

# **TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN MEDICINA**

## **ESTUDIO NUTRICIONAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS POR ANOREXIA NERVIOSA**

**Autor: Patricia Gemma González Marugán**

**Tutor académico: José Manuel Marugán de Miguelsanz**



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....                                       | 2  |
| Abstract.....                                      | 2  |
| 1. Introducción.....                               | 3  |
| 2. Objetivos.....                                  | 6  |
| 3. Material y métodos.....                         | 7  |
| 3.1 Diseño del estudio.....                        | 7  |
| 3.2 Población a estudio.....                       | 7  |
| 3.3 Métodos.....                                   | 7  |
| 3.3.1 Protocolo inicial.....                       | 7  |
| 3.3.2 Protocolo de tratamiento dietético.....      | 8  |
| 3.3.3 Variables estudiadas.....                    | 8  |
| 3.3.4 Análisis de datos y estudio estadístico..... | 9  |
| 4. Resultados.....                                 | 9  |
| 5. Discusión.....                                  | 13 |
| 6. Conclusiones.....                               | 17 |
| 7. Referencias.....                                | 17 |

## RESUMEN

La anorexia nerviosa es un trastorno psiquiátrico crónico de alta prevalencia en niños y adolescentes, asociado a múltiples comorbilidades médicas. Su tratamiento es largo y complejo, siendo la rehabilitación nutricional y la recuperación de un peso normal dos de sus objetivos centrales. Analizamos una muestra de 27 pacientes ingresados por anorexia nerviosa en el Hospital Clínico de Valladolid en los dos últimos años. Mediante un estudio descriptivo, de carácter longitudinal y prospectivo se analizan una serie de variables analíticas y hormonales, su relación con la malnutrición del paciente a su ingreso y la eficacia y tolerancia a un protocolo de tratamiento basado en una dieta hipocalórica progresiva. Los resultados muestran pocas alteraciones analíticas relacionadas con los micronutrientes, el metabolismo proteico y el perfil hematológico, mientras que, con frecuencia, se hallan alteraciones en otros parámetros y un perfil hormonal típico de un mecanismo adaptativo al ayuno prolongado. La pauta conservadora de tratamiento fue bien tolerada y no se observaron complicaciones, como el síndrome de realimentación, en ningún caso.

**Palabras clave:** anorexia nerviosa, adolescente, paciente ingresado, tratamiento nutricional, alteraciones analíticas/ hormonales, síndrome de realimentación

## ABSTRACT

Anorexia nervosa is a chronic psychiatric disorder highly prevalent in children and adolescents, associated with multiple medical comorbidities. The treatment is long and complex, and essentially pays attention to the nutritional rehabilitation and the recovery of a normal weight. This work investigates a sample of 27 patients admitted for anorexia nervosa in the Hospital Clinico of Valladolid in the last two years. From a descriptive, longitudinal and prospective study, a series of variables, both analytical and hormonal, are analyzed as well as their influence on the malnutrition of the inpatients. The efficacy and tolerance to a treatment protocol based on a progressive hypocaloric diet is also evaluated. The results show that there are few analytical alterations related to micronutrients, protein metabolism and hematological profile. In contrast, there are frequently alterations in other parameters and a hormonal profile typical of an adaptive mechanism to prolonged fasting. The conservative pattern of the treatment was well tolerated by the patients, with no complications, such as the refeeding syndrome, in any case.

**Key words:** anorexia nervosa, adolescent, inpatient, nutritional treatment, analytical/hormonal alterations, refeeding syndrome

## 1. INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN), según el DSM V (1), es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por la restricción de la ingesta energética recomendada, lo que conduce a un peso corporal significativamente bajo teniendo en cuenta la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física del paciente. Esto se asocia a un miedo intenso a ganar peso y a una alteración en la forma en la que uno mismo percibe su propio peso o constitución. Se distinguen dos tipos: el tipo restrictivo, en el que la pérdida de peso es debida fundamentalmente a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio físico, y el tipo atracones/purgativo, que contempla que en los tres últimos meses se hayan producido episodios recurrentes de atracones o purgas (vómitos autoprovocados o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas).

Su prevalencia se estima entre un 1 y un 4% en las mujeres europeas, mientras que afecta a un 0,3-0,7% de los varones, con una ratio de 10:1 (2). Con respecto a la edad de aparición, la mayor frecuencia se produce entre los 15 y los 19 años, aunque se ha observado un aumento de la incidencia cada vez a edades más tempranas (3).

La etiología es multifactorial, comprendiendo factores genéticos, neurobiológicos, hormonales, nutricionales, psicológicos, familiares y socioculturales. Entre los factores ambientales se contemplan, entre otros, cambios en los patrones dietéticos, influencia de los medios de comunicación, personalidad perfeccionista, búsqueda de la igualdad de sexos, actuales cánones y estereotipos de belleza o autoestima (4,5). Hoy en día, se destaca la influencia de los factores neuroendocrinos en el inicio y mantenimiento de la enfermedad. Por ejemplo, se han encontrado alteraciones en la actividad de los receptores 5HT1A y 2A y los transportadores de serotonina, así como variaciones en los niveles de 5-HIAA, el principal metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes. Alteraciones en estos circuitos pueden afectar al estado de ánimo, el control de impulsos y los circuitos de recompensa implicados en la conducta alimentaria (6,7).

La AN es un trastorno grave que suele asociar múltiples comorbilidades médicas y psiquiátricas. Aproximadamente un 70% de los sujetos presenta otra patología psiquiátrica, destacando el trastorno de ansiedad en más del 50% de los casos, alteraciones del estado de ánimo, autolesiones o trastornos por abuso de sustancias (2). Hay que mencionar, además, que la AN tiene la tasa más alta de mortalidad entre las enfermedades psiquiátricas (8). La mayoría de las muertes son atribuibles a complicaciones médicas derivadas de la malnutrición y la pérdida de peso, aunque el suicidio también constituye una causa frecuente de muerte (9). Otro de los problemas que presenta este trastorno es que puede cronificarse hasta en un 20% de los casos. Aproximadamente un 46% de los pacientes se recuperan de la enfermedad (10), aunque

existe un alto riesgo de recaídas, estimado en un 31% y cuyo índice máximo sucede durante el primer año de tratamiento (11).

Entre las manifestaciones médicas de la AN, los pacientes pueden presentar múltiples síntomas en relación con el tracto gastrointestinal, que tendrá consecuencias como el retraso en el diagnóstico, agravamiento de la enfermedad y complicaciones a la hora de iniciar el tratamiento. Sin embargo, la mayoría de estos síntomas mejora con la realimentación, así como con la normalización de las conductas alimentarias (12). Destaca el retraso en el vaciamiento gástrico, síndrome de intestino irritable o alteraciones en el hábito intestinal (13). La aparición de alteraciones en la motilidad intestinal podría estar relacionada con variaciones en la microbiota, teniendo estos pacientes un aumento de cepas de *Clostridium I, XI y XIII* y reducción de otras como la *Roseburia spp* (14, 15).

Asimismo, son casi constantes, cuando existe malnutrición, las alteraciones cardiovasculares, con bradicardia e hipotensión, endocrinológicas, cutáneas, alteraciones en la termorregulación y en el sueño, y amenorrea en las mujeres que ya han tenido la menarquía. Dicha amenorrea era un criterio diagnóstico clásico de AN, pero se abandonó en la nueva clasificación DSM-V, entre otras cosas porque cada vez se ven más casos en niñas que aún no han presentado la menarquía. Se precisa alcanzar un 90 % del peso ideal o, en mujeres adultas, un porcentaje de grasa corporal superior al 17 %, para volver a presentar ciclos menstruales fisiológicos.

Si nos centramos en las alteraciones analíticas, se suelen encontrar alteraciones en los electrolitos séricos, tales como la hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, o hipofosforemia, etc., especialmente en la fase de realimentación de la paciente malnutrida. El conocimiento de estas alteraciones y de sus posibles consecuencias puede ser relevante a la hora de iniciar el tratamiento y la suplementación necesaria. En este sentido, existen datos de que la administración de suplementos de zinc parece producir un incremento de la ganancia de peso respecto a un grupo placebo, influyendo también en el apetito.

La disminución adaptativa de la tasa metabólica basal puede explicar los niveles elevados que tienen estos pacientes de vitamina B12, así como los niveles incrementados de colesterol total y HDL. Los niveles de albúmina suelen ser normales ya que, incluso con un 23% de pérdida de masa corporal y muscular, la reducción es moderada (16). Además, la dieta realizada por las pacientes en la fase restrictiva está basada fundamentalmente en proteínas, con muy baja ingesta de grasa y carbohidratos.

