

PROPUESTA DE INTERVENSIÓN CLÍNICA A PARTIR DEL MODELO PSICOBIOLOGICO DEL EP EN LOS TCA.

La idea central al desarrollar el modelo explicativo, es aportar datos de utilidad clínica para los profesionales de la salud que en su práctica pueden estar ante un potencial TCA o aquellos profesionistas que tratan pacientes ya claramente detectados, proporcionándoles elementos discriminativos en la intervención y atención primaria para descartar alteraciones psicobiológicas que estén participando en su mantenimiento posiblemente derivadas del EP. Así mismo, se busca complementar la evidencia psicobiológica en las guías de práctica clínica, propuestas para el sector salud en nuestro país (en especial para el programa sectorial de salud del 2007-2012), que busca estandarizar las acciones del personal de salud encargados del primer nivel de atención para dichos pacientes.

5.1. Guías para el primer de atención para pacientes con TCA en México.

Para implementar una intervención multidisciplinaria de los TCA, en México se encuentran disponibles tres documentos o guías, para su abordaje a nivel de atención primaria, donde se establecen los protocolos de atención, los cuales han sido difundidos en medios electrónicos para su consulta por el personal de salud que este mas en contacto con pacientes con TCA, dichas guías son:

- **“GUÍA PROPUESTA POR EL CENTRO NACIONAL DE EQUIDAD DE GÉNERO Y SALUD REPRODUCTIVA”(2004).**
- **“GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC, PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA: ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA NERVIOSA EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN”(2008).**
- **“GUÍA CLÍNICA PARA TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA” DESARROLLADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ” (2010).**

La primera guía fue publicada en el 2004 por el “Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva” con el apoyo de Weissberg y Quesnel, la “Guía de práctica clínica GPC, Prevención y diagnóstico oportuno de los Trastornos de la Conducta Alimentaria: Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa en el primer nivel de atención”, diseñada por el Consejo de Salubridad General (Secretaría de Salud) coordinado por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud y creada en el año 2008. Por último la “Guía clínica para trastornos de la Conducta Alimentaria” desarrollada en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, por Unikel y Caballero en el 2010 con el objetivo de ser una guía terapéutica dirigida particularmente al personal sanitario de primer nivel de atención, el cual puede realizar la detección temprana y el manejo inicial o canalización de los TCA.

La guía propuesta por Weissberg y Quesnel (2004), nos plantea de manera general, la naturaleza de los TCA, los criterios diagnósticos propuestos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica DSM-IV-TR (APA, 2002), en el apartado de los trastornos de la alimentación, las características de las personas quienes los padecen, los motivos que pueden encontrarse para su

aparición y la manera de detectarlos. Así mismo, se hace referencia a las consecuencias en la salud de los afectados, la manera en que se puede elaborar un diagnóstico, los exámenes que deben realizarse a nivel psicológico y médico, y por último la manera en que se deben tratar.

La “Guía de práctica clínica GPC, Prevención y diagnóstico oportuno de los Trastornos de la Conducta Alimentaria: Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa en el primer nivel de atención” (Secretaría de Salud, 2008), muestra la clasificación de los TCA, aspectos generales, los elementos para integrar la prevención primaria, y la prevención secundaria: considerando los factores de riesgo, la integración de historia clínica, el tamizaje, el diagnóstico temprano y el tratamiento no farmacológico.

Por su parte, la guía elaborada por Unikel y Caballero (2010), exponen el origen de los trastornos alimentarios desde investigaciones con población mexicana, su clasificación diagnóstica para los tres principales trastornos: AN, BN y trastornos de la conducta alimentaria no especificados. Se hace referencia al tratamiento, considerando la evaluación inicial, el tratamiento recomendado para el primer nivel de atención y los instrumentos para la evaluación del tamizaje; por último, se exponen los factores de riesgo y los aspectos éticos a considerar con los pacientes de TCA.

Las tres guías presentan algunos puntos de coincidencia en cada uno de los aspectos que se sugieren a considerar en el diagnóstico y tratamiento. Estos aspectos se muestran en el siguiente cuadro:

Guías sobre el abordaje de los TCA.	“Guía de trastornos Alimenticios” Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva” Weissberg y Quesnel (2004).	“Guía de práctica clínica GPC, Prevención y diagnóstico oportuno de los Trastornos de la Conducta Alimentaria: Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa en el primer nivel de atención”. Secretaria de Salud, (2008)	“Guía clínica para trastornos de la Conducta Alimentaria” Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Unikel y Caballero (2010).
Criterios diagnósticos.	Criterio Diagnóstico basado en el Manual Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría.	Criterio Diagnóstico basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades -10 (CIE-10) y en segundo término en el Manual Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría. (DSM-IV-TR; APA, 2002)	Criterio Diagnóstico basado en el Manual Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría. (DSM-IV-TR; APA, 2002) Clasificación Internacional de Enfermedades -10 (CIE-10; Who, 1992)
Detección y derivación del paciente.	Paciente y/o Familia. Médico General. Escuela	Profesores de escuela. Trabajadores Sociales. Medico general. Enfermeras Médico familiar. Psicólogo Nutriólogo Odontólogo	No se menciona.
Detección inicial de trastornos transitorios o diagnóstico diferencial orgánico.	Se descarta la presencia de padecimientos transitorios que puedan confundirse con un TCA, como la falta de regularidad menstrual en la adolescencia o desnutrición derivada de otros problemas psicológicos como: depresión y algunas patologías de tipo esquizoide. Realizará exámenes para diagnóstico diferencial con Diabetes, Tumores endocraneanos, colagenopatías, tiroidismos y embarazo.	No se menciona.	Se comienza el tratamiento después de descartar la causa no mental o la presencia de alguna complicación medica como producto de estos trastornos.

	<p>Quando hay presencia de vómitos, se analizarán signos digestivos, pancreatitis, esofagitis, dilatación gástrica, constipación o ruptura del tubo digestivo.</p>		
<p>Evaluación inicial psicológica, psiquiátrica, médica, y nutricional.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista psicológica. 2. Mediciones de peso y estatura de acuerdo con la edad y el sexo del paciente. 3. Valoración de masa corporal, reservas de grasas. 4. Proteinograma electroforético. 5. Valoración del estado nutricional. 6. Biometría hemática. 7. Perfil hormonal y valoración ginecológica. 8. Mediciones de presión arterial y pulso. 9. Examen cardiovascular y electrocardiograma. 10. Hepatograma, perfil hepático y tiroideo. 11. Examen general de orina. 12. Glucemia, fosforemia, magnesemia. 13. Tomografía computarizada. 14. Eritrosedimentación. 15. Ionograma: Buscando hipokalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica en vomitadores. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista inicial por personal de salud. 2. Remitir a evaluación psiquiátrica. 3. Mediciones de peso y estatura de acuerdo a la edad y el sexo del paciente, Cálculo de IMC, frecuencia de conductas compensatorias. 4. Examen médico general: <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Exploración física general (signos vitales). 5. Pruebas de laboratorio y gabinete indispensables. <ol style="list-style-type: none"> 5.1. Biometría hemática completa. 5.2. Química sanguínea. 5.3. Electrolitos séricos. 5.4. Perfil lípido completo. 5.5. Pruebas de funcionamiento hepático. 5.6. Perfil Tiroideo básico (T3, T4, T5H). 5.7. Examen general de orina. 5.8. Electrocardiografía. 5.9. Fosfato sérico (durante el proceso de realimentación en el caso de desnutrición). 5.10. Densitometría ósea de cadera y columna lumbar. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrevista psicológica: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Sintomatología conductual alimentaria. 1.2. Sintomatología psicológica. 1.3. Riesgo de conductas suicidas. 1.4. Sintomas o conductas psiquiátricas (ansiedad, obsesiones, compulsiones, abuso o adicciones, autolesiones, rasgos de la personalidad). 2. Historia del trastorno alimentario: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Desarrollo e historia psicosocial. 2.2. Aspectos familiares. 3. Mediciones de peso y estatura de acuerdo a la edad y el sexo del paciente, Calculo de IMC, frecuencia de conductas compensatorias. 4. Examen médico general: <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Exploración física general (signos vitales y revisión dental). 5. Pruebas de laboratorio y gabinete indispensables. <ol style="list-style-type: none"> 5.1. Biometría hemática completa. 5.2. Química sanguínea. 5.3. Electrolitos séricos. 5.4. Perfil lípido completo. 5.5. Pruebas de funcionamiento hepático. 5.6. Perfil Tiroideo básico (T3, T4, T5H). 5.7. Examen general de orina. 5.8. Electrocardiografía. 5.9. Fosfato sérico (durante el proceso de realimentación en el caso de desnutrición). 5.10. Densitometría ósea de cadera y columna lumbar. 5.11. Resonancia Magnética cerebral (en el caso de desnutrición crónica para descartar disminución del volumen cerebral). 5.12. Electroencefalograma (presencia de

