

## **SEROTONINA Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACION**

*Por CECILIA ADRIANZEN\* y GUIDO MAZZOTTI\*\**

### **RESUMEN**

*Se revisa la literatura sobre serotonina y alimentación, enfatizando la acción de drogas agonistas y antagonistas de receptores serotoninérgicos, y la línea de investigación actual dirigida a drogas de acción selectiva en los diferentes subtipos de receptores de serotonina. Se presenta información sobre función serotoninérgica y dos trastornos específicos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosas, remarcando que aún no se puede asegurar si en estos trastornos subyace patología hipotalámica. Finalmente se presentan algunos alcances en cuanto al tratamiento de estos trastornos.*

### **SUMMARY**

*The literature on serotonin and feeding is reviewed, with emphasis in agonist and antagonist serotonin receptor drugs action and the current research in drugs with selective for particular serotonin receptor subtypes. Serotoninergic function and two eating disorders: anorexia and bulimia nervosas are report, nor yet assert if hipotalamic disorder underlie those disorders. Ultimately some issues of treatment are presented.*

**PALABRAS-CLAVE:** Serotonina, hipotálamo anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.

**KEY WORDS:** Serotonin, hypothalamus, anorexia nervosa, bulimia nervosa, selective serotonin re-uptake inhibitors.

---

\* Médico Residente de Psiquiatría UPCH, INSM "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

\*\* Médico Psiquiatra, Jefe del Servicio de Hospitalización y de la Unidad de Enfermedades Afectivas del INSM "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", Lima, Perú.

## INTRODUCCION

La alimentación es una función biológica que debe cumplir todo ser vivo para su sostenimiento y desarrollo. En el ser humano, la energía necesaria para el metabolismo basal, la síntesis celular, la actividad física y mental, los procesos excretorios y la conservación del balance térmico es proporcionada por los alimentos básicos: grasas, carbohidratos y proteínas. Se calcula un requerimiento mínimo de 2,500 a 3,000 K-calorías para un hombre que realiza un trabajo normal, calorías que deben ser proporcionadas a través de una dieta equilibrada<sup>1</sup>. En el hombre la alimentación tiene, además, connotaciones personales, sociales y culturales, las cuales varían espacial y temporalmente<sup>2</sup>.

La regulación de la alimentación se realiza en el hipotálamo; el área lateral se conoce como centro del hambre, mientras que los núcleos ventromediales constituyen el centro de la saciedad. El hipotálamo funciona en respuesta a estímulos cognitivos, bioquímicos, térmicos y al estado nutricional. Intervienen otras áreas cerebrales como corteza pre-frontal y amígdalas. La ingesta se realiza a través de un mecanismo complejo en el que intervienen estímulos procedentes de receptores visuales y orofaríngeos (sensibles a características de alimentos), luego se produce estimulación vagal en esófago y estómago (volumen y pH de los alimentos), en el intestino se produce estimulación de mecano y quimiorreceptores lo que da lugar respuestas humorales. La activación del sistema periférico se

procesa a nivel del SNC<sup>3</sup>. Muchos neurotransmisores y neuromoduladores están involucrados en la regulación cerebral de la alimentación. Aumentan la ingesta de alimentos: noradrenalina, GABA, opiáceos endógenos como betaendorfinas, encefalina y dinorfina, polipéptidos pancreáticos como neuropéptido Y y péptido YY y galanina. Disminuyen la ingesta de alimentos: serotonina, dopamina, adrenalina, neuropeptido Y, neurotensina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), colecistoquinina (CCK) y glucagon<sup>4</sup>.

El propósito del presente estudio es revisar la literatura actual sobre serotonina y dos trastornos específicos de la alimentación: anorexia y bulimia nerviosas.

## TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

El DSM-IV considera bajo este acápite a la anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN) y otros trastornos de la conducta alimentaria no especificados en otro acápite. Nos ocuparemos de los dos primeros. Los criterios diagnósticos de anorexia nerviosa incluyen rechazo a mantener el peso corporal en o por encima del esperado para la edad y talla (menos de 85% del peso esperado), temor intenso a engordar, distorsión de la imagen corporal y amenorrea. Se distinguen dos subtipos: restrictivo y compulsivo-purgativo. La bulimia nerviosa se define por episodios recurrentes de voracidad que terminan en atracones con sentimientos de pérdida de control, seguidos por conductas compensatorias inadecuadas como

el vómito provocado, el abuso de laxantes, diuréticos y otros fármacos, el ayuno y el ejercicio intenso. También, se distinguen dos subtipos: purgativo y no purgativo<sup>5</sup>.