La función tiroidea suele estar reducida, mientras que la ACTH y el cortisol se encuentran incrementados debido a una hipersecreción de CRH. Este incremento parece estar implicado no solo en el enlentecimiento del vaciado gástrico, sino también

en el círculo vicioso que participa en el mantenimiento de la AN, al estar relacionado además con los niveles de ansiedad y la depresión en estos pacientes (17).

El tratamiento de la anorexia nerviosa requiere de un equipo multidisciplinar, en el que participen pediatras, especialistas en nutrición, psicólogos y psiquiatras. El manejo suele ser ambulatorio o en hospital de día, aunque puede ser necesario el ingreso hospitalario si las terapias anteriores fracasan o si la situación orgánica o nutricional es de suficiente gravedad. Un peso inferior al 65% del peso ideal, o un IMC menor de 17 kg/m<sup>2</sup> en niñas que han finalizado su crecimiento, son criterios antropométricos frecuentes para la indicación del ingreso.

Los objetivos primarios del tratamiento en niños y adolescentes que precisan ingreso son la recuperación del peso y la rehabilitación nutricional, así como la normalización de la conducta alimentaria destinada a alcanzar una adecuada ingesta oral. El inicio del aporte calórico en pacientes gravemente desnutridos es un proceso de alto riesgo, ya que puede generar un síndrome de realimentación ligado a complicaciones metabólicas y electrolíticas graves, tales como la hipofosforemia, hipomagnesemia e hipokalemia (18). Para contrarrestar el ayuno, se produce una adaptación hormonal, basada en el descenso de secreción de insulina y aumento de cortisol. Con el inicio del aporte de energía se ocasiona un incremento de la actividad anabólica por aumento de la secreción de insulina, disminución del potasio extracelular y mayores requerimientos de fósforo, lo que puede converger en una hipofosfatemia franca (19).

Las recomendaciones actuales sobre los requerimientos energéticos iniciales en esta fase de realimentación no son unánimes y el nivel de evidencia disponible es limitado (20). Los protocolos más extendidos, y con los que se han obtenido buenos resultados y buena tolerancia por parte del paciente (21), coinciden en establecer un tratamiento conservador, comenzando con dietas hipocalóricas, suplementadas con electrolitos y vitaminas, que aumentan lenta y progresivamente. Sin embargo, existe una falta de uniformidad en el aporte calórico necesario al inicio del ingreso, pudiendo variar desde dietas de 1000 kcal/día, hasta otras con ingestas mayores a 1800 kcal/día (22). Las guías de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP, 2016) establecen que, para evitar la aparición de un síndrome de realimentación y para una mejor aceptación del paciente, el tratamiento nutricional debe de hacerse de forma progresiva, comenzando con dietas controladas hipocalóricas de unas 1000–1200 kcal/día, que aumentan progresivamente en función de su gasto energético real. Coinciden con esta estrategia la Asociación Americana de Psiquiatría y la Academia de Nutrición y Dietética, aunque en este caso, abogan por comenzar con una dieta de 1200 kcal e ir aumentando 200 kcal cada dos días.

Algunos autores, sin embargo, aplicando esta estrategia, consiguen una pobre ganancia de peso y una larga estancia hospitalaria al caer los pacientes en una infraalimentación (23). Estudios recientes asocian el síndrome de realimentación con otras variables, como el porcentaje de carbohidratos presentes en la dieta o los niveles de fosfato previos al inicio del aporte calórico, generando dudas sobre la relación directa con la cantidad total de calorías consumidas (24,25). Recomiendan iniciar la realimentación con un mayor aporte calórico, con dietas de unas 1700–2000 Kcal/día, suplementadas sistemáticamente en electrolitos y vitaminas, lo que mejoraría la ganancia de peso disminuyendo el tiempo total de ingreso hospitalario, sin incrementar la aparición de complicaciones tales como el síndrome de realimentación, hipoglucemia, edemas o alteraciones electrolíticas. Sin embargo, estos estudios no profundizan en la aceptación de los pacientes en el proceso de la alimentación y la tasa de reingresos y, siguiendo esta pauta, sería necesaria una monitorización estrecha tanto clínica como bioquímica, para la adecuada suplementación (26).

En definitiva, parece necesario proseguir la investigación sobre esta materia para aportar datos científicos sobre la mejor pauta de realimentación, la más eficiente y segura, que facilite la toma de decisiones clínicas.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo de fin de grado son:

1. Describir los hallazgos analíticos, hormonales y patología asociada, así como su relación con la malnutrición al ingreso en la unidad, en una muestra de pacientes ingresados por anorexia nerviosa en los dos últimos años.
2. Comprobar la utilidad y la tolerancia de un protocolo de tratamiento y seguimiento nutricional en dichos pacientes, con un aporte calórico progresivo adaptado a su gasto energético real.
3. Establecer las relaciones existentes entre las alteraciones analíticas y antropométricas iniciales en los pacientes ingresados por anorexia nerviosa, con los resultados clínicos una vez aplicado el protocolo de intervención.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 *Diseño del estudio***

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se ha llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo de carácter longitudinal y prospectivo.

Con la aprobación del Comité ético de investigación clínica del área de salud Valladolid Este, se ha efectuado una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de anorexia nerviosa en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, desde febrero de 2017 hasta la actualidad, abarcando los dos últimos años. En aquella fecha, se inició un protocolo de estudio con carácter prospectivo, que continúa en la actualidad.

#### **3.2 *Población a estudio***

Se incluyen en el estudio todos los pacientes menores de 18 años ingresados con el diagnóstico de anorexia nerviosa y malnutrición en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el periodo mencionado. El diagnóstico es efectuado por el Servicio de Psiquiatría, según los criterios DSM-V, y la hospitalización es llevada a cabo en la Planta de hospitalización de Psiquiatría infanto-juvenil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, única de estas características en Castilla y León, por lo que los pacientes pueden pertenecer a todas las áreas de salud de esta comunidad. Se excluyen del estudio los reingresos en esta misma unidad en el plazo menor de un año, y los pacientes con AN que ingresan por otros motivos, tales como intentos autolíticos.

### **3.3 MÉTODOS**

#### **3.3.1 *Protocolo inicial***

En el momento del ingreso se aplicó a todos los pacientes el siguiente protocolo de estudio nutricional. Inicialmente, se realiza un estudio antropométrico que incluye al menos las variables peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Estas medidas se repiten a diario y al alta de la planta. Además, en el primer día laborable tras el ingreso, se realiza una analítica completa, de interés en la valoración clínica de los pacientes, que incluye: hemograma, bioquímica completa, niveles de determinadas hormonas y serología de enfermedad celiaca.

Al margen de este protocolo y, en algún paciente, pudo ser preciso realizar otros estudios diagnósticos en función de la clínica. No se realiza monitorización sistemática de electrolitos en sangre durante el tratamiento, salvo que los pacientes presentasen síntomas de síndrome de realimentación.



### 3.3.2 Protocolo de tratamiento dietético

Tras la explicación pertinente y un pacto de objetivos con el paciente, se lleva a cabo una pauta de realimentación común para todos los pacientes ingresados, comenzando con una dieta de 1000 kcal/día en todas las formas restrictivas durante los 2-3 primeros días. Inicialmente se realiza por boca si el paciente colabora, recurriendo a la sonda nasogástrica sólo en caso contrario y aumentando progresivamente el aporte energético, tras valoración por el pediatra, para alcanzar una dieta normal como condición previa antes del alta.