			sintomatología neurológica adicional).
Determinar etapa en la que se encuentra el paciente en términos del padecimiento.	<p>Determinar si el trastorno está en etapa aguda, de meseta o crónica:</p> <p>Etapa aguda: peligro de morir por desnutrición o deterioro corporal. Empleo de hospitalización o tratamiento ambulatorio para su recuperación.</p> <p>Etapa de meseta: el riesgo clínico se ha estabilizado.</p> <p>Etapa crónica: se presenta una evolución mayor a dos años sin signos de mejoría.</p>	No hay referencia en la guía de esta información.	No hay referencia en la guía de esta información.
Equipo profesional que interviene en la evaluación y el tratamiento.	<p>Equipo multidisciplinario con trabajo interdisciplinario compuesto por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médico • Psicoterapeuta • Ginecólogo • Psiquiatra • Endocrinólogo • Nutriólogo 	No hay referencia en la guía de esta información (sólo se menciona personal de salud o médico).	Equipo multidisciplinario compuesto por: <ul style="list-style-type: none"> • Nutriólogo • Médico • Psiquiatra • Psicólogo • Odontólogo
Consideración de los aspectos psicobiológicos o psicofarmacológicos para la evaluación o el tratamiento.	Se menciona un tratamiento psicofarmacológico, pero no se explica la manera en que se puede llevar a cabo y bajo qué condiciones.	No se mencionan factores biológicos..	Factores Biológicos de Riesgo: genéticos (heredado en parientes de primer grado), anormalidades de tipo endocrinológico que afectan el eje hipotálamo-pituitario-gonadal (inamidez, daño o disfunción de los centros reguladores del apetito, la saciedad y el comer; conexiones neuronales anómalas en el hipotálamo o anormalidades en los sitios receptores (Russell, 1992, citado en Manual). Alteraciones en la función de la Serotonina (5-HT) relacionada con el grado de impulsividad, cuando son bajos hay predisposición a la BN y cuando son altos a al AN (Strober, 1995 citado en el Manual). Anormalidades identificadas en el funcionamiento y estructura del cerebro que al "parecer son secundarias" a la pérdida de peso y deshidratación, y que pueden revertirse con la ganancia de los mismos.
Implementación de los psicofármacos en el tratamiento.	<p>Recomendación de fármacos como apoyo para disminuir síntomas del TCA y los que los acompañan:</p> <p>Los antidepresivos en anoréxicos no son recomendables, ya que por el bajo peso que presentan estos pacientes, tienden a prevalecer en sus efectos secundarios (efecto adelgazante).</p> <p>En el caso de la BN se han observado buenos resultados con el tratamiento con antidepresivos y ansiolíticos.</p>	No hay referencia sobre el empleo de psicofármacos como apoyo al tratamiento.	No hay referencia sobre el empleo de psicofármacos como apoyo al tratamiento.
Situaciones predisponentes asociadas con las relaciones familiares o madre-hijo.	No se especifica.	<p>Problemas de la alimentación en edades tempranas, posiblemente asociadas con la relación madre-hijo.</p> <p>Obesidad de los padres.</p> <p>Comentarios negativos y críticos por parte de la familia sobre la figura y el</p>	Problemas en la relación madre-hijo que provoca que el niño tenga dificultades para identificar correctamente procesos como el hambre y las diferencias de otras necesidades corporales y emocionales.

		peso. Trastorno psiquiátrico en los padres. Problemas familiares (baja comunicación, abuso de sustancias).	
Situaciones predisponentes relacionadas con eventos traumáticos o adversos.	No se especifica.	Relación con experiencias de abuso emocional, físico y sexual.	Relación con experiencias de abuso sexual, eventos traumáticos o adversos.
Etapas de la vida que supone mayor riesgo.	La adolescencia es la etapa del desarrollo con mayor riesgo.	Las mujeres jóvenes y/o adolescentes son las de mayor riesgo.	La adolescencia es la etapa del desarrollo humano con mayor riesgo.
Situaciones cognitivas de origen y mantenimiento.	No se especifica.	Origen y mantenimiento a partir de cogniciones anómalas relacionadas con la alimentación, peso e imagen corporal.	Origen y mantenimiento a partir de la presencia de pensamientos obsesivos, perfeccionismo, disociación, entre otros.
Cualidades predominantes en la estructura y dinámica familiar.	Dificultades actuales relacionadas con la familia.	Problemas en las relaciones familiares, con la comunicación y los comentarios sobre el peso y talla.	La dinámica familiar, presión relacionada con el cuerpo, peso y alimentación; madres con algún TCA. Ambientes familiares menos tolerantes, más críticos, relaciones caóticas y con límites poco claros.
Participación del entorno cultural como factor precipitante y en la intervención.	La cultura tiene un peso determinante en su aparición.	Generar programas escolares orientados a lograr cambios en la concepción cultural sobre temas del peso corporal y las dietas.	Modelos socioculturales tendientes a la búsqueda del ideal estético dominante y además insatisfacción con la imagen corporal.

Tabla 1. Integración de la información más relevante de las guías para la prevención, diagnóstico e intervención para los trastornos de la conducta alimentaria, que se elaboraron en México por instancias de salud a nivel Federal.

Al analizar la información de cada guía, es posible evidenciar que la determinación de los factores predisponentes y precipitantes están predominantemente dirigidos a los aspectos socio-culturales y familiares que se encuentran relacionados con el desarrollo de ideas, pensamientos, sentimientos, y autopercepciones que hagan evidente la presencia de un TCA.

Con lo que respecta a los elementos psicobiológicos presentes en los TCA, se consideran solamente en la guía más reciente elaborada por Unikel y Caballero en el 2010. Aún así, en ella no se aborda dicha información como un elemento de evaluación inicial, simplemente se hace referencia de ella para ser considerados como información adicional que valdría en algún momento considerar, sin ahondar más en el tema. En esta se mencionan investigaciones donde se ha analizado la estructura y funcionamiento cerebral o la presencia de tumores endocraneanos. También, la observación de anomalías de tipo endocrinológico que afecten el eje hipotálamo-pituitario-gonadal provocando inmadurez, daño o disfunción de los centros reguladores del apetito, la saciedad y el comer; conexiones neuronales anómalas en el hipotálamo o anomalías en los sitios receptores dependientes principalmente del neurotransmisor serotonina (5TH), responsable de la regulación neuroquímica dependiente de los procesos antes mencionados y vinculados con la alimentación, además de asociarse con

comportamientos alterados como la depresión, la compulsión y la obsesión, comportamientos suicidas, entre otros.

No obstante es claro bajo el contexto de este trabajo, que no basta con sugerir la posible existencia de dichas alteraciones, si no se generan estrategias de diagnóstico para descartar su presencia y enfocarse a dar el tratamiento que corresponda según los resultados de los estudios, de llevarse a cabo dicho trabajo se incrementaría la efectividad y éxito de los tratamientos, disminuyendo las recaídas y la renuencia a los mismos.

Es por ello que el desarrollo de cualquier propuesta de intervención para los TCA, se debe situar al paciente bajo una perspectiva biopsicosocial, en la cual es necesario enfocarse en primera instancia en los factores biológicos que están implicados, descartando su participación, para posteriormente sugerir tratamientos enfocados en las demás dimensiones o factores en el orden de lo psicológico y sociocultural.

Para tal efecto, se divide en dos fases la intervención:

- **Fase 1. Detección de los factores asociados con la presencia de estrés prenatal.**
- **Fase 2. Exploración sobre la función y estructura de los sistemas neuroquímicos y neuroanatómicos vinculados con el comportamiento alimentario.**

5.2. FASE 1: DETECCIÓN DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DEL EP.

5.2.1. CUESTIONARIO SOBRE EVENTOS ESTRESANTES.

Es importante antes de iniciar el diagnóstico de los TCA, conocer la historia del paciente con respecto a los estímulos a los que pudo estar expuesto inducidos principalmente por EP, aun que también se debe considerar el estrés sufrido perinatal y posnatalmente ya que estos pueden ser activadores de respuestas inadaptadas, asociados a eventos anteriores a dichas etapas. Para ello se propone la aplicación de un cuestionario de la siguiente manera:

Se solicitará información a las personas más cercanas al paciente: padres (madre en especial), abuelos, hermanos mayores, tutores o bien quienes tuvieron contacto cercano durante la mayor parte de su vida y que pueden aportar evidencias sobre su condición.

. Para ello se consideraran los siguientes elementos:

1. Etapa prenatal.

- 1.1. Motivos para experimentar estrés o ansiedad por su estado (embarazo), y/o expectativas en el proceso del parto.
- 1.2. Haber mostrado preocupación por su imagen y peso corporal.
- 1.3. Estar bajo régimen alimentario o dietas restrictivas.

- 1.4. Haber presentado trastornos psicológicos, previos o durante el embarazo.
- 1.5. Haber padecido enfermedades o complicaciones médicas previas o durante el embarazo.
- 1.6. Haber presentado problemas de abuso de sustancias o ingestión de medicamentos contraindicados.
- 1.7. Experimentar la pérdida o separación emocional o física de un ser querido (muerte o divorcio).
- 1.8. Haber vivido dificultades socio-económicas de impacto importante.
- 1.9. Dificultades en los vínculos o relaciones familiares (familia origen, familia actual).
- 1.10. Problemas psicológicos o psiquiátricos en los padres o personas cercanas (depresión, trastornos de la personalidad, entre otros).
- 1.11. Haber tenido problemas o tensiones en el ambiente laboral.

2. Etapa perinatal.

- 2.1. Tipo de parto natural o por cesárea (explicar motivo de la cesárea).
- 2.2. Parto anticipado o prematuro.
- 2.3. Labor de parto prolongada que implicara sufrimiento fetal.
- 2.4. Complicaciones generales durante el nacimiento (hipoxia, cordón umbilical enredado en el producto, entre otros).
- 2.5. Baja talla y/o peso al nacer.

3. Etapa postnatal.

- 3.1. Estrés o ansiedad experimentado ante la confrontación de los cambios físicos y psicológicos durante la pubertad y adolescencia.
- 3.2. Trastornos psicológicos durante la adolescencia (depresión, obsesiones, compulsiones, afectivos, personalidad, entre otros).
- 3.3. Adicción a sustancias legales e ilegales (tabaco, alcohol, marihuana, cocaína, anfetaminas, entre otras).
- 3.4. Pérdida o fallecimiento de un ser querido (separación o muerte).
- 3.5. Problemas en la situación socio-económica.
- 3.6. Problemas o conflictos en su ambiente familiar, pareja, social y escolar.
- 3.7. Haber experimentado maltrato físico y/o psicológico.
- 3.8. Abuso sexual en la infancia.

