

# DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA ANOREXIA NERVIOSA

M. T. GARCÍA DE ÁLVARO<sup>A</sup>, M. T. MUÑOZ CALVO<sup>A</sup>, G. MARTÍNEZ DÍAZ GUERRA<sup>B</sup>, V. BARRIOS SABADOR<sup>A</sup>, F. HAWKINS CARRANZA<sup>B</sup> Y J. ARGENTE OLIVER<sup>A</sup>

<sup>A</sup>SERVICIO DE PEDIATRÍA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS. MADRID. ESPAÑA.  
<sup>B</sup>SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID. ESPAÑA.

La anorexia nerviosa (AN) es una enfermedad relativamente frecuente, asociada con pérdida ósea en un elevado número de pacientes y un notable incremento del riesgo de fracturas. En la adolescente con AN puede haber un fallo en alcanzar el pico de masa ósea normal, originando un déficit permanente. Diferentes factores pueden intervenir en esta osteopenia asociada a la AN, incluyendo deprivaciones en calcio y otros macronutrientes, alteraciones en la composición corporal, bajo peso corporal, deficiencia de estrógenos y en algunos casos excesiva actividad física. El objetivo de este trabajo ha sido revisar los factores que intervienen en el desencadenamiento de la pérdida ósea en pacientes con AN.

**PALABRAS CLAVE:** anorexia nerviosa, densidad mineral ósea, composición corporal, malnutrición, osteopenia.

Anorexia nervosa (AN) is a relatively frequent disease, associated with bone loss in a high number of patients and also with increased fracture risk. Adolescent patients can have a failure to achieve bone mass peak with a permanent bone deficit. Different factors can be involved in this AN associated osteopenia, including lack of calcium and other macronutrients, body mass composition alterations, low body weight, estrogen deficiency and in some cases excess physical activity. The objective of this paper has been to review the factors involved in the development of bone loss in patients with AN.

**KEY WORDS:** anorexia nervosa, bone mineral density, body mass composition, malabsorption, osteopenia.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) suponen un hecho relevante de salud pública en los países desarrollados por su prevalencia y gravedad. Dentro de este grupo de trastornos se incluyen la anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa y trastornos de la conducta alimentaria no especificados<sup>1</sup>. En la presente revisión vamos a estudiar las relaciones clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas de la AN con el tejido óseo, dada la importancia que se está señalando de la repercusión sobre el esqueleto de la AN en sus múltiples manifestaciones. La AN es una enfermedad psicosomática caracterizada por una alteración de la imagen corporal y un trastorno de la conducta alimentaria, cuyo rasgo clínico principal es la negativa a alimentarse de forma apropiada por un miedo irracional ante la posibilidad de ganar peso<sup>2</sup>. Esta anomalía alimentaria lleva al paciente a un estado de inanición adquirido a través de dietas severas o purgaciones. Es frecuente que asocie la práctica de un intenso ejercicio físico e intelectual que llevan a cabo con una

rígida disciplina autoimpuesta. La primera descripción fue realizada por Richard Morton en 1689<sup>3</sup>, aunque se atribuye el término de anorexia nerviosa a Sir Williams Gull en Gran Bretaña y a Charles Lassègue en Francia a finales del siglo XIX<sup>4</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La AN es una enfermedad típica de las sociedades desarrolladas que afecta entre el 1 y el 4% de la población de adolescentes, aunque podría llegar hasta el 5% si consideramos las formas subclínicas. Se ha determinado una prevalencia en varones de 0,2%, con una relación hombre/mujer de 1,9<sup>5</sup>. La incidencia a nivel mundial ha pasado de 0,37 casos por 100.000 habitantes y año en la década de los sesenta y 0,64 en la década de los setenta, a 6,3 en la década de los ochenta<sup>6</sup>. En España la prevalencia de AN ha ido aumentando progresivamente hasta alcanzar cifras similares a las de otros países desarrollados, oscilando alrededor del 1% con una incidencia de 5-10 casos nuevos por 100.000 habitantes y año, en el grupo de edad comprendido entre los 15 y 19 años<sup>7</sup>. En el año 1993 los datos de prevalencia de TCA (AN + BN + cuadros incompletos) entre mujeres adolescentes en España eran del 4,69% y entre los varones del 0,9%, con

una población de riesgo del 27,5% y 11,5%, respectivamente<sup>8</sup>.

## DISFUNCIONES ENDOCRINAS PROVOCADAS POR LA ANOREXIA NERVIOSA QUE INTERVIENEN EN LAS ALTERACIONES DE LA MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN ESTA ENFERMEDAD

Como consecuencia de la deprivación nutricional, y en muchos casos como mecanismo de adaptación, se van a producir modificaciones en múltiples ejes hormonales.

### EJE IGF1-GH

La secreción de la hormona de crecimiento (GH) está claramente influenciada por la ingesta de nutrientes. En los estados de ayuno y malnutrición se observa un incremento de los niveles medios de GH asociado a concentraciones bajas de factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I)<sup>9</sup>. Al inicio del estado de malnutrición su secreción disminuye, hasta llegar a un grado importante de inanición, con pérdida ponderal superior al 25% del peso corregido para la talla y la edad, en el cual se establece una situación de resistencia periférica con niveles muy bajos de

Correspondencia: M.T. García de Álvaro.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo, 65.  
28009 Madrid. España.  
Correo electrónico: maytegarci@yahoo.com

IGF I y elevados de GH (basales y tras respuesta a estímulos). Clínicamente se va a manifestar con un enlentecimiento o detención del crecimiento, fenómeno de «lujo» en un contexto de malnutrición. La GH en esta situación no es biológicamente activa para promover el crecimiento, pero contribuiría a la movilización de las reservas energéticas del tejido adiposo estimulando la lipólisis. La restricción calórica se asocia a una disminución de los niveles de IGF-1, cuya intensidad depende del grado de malnutrición.