En ambos trastornos existe preocupación patológica por el peso y la figura. Ambos ocasionan cambios orgánicos de adaptación a la desnutrición y al cambio de patrón alimentario, los cuales son dependientes de: la velocidad y magnitud de la pérdida de peso, uso de laxantes y diuréticos, variaciones en el patrón alimentario y frecuencia de vómitos autoinducidos. Estos cambios biológicos adaptativos del organismo, a su vez, desempeñan un rol importante en el mantenimiento de algunos mecanismos psicopatológicos. Las variaciones que ocurren en la anorexia nerviosa tipo restrictivo difieren de las que se observan en bulimia que se acompaña de emesis y de abuso de diuréticos y catárticos, donde el peso puede fluctuar dentro de límites normales; mientras que los cambios que ocurren en anorexia nerviosa tipo compulsivo purgativo son semejantes a los de bulimia.<sup>6</sup>

En la AN de tipo restrictivo se producen una serie de manifestaciones somáticas y metabólicas a nivel cardiovascular, gastrointestinal, renal, en SNC, hematológicos y en la apariencia física. Además, se observa importantes cambios a nivel neuroendocrino: ejes hipotálamo-hipófiso -adrenal, hipotálamo-hipófiso-gonadal, hipotálamo-hipófiso-tiroideo y en la producción de hormona de crecimiento. Esto llevó a que en la primera mitad del presente siglo se le confundiera con la Enfermedad de Simmonds o panhipopituitarismo post-puberal.

En bulimia nerviosa se presenta menos cambios neuroendocrinos ya que el peso generalmente fluctúa dentro de rangos cercanos al esperado, sin embargo, se ha logrado determinar respuesta anormal de TSH a la estimulación con TRH, presencia de irregularidades menstruales y en la secreción de LH. En este trastorno, el vómito autoinducido y el abuso de diuréticos y de laxantes, producen graves complicaciones médicas. Hasta este momento es difícil determinar la función que desempeñan los cambios biológicos corporales en la etiología y en el mantenimiento de este trastorno. Se ha propuesto que las alteraciones neuroquímicas producirían cambios endocrinos y metabólicos que representan el sustrato biológico para las complicaciones en AN y BN y que a su vez refuerzan los patrones anormales de conducta alimentaria. En conclusión, en estos trastornos de la conducta alimentaria, los déficits nutricionales y los cambios corporales, patrón alimentario, composición de la dieta, comorbilidad, edad y modalidad de tratamiento deben ser tomados en cuenta en la variabilidad de hallazgos biológicos y es prematuro asignarles significancia etiológica.<sup>3,6</sup>

#### SEROTONINA

La serotonina o 5-HT es una indolamina con amplia distribución en los seres vivos. En los mamíferos se le encuentra en plaquetas, mastocitos y células enterocromafines del intestino. En el hombre, a nivel periférico tiene acción predominantemente vasoconstrictora, actúa sobre tono y motilidad intestinal por contracción

del músculo liso, interviene en el fenómeno de agregación plaquetaria; y a nivel cerebral y de médula espinal, interviene en el control del sueño y despertar, en la alimentación, termorregulación, afectividad, función cardiovascular, emesis, conducta sexual y función motora por regulación espinal<sup>7</sup>.

La 5-HT se sintetiza a partir del aminoácido triptófano (TPF). Aproximadamente el 2% de TPF de la dieta se convertirá en 5-HT. La concentración de L-TPF puede limitar la síntesis de 5-HT en función a la tasa de los mismos. Se ha observado que la ingesta de alimentos ricos en TPF rápidamente aumenta la síntesis de 5-HT cerebral lo que se traduce en sedación leve<sup>8</sup>. Atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo de competición con aminoácidos de cadena larga neutros (LNAA); así, la disminución de la tasa TPR/LNAA ocasionará disminución de cantidad de TPF disponible a nivel cerebral<sup>11</sup>. La síntesis de 5-HT se realiza en el axón terminal, se almacena con moléculas de ATP en vesículas presinápticas. Intervienen en su síntesis las enzimas triptófano hidroxilasa y la amino L-aromáticodescarboxilasa (que a su vez se sintetizan en cuerpo neuronal y son transportadas por el axón). La monoaminoxidasa A (MAO A), es la enzima más importante en su metabolismo, su principal metabolito es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La 5-HT se libera al espacio sináptico por activación iónica mediante un mecanismo de exocitosis<sup>9,10</sup>. Las neuronas serotoninérgicas están situadas principalmente en la línea media del rafe y del tronco cerebral, desde allí salen

fibras con características morfológicas y de sensibilidad a tóxicos bien diferenciadas, y se dirigen al tálamo, hipotálamo, hipocampo, corteza olfatoria y entorrinal, cuerpo amigdaliano, estriado, neocortex, cíngulo, corteza cerebelar y médula espinal<sup>8</sup>.