### 3.3.3 Variables a estudio

El estudio se fundamenta en el protocolo establecido y recoge, mediante la revisión de las historias clínicas, una serie de variables epidemiológicas, clínicas y analíticas al ingreso y en el momento del alta, que se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables utilizadas en el estudio

|   |
|---|
| <b>Variables epidemiológicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Sexo: varón/mujer</li><li>b. Edad</li><li>c. Provincia de origen</li></ul>  |
| <b>Variables clínicas al ingreso</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Peso (Kg)</li><li>b. Altura (cm)</li><li>c. IMC</li><li>d. Z-score = <math>\frac{\text{IMC} - \text{media poblacional según edad}}{\text{Desviación estándar}}</math></li><li>e. Tipo de anorexia: si reconoce o no conductas purgativas</li><li>f. Presencia de amenorrea</li><li>g. Fecha y mes de ingreso</li><li>h. Ingresos previos en la unidad</li></ul>   |
| <b>Variables analíticas al ingreso</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Hemoglobina</li><li>b. Bioquímica, en la que se incluye albúmina, perfil pediátrico, hepático (bilirrubina total, GOT y GPT), de lípidos (colesterol total, colesterol HDL y LDL calculado), fosfatasa alcalina e iones (calcio, fósforo, magnesio, zinc)</li><li>c. Proteínas específicas, con prealbúmina y <math>\alpha</math>1 glicoproteína</li><li>d. Estudio del metabolismo del hierro, con niveles de hierro, ferritina, transferrina, vitamina B12 y ácido fólico</li><li>e. Niveles séricos de vitaminas liposolubles (A, E, D y K)</li><li>f. Niveles de vitamina B1, B2 y B6</li><li>g. Hormonas: cortisol a las 9 am, prolactina, ACTH, TSH, T3 libre y T4 libre</li><li>h. Inmunología: inmunoglobulina A específica y serología de la enfermedad celiaca (anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso).</li></ul> |
| <b>Variables de tratamiento</b> <p>Al tener todos los pacientes una pauta de realimentación común, en este estudio se analiza si fue necesario la utilización de nutrición artificial (sonda nasogástrica) o suplementos alimentarios para complementar la dieta, así como las posibles complicaciones que pueden aparecer durante el proceso de realimentación, fundamentalmente el síndrome de realimentación.</p>  |

#### **Variables clínicas en el momento del alta**

- a. Peso al alta (Kg), IMC y z-score
- b. Diferencia de peso (peso al alta – peso al ingreso)
- c. Días de estancia
- d. Necesidad de reingresos posteriores en la unidad

### **3.3.4 Análisis de datos y estudio estadístico**

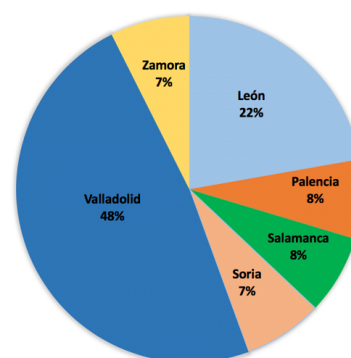
Con los resultados obtenidos en las distintas variables se ha efectuado un estudio estadístico descriptivo con porcentaje de frecuencias para variables cualitativas, y medidas de centralización y dispersión para variables cuantitativas. El estudio analítico de las distintas variables se ha llevado a cabo con el test t de Student para comparación de medias de variables independientes, o el test de Chi cuadrado para comparación de frecuencias, considerando como significativa una p menor de 0.05. Además, se ha analizado la correlación entre variables mediante la prueba de correlación de Pearson o Spearman en caso de tratarse de correlaciones no paramétricas. Previamente, se ha comprobado que la distribución de las variables estudiadas mediante estas pruebas es normal, mediante la prueba de Shapiro-Wilk por tratarse de una muestra con  $n < 50$ , aceptándose como normales aquellas en las que se obtiene una  $p > 0.05$ .

## **4. RESULTADOS**

La muestra está compuesta por 27 pacientes, que cumplían los criterios del estudio, 26 de ellos mujeres (96,3%). El rango de edades está comprendido entre los 10 y los 17 años, con una edad media de 14,25 años (DS = 2,01) y un máximo de incidencia entre los 13 y 15 años. Por ser la unidad de Hospitalización de Psiquiatría Infanto-Juvenil la única de estas características en Castilla y León, el lugar de procedencia de los pacientes se distribuye entre las distintas provincias de esta comunidad, y puede observarse en el Figura 1. Valladolid fue la provincia que dio lugar a más ingresos, llegando a casi el 50% del total. Sólo una paciente había requerido un ingreso previo en esta unidad, fuera de las fechas de este estudio.

Figura 1, Tabla 2. Lugar de procedencia

| <b>Provincia</b> | <b>León</b>  | <b>Palencia</b>   | <b>Salamanca</b> |
|------------------|--------------|-------------------|------------------|
| Número           | 6            | 2                 | 2                |
| Porcentaje       | 22,2         | 7,4               | 7,4              |
| <b>Provincia</b> | <b>Soria</b> | <b>Valladolid</b> | <b>Zamora</b>    |
| Número           | 2            | 13                | 2                |
| Porcentaje       | 7,4          | 48,1              | 7,4              |



El 88,9% de los pacientes fue ingresado con el diagnóstico de AN restrictiva según los criterios del DSM- V y solo en un 11,1% de los casos se reconocieron conductas purgativas. El motivo del ingreso fue, en todos los casos, la imposibilidad del manejo de la enfermedad de forma ambulatoria, el mal estado nutricional y el incremento de las conductas restrictivas. La amenorrea secundaria a la enfermedad fue descrita solo en un 24% de las pacientes. En cuanto al estudio antropométrico al ingreso, se valora el IMC y la z-score de este, calculado mediante las tablas de Carrascosa 2008. El IMC al inicio de la hospitalización varía entre un mínimo de 10,70 kg/m<sup>2</sup> y un máximo de 19,80 kg/m<sup>2</sup>, siendo la media de 15,48 (DS=1,95) y el z-score osciló entre un mínimo de -2.68 y un máximo de -0,29 ( $\bar{z}$  = -1,51 y DS= 0,57)

En el estudio antropométrico al alta se observa que se ha producido una variación al alza del peso de 5,45 kg de media respecto al ingreso. La media del IMC pasa de 15,48 kg/m<sup>2</sup> a 17,9 kg/m<sup>2</sup> (DS=1,57) y el z-score se encuentra ahora en un rango de -0,12 a -1,63 ( $\bar{z}$ = -0,84 y DS=0,38).

Los resultados del estudio analítico al ingreso se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables analíticas

| Parámetro                  | N  | Min. | Max.  | M      | DE    | DS     | Intervalo ref. |
|----------------------------|----|------|-------|--------|-------|--------|----------------|
| Hemoglobina (gr/dl)        | 27 | 11   | 16,1  | 13,69  | 0,21  | 1,1    | 12-16          |
| Albúmina (g/dl)            | 27 | 4,1  | 5,79  | 4,84   | 0,07  | 0,38   | 3.9-4.9        |
| Prealbúmina (mg/dl)        | 25 | 12,9 | 27,6  | 20,73  | 0,94  | 4,72   | 20-40          |
| α1 glicoproteína (mg/dl)   | 23 | 26   | 87,7  | 60,51  | 3,44  | 16,5   | 50-120         |
| Urea (mg/dl)               | 26 | 25   | 66    | 45,73  | 2,0   | 10,23  | 18-45          |
| GPT (U/l)                  | 27 | 7    | 122   | 23,26  | 4,48  | 23,31  | 2-23           |
| GOT (U/l)                  | 27 | 10   | 56    | 20,93  | 1,65  | 8,58   | 5-27           |
| GGT (U/l)                  | 27 | 6    | 53    | 13,68  | 1,61  | 8,89   | 3-29           |
| Bilirrubina total (mg/dl)  | 27 | 0,20 | 1,6   | 0,53   | 0,06  | 0,34   | 0.1 - 1.2      |
| Fosfatasa alcalina (U/l)   | 26 | 35   | 147   | 65,62  | 6,64  | 33,89  | 0-390          |
| Calcio (mg/dl)             | 25 | 8,99 | 10,3  | 9,76   | 0,06  | 0,33   | 8.5-10.5       |
| Fósforo (mg/dl)            | 26 | 2,9  | 5,1   | 3,9    | 0,11  | 0,59   | 2.5-5.0        |
| Magnesio (mg/dl)           | 25 | 1,9  | 22    | 2,88   | 0,79  | 3,98   | 1.7-2.2        |
| Zinc (μg/dl)               | 24 | 68   | 190   | 107,3  | 5,96  | 29,23  | 70-114         |
| Colesterol Total (mg/dl)   | 27 | 83   | 327   | 222,6  | 11,57 | 60,16  | 92-234         |
| Colesterol HDL (mg/dl)     | 26 | 28,4 | 100,1 | 66,48  | 3,67  | 18,74  | 40-65          |
| Colesterol LDL (mg/dl)     | 26 | 35,3 | 236   | 125,13 | 10,35 | 52,80  | 90-150         |
| Triglicéridos (mg/dl)      | 26 | 38   | 236   | 105,77 | 9,54  | 48,68  | 8-200          |
| Hierro (μg/dl)             | 26 | 39   | 156   | 84,01  | 6,22  | 31,73  | 30-109         |
| Ferritina (ng/ml)          | 26 | 13,5 | 570   | 175,98 | 25,38 | 129,42 | 13-68          |
| Transferrina (mg/dl)       | 26 | 95,2 | 354   | 197,7  | 10,22 | 52,12  | 200-360        |
| Vitamina B12 (pg/ml)       | 27 | 326  | 1542  | 788,35 | 62,35 | 324    | 197-771        |
| Folatos (ng/ml)            | 27 | 1,89 | 20    | 5,28   | 0,79  | 4,15   | 2,8-16,9       |
| Vitamina B1 (μg/dl)        | 22 | 2,6  | 7     | 4,8    | 0,25  | 1,21   | 2-7.2          |
| Vitamina B6 (μg/l)         | 23 | 10   | 208   | 74,91  | 9,08  | 43,54  | 23-172.5       |
| Vitamina B2 (μg/l)         | 19 | 100  | 234   | 169,79 | 8,7   | 37,92  | 125-300        |
| Vitamina E (μg/ml)         | 25 | 5,8  | 18,9  | 13,07  | 0,68  | 3,41   | 5-20           |
| Vitamina A (mg/l)          | 25 | 0,23 | 0,95  | 0,43   | 0,03  | 0,16   | 0.3-1          |
| 25 (OH) vitamina D (ng/ml) | 25 | 12,3 | 39    | 25,32  | 1,34  | 6,73   | 30-100         |
| Vitamina K1 (μg/l)         | 24 | 0,10 | 2,22  | 0,95   | 0,11  | 0,57   | 0.13-1.5       |
| Cortisol (9am) (μg/dl)     | 19 | 13,1 | 28,6  | 18,81  | 0,89  | 3,88   | 6,2-18         |
| Prolactina (ng/ml)         | 7  | 7,69 | 26,1  | 17,11  | 2,66  | 7,06   | 4,7-23.3       |
| ACTH (pg/ml)               | 7  | 16,5 | 50,63 | 29,32  | 5,55  | 14,69  | 7.20-63.3      |