Cuando la información obtenida por el instrumento, permita establecer que no existe riesgo debido a la exposición a agentes estresantes de manera predominante en la etapa prenatal, se puede continuar con la evaluación diagnóstica específica para los TCA. De no ser así, se recomiendan estudios de laboratorio enfocados a identificar y descartar posibles alteraciones en la función de los sistemas neuroanatómicos y neuroquímicos implicados en el comportamiento alimentario. Dichos estudios se enfocaran en los centros cerebrales y sustancias que son más susceptibles de sufrir cambios por el EP.

Además de integrar en el cuestionario los aspectos antes mencionados, se considera necesario corroborar que los sistemas neuroanatómicos y neuroquímicos no presenten alteraciones que sugieran la presencia o posible predisposición de comportamientos relacionados con los TCA. Para ello existen estudios específicos que cumplan dicho fin como: la imagenología.

5.3. FASE 2. ESTUDIOS DE IMAGENOLÓGÍA.

El desarrollo tecnológico y científico ha logrado crear instrumentos de exploración cerebral que permitan tener una visión más clara de las estructuras y funciones del cerebro, de esta manera se convierten en una indispensable herramienta clínica que permita detectar cualquier ml formación o alteración anatómica y funcional en sujetos que presentan algún TCA..

Para su evaluación se sugieren estudios con un Tomógrafo por Emisión de Positrones, mejor conocido por sus siglas TEP, Tomografía por emisión de fotón simple o SPECT y Resonancia Magnética Funcional (RMF) obteniendo imágenes como las mostradas en la figura 9.. Estos estudios están encaminados a detectar alteraciones a nivel de Sistema Nervioso Central, en especial en zonas focalizadas como el Hipotálamo cuya función es integrar una compleja red de vías neuronales que regulan el hambre y la saciedad (Schartz et al, 2000), a demás del hipocampo, amígdala, sistema límbico y corteza prefrontal; estructuras relacionadas con el control de las respuestas emocionales, aprendizaje, memoria y procesos básicos esenciales (Vyas et al., 2002; Herschkowitz, 2000).

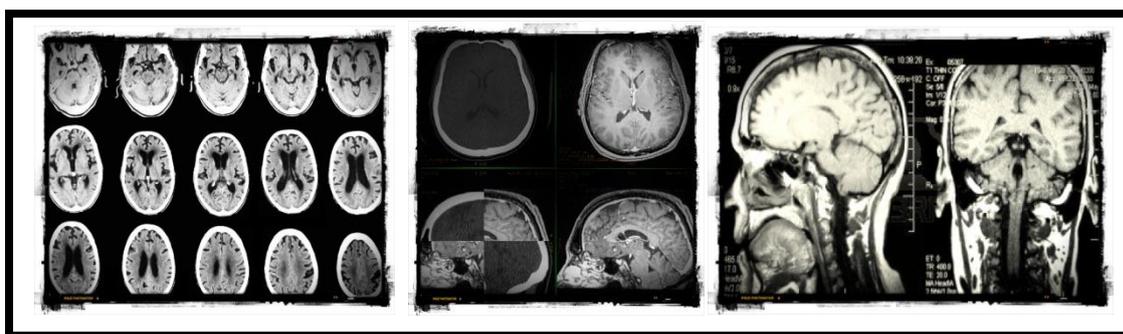


Figura 9. Muestra las imágenes que pueden ser obtenidas en los estudios de imagenología a través de TEP. SPECT Y RMF.

Considerando dichos estudios, se puede establecer la existencia de una alteración morfo-funcional o de elementos anómalos como tumores, lesiones, problemas cerebro-vasculares, entre otras que puedan estar interfiriendo en el buen funcionamiento del SNC y por encontrarse relacionadas con zonas del control de la alimentación participen en la etiopatología de los TCA. En el caso de presentarse alguna de las condiciones anteriores, el paciente debe ser canalizado al servicio de neurología para realizar su valoración determinando si la alteración es la base para el desarrollo del trastorno y supone una predisposición para el desarrollo de sintomatología como en la AN (Oltra, Espert & Rojo, 2011) proponiendo la intervención que más convenga..

5.4. FASE 3. ESTUDIOS NEUROQUÍMICOS.

Las sustancias reguladoras de los procesos que implican la alimentación cumplen una función básica en la aparición y mantenimiento de los TCA. Investigar dichos niveles es un indicador de la forma en que los sistemas neuroquímicos están realizando sus diferentes funciones en el organismo y cómo influyen sobre los comportamientos que regulan.

Por ello, se propone investigar los niveles de tres sustancias consideradas como las de mayor importancia en la regulación de la alimentación: serotonina, leptina y glucocorticoides.

Estudios de la serotonina (5-HT). Los niveles de serotonina y su precursor el triptófano, la serotonina molécula representada en la imagen 10, participa en los efectos anorexigenicos en especial sobre los carbohidratos. Su principal función es terminar la alimentación actuando en conjunto con las señales periféricas (Smith & Gibbs, 1994). En los TCA como la AN se encuentra con mayor actividad, mientras que en la BN se ve disminuida. (Hernández, Trava & Bastarrachea, 2003) A sí mismo, se ha comprobado que el EP tiene efectos sobre la 5HT en modelos animales con relación a su síntesis y distribución dentro del sistema nervioso central. (Mockler, et al., 2007).

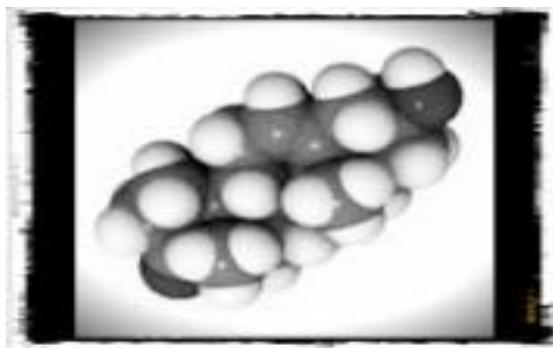


Figura 6. Estructura molecular de la serotonina 5-HT.

Estudios de la leptina. El análisis de los niveles séricos de leptina, (en dos momentos: noche secreción máxima y mañana mínimo nivel, para evitar datos inexactos), esto por el hecho de que es el principal organizador en etapas tempranas del desarrollo embrionario del sistema neuronal de la saciedad, a partir de que inhibe la ingesta e incrementa el gasto energético, condición que puede relacionarse con la AN. Esto es porque es una sustancia que se ha visto afectada de manera significativa por la exposición a EP (Desai, et al., 2008) y tiene un rol importante en el caso de los TCA. Se plantea la existencia de una mayor concentración de Leptina en las mujeres comparadas con los hombres, debido, a las diferencias hormonales y la forma en que se distribuye la grasa en el cuerpo. Este dato debe ser considerado principalmente cuando se ha observado que es durante la pubertad que los TCA tienen mayor prevalencia y puede estar mediado por dicha sustancia. Se muestra la molécula en la figura 11 (Blundell, et al., 2001).

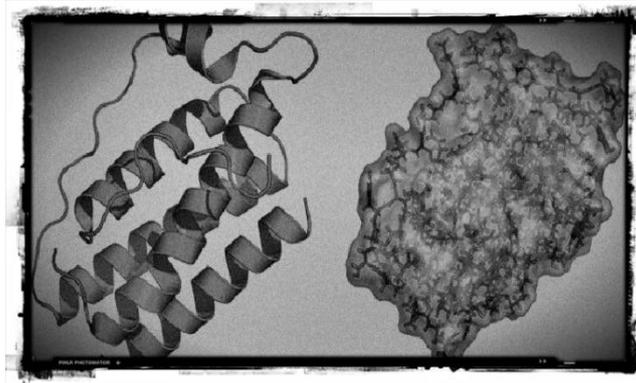


Figura 7. Estructura molecular de la leptina.

Estudio de los Glucocorticoides. Es necesario determinar los niveles de glucocorticoides y estrógenos, ya que estos estimulan la producción de leptina. Además, se ha comprobado se ven alterados por la exposición al EP, lo que se asocia a los cambios epigenéticos que a largo plazo aumentan el riesgo de presentar una variedad de trastornos (por ejemplo: diabetes, hipertensión entre otros) en algún momento de la etapa adulta (Cotrell & Seckl, 2009).

Estos estudios permitirán la detección, de alteraciones en el sistema catabólico, encargado del mantenimiento o la pérdida de peso, gracias a los mecanismos que aumentan el gasto energético y disminuyen la ingesta alimenticia, activando señales de llenado gastrointestinal y de saciedad, como los mediados por la Hormona Leptina (Schartz, et al, 2000).



Figura 8. Estructura molecular de los glucocorticoides.

En esta parte de la evaluación, cuando se detecten anomalías en alguna de estas sustancias -que son las mayor mente- involucradas en los mecanismos de la alimentación, el control de las emociones, entre otros, es que se debe recurrir a la terapia farmacológica, buscando el tratamiento más adecuado administrando fármacos que sean lo más afines a la sustancia objetivo y que impacten sobre las conductas predominantes en el paciente. .

5.5. PERTINENCIA DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA EN LOS TCA.

Cuando los análisis de las tres anteriores sustancias muestran alteraciones, podemos pensar en problemas dentro de los sistemas que regulan, para lo cual se sugiere implementar tratamientos farmacológicos que ayuden a recobrar el equilibrio de dichas sustancias, aunado con las demás intervenciones. Es en este momento cuando la terapia farmacológica debe implementarse considerando los trastornos asociados con los TCA, como: depresión, ansiedad, obsesiones, compulsiones, entre otros, permitiendo ampliar el espectro de acción de los fármacos, dependientes del paciente y sus características.