El estado nutricional también modifica los niveles de las proteínas transportadoras de los IGF (IGFBP)<sup>10</sup>, afectando su biodisponibilidad en los tejidos diana, y en consecuencia sus acciones biológicas. Esto va a influir en los valores de IGFBP 3, cuyos niveles plasmáticos siguen una evolución paralela a los de IGF-I, e indirectamente, a través de alteraciones en la secreción de insulina, en los de IGFBP-1, cuyos niveles aumentan en los estados de desnutrición. La IGFBP-2 está regulada fundamentalmente por la ingesta proteica; diversos estudios han demostrado que sus concentraciones plasmáticas aumentan en estados de privación proteica<sup>11</sup>. Al igual que con IGF-I, la determinación seriada de estas IGFBP pueden ser de gran utilidad en el seguimiento de la respuesta de una determinada terapia nutricional.

### Hormonas tiroideas

Sus niveles se modifican en respuesta al déficit de nutrientes con el objeto de disminuir el consumo energético del organismo. Situaciones de malnutrición prolongada se caracterizan por una disminución de la síntesis de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y una metabolización preferencial de la tetrayodotironina (T4) hacia una forma menos activa de triyodotironina (T3) denominada T3 reversa. Clínicamente llevan a un estado de hipotiroidismo subclínico que es reversible con la recuperación nutricional<sup>12</sup>.

### Gonadotropinas

Al igual que ocurre con el crecimiento, en situaciones de importante restricción ener-

gética, el organismo va a responder manteniendo la función de los órganos vitales suprimiendo aquellas funciones que no son imprescindibles para la supervivencia, como la reproducción. La síntesis de la hormona lúteo estimulante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) se encuentra disminuida, o incluso abolida, condicionando un cuadro clínico de hipogonadismo hipogonadotropo, cuya intensidad va a depender del grado de malnutrición.

### Leptina

Péptido sintetizado por el tejido adiposo que desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta y del gasto energético. Su síntesis depende de la cantidad de masa adiposa total del organismo y constituye un buen marcador del estado nutricional. Sus valores plasmáticos disminuyen en la malnutrición, como consecuencia de la pérdida de los depósitos grasos existiendo un elevado índice de correlación con la masa grasa corporal y con el índice de masa corporal (IMC)<sup>13</sup>.

## ETIOPATOGENIA DE LA ANOREXIA NERVIOSA

No se conoce con exactitud su etiología, aunque la mayoría de los autores reconocen un origen multifactorial. Así, la interacción de factores de diversos tipos (psicobiológicos individuales, familiares y socioculturales) va a facilitar la aparición y el desarrollo de la enfermedad. Probablemente estos factores sean específicos para cada persona, pudiendo coincidir en un momento determinado<sup>14</sup>. En 1987, Toro y Vilardell<sup>4</sup> propusieron un esquema agrupando los factores etiopatogénicos en tres categorías: predisponentes, desencadenantes y perpetuadores (fig. 1).

### Factores predisponentes

Van a condicionar la existencia de una susceptibilidad especial del sujeto que se traducirá en una insatisfacción por su propio peso e imagen corporal. Pueden actuar a diferentes niveles. En ellos se incluyen:

1. Factores genéticos: se sabe que entre ge-

melos monocigotos el 50% de ellos está afectado, mientras que esto sólo ocurre en el 10% de los dicigotos<sup>15</sup>.

2. Factores biológicos: los trastornos de la conducta alimentaria son más frecuentes en mujeres entre 13-20 años de edad, con antecedentes de obesidad o que llegan a la menarquia con un índice de masa corporal mayor de 2 desviaciones estándar.

3. Factores psicológicos: parece haber una mayor incidencia en individuos con un trastorno afectivo previo, con baja autoestima, gran ansiedad, introversión o irritabilidad. Se ha detectado una mayor presencia de obesidad en las madres de las pacientes con AN con mayor riesgo de evolucionar hacia la bulimia, y de familiares que sufren trastornos afectivos, de la ingesta o adicciones<sup>16</sup>.

### Factores desencadenantes

Actuando sobre un individuo predispuesto, este tipo de factores inician el trastorno y van a llevar a la realización de una dieta restrictiva para mejorar su sentido de autoestima y control.

### Factores perpetuadores

La propia malnutrición, inducida por el paciente con su comportamiento, y secundariamente la reacción de los demás, van a producir unos cambios físicos y psíquicos en el individuo que van a favorecer la persistencia de la enfermedad. Así se han identificado como elementos perpetuadores: el lento vaciamiento gástrico como consecuencia de la inanición, la existencia de una interacción familiar anómala, con un refuerzo social por bajar peso, el aislamiento social, la aparición de cogniciones anoréxicas en forma de satisfacción por adelgazar, terror a subir de peso, distorsión de la imagen, negación de la enfermedad y ambivalencia ante ella y la realización de una actividad física excesiva.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y FORMAS CLÍNICAS

En el año 2000 fueron actualizados los criterios diagnósticos para la AN en el

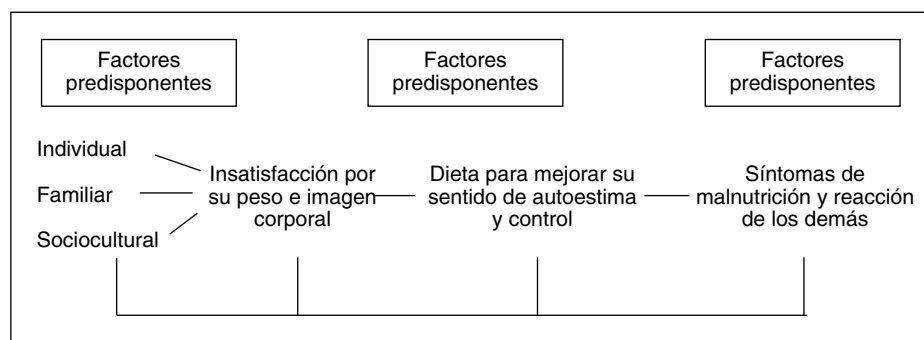


Fig. 1. Factores etiopatogénicos implicados en la anorexia nerviosa.