|                    |    |      |      |        |       |       |           |
|--------------------|----|------|------|--------|-------|-------|-----------|
| TSH ( $\mu$ IU/ml) | 26 | 0,22 | 6,63 | 2,73   | 0,29  | 1,51  | 0.5-4,3   |
| T3 libre (pg/ml)   | 20 | 1,10 | 3,52 | 2,06   | 0,13  | 0,62  | 2,04-4,40 |
| T4 libre (ng/dl)   | 23 | 0,65 | 1,44 | 1,02   | 0,03  | 0,18  | 0.93-1,71 |
| IgA                | 22 | 78,6 | 418  | 204,61 | 20,54 | 96,38 |           |

En las Tablas 4 y 5, así como en la Figura 2, se recoge el porcentaje de sujetos de la muestra que presentan resultados anormales de las variables analíticas, bien por estar por encima o por debajo de los límites del intervalo de referencia. Las variables elevadas con mayor frecuencia son la albúmina, urea, colesterol total y HDL, ferritina y vitamina B12. Por el contrario, las variables que presentan mayor número de alteraciones por debajo del límite inferior son la prealbúmina, transferrina, ácido fólico, vitamina D y hormona T3L. No se encuentran alteraciones en ninguno de los sujetos de la muestra en los niveles de fosfatasa alcalina, calcio, vitamina B1, vitamina E y ACTH.

En el análisis inmunológico, se estudió la presencia de enfermedad celiaca en estos pacientes mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso. Todos presentaron una serología negativa, incluida la paciente celiaca ya diagnosticada.

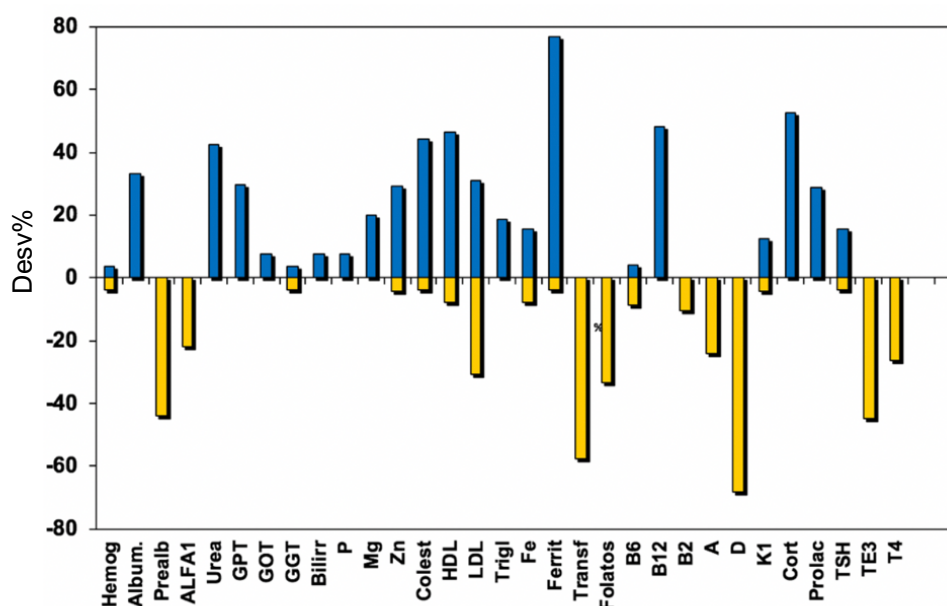
Tabla 4. Porcentaje de sujetos por encima del límite superior de los intervalos de referencia

| Parámetros   | N<br>(alterados) | N<br>(total) | %<br>(alterado) | Parámetros  | N<br>(alterados) | N<br>(total) | %<br>(alterado) |
|--------------|------------------|--------------|-----------------|-------------|------------------|--------------|-----------------|
| Hemoglobina  | 1                | 27           | 3,7             | Colest. HDL | 12               | 26           | 46,2            |
| Albúmina     | 9                | 27           | 33,3            | Colest. LDL | 8                | 26           | 30,8            |
| Urea         | 11               | 26           | 42,3            | TAG         | 5                | 27           | 18,5            |
| GPT          | 8                | 27           | 29,6            | Hierro      | 4                | 26           | 15,4            |
| GOT          | 2                | 27           | 7,4             | Ferritina   | 20               | 26           | 76,9            |
| GGT          | 1                | 27           | 3,7             | Vit. B12    | 13               | 27           | 48,1            |
| Bil total    | 2                | 27           | 7,4             | Vit. B6     | 1                | 23           | 5,3             |
| Fósforo      | 2                | 26           | 7,7             | Vit. K1     | 3                | 24           | 12,5            |
| Magnesio     | 5                | 25           | 20              | Cortisol    | 10               | 19           | 52,6            |
| Zinc         | 7                | 24           | 29,2            | Prolactina  | 2                | 7            | 28,6            |
| Colesterol T | 12               | 27           | 44,4            | TSH         | 4                | 26           | 15,4            |

Tabla 5. Porcentaje de sujetos por debajo del límite inferior de los intervalos de referencia

| Parámetros          | N<br>(alterados) | N<br>(total) | %<br>(alterado) | Parámetros   | N<br>(alterados) | N<br>(total) | %<br>(alterado) |
|---------------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|-----------------|
| Hemoglobina         | 1                | 27           | 3,7             | Transferrina | 15               | 26           | 57,7            |
| Prealbúmina         | 11               | 25           | 44              | Folatos      | 9                | 27           | 33,3            |
| $\alpha$ 1 GP ácida | 5                | 23           | 21,7            | Vit. B6      | 2                | 23           | 8,7             |
| GGT                 | 1                | 27           | 3,7             | Vit. B2      | 2                | 19           | 10,5            |
| Zinc                | 1                | 24           | 4,2             | Vit. A       | 6                | 25           | 24              |
| Colesterol T        | 1                | 27           | 3,7             | Vit. D       | 17               | 25           | 68              |
| Colest. HDL         | 2                | 26           | 7,7             | Vit. K1      | 1                | 24           | 4,2             |
| Colest. LDL         | 8                | 26           | 30,8            | TSH          | 1                | 26           | 3,8             |
| Hierro              | 2                | 26           | 7,7             | T3L          | 9                | 20           | 45              |
| Ferritina           | 1                | 26           | 3,8             | T4L          | 6                | 23           | 26,1            |