Para realizar la elección adecuada del fármaco, en el 2011 la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica, WFSBP por sus siglas en inglés (Aigner, et al., 2011), propone unos lineamientos para la aplicación de tratamientos farmacológicos en los TCA. Plantea que los TCA son un proceso complejo que no debe basarse sólo en el uso de drogas psicotrópicas, debe incluir también el apoyo nutricional, la psicoterapia y el tratamiento de las complicaciones médicas asociadas con los trastornos. También ha establecido cual es el tratamiento farmacológico más adecuado para los tres trastornos más comunes: Anorexia nerviosa (AN), la Bulimia nerviosa (BN) y el trastorno alimentario compulsivo (TAC).

La situación que complejiza los tratamientos de este tipo, es que la mayoría de los fármacos no pueden ser administrados indistintamente en todos los casos de TCA, lo que evita la homologación en su empleo. Así uno de los criterios utilizados para tomar la decisión de su aplicación, se fundamenta en la asociación de psicopatologías, como el trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, entre otras, que al ser tratadas con los fármacos se busca disminuir su recurrencia. .

La WFSBP en el 2011 retoma los datos científicos vertidos en la base electrónica Medline para establecer los criterios para recomendar el empleo de ciertos tratamientos farmacológicos, según sea el caso. El empleo de la farmacoterapia como tratamiento para la AN tiene como objetivos principales promover la ganancia de peso, prevenir su pérdida después de los cuidados intensivos, cambios en los hábitos alimentarios y la reducción de las psicopatologías asociadas (preocupaciones con la imagen y peso corporal), depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y tratamiento de condiciones médicas asociadas (alteraciones del eje gonadal, infertilidad, osteoporosis, entre otras). Para el caso de la BN, se busca que las conductas de atracón desaparezcan, cesen las conductas compensatorias (vómitos, abuso de laxantes y diuréticos), y se reduzca la psicopatología asociada (conductas disfóricas, falta de control emocional) y se normalicen condiciones médicas asociadas (lesiones dentales y gástricas, pérdida de electrolitos, entre otras)

De acuerdo a lo señalado por la WFSBP las investigaciones sugieren una importante influencia de factores genéticos en el desarrollo de los TCA y la participación activa de neurotransmisores como la serotonina. Para lo que se han empleado diferentes agentes psicofarmacológicos entre los que se encuentran principalmente: antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, antihistamínicos, entre otros, que además de actuar sobre ciertos trastornos en específico, también tienen una acción importante en los sistemas reguladores de la conducta alimentaria como el caso de los antidepresivos dependientes de los sistemas serotoninérgicos (Aigner, et al., 2011). Estos datos además, apoyan la pertinencia de un abordaje psicobiológico de los TCA tanto para comprender su etiología, como para ser tomado en cuenta como el primer punto en la evaluación y el tratamiento,

A continuación se muestra en la tabla 2, la información proporcionada por la WFSBP donde se citan los diferentes fármacos que se han utilizado durante los últimos 25 años para coadyuvar al tratamiento de la BN y AN, así mismo, se mencionan sus efectos sobre los parámetros de evaluación de cada trastorno, y los trastornos mentales asociados.

Tratamiento psicofarmacológico para la AN ((Aigner, et al., 2011)			
Psicofármaco	Resultados en la AN	Recomendación de uso	Acción farmacológica
Antidepresivos tricíclicos.			
Clomipramina Amitriptilina	Mejoran síntomas depresivos.	Síndrome depresivo, trastorno obsesivo, fobias, crisis de angustia, enuresis nocturna, narcolepsia con crisis de cataplejía.	Inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina en la hendidura sináptica.
Inhibidores de la Recaptura de Serotonina (IRS).			
Citalopram	Mejora los resultados en las escalas EDI-2, BDI y SCI-90.	Depresión endógena y exógena, ataques de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo.	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en el SNC..
Flouxetina	Ganancia de peso corporal, mejora en síntomas depresivos y en los resultados en la escala Y-BOCS.	Síndrome depresivo, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico y trastorno por ansiedad social.	Inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina, incrementando su concentración en el SNC.
Sertraline	Mejora síntomas depresivos.	Síndrome depresivo, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastorno por estrés posttraumático, trastorno por ansiedad social.	Inhibe la recaptura de la serotonina sin afinidad significativa.
Mirtazapina	Ganancia de peso corporal	Síndromes depresivos, depresión asociada con ansiedad.	Incrementa la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica (Estimula receptores 5-HT1 y Bloquea receptores 5-HT2 y 5-HT3)
Anti psicóticos típicos			
Haloperidol	Mejora resultado escalas EDI, EAT, CGI y BMI.	Ansiedad, agitación psicomotora, psicosis, movimientos anormales, esquizofrenia y psicosis.	Bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, actúa sobre las vías cortico-meso-límbicas.
Anti psicóticos atípicos			
Olanzapina	Mejora el peso corporal, disminuyen los síntomas obsesivos, ansiedad, escalas STAI, BDI, EDI-2 y BMF.	Esquizofrenia, manía aguda, trastorno bipolar, síntomas psicóticos de la demencia.	Antagonista de los receptores de dopamina (D1, D2 y D5) y serotonina (5-HT2)

Risperidone	Mejora ganancia de peso corporal.	Esquizofrenia	Antagonista monoaminérgico con alta afinidad de los receptores serotoninérgicos 5HT ₂ , dopaminérgicos D ₂ y adrenérgicos Alfa1.
Quetiapina	Mejoran ganancia de peso corporal, resultados escalas BMI, CGI y EDE-12 (subescala restricción)	Esquizofrenia, manías y trastorno bipolar.	Bloqueador de receptores de serotonina (5-HT ₂), y moderada afinidad con los receptores de dopamina (D ₁ y D ₂).
Amisulprida	Mejora el peso corporal.	Esquizofrenia	Agonista dopaminérgico por el bloqueo de los receptores presinápticos (D ₃ y D ₂).
Otras sustancias			
Zinc	Mejoran síntomas de depresión, ansiedad, ganancia de peso corporal.	Depresión y letargo.	Modulador de la excitabilidad neuronal.
Litio	Mejora ganancia de peso corporal, escalas HSCL-90, GAAC y PRS.	Manía, depresión y trastorno bipolar.	Efectos sobre la síntesis de los neurotransmisores colinérgicos, catecolaminérgicos y serotoninérgicos.
Naltrexona	Disminución en la frecuencia de purgas y atracones	Adicciones	Antagonista de opiáceos.

Tratamiento psicofarmacológico para la BN			
Psicofármaco	Resultados en la BN	Recomendación de uso	Acción farmacológica
Antidepresivos Tricíclicos.			
Imipramina, Amitriptilina Desipramina	Reduce frecuencia de los atracones, uso de vómitos, purgas y uso de laxantes.	Síndrome depresivo, trastorno obsesivo, fobias, crisis de angustia, enuresis nocturna, narcolepsia con crisis de cataplejía.	Inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina en la hendidura sináptica.
Inhibidores de la Recaptura de Serotonina (IRS)			
Citalopram	Disminuye la intensidad de los síntomas.	Depresión endógena y exógena, ataques de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo.	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en el SNC.
Flouxetina	Disminuyen la frecuencia de vómitos y purgas, así como	Síndrome depresivo, trastorno obsesivo	Inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina

Fluvoxamine	episodios de atracón.	compulsivo, Trastornos de la alimentación, ataques de pánico, trastorno por ansiedad social.	incrementa su concentración en el SNC.
Sertraline	Disminuye crisis de atracón y purgas.	Síndrome depresivo, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastorno por estrés posttraumático, trastorno por ansiedad social.	Inhibe la recaptura de la serotonina sin afinidad significativa.
Duloxetine	Disminución de atracones y purgas.	Depresión, ansiedad generalizada y dolor neuropático e inflamatorio.	Inhibidor de la recaptura de serotonina y de noradrenalina e inhibe débilmente la recaptura de dopamina.
Otros antidepresivos			
Phenelzine	Disminución de atracones y mejores resultados en escalas EAT, HAMD y BDI.	Síndromes depresivos, Depresión y fobias.	Inhibidor de la mono amino oxidasa (IMAO)
Isocarboxazid	Disminuye atracones y mejora resultados de escalas EAT-26, HAM D y HAMA.	Síndromes depresivos, Depresión y fobias.	Inhibidor de la mono amino oxidasa (IMAO)
Reboxetine	Disminuye frecuencia de atracones y episodios de vómitos. Mejora resultados en las escalas GAF, HAM D, BSQ y EDI-2.	Depresión	Inhibidor selectivo de la recaptura de la noradrenalina.
Bupropion	Disminución de atracones y purgas.	Depresión, trastornos afectivos estacionales, trastorno bipolar.	Se sugiere inhibición de la recaptura de noradrenalina y dopamina.
Trazodona	Disminución de atracones y purgas.	Depresiones orgánicas, endógenas y somáticas. Irritabilidad y conductas agresivas.	Inhibidor del transporte de la serotonina antagonista de los receptores 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C} . Bloqueador de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 .
Antipsicóticos típicos			

Haloperidol	Mejora resultado escalas EDI, EAT, CGI y BMI.	Ansiedad, agitación psicomotoras, psicosis, movimientos anormales, esquizofrenia y psicosis.	Bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, vías cortico-meso-límbicas.
Anti psicóticos atípicos			
Aripiprazol	Disminución general de síntomas de los TCA.	Esquizofrenia, manía, demencia, depresión.	Agonista Parcial de receptores de dopamina D2 y serotonina 5-HT1A y antagonista de receptores 5-HT2A.
Risperidone	Mejora ganancia de peso corporal.	Esquizofrenia	Antagonista monoaminérgico con alta afinidad receptores serotoninérgicos 5HT2 , Dopaminérgicos D2 y Adrenérgicos Alfa1.
Antiepilépticos			
Oxcarbamazepina	Disminuyen la conducta de auto mutilación.	Convulsiones epilépticas, trastorno bipolar,	Bloqueador de canales de sodio voltaje dependientes.
Topiramato	Disminuyen los episodios de purga y atracón.	Convulsiones epilépticas, Dependencia al alcohol.	Bloquea los canales de sodio estado-dependientes en las neuronas y potencia la activación del GABA.
Otras sustancias			
Metilfenidato	Disminuye la frecuencia de purgas y vómitos.	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y Narcolepsia	Bloquea la recaptación de la noradrenalina y la dopamina en la neurona presináptica.
Baclofen	Disminuye frecuencia de atracones.	Espasticidad por esclerosis múltiple, neuralgia del trigémino.	Agonista del GABA.
Naltrexona	Disminución en la frecuencia de purgas, atracones y vómitos.	Adicciones	Antagonista de opiáceos.
Odansetron	Disminución de la frecuencia de atracones y vomitos.	Prevenir nauseas y vómitos causados por quimioterapias, y cirugías.	Antagonista de los receptores de serotonina 5-HT3.