**Tabla 1**  
Criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa (DSM-IV TR)

- Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y talla (por ejemplo pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85% del esperable o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento)
- Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obesa, incluso estando por debajo del peso normal
- Alteración de la percepción del peso o la silueta corporal (alteración del esquema corporal), exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal
- En las mujeres postpuberales presencia de amenorrea, por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera la presencia de amenorrea cuando una mujer presenta ciclos menstruales únicamente inducidos por tratamiento hormonal)

DSM-IV<sup>17</sup>, donde por primera vez se diferencian dentro de la anorexia nerviosa dos subtipos clínicos en función de la presencia o no de conductas purgativas o atracones (tabla 1).

Subtipos:

- Tipo restrictivo:** durante el episodio de anorexia nerviosa el individuo no recurre regularmente a atracones (rápida e intensa ingesta de alimentos) o a conductas purgativas (por ejemplo provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos, anorexígenos o exceso de actividad física).
- Tipo purgativo-compulsivo:** durante el episodio de anorexia nerviosa el individuo recurre regularmente a atracones o a conductas de tipo purgativas.

## COMPLICACIONES DE LA ANOREXIA NERVIOSA. ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO Y DE LA MASA ÓSEA

La AN es un modelo de malnutrición energético-proteica, de predominio energético,

co, e instauración lenta y progresiva. Va a afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo, durante un período de la vida en el que los cambios son espectaculares y requieren un aporte suplementario de energía y nutrientes.

Una de las complicaciones endocrinológicas más importantes de la anorexia nerviosa es la aparición de osteopenia u osteoporosis, con un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas a lo largo de toda la vida<sup>18</sup>. Más del 50% de las pacientes pueden presentar una disminución de la densidad mineral ósea en el momento del diagnóstico, y el riesgo anual de fracturas puede llegar a ser 7 veces superior con respecto a las mujeres sanas de la misma edad, a los 5,8 años de evolución de la enfermedad<sup>19</sup>. Se va a producir una afectación tanto del hueso trabecular como del cortical. La localización y la magnitud del déficit mineral van a depender de la edad de inicio de la enfermedad y de su duración<sup>20</sup>. Actualmente disponemos de excelentes técnicas para la cuantificación del tejido óseo de un individuo. La más ampliamente usada en la práctica clínica, por su sencillez,

inocuidad y efectividad, es la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA); ésta permite evaluar el contenido y la densidad mineral ósea de prácticamente todo el esqueleto y su distribución regional. A través de los datos obtenidos por DXA podemos estimar, con bastante precisión, la densidad mineral ósea volumétrica que nos proporciona una imagen más real y exacta de la cantidad de tejido óseo del organismo.

La masa ósea de un individuo va aumentando con la edad, con la ganancia de peso y de altura. El desarrollo de una adecuada mineralización ósea del esqueleto durante la infancia, adolescencia y época adulta, va a depender de la interacción de factores hormonales, nutricionales (fig. 2) y del estilo de vida. Se estima que aproximadamente el 35% del contenido mineral óseo se adquiere durante los tres primeros años de vida, un 20% se obtiene entre los 4 años y el inicio de la pubertad, y el 45% restante se consigue en la adolescencia<sup>21</sup>. El inicio de un trastorno alimentario asociado a malnutrición durante la infancia o adolescencia se asocia a un elevado riesgo de desarrollo de osteopenia, incluso en pacientes con una corta evolución de la enfermedad<sup>22</sup>.

Las causas de la reducción de la masa ósea aún no están del todo aclaradas, aunque la malnutrición y las anomalías secundarias del sistema endocrino van a afectar de forma significativa al metabolismo óseo. Factores como la deficiencia de estrógenos e IGF-I, los déficits nutricionales (fundamentalmente de calcio y vitamina D3) y el exceso de glucocorticoides se han visto implicados en el origen de la osteopenia<sup>23</sup>. Inicialmente se demostró la existencia de una importante pérdida de tejido óseo en los sujetos con AN<sup>24</sup>, sin embargo diferentes autores han observado que, en pacientes en edad de crecimiento se va a producir una disminución en la adquisición del pico máximo de masa ósea, hecho que va a contribuir a agravar el déficit óseo<sup>25</sup>. El grado de osteopenia puede ser variable dependiendo de la interacción de varios factores, uno de ellos, de gran relevancia, es la edad de aparición de la amenorrea y su duración. Se ha señalado que las pacientes con amenorrea primaria tienen una disminución del tejido óseo más severa que las que presentan una amenorrea secundaria. La ausencia de ciclos menstruales

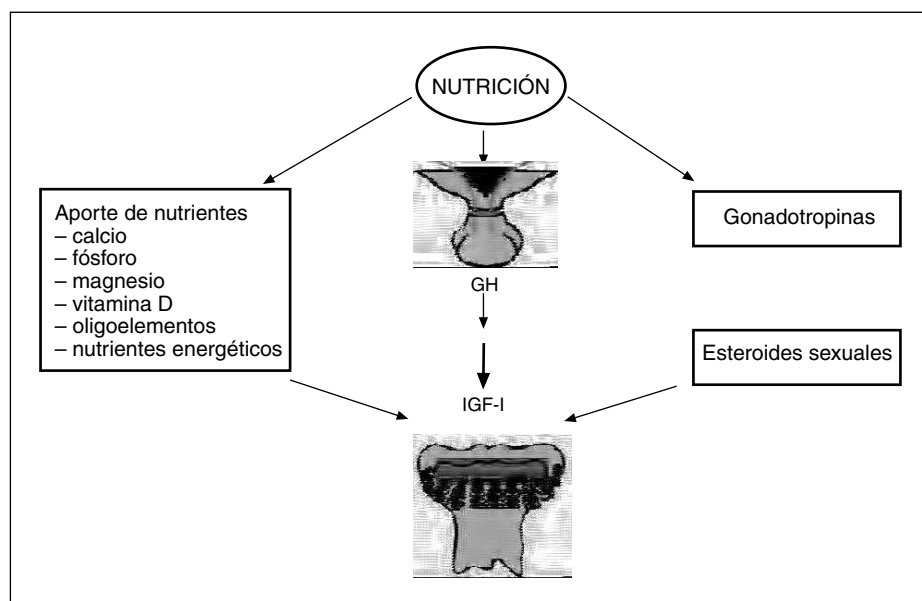


Fig. 2. Regulación nutricional de la masa ósea. GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I.