Figura 2. Porcentaje de sujetos con variables analíticas alteradas



Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para analizar la relación entre el IMC y, especialmente, el z-score en el momento del ingreso, y las variables analíticas. Las variables estudiadas siguen una distribución normal según la prueba de Shapiro–Wilk, indicada en este caso por ser una muestra menor de 50 sujetos ( $p > 0,05$ ). Como hipótesis, se quería comprobar si existía una correlación directa entre el z-score y la albúmina y prealbúmina, cuyo descenso puede considerarse un marcador de desnutrición, así como una posible correlación inversa con el colesterol total y HDL. Por otro lado, para confirmar algunas hipótesis encontradas en la literatura, se comprobaron las correlaciones entre la T3 libre (T3L) y el colesterol total, colesterol HDL y vitamina B12. Los valores significativos ( $p < 0,05$ ) obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Correlaciones significativas

|                |                       | $\alpha 1$ GP | Vit. E | P    | Col Total | Col HDL | Col LDL | T3L  |
|----------------|-----------------------|---------------|--------|------|-----------|---------|---------|------|
| <b>Z-score</b> | Correlación (Pearson) | ,428          | -,426  | ,714 | -,517     | -,505   |         |      |
|                | Sig (bilateral)       | ,042          | ,034   | ,000 | ,006      | ,009    |         |      |
|                | N                     | 23            | 25     | 26   | 27        | 26      |         |      |
| <b>IMC</b>     | Correlación (Pearson) | ,506          | -,555  | ,690 | -,609     | -,392   | -,521   | ,572 |
|                | Sig (biaterall)       | ,014          | ,000   | ,000 | ,001      | ,048    | ,006    | ,008 |
|                | N                     | 23            | 25     | 26   | 27        | 26      | 26      | 20   |
| <b>T3L</b>     | Correlación (Pearson) |               |        |      | -,599     | -,515   |         |      |
|                | Sig (bilateral)       |               |        |      | ,005      | 0,020   |         |      |
|                | N                     |               |        |      | 20        | 20      |         |      |

Por último, se realizó un análisis complementario para descartar que el déficit de vitamina D pudiese estar condicionado por el mes de ingreso y los niveles del sol. Para ello, inicialmente se comprueba que la distribución de la variable niveles de vitamina D es normal (prueba de Shapiro-Wilk). Posteriormente, se dicotomizan los datos de la variable en función del mes de ingreso, atribuyendo un 1 a los meses de más horas de sol (mayo-octubre) y un 2 a los meses de invierno (noviembre-abril). Se estudia mediante una prueba chi cuadrado la relación entre las dos variables, sin obtenerse diferencias significativas ( $p=0,350$ ).

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de la vitamina D según mes de ingreso

| Mes   | Media | N  | DE   | DT   |
|-------|-------|----|------|------|
| 1     | 26,37 | 12 | 6,51 | 1,88 |
| 2     | 24,35 | 13 | 7,04 | 1,95 |
| Total | 25,32 | 25 | 6,73 | 1,34 |

La estancia media fue de 44,52 días (mínimo 6- máximo 86). Es de destacar que la paciente con un mayor tiempo de estancia (86 días) presentaba una elevación persistente de las transaminasas, con sospecha de enfermedad de Wilson, que finalmente no se confirmó tras las diferentes pruebas practicadas.

Durante el ingreso, sólo 2 pacientes (7,4%) requirieron nutrición artificial por sonda nasogástrica. En algunas de las pacientes fue necesario complementar la dieta con suplementos alimentarios, fundamentalmente ácido fólico y vitamina D.

En cuanto a las complicaciones que aparecieron durante el proceso de realimentación con la pauta de alimentación común administrada basada en una dieta hipocalórica progresiva, hay que destacar que no se presentó un síndrome de realimentación en ninguna ocasión. Las principales complicaciones fueron las de tipo gastrointestinal, que aparecen en hasta un 22,2% de los casos.

El 30,7% de los pacientes reingresan posteriormente, siendo 3 el número máximo de reingresos, que se produjo en una paciente de 11 años.

## 5. DISCUSIÓN

La muestra es mayoritariamente femenina, con una relación de 26:1 y una mayor incidencia en los 13,14 y 15 años. Todos los miembros de la misma presentan una malnutrición severa al ingreso con un z-score de IMC por debajo de la media, encontrándose entre un mínimo de -2,68 y un máximo de -0,29 (precisamente en el único paciente varón). Se ha producido una mejoría de la malnutrición en todos los casos, si nos atenemos a las variables peso y al z-IMC antes y después del tratamiento.

El estudio de las alteraciones analíticas nos muestra algunas variables con valores alterados respecto al intervalo de referencia. A continuación, se comentan algunos de estos hechos teniendo en cuenta la literatura existente.

A pesar de que la albúmina es considerada como un marcador del estado nutricional proteico, diversos estudios han demostrado que, en pacientes con AN, los niveles de albúmina pueden ser normales o incluso elevados, correlacionándose esta variable con factores como la inflamación o las infecciones, antes que con el estado nutricional de las pacientes (27, 28). Esto puede explicarse por la preservación de la ingesta de proteínas o la reducción del catabolismo proteico que tiene lugar en la AN. Además, niveles de albúmina bajos se asocian con un peor pronóstico (29, 30). Nuestro estudio constata estos resultados, apareciendo niveles normales e incluso ligeramente elevados de este parámetro. Esto podría deberse también a la deshidratación que existe en estas pacientes, lo que además explicaría la elevación de los niveles de urea (16).

La prealbúmina, por el contrario, tiene una vida media más corta y es un mejor indicador del estado nutricional reciente en proteínas, resultando muy útil en el seguimiento de los pacientes. Por último, la transferrina refleja mejor los cambios agudos en las proteínas viscerales. Ambas proteínas se hallan disminuidas en nuestra muestra, en un 44% y un 57,7% de los casos respectivamente.

En relación con el perfil hepático de estas pacientes, existen valores elevados de las transaminasas hasta en un 29% de los casos. El aumento de aminotransferasas que ocurre en los pacientes con AN suele ser asintomático y autolimitado, y puede deberse a algunos factores como la hipoperfusión o isquemia, la autofagia de los hepatocitos o la depleción del glutatión (29, 30).

En la AN existe una reducción del metabolismo basal y el catabolismo, producida en gran parte por las bajas concentraciones de hormona tiroidea T3L. Esto explicaría las altas concentraciones de colesterol total, a expensas de colesterol HDL y LDL (29,16). En la muestra, se encuentra elevado el colesterol total en un 44,4% de los casos, el HDL en un 46,2%, mientras que el LDL puede aparecer indistintamente elevado o disminuido. Al estudiar la relación entre estas variables, se obtuvieron correlaciones inversas significativas entre la hormona T3 libre y el colesterol total y HDL, lo que apoya la idea de que el aumento de estas cifras de colesterol se puede deber a una disminución del metabolismo basal.

La reducción del metabolismo podría explicar también los niveles significativamente altos que aparecen de vitamina B12 (16, 29). Algunos autores sugieren que las cifras elevadas de vitamina B12 podrían constituir un marcador precoz del daño hepático (31). El ácido fólico, por el contrario, aparece disminuido en el 30,8%

de los pacientes, que requirieron de la administración de suplementos como complemento a la dieta.

Ninguno de los pacientes muestra anemia al ingreso, encontrándose en todos los casos niveles de hemoglobina por encima de 12 mg/dl. En la literatura, la anemia ferropénica y la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 o ácido fólico ocurren con muy poca prevalencia (30). La ferritina refleja los depósitos de hierro en el organismo, pero está elevada en el 64% de nuestros pacientes. Sin embargo, esta proteína es, además, un reactante de fase aguda y sus niveles pueden incrementarse en otras circunstancias, como los estados de inflamación o daño hepático (29).

En cuanto al estudio de los iones, únicamente se encuentran diferencias respecto al intervalo de referencia poblacional en el zinc, que aparece incrementado en un 29,2% de los pacientes. Otras investigaciones (16, 29, 33) describen niveles reducidos de zinc, habiéndose analizado la asociación entre los bajos niveles de zinc y las alteraciones en la conducta alimentaria, por su implicación en la regulación de la neurotransmisión y el sistema GABAérgico. El estudio del zinc y la suplementación en caso de que éste se encuentre disminuido parece necesaria en los pacientes con AN (34), aunque es un hecho que no observamos en ningún caso de esta muestra.