Tabla 2. Recomendaciones del tratamiento farmacológico en función de los resultados reportados en las investigaciones reportadas por la WFSBP en el 2011, tanto para la AN como para la BN.

Como es posible observar, la intervención psicofarmacológica en el tratamiento de los TCA, debido a la naturaleza de los mismos, ha llevado a la investigación exhaustiva de diferentes sustancias, tomando como punto de referencia, a los trastornos asociados que les caracterizan. Hasta el momento, las conclusiones de la WFSBP, el tratamiento de los TCA empleando la farmacoterapia basada en antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptura de la serotonina, son un tratamiento viable con una buena respuesta, en la disminución de los síntomas relacionados con las conductas de atracón, vómitos y empleo de purgas. Esto por la mediación de los neurotransmisores: serotonina, noradrenalina y dopamina; las principales sustancias involucradas en la modulación y control de la conducta alimentaria, el estado de ánimo y los impulsos.

Esta alternativa de intervención, ha demostrado ser efectiva cuando es posible comprobar que existen alteraciones en los sistemas neuroquímicos o neuroanatómicos como los provocados por el estrés prenatal, convirtiéndose a partir de la evidencia ante expuesta, en la opción más viable en estos casos.

Existen casos de AN, que son renuentes aun al tratamiento con fármacos, esto puede ser porque las alteraciones psicobiológicas son tan severas que los tratamientos farmacológicos no tienen el efecto esperado. Además de manifestar de manera recurrente conductas y pensamientos que ponen en riesgo su vida; ya sea negándose a alimentarse por cualquier vía (parenteral u oral) o teniendo pensamientos suicidas. Es bajo estas situaciones, que se hace necesario recurrir a tratamientos mucho más drásticos, como es el caso de cirugía neurológica, aunque muy controvertido en su empleo.

5.6. La cirugía neurológica: la última alternativa para casos difíciles de TCA.

Como se menciona anteriormente, por las múltiples complicaciones que se pueden llegar a presentar en algunos casos de TCA, se vuelve necesario encontrar alternativas de tratamiento mucho más efectivas y contundentes, siendo la cirugía neurológica para los trastornos psiquiátricos (CNTP) dicha opción. Este procedimiento quirúrgico estereotáxico de alta precisión, emplea la termoablación:, cuya técnica consiste en crear una onda sónica, que genera temperaturas elevadas en el punto focal del tejido deseado, quemándolo y respetando los tejidos adyacentes. Todo lo anterior con la intención de modificar síntomas claves que están involucrados en determinados trastornos o enfermedades las cuales por su recurrencia y gravedad suelen ser incapacitantes o poner en riesgo la vida de quien la padece: caso específico el de la AN. Esta técnica ha sido empleada con éxito en casos refractarios de diferentes padecimientos mentales los cuales involucran impulsividad, agresividad, depresión, síntomas obsesivos compulsivos, trastornos de ansiedad, entre otros. Muy pronto se espera pueda sugerirse como un tratamiento alternativo para trastornos como la AN, considerando siempre los aspectos costo-beneficio de su empleo.

En la actualidad la CNTP, gracias a los adelantos tecnológicos en cuanto a las técnicas neuroanatómicas funcionales y de precisión, tiene mayores posibilidades de éxito, reduciéndose los riesgos y los efectos secundarios. Además si a esto se suma que son cirugías de corta estancia, se disminuyen los costos y tiempo, volviéndose una opción de tratamiento con mayores beneficios a corto plazo para las enfermedades psiquiátricas (Ochoa, et al., 2007). En México, estos autores, han aplicado dicho

tratamiento con muy buenos resultados. No obstante debido a los estigmas que todavía siguen dominando la escena en este tipo de tratamientos, sólo se ha aplicado a casos aislados. En uno de los casos los resultados de su intervención con relación a la evolución clínica posterior a la cirugía mostró una tendencia a mejorar, manifestando una disminución de los síntomas, de manera particular los relacionados con los síntomas afectivos de depresión y la ansiedad (en 90.2% y 89.6%, respectivamente), con excepción de la impulsividad. Las mejorías más evidentes fueron aquellas relacionadas con la erradicación de los síntomas del rechazo al alimento y el vómito, así como la ideación suicida.

Finalmente, para poder demostrar la efectividad de este tratamiento, es necesario emplear la CNTP en más casos y corroborar los resultados encontrados en el antes expuesto. A pesar de ser un solo caso, para poder evaluar su verdadero impacto como una solución viable ante los TCA, es necesario romper con aquellas ideas negativas sobre su implementación y buscar la manera en que ésta apoye a la recuperación de pacientes, que sin este tratamiento correrán el riesgo de perder la vida debido a las complicaciones del trastorno y la comorbilidad que lo acompaña, como es el caso de la depresión y los pensamientos suicidas.

REFLEXIONES FINALES:

El estudio de etiopatología de los trastornos alimentarios resulta una tarea complicada, y más aun, cuando se aborda desde una perspectiva psicobiológica, en donde se integran cada una de las dimensiones que definen al ser humano desde una perspectiva biopsicosocial. Quizás lo más relevante de este abordaje es que permite la convergencia de la práctica experimental y clínica en la atención a problemas de salud considerando un mayor número de variables, permitiendo esto la generación de estrategias mucho más efectivas de prevención, evaluación e intervención.

La adopción de un abordaje multifactorial de los TCA se al vuelto una necesidad básica en nuestros tiempos, para lograr esto se necesita considerar los elementos etiológicos y de mantenimiento, así como determinar el peso que cada uno de ellos posee en la aparición del trastorno. Es por ello que a lo largo de este trabajo se ha justificado a través de evidencia experimental, la inserción del fenómeno denominado estrés prenatal como un factor predisponente para los TCA, ya que se ha comprobado este tiene impacto sobre el neurodesarrollo y por ende, en los mecanismos psicobiológicas que controlan la conducta alimentaria.

Este análisis cobra sentido en nuestros tiempos, ya que la mujer ha cambiado su estilo de vida, y cuando decide embarazarse, no se limita en sus actividades, manteniendo un ritmo de vida acelerado, el cual se verá acompañado de múltiples situaciones generadoras de ansiedad o estrés que al no ser correctamente asimilados, se convertirán para el embrión en uno de los tantos factores etiopatológicos, determinantes para la predisposición de alteraciones o desordenes psicológicos, como la depresión, la ansiedad generalizada, las fobias, esquizofrenia, entre otros.

Las repercusiones que puede tener el constante enfrentamiento a situaciones provocadoras de estrés, exige a todo organismo una respuesta de adaptación al medio, mismo que puede llegar a ser o no efectiva según sus condiciones internas le permitan. El encontrarse en estado de preñez, es una condición que en el pasado se creía proveía –principalmente- al embrión, de una protección extra ante los embates del medio, ya que al verse en un medio aislado por el saco amniótico y la placenta, lo ocurrido en su medio externo no tendría repercusiones significativas en su desarrollo, pero actualmente se ha podido comprobar que el estrés sufrido por la madre gestante, tiene un impacto importante sobre el producto en el plano genético, fisiológico y comportamental.

De manera particular el estrés prenatal influye en el neurodesarrollo del embrión, a partir de una posible disfunción en los sistemas o circuitos cerebrales situados en el hipotálamo y sus proyecciones, así como en los receptores específicos para el control del comportamiento alimentario (hambre, saciedad y apetito), donde la serotonina y la leptina, junto con otros neuromoduladores participan de manera activa en su regulación, apoyando así, la hipótesis de alteraciones ante el estrés materno sobre estos sistemas neuronales, tal como lo han evidenciado las investigaciones con modelos animales y humanos (Weinstock, 2001; Desai et al., 2008; McMillen et al., 2008;).

Se ha descrito la existencia de predisposición genética y epigenética por la exposición previa al estrés prenatal, que predispondrá al organismo ante las experiencias perinatales y posnatales, en los sistemas antes citados, en donde, sólo basta enfrentarse a experiencias adversas en el futuro, para que se expresen las alteraciones promovidas en la etapa prenatal, las cuales se mantuvieron latentes hasta

que llegará una situación que desencadenara su expresión, como en el caso de la pubertad y adolescencia marcando, por un lado cambios biológicos determinantes y, por el otro exigencias sociales (Luo, et al., 2010).

El efecto epigenético se verá expresado en el correcto funcionamiento de diferentes sistemas, principalmente los enfocados a disfunciones neuroendócrinas manifiestas en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, -que es el sistema central de respuesta ante situaciones de estrés-; al ser imposibilitada la función normal de este sistema perderá la capacidad de reaccionar adecuadamente a los estímulos generadores de estrés o ansiedad, así como minimizar sus efectos, a este hecho se le domina fenómeno de programación fetal. (Huizink, et al.,2004).

Las condiciones nutricionales de la madre gestante, también contribuye en la metilación del ADN del embrión; dando como resultado alteraciones en la expresión de los genes (Heijmans, et al, 2008). Esto es importante para el modelo propuesto, ya que actualmente es posible encontrar mujeres que a un embarazadas, y debido a los cambios corporales y a la ganancia de peso, mantienen un régimen alimentario, privándose tanto ella y al embrión de nutrientes esenciales (carbohidratos, grasas, proteínas), que a la postre, el embrión será el más afectado, sufriendo de alteraciones en la expresión de su propio patrón nutricional, mediado por desajustes de neuromoduladores específicos (MacMillen, et al, 2008).