durante un período de tiempo superior a los 12 meses también se asocia con una mayor disminución del contenido mineral óseo. Otros factores como la cantidad de masa ósea previa al inicio de la enfermedad, la predisposición genética y el nivel de actividad física van a contribuir al grado de afectación ósea<sup>26</sup>.

Los pacientes con AN presentan una inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotropinas, con la consecuente alteración de la función gonadal y disminución de la producción de estrógenos y, por tanto, de su efecto en el crecimiento en estatura y en la mineralización ósea. La influencia de esta hormona en el mantenimiento de la masa ósea puede realizarse mediante una acción directa de la misma, o bien indirectamente mediante la regulación de factores de crecimiento locales, de la GH, el IGF-I y la 1-25 hidroxivitamina D<sub>3</sub>. A pesar del efecto de los esteroides sexuales en la promoción de la maduración del esqueleto y el estirón puberal, la administración de estrógenos y gestágenos, a dosis habituales, durante un período de tiempo de un año a pacientes con osteopenia y amenorrea prolongada no produce un incremento significativo de la masa ósea<sup>27</sup>. Sin embargo, la recuperación espontánea de la función menstrual se acompaña de un incremento del contenido óseo de aproximadamente un 20%<sup>28</sup>. El motivo por el cual los es-

trógenos, a dosis fisiológicas, no son efectivos en la recuperación de la osteopenia, todavía es desconocido. Existen varias explicaciones posibles, como el uso de dosis insuficientes para este tipo de pacientes, el retraso en el inicio del tratamiento hormonal, un escaso cumplimiento del mismo, la necesidad de tratamientos prolongados y, por último, y más probable, es que la terapia estrogénica sea insuficiente para corregir los múltiples factores implicados en la regulación de la mineralización ósea.

Se ha estudiado el posible efecto de otros esteroides en la recuperación de la masa ósea a través de una acción anabolizante sobre el tejido óseo. Gordon et al<sup>29</sup> estudiaron los efectos de la administración de sulfato de dehidroepiandrosterona oral en un reducido grupo de pacientes anoréxicas, encontrando una disminución en los marcadores de resorción ósea y la recuperación de la menstruación en más de la mitad de las pacientes. El desarrollo de nuevos fármacos con efecto antirresorptivo podría mejorar de forma significativa el pronóstico de estas pacientes, aunque todavía son necesarios más estudios para valorar su eficacia.

Además del déficit de esteroides sexuales, las anomalías encontradas en otros factores nutricionales y hormonales podrían estar implicados en la patogénesis de la osteopenia. Estos factores son esen-

ciales en el proceso de mineralización del tejido óseo, interviniendo en la regulación del crecimiento y aportando los nutrientes energéticos necesarios para su realización. Así, van a desempeñar un papel importante como reguladores de la mineralización de la matriz ósea y del metabolismo fosfocálcico algunos metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub>, hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina, y diferentes hormonas sistémicas, fundamentalmente la hormona de crecimiento (GH), el IGF-I, la insulina, las hormonas tiroideas y los glucocorticoides.

El eje de la hormona de crecimiento ejerce una gran influencia en el remodelado óseo, así el IGF-I y las proteínas transportadoras IGFBP-2 y IGFBP-3 van a estimular la formación de hueso. El IGF-I, factor altamente dependiente del estado nutricional, desempeña una importante función en la mineralización del esqueleto, siendo sintetizado al nivel del cartílago de crecimiento y en el tejido óseo. En situaciones de malnutrición energético-proteica se va a producir una importante reducción de sus niveles, siendo responsable directo de la detención del crecimiento lineal, y teniendo una gran implicación en el origen de la osteopenia<sup>30</sup>. En las pacientes con AN, las concentraciones bajas de IGF-1 se correlacionan significativamente con el IMC, lo cual podría explicar el efecto directo de la malnutrición en la disminución de la masa ósea. Hotta et al demostraron que tras realimentación intravenosa se producía un incremento rápido de IGF-I seguido de un aumento progresivo de osteocalcina, sugiriendo una inmediata activación de la formación ósea. Sin embargo también se producía un aumento de los mecanismos de resorción que se mantenían durante al menos 5 semanas.

Dado el decisivo papel del sistema de la GH en la regulación de la masa ósea, estas pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con GH biosintética o IGF-I recombinante. Se han llevado a cabo varios ensayos sobre el efecto de la administración de IGF-I recombinante humano en este tipo de trastorno<sup>31</sup>. A dosis altas se produce un aumento de los marcadores óseos de formación y resorción, pero a dosis bajas, únicamente se elevan los marcadores de formación<sup>32</sup>.