No se hallaron niveles de fosfato patológicos. Sin embargo, los depósitos del mismo pueden encontrarse reducidos y éste es uno de los principales factores implicado en el síndrome de realimentación, al aumentar su consumo con el inicio del aporte calórico para la síntesis de ATP (16).

El estudio de las vitaminas A, E, K, B1, B2 y B6 fue normal, hallándose únicamente niveles bajos en la vitamina 25-OH- D, que aparece disminuida hasta en un 68% de los pacientes. Se trata de una de las alteraciones analíticas más frecuentes y parece que existe una fuerte relación entre los niveles de vitamina D y la pérdida de masa ósea, muy investigada en estos pacientes por tratarse de una complicación crónica muy prevalente en la AN (33). Se estudió la relación entre la vitamina D y el mes de ingreso, para descartar que el déficit de ésta fuese consecuencia de la falta de sol. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos analizados ( $p=0,350$ ).

Por último, en el perfil hormonal de esta muestra se encuentra una hipercortisolemia en el 52,6% de los casos, y una disminución de hormona T3 libre hasta en el 45% de los pacientes. La hipercortisolemia se ha descrito frecuentemente en la AN, junto con el incremento de ACTH, probablemente por un estado de hipersecreción de CRH. Esta alteración podría tratarse de un mecanismo adaptativo al ayuno para lograr el mantenimiento de la glucemia, ya que el cortisol estimula la gluconeogénesis (17, 29).



La disminución de T3 libre y T4 libre es una alteración habitual encontrada en la AN. Sin embargo, la disminución de hormonas tiroideas no se acompaña casi nunca de un incremento compensatorio en la secreción de TSH (29). Estas alteraciones son propias del conocido como síndrome eutiroides (SEE), cuyo hallazgo más frecuente es la disminución de T3 libre, junto con un aumento de la T3 reversa y sin asociarse a la elevación de TSH (35). Este síndrome está bien descrito en adultos y pacientes críticos, en los que se ha demostrado su asociación con un pronóstico desfavorable, habiendo sido poco estudiado en la población pediátrica. Sin embargo, podría deberse a una situación adaptativa del organismo ante el ayuno prolongado, para producir una disminución del metabolismo basal y, por lo tanto, no debería ser tratado. La ganancia de peso acaba produciendo la normalización de T3L, T4L y TSH, y se manifiesta con un aumento del gasto energético en reposo (29).

Los resultados de nuestra muestra concuerdan con lo anteriormente descrito, ya que hasta un 44% de los pacientes presentan niveles reducidos de T3 libre, un 26% de T4 libre y solo en un 15,4% existe aumento de las cifras de TSH. Se entiende que este es un hipotiroidismo funcional y no se administró tratamiento en ningún caso.

Por su elevada prevalencia, y por cursar también con malnutrición como la AN, se estudió la presencia de enfermedad celíaca en estas pacientes. Sólo una de ellas había sido diagnosticada de enfermedad celíaca previamente, aunque en el momento del ingreso presentaba anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiosio negativos. En el resto, el estudio de celiaquía fue negativo.

En todos los casos, se comenzó administrando una dieta de 1000 Kcal/día que aumentó progresivamente en función de las necesidades energéticas de las pacientes. Solo fue necesario recurrir a la nutrición artificial mediante sonda nasogástrica en dos pacientes, y únicamente se administraron suplementos de vitamina D y ácido fólico.

No aparecieron síntomas o signos del síndrome de realimentación en ninguno de los casos. Las complicaciones más frecuentes fueron las de tipo gastrointestinal, presentándose molestias abdominales al inicio de la realimentación y con el incremento del aporte calórico hasta en seis pacientes. Podemos concluir por tanto que la tolerancia al tratamiento fue buena, consiguiendo una ingesta normal en el momento del alta, sin haber precisado prácticamente nutrición artificial y con una tasa de reingresos relativamente baja.

El tiempo de estancia medio fue de 44 días, probablemente incrementado por una anormalmente larga estancia de una de las pacientes. Durante la misma, se consigue un incremento de peso medio de 5,45 kg.

## 6. CONCLUSIONES

La anorexia nerviosa es un trastorno psiquiátrico crónico muy prevalente en la sociedad, de predominio claro en el sexo femenino y cuya incidencia se está incrementando, produciéndose cada vez a edades más tempranas. Por sus graves consecuencias médicas requiere, en muchas ocasiones, de tratamiento psiquiátrico y rehabilitación nutricional en un medio hospitalario.

A pesar de la evidente malnutrición de estas pacientes, a veces cercana a la caquexia, se encuentran sorprendentemente pocas alteraciones analíticas relacionadas con muchos micronutrientes, el metabolismo proteico o el perfil hematológico.

Sin embargo, se observan con frecuencia alteraciones en otros parámetros, como hipercolesterolemia o los niveles disminuidos de prealbúmina, transferrina, ácido fólico o vitamina 25-OH D. Además, se encuentra un perfil hormonal típico de un mecanismo adaptativo al ayuno prolongado, basado en una hipercortisolemia y una disminución de las hormonas tiroideas, a expensas fundamentalmente de la T3L, sin incremento compensatorio de la TSH.

El tratamiento conservador, basado en una realimentación progresiva, fue bien tolerado por las pacientes, obteniendo en todos los casos la rehabilitación nutricional y una ingesta normal al alta, sin aparición del síndrome de realimentación a pesar de no haber suplementado la dieta de forma sistemática con minerales.

## 7. REFERENCIAS

1. DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Trad.: Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Ed. Médica Panamericana, España, 2014.
2. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry*. 2016; 29 (6): 340-5.
3. Herpertz-Dahlmann B, Van Elburg A, Castro-Fornieles J, Schmidt U. ESCAP Expert Paper: New developments in the diagnosis and treatment of adolescent anorexia nervosa – a European perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 24: 1153-67.
4. Rikani AA, Choudhry Z, Choudhry AM, Ikram H, Asghar MVV, Kajal D, Waheed A, Mobassarrah NJ. A critique of the literature on etiology and eating disorders. *Ann Neurosci*. 2013; 20 (4):157-61.

5. Melvilla Olivas S, Lambruschini Ferri N. Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ed.): Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 4ª ed. Ergon. Majadahonda (Madrid), 2016: 873-889.
6. Kaye W, Frank G, Bailer U, Henry S, Meltzer C, Price J, et al. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav.* 2005; 85 (1): 73-81.
7. Haleem DJ. Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behav Pharmacol.* 2012; 23 (5-6): 478-95.
8. Brown C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and their treatments: an update on some critical aspects. *Eat Weight Disord.* 2015; 20 (4): 419-25.
9. Goldstein A, Gvion Y. Socio-demographic and psychological risk factors for suicidal behavior among individuals with anorexia and bulimia nervosa: a systematic review. *J Affect Disord.* 2019, 245 (15): 1149-1167.
10. Steinhausen HC. Outcome of eating disorders: Child Adolesc. Psychiatr. Clin N Am. 2009; 18 (1): 225-42.
11. Berends T, Boonstra N, van Elburg A. Relapse in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Psychiatry.* 2018; 31 (6): 445-55.
12. Mascolo M, Geer B, Feuerstein J, Mehler PS. Gastrointestinal comorbidities which complicated the treatment of anorexia nervosa. *Eat Disord.* 2017; 25 (2): 122-33.
13. Hetterich L, Mack I, Giel KE, Zipfel S, Stengel A. An update on gastrointestinal disturbances in eating disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; S0303-7207 (18): 30311-3.
14. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell. Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6 (2): 133-48.
15. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016; 6: 26752.
16. Barron LJ, Barron RF, Johnson JCS, Wagner I, Ward CJB, Ward SRB, et al. A retrospective analysis of biochemical and haematological parameters in patients with eating disorders. *J Eat Disord.* 2017; 5: 32.
17. Stoving RK. Mechanisms in endocrinology: anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180 (1): R9-R27.