En la programación fetal, se sustenta la teoría, que puede explicar la aparición de diferentes patologías en la etapa adulta, que van desde: hipertensión, resistencia a la insulina, osteoporosis, obesidad y disfunción de los mecanismos reguladores del apetito y la saciedad (Perea et al., 2012). Este último mecanismo ha sido asociado con la disminución de los niveles séricos de la sustancia denominada leptina, que como fue revisado anteriormente, participa de manera activa en el desarrollo de las vías neuronales reguladoras de la saciedad, que al llegar a presentar, un proceso degenerativo como el originado por un factor epigenético, se favorece la susceptibilidad para la desregulación del metabolismo, y el consecuente desajuste en el consumo de alimentos en la vida adulta (Desai et al.,2008).

Considerando el objetivo central de este trabajo y la evidencia empírica, la principal consigna es determinar cuáles el verdadero peso del EP, como factor predisponente para el desarrollo de un TCA, al analizar su impacto sobre los sistemas responsables de los procesos básicos de la conducta alimentaria, es que se podrán generar evaluaciones y tratamientos, que busquen la recuperación del paciente, considerando su propia etiopatología, ampliando el espectro de tratamientos y sus posibilidades de recuperación.

A pesar de la información existente sobre las repercusiones del estrés prenatal, todavía falta obtener mayor evidencia sobre la manera en que puede llegar a impactar en los TCA, de tal manera que esta se convierte en una oportunidad para generar protocolos de investigación, donde se puedan abordar dichas temáticas, enfocadas al trabajo con humanos para emplear dicha información en el área clínica, generando programas de prevención, instrumentos de evaluación y tratamientos considerando la información obtenida.

Lo más importante de todo esto, es reconocer que es necesario replantear el abordaje de los TCA desde una perspectiva biopsicosocial con atención multidisciplinaria e intervención interdisciplinaria, donde los investigadores en dicho campo establezcan un vínculo estrecho con el ámbito clínico aprovechando los avances que se van teniendo en la materia. El personal de salud debe tener la información suficiente para generar y brindar un confiable y eficiente primer nivel de atención, evitando así, el avance de dichos padecimientos en nuestra población. Si esto, se apoya en los casos con evidencia etiopatológica tendiente a aspectos psicobiológicos como los originados por el EP, bastara con buscar el apoyo de la terapia farmacológica y solo de ser necesario, pensar en la intervención a partir de la cirugía neurológica para los casos difíciles.

No cabe duda, que la realidad imperante, obliga a los profesionales de la salud mental a trabajar en la prevención de dichos trastornos, protegiendo la integridad humana desde el mismo momento de su gestación.

REFERENCIAS

- Alonso, J., Damas, C. & Navarro, G.(2000). Behavioral despair in mice after prenatal stress *Journal of Physiology and Biochemistry*.56(2),2000:77-82
- Aigner, M., Treasure, J., Kaye, W., Kasper, S. & The WFSBP Task Force on Eating Disorders. (2011). World federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the *Pharmacological Treatment of Eating Disorders*. *The World Journal of Biological Psychiatry*.12:400-443.
- Álvarez,G., Franco,K., López,X., Mancilla, J.M. & Vázquez, R. (2009).Imagen Corporal y Trastornos de la Conducta Alimentaria.*Revista de Salud Pública*,11 (4);568-578.
- American Psychiatric Association. (2004). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. IV-TR. Washington: *American Psychiatric Publishing*.
- Attie, I. & Brooks, J. (1989). Development of eating problems in adolescent girls: A longitudinal study. *Development Psycholog*, 25:70-79.
- Baca, E., Diaz, C., Garcia, E., Blasco, H., Braquehais, D., & Oquendo, A. (2005).Suicide attempts and impulsivity. *European Archives Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(2);152-156.
- Banas, M., Rouch, C., Kassis, N., Markaki. M. & Gerozissis, K.(2008). An excess of fat in the diet alters the neuroendocrine and metabolic responses before the onset of metabolic diseases. *Molecular and Cellular Neurobiology*, 29: 157-168.
- Batterham,L., Cowley,A., Small,J., Herzog, H., Cohen,A., Dakin,L., Wren,M., Brynes, E., Low,J., Ghatei,A., Cone,D. & Bloom,R.(2002). Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418(6898):650-654.
- Beebe, D. (1994). Bulimia nervosa and depression: a theretical and clinical appraisal in light of the binge-purge cycle. *British Journal of Clinical Psychology*.33:259-276.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V. & O'Connor, T.G.(2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment. *Biological Psychiatry*, 67(11);1026-1032.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V. & O'Connor, G. (2008). Quality of child-parent attachment moderates the impact of antenatal stress on child fearfulness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(10);1089-98.
- Blundell, E. & Stubbs, J.(1998). Diet composition and control of food intake in humans. En: G.A., Bray, C.Bouchard & W.P James. (eds). *Handbook of obesity*. New York: Marce Dekker.
- Blundell, E., Goodson, S. & Halford, C.(2001). Regulation of appetite: Role of leptin in signaling system for drive and satiety. *International Journal Obesity*, 25(1);29-30.
- Bruce,R., Koerner,M. & Steiger,H. (2003).Laxative misuse and behavioral disinhibition in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*,33(1);92-7.
- Brunetti, L., Michelotto, B., Orlando, G. & Vacca, M. (1998). Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *European Journal of Pharmacology*, 372;237-240.
- Buss, C., Davis, P., Muftuler,T., Head,K. & Sandman,A. (2010).High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1);141-153.

Calderon,M., Damasceno,C., Amorin,L., Costa,A., Brasil,A. & Rudge,V. (2007) Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*,78; 65-71.

Clarke,S. & Schneider,L. (1997). Effects of prenatal stress on behavior in adolescent rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 15(807);490-491.

Cooper, L., Goldenberg, L., Das, A, Elder, N., Swain, M., Norman, G., Ramsey, R., Cotroneo, P., Collins, A., Johnson, F., Jones,P. & Meier,M. (1996). The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal Obstetric Gynecology*, 175(5); 1266-1292.

Cottrell,C. & Seckl,R. (2009). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Frontiers Behavioral. Neuroscience*, 3;19-23.

Dalley, J., Mara, A., Economidou, D. & Robbins, T.(2008).Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 90(2);250-260.

Dalley,W., Fryer,D., Brichard,L., Robinson,S., Theobald,E. & Lääne,K.(2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, 315(5816);1267–70.

Dawe, S. & Loxton, N.(2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,28(3);343–51.

Desai, M., Li, T. & Ross, G. (2011). Hypothalamic neurosphere progenitor cells in low birth-weight rat newborns: neurotrophic effects of leptin and insulin. *Brain Research*, 1378;39-42.

Desai, M., Guan, Han., Ferelli M., Lallichanda, N. & Lane, R.(2008). Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring. *Reproductive Science*,15;785-96.

Drew, P., Westen, P. & Harnden, F. (2001). Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between axis I and axis II. *American Journal of Psychiatry*, 158;547-562.

Echeburúa, E. & Corral, P.(1999).Avances en el tratamiento, cognitivo-conductual de los trastornos de personalidad. *Análisis y Modificación de la Conducta*, 25;585-614

Echeburúa, E. & Marañón, I. (2001).Comorbilidad de las alteraciones de la conducta alimentaria con los trastornos de personalidad. *Psicología Conductual*,9;513-525.

Egan, J., Meneilly, G., Haberner, J. & Elahi, D. (2002). Glucagon-like peptide-I augments insulin-mediate glucose uptake in the obese state. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 87;3768-3773.

Fairburn, C. & Beglin, S. (1990). Studies of the epidemiology of bulimia nervosa. *American Journal of psychiatry*. 147;401-408.

Fava, M., Copeland, M., Schweiger, U. & Herzog, D.(1989). Neurochemical abnormalities of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*,146(8);963-971.

Fernández, A., Jiménez, M., Álvarez, M., Granero, R. & Vallejo, J.(2006). Impulse control disorders in eating disorders: clinical and therapeutics implications. *Comprehensive Psychiatry*,47(6);482–488.

Frank, G., Bailer, U., Meltzer, C., Price, J., Mathis, C. & Wagner, A.(2007) Regional cerebral blood flow after recovery from anorexia nervosa or bulimia nervosa. *International Journal Eating Disorders*,40(6);488–492.