Recientemente se ha publicado que la leptina, además de tener un papel relevante en la regulación del balance energético del organismo, podría influir en el metabolismo óseo. El mecanismo exacto por el cual las variaciones en la secreción de esta hormona podría contribuir a las anomalías óseas en las pacientes con AN es actualmente desconocido, pero algunos autores han demostrado un posible efecto regulador y protector de la masa ósea<sup>33</sup>. En un estudio experimental con ratas portadoras de un defecto en el receptor de la leptina se observó una pérdida de la estructura ósea y una disminución de los parámetros de formación<sup>34</sup>. Además, se ha estudiado el efecto de la administración de leptina en ratas con osteopenia inducida tras ovariectomía<sup>35</sup>. Se observó una disminución de la pérdida de tejido óseo de tipo trabecular, de los cambios en la arquitectura trabecular secundarios a la pérdida ósea y una reducción de la formación de hueso perióstico. Este efecto de la leptina como regulador del remodelado óseo podría ser explicado mediante su acción en la función gonadal, contribuyendo al aumento de la secreción de estradiol y testosterona. Pero además se ha descubierto que esta hormona tiene un efecto modulador sobre la diferenciación de las células estromales hacia la formación de células osteoblasticas<sup>36</sup> y también un efecto directo en la activación del sistema de la osteoprotegerina (OPG) y del ligando del receptor activador del factor nuclear KB (RANKL)<sup>37</sup>, factores importantes en la regulación de la formación y diferenciación de los osteoclastos<sup>38</sup>. Así, la leptina ejercería un efecto protector del metabolismo óseo a través de la inhibición de los mecanismos de resorción del hueso. Recientemente se ha descrito una disminución de los niveles de osteoprotegerina en pacientes con AN, coexistiendo con *turnover* óseos aumentados, que podrían explicar la disminución de la masa ósea en estos pacientes<sup>39</sup>.

Por otro lado se ha descrito en animales de laboratorio deficientes o resistentes a la acción de la leptina un aumento de la masa ósea. Además la administración intracerebroventricular de esta hormona provocó una pérdida de tejido óseo. Estos hechos sugieren una acción inhibitoria central posiblemente mediada por el hipotálamo.

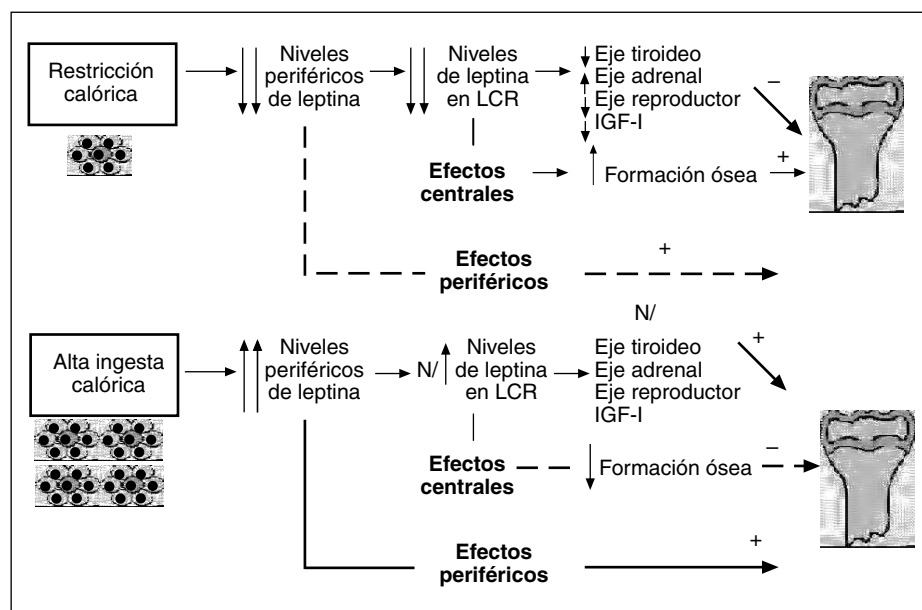


Fig. 3. Posibles efectos centrales y periféricos de la leptina en el hueso. La línea discontinua representa efectos menos potentes que la continua. LCR: líquido cefalorraquídeo; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1.

Estas acciones contrapuestas de la leptina sobre el hueso pueden comprenderse si entendemos su función como un modulador de la respuesta neuroendocrina ante la deficiencia energética. Así, durante períodos de restricción calórica, la regulación de la masa ósea parece estar controlada fundamentalmente a nivel central. La disminución de los niveles de leptina en el líquido cefalorraquídeo produciría una activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, una supresión de los sistemas tiroideo y reproductor y una disminución de los niveles de IGF-I, lo cual conduciría a una pérdida de tejido óseo. Por el contrario, cuando se incrementa la ingesta calórica, van a predominar los efectos periféricos de la leptina sobre el hueso con un incremento de la masa esquelética<sup>40</sup> (fig. 3).

Actualmente existen datos contradictorios sobre las alteraciones de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en la AN, como indicadores precoces de anomalías de la masa ósea. Algunos autores han demostrado en mujeres adultas un aumento de los procesos de resorción ósea junto con valores normales o disminuidos de los parámetros de formación<sup>41</sup>. Otros investigadores no han detectado cambios en ningún marcador del metabolismo óseo<sup>42</sup>. Las concentraciones séricas de PTH, osteocalcina y calcitonina se hallan dentro de los límites de la normalidad. El

efecto de la AN en el remodelado óseo en mujeres adolescentes no está del todo aclarado. La identificación de nuevos péptidos ha contribuido a un mayor conocimiento del proceso de remodelado óseo en estas pacientes. La isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO) y el propéptido aminoterminal de procólgeno tipo I (PNIP) se muestran como los marcadores más sensibles de formación ósea<sup>43</sup>. El telopéptido del extremo carboxiterminal de la cadena  $\alpha 1$  del colágeno tipo 1 (CTX) tiene una elevada especificidad y sensibilidad como marcador de resorción ósea. En las adolescentes con AN no se ha podido demostrar la existencia de un aumento de resorción, frente a la formación, de tejido óseo responsable de la importante pérdida de masa ósea. Sin embargo, se ha objetivado que las pacientes con AN purgativa mostraban los niveles más elevados de parámetros de resorción ósea. Por otro lado, las pacientes que lograron una recuperación nutricional, sin afectación de la densidad mineral ósea lumbar, presentaron un bajo recambio óseo, con disminución de ambos procesos de formación y resorción óseos<sup>44</sup>. El aumento del remodelado óseo observado en la mayoría de los estudios publicados podría ser debido a un intento del organismo de restaurar la masa ósea perdida, pero la importante escasez de nutrientes (principalmente de calcio y aminoácidos) podría impedir dicha recuperación.