18. Hofer M, Pozzi A, Joray M, Ott R, Hähni F, Leuenberger M, et al. Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. *Nutrition*. 2014; 30 (5): 524-30.
19. Mayr M, Imgart H, Skala K, Karwautz A. Quality management in weight restitution in anorexia nervosa – pathophysiology, evidence – based practice and prevention of the refeeding syndrome. *Neuropsychiatr*. 2015; 29 (4): 200-11.
20. Davie JE, Cockfield A, Brown A, Corr J, Smith D, Munro C. The medical risks of severe anorexia nervosa during initial re-feeding and medical stabilisation. *Clin Nutr. ESPEN*. 2017; 17: 92-99.
21. Marugán de Miguelsanz JM, Torres Hinojal MC, Geijo Uribe MS, Redondo del Río MP, Mongil López B, De Brito García-Sousa I, et al. Nutritional approach of inpatients with anorexia nervosa. *Nutr Hosp*. 2016; 33 (3): 540-43.
22. Vásquez N, Urrejola P, Vogel M. An update on inpatient treatment of anorexia nervosa: practical recommendations. *Rev Med Chil*. 2017; 145 (5): 650-56.
23. Gentile MG. Enteral nutrition for feeding severely underfed patients with anorexia nervosa. *Nutrients*. 2012; 4 (9): 1293-303.
24. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Prac*. 2013; 28 (3): 358-64.
25. Malczyk Z, Oświęcimska JM. Gastrointestinal complications and refeeding guidelines in patients with anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 2017; 51 (2): 212-29.
26. Matthews K, Hill J, Jeffrey S, Patterson S, Davis A, Ward W et al. A higher – calorie refeeding protocol does not increase adverse outcomes in adult patients with eating disorders. *J Acad Nutr. Diet*. 2018; 118 (8): 1450-63.
27. Aussel C, Cynober L. Is serum albumin a marker of nutritional status? *Nutr Clin Metab*. 2013; 1: 28-33.
28. Huysentruyt K, De Schepper J, Vanbesien J, Vandenplas Y. Albumin and pre-albumin levels do not reflect the nutritional status of female adolescents with restrictive eating disorders. *Acta Paediatr*. 2016; 105 (4): E167-E169.
29. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49: 132-43.
30. Palma RFM, dos Santos JE, Ribeiro RPP. Nutritional status changes in eating disorder patients: 30 years experience in a University Hospital. *Rev Nutr*. 2013; 26 (6): 669-78.
31. Corbetta F, Tremolizzo L, Conti E, Ferrarese C, Neri F, Bomba M et al. Paradoxical increase of plasma vitamin B-12 and folates with disease severity in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2015; 48 (3): 317-22.

32. Tran J, Story C, Moore D, Metz M. Unexpected increased ferritin concentration in anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem.* 2013; 50 (5) 504-6.
33. Hanachi M, Dicembre M, Rives-Lange C, Ropers J, Berner P, Zazzo J-F et al. Micronutrients deficiencies in 374 severely malnourished anorexia nervosa inpatients. *Nutrients.* 2019; 11 (4): 792-803.
34. Su JC, Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2002; 7 (1): 20-2.
35. Sayed Abu El-Ella S, Said El-Mekawy M, Abdelrahman El-Dihemey M. Prevalencia y valor pronóstico del síndrome del enfermo eutiroideo en niños críticos. *An Pediatr.* 2019; 90 (4): 237-243.

### ANEXO 1: TABLA PARA EL CÁLCULO DE LA Z-SCORE

| N° | Fecha    |          | Fecha nacimiento | Edad  | IMC     |       | $\bar{X}$<br>población | DS<br>población | Z-score |       |
|----|----------|----------|------------------|-------|---------|-------|------------------------|-----------------|---------|-------|
|    | Ingreso  | Alta     |                  |       | Ingreso | Alta  |                        |                 | ingreso | Alta  |
| 1  | 11/05/17 | 26/05/17 | 06/02/02         | 15,25 | 14,3    | 17    | 21,38                  | 3,81            | -1,85   | -1,14 |
| 2  | 21/02/17 | 21/03/17 | 18/01/06         | 11    | 14,18   | 15,55 | 19,74                  | 3,88            | -1,43   | -1,08 |
| 3  | 24/03/17 | 06/06/17 | 26/11/04         | 12,25 | 19      | 18,5  | 20,07                  | 3,65            | -0,29   | -0,42 |
| 4  | 12/07/17 | 13/09/17 | 12/04/00         | 17,25 | 16,1    | 21,29 | 21,67                  | 3,10            | -1,79   | -0,12 |
| 5  | 22/06/17 | 19/10/17 | 14/07/02         | 14,75 | 15,65   | 18,38 | 21,32                  | 3,59            | -1,58   | -0,78 |
| 6  | 09/08/17 | 26/10/17 | 18/11/00         | 16,75 | 12,3    | 16,0  | 21,77                  | 3,53            | -2,68   | -1,63 |
| 7  | 18/10/17 | 14/12/17 | 04/06/04         | 13,25 | 17,62   | 20,34 | 20,97                  | 4,17            | -0,81   | -0,21 |
| 8  | 25/10/17 | 22/12/17 | 31/03/06         | 11,50 | 10,7    | 14,58 | 19,51                  | 3,41            | -2,58   | -1,44 |
| 9  | 27/11/17 | 27/12/17 | 13/04/04         | 13,50 | 15,31   | 17,8  | 21,16                  | 3,89            | -1,50   | -0,86 |
| 10 | 22/12/17 | 09/03/18 | 20/08/03         | 14,25 | 16,75   | 19,13 | 20,81                  | 3,64            | -1,11   | -0,61 |
| 11 | 23/02/18 | 04/05/18 | 12/02/03         | 15    | 15,8    | 17,95 | 21,38                  | 3,81            | -1,46   | -0,90 |
| 12 | 21/02/18 | 07/05/18 | 10/01/03         | 15    | 14,5    | 17,50 | 21,38                  | 3,81            | -1,80   | -1,01 |
| 13 | 02/05/18 | 18/05/18 | 28/01/07         | 11,25 | 15,32   | 15,66 | 19,74                  | 3,88            | -1,14   | -1,05 |
| 14 | 22/12/17 | 09/03/18 | 20/08/03         | 14,25 | 16,03   | 17,73 | 20,81                  | 3,64            | -1,31   | -0,99 |
| 15 | 22/06/18 | 07/08/18 | 18/10/03         | 14,75 | 17,21   | 19    | 21,32                  | 3,59            | -1,12   | -0,64 |
| 16 | 14/06/18 | 28/08/18 | 14/04/03         | 15    | 14,37   | 18,68 | 21,38                  | 3,81            | -1,84   | -0,58 |
| 17 | 20/08/18 | 13/09/18 | 27/08/05         | 13    | 15,1    | 18    | 20,97                  | 4,14            | -1,40   | -0,71 |
| 18 | 09/07/18 | 20/09/18 | 15/09/01         | 16,75 | 14,48   | 17,2  | 21,77                  | 3,53            | -2,06   | -1,44 |
| 19 | 07/08/18 | 26/09/18 | 13/06/02         | 16    | 15,02   | 17,64 | 21,77                  | 3,53            | -1,91   | -1,17 |
| 20 | 04/09/18 | 12/11/18 | 13/06/06         | 12,25 | 14,1    | 16,1  | 19,73                  | 3,39            | -1,66   | -1,07 |
| 21 | 11/10/18 | 12/11/18 | 07/04/05         | 13,5  | 16,5    | 17,43 | 21,16                  | 3,89            | -1,2    | -0,95 |
| 22 | 19/11/18 | 19/12/18 | 05/10/01         | 17    | 19,8    | 20,4  | 21,67                  | 3,10            | -0,60   | -0,41 |
| 23 | 14/11/18 | 19/12/18 | 05/05/05         | 13,5  | 16,41   | 18,37 | 21,16                  | 3,89            | -1,22   | -0,71 |
| 24 | 14/12/18 | 30/01/19 | 02/05/04         | 14,5  | 17,5    | 19,44 | 21,32                  | 3,59            | -1,16   | -0,52 |
| 25 | 14/01/19 | 18/01/19 | 01/10/01         | 17,75 | 15,94   | 17,9  | 21,67                  | 3,10            | -1,84   | -1,21 |
| 26 | 15/01/19 | 02/03/19 | 28/05/03         | 15,75 | 15,81   | 19,58 | 21,51                  | 3,05            | -1,86   | -0,63 |
| 27 | 20/03/19 | 17/04/19 | 04/12/08         | 10,25 | 16,43   | 17,8  | 18,73                  | 3,45            | -0,66   | -0,27 |

## ANEXO 2: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 20 de diciembre de 2018

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 20 de diciembre de 2018, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

|                   |  |   |
|-------------------|--|---|
| PI 18-1156<br>TFG | ESTUDIO NUTRICIONAL EN PACIENTES ADOLESCENTES INGRESADOS POR ANOREXIA NERVIOSA RESTRICTIVA | I.P.: JOSE MANUEL MARUGAN<br>EQUIPO: PATRICIA GEMMA GONZÁLEZ MARUGÁN<br>PEDIATRÍA<br>RECIBIDO: 10-12-2018 |
|-------------------|--|---|

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077





# ESTUDIO NUTRICIONAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS POR ANOREXIA NERVIOSA

Universidad de Valladolid. Grado en Medicina  
 Patricia Gemma González Marugán  
 Tutor: Jose Manuel Marugán de Miguelsanz



La anorexia nerviosa es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por la restricción de la ingesta energética lo que conduce a un peso significativamente bajo. Se asocia a un miedo intenso a ganar peso y una alteración en la forma en que se percibe el propio peso. Es grave, con múltiples comorbidades, de alta mortalidad y alta prevalencia en mujeres europeas.