- Fruhbeck, G., Gomez, A., Muruzabal, F. & Burell, M. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolic*, 280; 827-847.
- Gallagher, J., Orozco, C., Liu, J. & Shinnick, G. (2008). Synaptic physiology of central CRH system. *European Journal Pharmacology*, 583(2-3); 515-525.
- García, V., Badía, C., Fernández, A., Jiménez, M., Turón, G. & Vallejo, R. (2003). Characteristics of bulimic patients whose parents do or do not abuse alcohol. *Eating and Weight Disorders*, 7(3); 232-238.
- Gargallo, M., Fernández, A. & Raich, R. (2003). Bulimia nerviosa y trastornos de la personalidad. Una revisión teórica de la literatura. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud*, 3(2); 335-349.
- González, H., Ambrosio, M. & Sánchez, E. (2006). Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en Salud*, VII(3); 345-360.
- Gutzwiller, J., Drewe, J., Hildebrand, P., Rossi, L., Lauper, J. & Beglinger, C. (1994). Effect of intravenous human gastrin-releasing peptide on food intake in humans. *Gastroenterology*, 106; 1168-1173.
- Grant, J., Correia, S., Brennan, K., Malloy, P., Laidlaw, D. & Schulz, S. (2007). Frontal white matter integrity in borderline personality disorder with self-injurious behavior. *Journal Neuropsychiatry Clinic Neuroscience*, 19(4); 383-390.
- Guelman, L. (2003). Bases biológicas de la conducta alimentaria. En: *Neuropsicofarmacología Básica y Clínica, Colección de Farmacología*, L. M Zieher, S. A., Alvano, R. F, Iannantuono, y H. A. Serra, (Eds). Buenos Aires.
- Guelman, L. (2007). Bases Biológicas de la conducta alimentaria y sus modificación en los trastornos alimentarios. En: *Psicofarmacología y Neurociencia en Pediatría*, L.R Guelman, Buenos Aires; 124-145.
- Hebebrand, J., Van der Heyden, J., Devos, R., Kopp, W., Herpertz, S., Remschmidt, H. & Herzog, W. (1995) Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet*, 346; 1624-1625.
- Heijmans, B., Tobi, E., Stein, A., Putter, H., Blauw, G., Susser, E., Slagboom, P. & Lumey, L. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, (105); 17046-1749.
- Herman, J., Perry, J., & Van der Kolk, B. (1989). Childhood trauma in borderline personality disorder. *American Journal Psychiatry*, 146; 490-496.
- Hernández, E., Trava, G. & Bastarrachea, S. (2003). Trastornos bioquímicos y metabólicos de la bulimia nerviosa y la alimentación compulsiva. *Salud mental*, 26 (3); 9-15
- Herschkowitz, N. (2000). Neurological bases of behavioral development in infancy. *Brain Development*, 22; 411-416.
- Hill, A. & Blundell, J. (1986). Macronutrients and satiety: the effects of a high-carbohydrate meal on subjective motivation to eat and food preference. *Nutrition Behaviour*, 3; 133-144.
- Hirano H., Tomura N., Okane K., Watarai J. & Tashiro T. (1999). Changes in cerebral blood flow in bulimia nervosa. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 23(2); 280-82.
- Hock, H. (2006). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current opinión in Psychiatry*, 19; 389-394.
- Huizink, A., De Medina, P., Mulder, E., Visser, G. & Buitelaar, J. (2002). Psychological measures of prenatal stress as predictors of infant temperament. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(9); 1078-1085.

Huizink, A., Mulder, E. & Buitelaar, J.(2004).Prenatal stress and risk for psychopathology: Specific effects or induction of general susceptibility? *Psychological Bulletin*,130(1);115-142.

Jauregui,L. (2012).Electroencephalography in eating disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*,8; 6-11.

Juárez, G. (2007). *Neurobiología del hedonismo.*, México. Manual Moderno: pp. 53-70.

Jimerson, D., Wolfe, B., Metzger,E., Finkelstein, D., Cooper,T. Levine, J.(1997).Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Archive General Psychiatry*, 54; 529-535.

Kaufman, J. & Charney, D. (2001).Effects of early stress on brain structure and functions for understanding the relationship between child maltreatment and depression. *Development. Psychopathology*,13;451-471.

Kaye,W., Frank,G., Bailer,U., Henry,S., Meltzer,C. & Price, J. (2005).Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa:New insights from imaging studies. *Physiology Behaviour*, 85;73-81.

Kaye, W., Frank, G. & Henry,S.(2005). Neurobiology of anorexia nervosa: clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *International Journal Eating Disorders*, (Suppl) 37;15–19.

Kaye,W., Greeno,C., Moss,H., Fernstrom,J., Fernstrom,M., Lilienfeld,L., Weltzin, T. & Mann, J. (1998). Alterations in serotonin activity and psychiatric symptoms after recovery from bulimia Nervosa. *Archives of General Psychiatry*,55;927-935.

King, S., Mancini,M., Brunet, A., Walker, E., Meaney, M., Laplante, D.(2009).Prenatal maternal stress from a natural disaster predicts dermatoglyphic asymmetry in humans. *Development Psychopathology*,21(2);343-353.

Kirchgessner, A.(2002). Orixins in the brain-gut axis. *Endocrine Reviews*,23;1-15.

Khashan, A., Abel, K., McNamee, R., Pedersen, M., Webb, R., Baker, P., Kenny, L., Mortensen, P.(2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry*,65(2);146-152.

Koenig, J., Kirkpatrick, B. & Lee, P.(2002). Glucocorticoid hormones and early brain development in the schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*,27;309-318.

Korner, J. & Aronne, J.(2003). The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *Journal of Clinical Investigation*,111;565-570.

Koskinen, T., Haapalinna, A. & Sirvio, J. (2003).Alpha-adrenoceptor-mediated modulation of 5-HT2 receptor agonist induced impulsive responding in a 5-choice serial reaction time task. *Pharmacology Toxicology*,92(5);214–25.

Lebowitz, S.(1992). Neurochemical-neuroendocrine system in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends Neurosci*, 15;491-497.

Lebiwitz, S.E. & Hoebel, B.G.(1998). Behavioral neuroscience of obesity. En: G.A., Bray, C., Bouchard, & W.P., James, (eds). *Handbook of obesity neuroscience of obesity*. New York: Marce Dekker,pp;314-358.

Lee,Y. & Lin, P.(2010). Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: A meta-analytic study. *International Journal of Eating Disorders*, 43(6);498-504.

Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M. & Abrous,D. (2000).Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus.*Proceedings of the Natonal Academy of Sciences.USA*,97;11032-11037.

- Lesch, K., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., Wolozin, B., Murphy, D. & Riederer, P. (1994). Organisation of the human serotonin transporter gene. *Journal Neurotransm*,95;157-162.
- Lesch, K., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S., Greenberg, B., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C., Hamer, D., Murphy, D.(1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*,274(5292);1527-1531.
- Llorente, E., Brito, M., Machado, P. & González,M.(2002). Effect of prenatal stress on the hormonal response to acute and chronic stress and on immune parameters in the offspring. *Journal of physiology and biochemistry*,58(3);143-150
- López, M. & Vieitez, A.(2004).Trastornos de la alimentación en: A.,Lopez,. *Psiconeuroinmunología II*. Editorial Polemos. Buenos Aires, Argentina.
- López, M. & Vieitez, A. (2005). Trastornos de la alimentación en: N., Marchant & A., Monchablon. *Tratado de Psiquiatría* . Editorial Grupo Guía. Buenos Aires, Argentina. .
- Luo, Z., Xiao, L., & Nuyt, A.(2010).Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World Journal Diabetes*, 1(3);89-98.
- Maldonado, D., Saucedo, G., Lartigue, T. & Karacosta, V.(2002). La salud mental del bebé. nuevas evidencias. *Salud mental*,25(6);59-67.
- Marín, J.& Fernández, G.(2007). Tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad. *Clínica y Salud*, 18(3);259-258.
- McCarthy, S., Mottagui, T.S., Mizuno, Y., Sennblad, B., Hoffstedt, J., Arner, P., Wahlestedt, C. & Andersson, B. (2005)Complex HTR2C linkage disequilibrium and promoter associations with body mass index and serum leptin.*Journal Human Genetics*, 117;545 – 557.
- McMillen, I.C., MacLaughlin, S.M., Muhlhausler, B.S., Gentili, S., Duffield, J.L. & Morrison, J.L. (2008). Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102; 82-89.
- Mennes, M., Van den Bergh, B., Lagae, L. & Stiers, P.(2009). Developmental brain alterations in 17 year old boys are related to antenatal maternal anxiety. *Clinical Neurophysiology*, 120(6);1116-1122.
- Mockler, D.J., Torres, O.I., Galler, J.R. & Morgane, P.J. (2007). Stress-induced changes in extracellular dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and dorsal hippocampus of prenatally malnourished rats. *Brain Resercher*, 1148;226-233.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M. & Swann, A.C.(2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal Psychiatry*, 158(11);1783–1793.
- Moeller, F.G., Hasan, K.M., Steinberg, J.L., Kramer, L.A., Dougherty, D.M. & Santos, R.M. (2005).Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased Impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30;610–17.
- Montoro, J., Mullol,J., Jáuregui,I., Dávila, I., Ferrer, M., Bartra, J., Del Cuvillo, A., Sastre, J. & Valero, A. (2009). Stress and allergy. *Journal of Investigational Allergology Clinical Immunology*, 19;40-47.
- Monteleone, P., Totorella, A., Martiadis, V., Serritella, C., Fuschino, A. & Maj, M.(2004). Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosomatic medicine*,66;744-748.
- Murahainen, N., Kissileff, H.R., Derogatis, A.J. & Pi, S.F.X.(1988). Effects of cholecystokinin-octapeptide(CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiology Behaviour*, 44;645-649.

Newton, J.R., Freeman, C.P. & Munro, J.(1993). Impulsivity and dyscontrol in bulimia nervosa: is impulsivity an independent phenomenon or a marker of severity? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87(6);389–394.

Nobili, L.Baglietto, M.G. Beelke, M., De Carli, F., Di Comite, R. & Fiocchi, L. (2004). Impairment of the production of delta sleep in anorectic adolescents. *Sleep*,27(8);1553-1559.

O'Connor, T.G., Heron, J., Golding, J. & Glover, V. (2003). Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*,44(7);1025-1036.

O'Connor, T.G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M. & Glover, V.(2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *British Journal of Psychiatry*,180;502-508.

O'Donnell, K., O'Connor, T.G. & Glover, V.(2009). Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Developmental Neurosciences*,31(4);285-92.

Olbiols, J.E. & Vicens,V.J. (2003). Etiología y Signos de Riesgo en la esquizofrenia. *International Journal of Psychiatry and Psychology Therapy*,3(2);235-250.

Oltra, C., Espert, T. & Rojo, M. (2011). Neuropsicología y anorexia nerviosa. Hallazgos cognitivos y radiológicos. Prensa en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0213-4853\(11\)00309-4.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0213-4853(11)00309-4.pdf)

Orozco,C.L., Pollandt,S., Liu, J., Shinnick, G.P. & Gallagher J.P.(2006). Regulation of synaptic transmission by CRF receptors. *Journal Neuroscience*,17(3);279–307.