Es muy común, en este tipo de trastorno, la existencia de un importante déficit de calcio debido al menor aporte exógeno en forma de alimentos y, como consecuencia de ello, a un aumento de la liberación del calcio del hueso con la finalidad de preservar la homeostasis del líquido extracelular. Como hemos mencionado anteriormente, la privación de nutrientes, entre ellos la baja ingesta de calcio, va a contribuir al desarrollo de osteopenia, aunque no se ha podido demostrar una correlación entre la ingesta de este mineral y la densidad mineral ósea de estos pacientes.

En la AN se van a producir profundos cambios en la composición corporal que pueden afectar a la mineralización ósea de todo el esqueleto. En mujeres sanas postmenopáusicas se ha encontrado una correlación entre la masa grasa y el contenido óseo del organismo; sin embargo, este hecho no ha podido ser demostrado en pacientes con malnutrición. Varios estudios han confirmado el importante papel del tejido muscular en el mantenimiento de una adecuada masa ósea<sup>45</sup>. Así, se ha demostrado durante la infancia y adolescencia una correlación significativa entre la masa muscular y el contenido mineral óseo<sup>46</sup>, incluso se ha descrito que el pico de masa ósea estaría determinado por la cantidad de masa muscular, la cual a su vez va a depender del tamaño corporal, peso y altura. El tejido muscular va a ejercer sobre el esqueleto óseo un efecto de carga mecánica de tipo pasivo y una fuerza biomecánica activa que van a influir en su mineralización<sup>47</sup>. En mujeres adultas con AN se ha publicado que la masa muscular podría ser un factor crítico determinante de la mineralización ósea<sup>48</sup>. Este hecho también se ha estudiado en adolescentes con el mismo trastorno nutricional, habiéndose descrito que hasta un 65% de la variación en el contenido mineral óseo (CMO) y en la densidad mineral ósea corporal total y al nivel de columna lumbar podría ser explicado por cambios en la masa muscular<sup>49</sup>. Recientemente se ha publicado la existencia de diferencias en el riesgo de aparición de osteopenia según el tipo de trastorno alimentario, así algunos autores han encontrado una mayor afectación en las pacientes anoréxicas de tipo purgativo, sobre todo en aquellas que utilizan el vómito como maniobra para perder peso, existiendo una

asociación entre la frecuencia de los episodios eméticos y el contenido mineral óseo al nivel de la columna lumbar.

Varios tratamientos han sido ensayados en diferentes grupos de pacientes anoréxicos (esteroides sexuales, IGF-I recombinante y DHEA, entre otros), pero la única terapia con cierta eficacia para la prevención y tratamiento de la osteopenia es conseguir la recuperación nutricional con una dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico moderado.

### COMPLICACIONES DE LA ANOREXIA NERVIOSA. ALTERACIONES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

La AN es la causa más frecuente de malnutrición crónica en los países desarrollados, con una afectación importante de la composición corporal debido a un gran consumo de las reservas energéticas del organismo, con una reducción del tejido adiposo, del tejido muscular y un importante déficit de masa ósea, como hemos descrito anteriormente.

El estudio de la composición corporal es necesario para poder evaluar el estado nutricional de este tipo de pacientes y para el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento. Debido al grave estado de malnutrición que presentan algunos casos, con una importante reducción del contenido graso, existe en ocasiones una gran dificultad en la aplicación de forma adecuada de la técnica de medición de los pliegues cutáneos. Varios autores han investigado diferentes métodos de análisis de composición corporal en estas pacientes. La mayoría de ellos observan limitaciones considerables en su aplicación, incluyendo el tiempo que requieren para su realización, o el uso de radiaciones ionizantes.

La DXA es un método adecuado y preciso de medición de la composición corporal en adultos, y ha sido validada para su uso en niños y adolescentes<sup>50</sup>, demostrando una elevada correlación con otras técnicas de medición, como la antropometría. Proporciona información sobre el tejido graso, la masa libre de grasa y el contenido mineral óseo del individuo. Además, tiene la ventaja de poder cuantificar la distribución re-

gional de los diferentes componentes del organismo. Dado que la masa libre de grasa está constituida principalmente por tejido muscular, utilizaremos el término «masa muscular» al referirnos a ella.

Para una correcta interpretación del análisis de la composición corporal hay que tener en cuenta la influencia de la edad y del sexo, desde la infancia hasta el inicio de la edad adulta. Ogle et al<sup>51</sup> evaluaron la composición corporal de niños y adolescentes sanos mediante DXA, obteniendo resultados muy similares. Observaron un aumento de la grasa corporal con la edad, mayor en el sexo femenino, alcanzando en la época postpuberal un porcentaje similar al del adulto<sup>52</sup>. La masa muscular va a aumentar durante la pubertad, fundamentalmente a partir de los 10 años y en mayor medida en los varones, y se mantiene más o menos constante a partir de aproximadamente los 13-15 años en el sexo femenino y a los 16-18 años en el sexo masculino, edad de máximo peso y talla obtenidos<sup>53</sup>. Según ambos estudios, el contenido mineral óseo va a aumentar de forma similar a la masa muscular, alcanzando su pico máximo uno o dos años después, tras finalizar el crecimiento lineal. Otros autores también han encontrado en mujeres, durante el crecimiento del esqueleto, una fuerte correlación entre la masa muscular y la masa ósea. Posteriormente, durante la vida adulta, el tejido muscular va a continuar siendo el principal determinante del desarrollo mineral óseo<sup>54</sup>.

En la anorexia nerviosa, la reducción de peso se debe fundamentalmente a la pérdida de los depósitos grasos del organismo. Se instaura progresivamente, perdiéndose primero la masa grasa del abdomen, de las extremidades y del tejido celular subcutáneo y, posteriormente, la de la cara y, en último lugar, la grasa perivisceral<sup>55</sup>.