## Objetivos

Describir las alteraciones analíticas de los pacientes ingresados por AN y su relación con la malnutrición

Comprobar la tolerancia y eficacia de un protocolo de tratamiento conservador, basado en una dieta hipocalórica progresiva

## Material y Métodos

**Estudio:** observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo, en pacientes ingresados por AN y malnutrición en el Hospital Clínico Univ. Valladolid (2017-2019). Se excluyen los reingresos e ingresos de pacientes con AN por otros motivos.

**Protocolo ingreso:** estudio antropométrico y analítico de los pacientes. Establecimiento pauta de realimentación común basada en una dieta que comienza con 1000kcal y aumenta progresivamente.

**Análisis estadístico (SPSS 24):** Descriptivos,  $\chi^2$ , correlaciones (Pearson), pruebas de normalidad (Saphiro-Wilk)

**Variables epidemiológicas:** sexo, edad, provincia

**Variables clínicas al ingreso:** peso, altura, IMC, z-score, tipo de anorexia, presencia de amenorrea, fecha y mes de ingreso, ingresos previos

**Variables analíticas al ingreso:**

- Hemoglobina
- Bioquímica: albúmina, perfil pediátrico, hepático, de lípidos, fosfatasa alcalina e iones
- Proteínas específicas, con prealbúmina y  $\alpha 1$  glicoproteína
- Estudio del metabolismo del Fe (Fe, ferritina, transferrina)
- Niveles séricos de vitaminas liposolubles y vit B1, B2 y B6
- Hormonas: cortisol a las 9 am, prolactina, ACTH, TSH, T3L, T4L
- Inmunología: Ig A específica y serología de la enfermedad celíaca

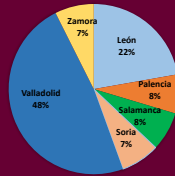
**Variables de tratamiento:** nutrición artificial (SNG) o suplementos alimentarios y complicaciones durante el proceso de realimentación

**Variables clínicas al alta:** peso al alta, diferencia de peso, IMC, z-score, días de estancia, reingresos posteriores en la unidad.

## RESULTADOS

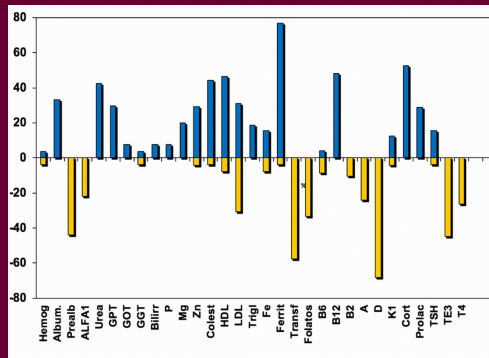
Muestra: 27 Pacientes (96,3% M; 26:1) entre 10 -17 años.

Existe malnutrición al ingreso (IMC:15.48 $\pm$ 1,95; z-score=-1,5 $\pm$ 0,57) que mejora al alta (IMC:19.80 $\pm$ 1,57; z-score=-0,84 $\pm$ 0,38)



## Alteraciones analíticas al ingreso

| Variable  | % sujetos alterado | Variable  | % sujetos alterado |
|-----------|--------------------|-----------|--------------------|
| Hb        | 3,7                | HDL       | 46,2               |
| Albúmina  | 33,3               | LDL       | 30,8               |
| Urea      | 42,3               | TAG       | 18,5               |
| GPT       | 29,6               | Hierro    | 15,4               |
| GOT       | 7,4                | Ferritina | 76,9               |
| GGT       | 3,7                | Vit. B12  | 48,1               |
| Bil total | 7,4                | Vit. B6   | 5,3                |
| Fósforo   | 7,7                | Vit. K1   | 12,5               |
| Magnesio  | 20                 | Cortisol  | 52,6               |
| Zinc      | 29,2               | Prolact.  | 28,6               |
| Colest. T | 44,4               | TSH       | 15,4               |



| Variable      | % sujetos alterado | Variable  | % sujetos alterado |
|---------------|--------------------|-----------|--------------------|
| Hb            | 3,7                | Transfer. | 57,7               |
| Prealb        | 44                 | Folatos   | 33,3               |
| $\alpha 1$ GP | 21,7               | Vit. B6   | 8,7                |
| GGT           | 3,7                | Vit. B2   | 10,5               |
| Zinc          | 4,2                | Vit. A    | 24                 |
| Colest. T     | 3,7                | Vit. D    | 68                 |
| HDL           | 7,7                | Vit. K1   | 4,2                |
| LDL           | 30,8               | TSH       | 3,8                |
| Hierro        | 7,7                | T3L       | 45                 |
| Ferritina     | 3,8                | T4L       | 26,1               |

## Horas de sol y vitamina D

Se estudia el déficit de vitamina D en función del mes de ingreso y los niveles de sol mediante una prueba  $\chi^2$ , sin obtenerse diferencias significativas ( $p=0,350$ )

## Correlaciones entre variables

|         |                       | $\alpha 1$ GP | Vit. E | P    | Col Total | HDL   | LDL   | T3L  |
|---------|-----------------------|---------------|--------|------|-----------|-------|-------|------|
| Z-score | Correlación (Pearson) | ,428          | -,426  | ,714 | -,517     | -,505 |       |      |
|         | Sig (bilateral)       | ,042          | ,034   | ,000 | ,006      | ,009  |       |      |
| IMC     | Correlación (Pearson) | ,506          | -,555  | ,690 | -,609     | -,392 | -,521 | ,572 |
|         | Sig (bilateral)       | ,014          | ,000   | ,000 | ,001      | ,048  | ,006  | ,008 |
| T3L     | Correlación (Pearson) |               |        |      | -,599     | -,515 |       |      |
|         | Sig (bilateral)       |               |        |      | ,005      | ,020  |       |      |
|         | N                     | 23            | 25     | 26   | 27        | 26    | 26    | 20   |

## Respecto a la pauta de tratamiento

Se utiliza la SNG (dos pacientes) y se administran suplementos de ácido fólico y vitamina D. No aparece síndrome de realimentación. En un 22,25% de los pacientes aparecen complicaciones de tipo GI (molestias abdominales al inicio de la realimentación). La estancia media es de 44,52 días; tasa de reingresos del 30,7%

## CONCLUSIONES

- Se encuentran pocas alteraciones analíticas en los micronutrientes, el metabolismo proteico o el perfil hematológico
- Aparecen con frecuencia alteraciones en parámetros como hipercolesterolemia, niveles disminuidos de prealbúmina, transferrina, ácido fólico o 25(OH)vitamina D
- Perfil hormonal típico de un mecanismo adaptativo al ayuno prolongado (hipercortisolemia y disminución de T3L sin aumento de TSH)
- El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron complicaciones

## REFERENCIAS

- Barron LJ, Barron RF, Johnson JCS, Wagner I, Ward CJB, Ward SRB, et al. A retrospective analysis of biochemical and haematological parameters in patients with eating disorders. *J Eat Disord.* 2017; 5: 32.  
 Davie JE, Cockfield A, Brown A, Corr J, Smith D, Munro C. The medical risks of severe anorexia nervosa during initial re-feeding and medical stabilisation. *Clin Nutr. ESPEN.* 2017; 17: 92-99.  
 Matthews K, Hill J, Jeffrey S, Patterson S, Davis A, Ward W et al. A higher - calorie refeeding protocol does not increase adverse outcomes in adult patients with eating disorders. *J Acad Nutr. Diet.* 2018; 118 (8): 1450-63.