Orozco, C.L. & Barratt, E.S. (2007). Implicaciones para el estudio de la neurobiología de la experiencia consciente. El acto impulsivo. *Revista Latinoamericana de Psicología*,39(1);109–126.

Orozco, C.L., Liu, J., Pollandt, S., Robinson, E.S., Theobald, D.E. & Lääne, K. (2008). Dopamine and corticotropin-releasing factor synergistically alter basolateral amygdala-to-medial prefrontal cortex synaptic transmission: functional switch after chronic cocaine administration. *Journal Neuroscience*,28(2);529–42.

Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, D. & Pasquali R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine reviews*,27; 73-100.

Peciña, S., Schulkin, J. & Berridge, K.(2006). Nucleus accumbens corticotropin-releasing factor increases cue-triggered motivation for sucrose reward: paradoxical positive incentive effects in stress? *BMC Biology*,13;4–8.

Peréa, A., López, G., Carbajal, R., Rodríguez, H., Carbajal, R., Rodríguez, H., Zarco, R., & Loredó, A. (2012). Alteraciones en la nutrición fetal y en las etapas tempranas de la vida. Su repercusión sobre la salud en edades posteriores. *Acta Pediátrica de México*,33(1);26-31.

Petraglia, F., Hatch, M., Lapinski,R., Stomati, M., Reis, F. & Cobellis, L.(2001). Lack of effect of psychosocial stress on maternal corticotrophin-releasing factor and catecholamine levels at 28 weeks"gestation. *Journal of Society for Gynecologic Investigation*,8(2);83-88.

Pinto, M.C., Aguilar, O.M. & Gómez, J.D. (2010). Estrés psicológico materno como posible factor de riesgo prenatal para el desarrollo de dificultades cognitivas: caracterización neuropsicológica de una muestra colombiana. *Universitas Psychologica*,9(3);749-759.

Poblete, G.V.M., García, V.A., Soriano, C.A., Beato,F.L., García, V.I. & Rodríguez, C.T. (2007). Assessment of cortical brain blood flow by brain perfusion SPECT in patients with a diagnosis of eating behavior disorders. *Revista Española de Medicina Nuclear*,26(1);11–18.

- Pliquett, R.U., Fuhter, D., Falks, S., Zysset, S., Von Cramon, D. & Stumvoll, M.(2006). The effects of insulin on the central nervous system focus on appetite regulation. *Hormone and Metabolic Research*,38(7);442-446.
- Pole, R., Waller, D., Stewart, S., Parkin, S., & Feigenbaum, L. (1988). Parental caring versus overprotection in bulimia. *International Journal of Eating Disorders*,7(5); 601-606.
- Pollatos, O., Herbert, B.M., Schandry, R. & Gramann, K. (2008). Impaired central processing of emotional faces in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*,70(6); 701-708.
- Potau, V.N. & Carreno, P.A. (2007). Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinología Nutricional*,54(2);109-117.
- Preuss, U.W., Koller, G., Bondy B, Bahlmann, M. & Soyka M.(2001). Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology*,43(3);186–191.
- Rapoport, J.L. Castellanos, F.X., Gargate, N., Janson, K., Kohler, S. & Nelson, P.(2001). Imaging normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*,35;272-281.
- Raffi, A.R., Rondini, M., Grandi, S. y Fava, A. (2000). Life events and prodromal symptoms in bulimia nervosa. *Psychological Medicine*,30;727-731.
- Rodriguez, G. Babiloni, C. Brugnolo, A., Del Percio, C., Cerro, F. & Gabrielli, F.(2007). Cortical sources of awake scalp EEG in eating disorders. *Clinical Neurophysiology*,118(6);1213-1222.
- Rosval, L., Steiger, H. & Bruce, K. (2006). Impulsivity in women with eating disorders: problem of response inhibition, planning, or attention? *International Journal Eating Disorders*,39(7);590–3.
- Rusch, N., Van Elst, L.T., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H.J., Thiel, T., Schmahl, C., Bohus, M., Lieb, K., Hesslinger, B., Hennig, J. & Ebert, D. (2003). A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage*,20;385-392
- Rutherford, J., McGuffin, P., Katz, R. & Murray, R.(1993). Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychological Medicine*,23;425-436.
- Schell, L. M. (1981). Environmental noise and human prenatal growth. *American Journal of Physical Anthropology*,56;63-70.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porter, D.J., Seeley, R.J. & Baskin, D.G.(2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*,404;661-671.
- Schwartz, M.W. & Porte, D. (2005). Diabetes, obesity and the brain. *Science*,307;491-497.
- Seal L.J., Small C.J. Dhillon W.S., Stanley S.A. Abbot, C. Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2001). PRL-releasing peptide inhibits food intake in male rats via the dorsomedial hypothalamic nucleus and not the paraventricular hypothalamic nucleus. *Endocrinology*,142;4236-4243.
- Secretaría de Salud (2008). Trastornos de la ingestión de alimentos anorexia nerviosa y bulimia nerviosas. *Prevención y diagnóstico oportuno en el primer nivel de atención*. México.
- Skodol, A., Siever, L., Livesley, J., Gunderson, J., Pfohl, B., Widiger, T.(2000) The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *New York State Psychiatric Institute*,3;30
- Smith, G.P. & Gibbs, J.(1994). Satiating effect of cholecystokinin. *Annals of the New York Academy of Sciences*,713;236-241.

Sobrevia, L. & Casanello, P. (2010). Función placentaria. En: *Obstetricia*. (Eds). A Perez, E. Donoso, , Santiago, Chile. Ed. Mediterraneo

Steiger, H. & Bruce, K.R.(2007).Phenotypes, endophenotypes, and genotypes in bulimia spectrum eating disorders. *Canadian Journal Psychiatry*,52(4);220–227.

Stott, D. (1973).Follow-up study from birth of the effects of prenatal stresses. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 15;770–787.

Talge, N., Neal,C. & Glover,V.(2007).Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*,48(3-4);245-261.

Télez, V., J. (2005). Dopamina, estrés y embarazo. *Avances en psiquiatría biológica*. vol. 6 en: <http://www.psiquiatriabiologica.org.co/avances/vol6/articulos/12%20dopamina.pdf>.

Tempel, D.L., McEwen, B.S. & Leibowitz, S.F.(1992). Effects of adrenal steroid agonists on food intake and macronutrient selection. *Physiology Behaviour*,52;1161-1166.

Thomson, P. (2007). Down will come baby: prenatal stress primitive defenses and gestational dysregulation. *Journal of Trauma & Dissociation*,8(3);85-113.

Toro, J. & Vilardell, E.(1987). *Anorexia Nerviosa*. Barcelona: Martínez Roca.

Torres, P., Del Rio, S. & Borda, M.(2008).MCMI-II borderline personality disorder in anorexia and bulimia nervosa.*Psicothema*,20(1);138-143.

Treasure, J. & Holland, A. (1995). Genetic factors in eating disorders. En Szukler, G., Dare, C. & Treasure, J. (eds.). *Handbook of eating disorders*. Nueva York, Wiley,Pp:65-81.

Troop, N., Serpell, L. y Treasure, J. (2001). Specificity in the relationship between depressive and eating disorder symptoms in remitted and nonremitted women. *International Journal of Eating Disorder*,30;306-311.

Uehara,Y. Shimizu, H. Ohtani, K., Sato, N. & Mori, M.(1998). Hypothalamic corticotrophin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. *Diabetes*,47;890-893.

Urgeles, D., Clascá, F. & Ramos, M., T.(2008). Neurodesarrollo y patogenia de las enfermedades mentales: la vía de la señal mediada por leptina. *Psiquiatría Biológica*, 15(1);16-22.

Valencia, A., C.E., Feria,V.A., Luquín, S., Días-Berke,Y. & García, E.J.(2004). Efectos cerebrales del medio ambiente social. *Revista de Neurología*,38(9);869-878.

Van den Top, M. & Spanswick D. (2006). Integration of metabolic stimuli in the hypothalamic arcuate nucleus. *Progress in Brain Research*, 153;141-154.

Van Der Lely, A.J.,Tschop, M., Heiman, M.L. & Ghigo, E.(2004). Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews*,25;426-457.

Van Os J. & Selten J.P.(1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of the Netherlands. *British Journal of Psychiatry*,4(172);324-326.

Vanos, J. y Selten, J.P.(1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia: The May 1940 invasion of The Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 17(2);324-326.

Vázquez, A.R., López A. X., Álvarez R.G.L., Franco, P.K. & Mancilla D.J.M. (2004). Presencia de trastornos de la conducta alimentaria en hombres y mujeres mexicanos: Algunos factores asociados. *Psicología Conductual*,12(3);415-427.

Vyas,A., Mitra, R., Shakaranarayana Rao, B.S. & Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amigdaloid neurons. *Journal of Neuroscience*,22;6810-6818.

Wade, T., Bulik, C., Neale, M. & Kendler, K. (2000). Anorexia nervosa and major depression:Shared genetic and environmental risk factors. *American Journal of Psychiatry*, 157;469-471.

Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology*. 65(5):427-451.

Woerwag, S. & Treasure, J. (2008). Causes of anorexia nervosa. *Psychiatry*,7(4);147-151.

Wissberg, K. & Quesner, L.(2004). *Guía de trastornos alimentarios*. Centro nacional de equidad de genero y salud reproductiva. México.

Wonderlich, S., Swift, W., Slotnick, H. y Goodman, S. (1990).Personality disorders in eating disorder subtypes. *International Journal of Eating Disorders*,9;607-616.

Yuan, X., Yamada, K., Ishiyama,S., Koyama, W. & Nonaka, K. (2000). Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*,43;373–376 .