A la pérdida de masa grasa le sigue la de tejido muscular, al utilizarse el músculo para mantener la glucemia plasmática a través de la neoglucogénesis. La reducción de masa muscular va a ser menor que la de tejido graso, y va a afectar a todas las regiones corporales por igual<sup>56</sup>. Se ha demostrado que el ejercicio físico afecta a la composición corporal, principalmente al músculo. Así, la práctica de actividad física durante los tratamientos con dietas

de adelgazamiento disminuye la pérdida de tejido muscular<sup>57</sup>. La frecuente realización de ejercicio en este tipo de pacientes podría contribuir al mantenimiento de la masa muscular.

## TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA ÓSEA EN LA ANOREXIA NERVIOSA

Cualquier programa terapéutico para trastornos alimentarios debe constar de métodos para normalizar la alimentación acompañados de una terapia psiquiátrica adecuada a cada paciente. Para conseguir un buen cumplimiento se deberá explicar al paciente y a su familia la importancia del cuadro clínico y los diferentes aspectos que abarcará el tratamiento. Es imprescindible pactar un compromiso terapéutico por un período de tiempo de al menos dos años, que con frecuencia se prolonga a 5 años, siendo responsabilidad del médico el control de todo el proceso. La normalización del estado nutricional debe ser el primer objetivo del tratamiento. Con la recuperación ponderal no se consigue la curación del trastorno, pero una parte importante de la psicopatología está relacionada con la desnutrición. Por lo tanto, va a mejorar con el aumento de peso. Para poder iniciar la realimentación es fundamental establecer una alianza terapéutica con el paciente, siendo imprescindible que comprenda y acepte que padece una enfermedad. Se le indicará que se pretende conseguir una nutrición adecuada y equilibrada y se pactará un «peso diana» que sea aceptable tanto para el paciente como para el médico. Este peso debe encontrarse en unos límites en los cuales los efectos emocionales y físicos de la desnutrición estén controlados, la función hormonal normalizada y sea posible comer sin necesidad de seguir una dieta establecida.

Las necesidades calóricas varían considerablemente en función de cada individuo: deberá iniciarse con una dieta de 1.000-1.500 Kcal/ día que se irá ajustando según la evolución de cada paciente, que puede llegar a necesitar de 3.000-4.000 Kcal/día. Se pueden utilizar las recomendaciones dietéticas para la edad y el sexo y establecer las pautas nutricionales de cada paciente cubriendo las necesidades básicas de los distintos nutrientes. La reali-

mentación se puede comenzar con alimentos o con suplementos dietéticos, frecuentemente con ambos a la vez, aunque se debe cambiar progresivamente y lo antes posible a una alimentación normal<sup>58</sup>. Las complicaciones más importantes son la amenorrea y la osteopenia. La administración de estrógenos produce un incremento de la masa ósea; sin embargo, se ha observado que, en la anorexia nerviosa, no se produce un aumento del tejido óseo si no existe paralelamente una recuperación de peso. Por ello, actualmente, no existen datos concluyentes respecto al tratamiento hormonal sistemático, aunque en casos de amenorrea prolongada con osteopenia progresiva se podrá usar una terapia combinada de estrógenos y gestágenos vía oral o en forma de parches. La instauración de una dieta adecuada de nutrientes esenciales y calcio, junto a la recuperación ponderal es el tratamiento más efectivo para la restauración de la masa ósea. El aporte de calcio y vitamina D será de 1.200 mg y 400 UI diarios, respectivamente<sup>59</sup>. En pacientes sexualmente activos es precisa la prevención del embarazo no deseado, incluso con amenorrea, recomendando la utilización de métodos anticonceptivos, siendo a veces necesario utilizar preparados inyectables depot de progesterona que se administrarán vía intramuscular cada tres meses.

Recientemente se ha descrito que el tratamiento de 14 pacientes con AN con 200 mg diarios de etidronato y de 15 con 600 mg diarios de calcio y 1 mcg de alfacalcidol, produjo un significativo aumento de la densidad mineral ósea medida a nivel tibial con ultrasonografía en comparación con el grupo control (placebo, n = 12)<sup>43</sup>. Estos hallazgos, que deben ser confirmados con los modernos aminobisfosfonatos, sugieren la posible utilidad de estos antirresortivos y de la vitamina D en la prevención y tratamiento de la pérdida ósea en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. 4th ed. American Psychiatry Association, 1994.
2. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma; 2000. p.1333-51.
3. Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa. En: Wilson JD, Foster DW, editors. Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1335-65.
4. Toro J, Vilardell E. Anorexia nerviosa. Barcelona: Martínez Roca; 1987.
5. Gotestam KG, Eriksen L, Heggstad T, Nielsen S. Prevalence of eating disorders in Norwegian general hospitals 1990-1994: admissions per year and seasonality. *Int J Eat Disord*. 1998;23:57-64.
6. Ruiz PM. Trastornos de la conducta alimentaria en una muestra representativa de adolescentes de Zaragoza (Tesis Doctoral). Universidad de Zaragoza, 2000.
7. Hoek W. The incidence and prevalence of anorexia nervosa and bulimia in primary care. *Psychol Med*. 1991;148:455-60.
8. Casas J. Trastornos del comportamiento alimentario. *An Esp Pediatr*. 1996; Supl 2: 356-9.
9. Soliman AT, Asan AE, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after rehabilitation. *Pediatr Res*. 1986;20:1122-30.
10. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short- and long-term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2084-92.
11. Barrios V, Argente J, Pozo J, Hervás F, Muñoz MT, Sánchez JI, et al. Insulin-like growth factor I, Insulin-like growth factor binding proteins and growth hormone-binding protein in Spanish premature and full-term newborns. *Horm Res*. 1996;46:130-7.
12. Danforth E Jr, Burger AG. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Ann Ren Nutr*. 1989;9:201-4.
13. Auwerx J, Staels B. Leptina. *Lancet* (ed esp). 1998;351:737-42.
14. Garner DM. Pathogenesis of anorexia nervosa. *Lancet*. 1993;341:1631-5.
15. Waters BGH, Beaumont PJV, Touyz S. Behavioural differences between twin and no-twin female sibling pairs discordant for anorexia nervosa. *Int J Eating Disord*. 1990;9:265-73.
16. Rastam M, Gillberg C. The family background in anorexia nervosa: a population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30:283-9.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revised (DSM-IV TR). American Psychiatric Press; 2000.
18. Muñoz MT, Morandé G, García-Centenera JA, Hervás F, Argente J. Implications of calcium phosphate metabolism in the development of osteopenia in adolescents with anorexia nervosa. *Horm Res*. 1996; 46 Suppl 2:327.
19. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanism of



- osteoporosis in adult and adolescent with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:548-54.
20. Seeman E, Karlsson MK, Duan Y. On exposure to anorexia nervosa, the temporal variation in axial and appendicular skeletal development predisposes to site-specific deficits in bone size and density: a cross-sectional study. *J Bone Miner Res.* 2000;11:2259-65.
  21. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gusinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: change related to age, sex and puberty. *Pediatr Res.* 1994;35:362-6.
  22. Kooh SW, Noriega E, Leslie K, Muller C, Harrison JE. Bone mass and soft tissue composition in adolescents with anorexia nervosa. *Bone.* 1996;19:181-8.
  23. Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5227-33.
  24. Baker D, Roberts R, Towell T. Factors predictive of bone mineral density in eating-disordered women: a longitudinal study. *Int J Eat Disord.* 2000;27(1):29-35.
  25. Seeman E, Szmukler GI, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1467-74.
  26. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 1999;20:788-807.
  27. Muñoz MT, Morandé G, G<sup>a</sup> Centenera JA, Hervás F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogens in bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2002;46:45-50.
  28. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld D, Herzog DB, Saxe V. The effect of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:898-904.
  29. Gordon C, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Godman E, Becker K, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial (1999). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4935-41.
  30. Misra M, Miller K, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescents girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5615-22.
  31. Bianda T, Glatz Y, Bouillon R, Froesch ER, Schmid C. Effects of short-term insulin-like growth factor-I (IGF-I) or growth hormone (GH) treatment on bone metabolism and on production of 1,25-dihydroxycholecalciferol in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:81-7.
  32. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3864-70.
  33. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:546-51.
  34. Tamasi JA, Arey BJ, Bertolini DR, Feyen JHM. Characterization of bone structure in leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rats. *J Bone Miner Res.* 2003;1605-11.
  35. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas J, Gori F, Evans GL, Khosla S, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology.* 2001;142:3546-53.
  36. Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem.* 1996;271:4637-41.
  37. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002;17:200-9.
  38. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2-12.
  39. Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber IM, Gehl HB, Hogen F, et al. Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int.* 2005;16:424-9.
  40. Muñoz MT, Barrios V, Garrido G, Argente J. Ejercicio físico y masa ósea en adolescentes deportistas. *Rev Esp Pediatr.* 2003;59(1):61-9.
  41. Calero JA, Muñoz MT, Argente J, Traba ML, Méndez-Davila C, García Moreno C, et al. A variation in bone alkaline phosphatase levels that correlates positively with bone loss and normal levels of aminoterminal propeptide of collagen I in girls with anorexia nervosa. *Clin Chim Acta.* 1999;285:121-9.
  42. Abrams S, Silber T, Esteban N. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr.* 1993;123:326-31.
  43. Nakahara T, Nagai N, Tanaka M, Muranaga T, Kojima S, Nozoe S, et al. The effects of bone therapy on tibial bone loss in young women with anorexia nervosa. *Intern J Eat Disord.* 2006;39:20-6.
  44. Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet.* 2000;355:721.
  45. Douchi T, Oki T, Nakamura S, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. The effect of body composition on bone density in pre- and postmenopausal women. *Maturitas.* 1997;27:55-60.
  46. Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, Wilkinson AA, Houston CS, McKay HA. Regional and total body bone mineral content and bone mineral density, and total body tissue composition in children 8-16 years of age. *Calcif Tissue Int.* 1993;53(1):7-12.
  47. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:255-65.
  48. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S, et al. Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2049-55.
  49. Wng J, Lewindon P, Mortimer R, Shepherd R. Bone mineral density in adolescent females with recently diagnosed anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2001;29(1):11-6.
  50. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:453-67.
  51. Ogle GD, Allen JR, Humphries IRJ, Wen Lu P, Briody JN, Morley K, et al. Body-composition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 years. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:746-53.
  52. Wellens R, Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Reo NV, Siervogel RM. Body composition in white adults by dual-energy x-ray absorptiometry, densitometry, and total body water. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(3):547-55.
  53. Buckler J. A longitudinal study of adolescent growth. London: Springer-Verlag; 1990.
  54. Baker I, Twisk J, Van Mechelen W, Kemper H. Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2607-13.
  55. Zamboni M, Armellini F, Turcato E, Todisco P, Gallagher D, Dalle Grave R, et al. Body fat distribution before and after weight gain in anorexia nervosa. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:33-6.
  56. Scalfi L, Polito A, Bianchi L. Body composition changes in patients with anorexia nervosa after complete weight recovery. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:15-20.
  57. Forbes GB. Exercise and FFM during diet-induced weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18:714.
  58. Beumont PJV, O'Connor M, Touyz SW, Williams H. Nutritional counselling in the treatment of anorexia and bulimia nervosa. En: Beumont PJV, Burrows GD, Casper RC, editors. The handbook of eating disorders, part I: anorexia and bulimia nervosa. Amsterdam: Elsevier; 1987. p.349-60.
  59. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res.* 2002;58:39-51.