Hasta este momento se ha identificado 7 subtipos de receptores serotoninérgicos, sustancias que actúan como agonistas o antagonistas, y sus respectivos sistemas efectores, que pueden ser bioquímicos (ligado a adenilciclase o hidrólisis de fosfoinositide) o ligado directamente a canales catiónicos de membrana (K)<sup>7,8,11</sup>.

#### SEROTONINA Y CONDUCTA ALIMENTARIA

MEHLMAN *et al.*, demostraron que las concentraciones de 5-HIAA en líquido céfalo-raquídeo (LCR), en monos *rhesus* machos, era inversamente proporcional a la conducta agresiva, hecho ya informado por otros investigadores en diferentes animales de experimentación. MEHLMAN cita además, una serie de estudios realizados por RALEIGH *et al.*, con primates, en los cuales se demostró que un alto contenido de TPF en las dietas administradas se relacionó con disminución de la conducta agresiva, lo inverso también se cumplió y fue más ostensible en los machos<sup>13</sup>. Por otro lado, CURZON señala que en ratas, la privación de alimentos durante 24 horas, puede aumentar el TPF cerebral ya que el aumento de ácidos grasos no esterificados desplazaría al TPF de la albúmina; de la misma forma, una dieta rica en carbohidratos y baja en

proteínas, disminuye los niveles plasmáticos de LNAA, lo que favorecería el ingreso de TPF al cerebro; concluye sin embargo, que las variaciones extremas en la composición y cantidad de las dietas tiene efecto sobre las concentraciones de TPF y por tanto en la síntesis de 5-HT, y que se requiere realizar estudios con muestras grandes y por períodos largos de tiempo<sup>14</sup>.

Lucgo de investigaciones experimentales y clínicas, se ha logrado determinar que la serotonina cumple un rol crucial en la selección e ingestión de los alimentos<sup>11,15,16</sup>. Así, el aumento de la función serotoninérgica (logrado por la administración de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o de fenfluramina), tiene efecto anorexígeno en hombres y animales. A la inversa, la activación de receptores presinápticos 5-HT<sub>1A</sub> en los núcleos del rafe, disminuye la función serotoninérgica, lo que se traduce en aumento de la ingesta en ratas<sup>7</sup>. Los estudios experimentales iniciales demostraron que la fluoxetina producía efecto anorexígeno en ratas; posteriormente se determinó que las dosis de fluoxetina y norfluoxetina requeridas para lograr este efecto, debían ser varias veces mayores a las requeridas para inhibir la recaptación de serotonina; y más recientemente, se ha demostrado que este fármaco incrementa la latencia para la alimentación y disminuye la cantidad de alimentos<sup>15</sup>. Con otros ISRS, también se ha logrado reducir la ingesta de alimentos. Existe además evidencia experimental para sugerir que los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> y posiblemente agonistas 5-HT<sub>2</sub>, inhiben la alimenta-

ción de forma dosis dependiente; así, tales receptores podrían ser funcionalmente activados por algún ISRS *in vivo*. Se postula que la 5HT juega un rol necesario en la ingesta de alimentos, pero no es el único factor<sup>15</sup>.

Actualmente, la investigación se centra en drogas con acción selectiva sobre determinados subtipos de receptores serotoninérgicos. Los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> como el 8-hidroxi-N-N-dipropil-2 aminopentetralin (8-OH-DAPT), buspirone, ipsapirone, gepirone y LY 165163, incrementan la ingesta de alimentos en ratas que se alimentan libremente más no en ratas deprivadas de alimentos. Se sugiere que 8-OH-DAPT produce activación presináptica 5-HT<sub>1A</sub>, lo que al disminuir la liberación de 5-HT, produciría hiperfagia<sup>14</sup>. DOURISH *et al.* y HUTSON *et al.*, según cita CURZON, han trabajado extensamente esta área: la administración de 8-OH-DPAT en el rafe, aumentan la ingesta y disminuyen la síntesis y liberación de 5-HT.<sup>14</sup>

El agonista del receptor 5-HT<sub>1B</sub>, RU 24969, tiene efecto contrario y produce hipofagia; también se ha observado que la 1-3-clorofenilpiperazina (*m*-CPP) y 1-3-trifluorometilfenilpiperacina (TFMPP), las cuales tienen afinidad por receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, causan hipofagia en ratas bien alimentadas y en deprivadas de alimentos (con la atingencia que la hipofagia es más ostensible en ratas hembras), el sitio predominante de acción sería a nivel del receptor 5-HT<sub>1C</sub>, pero se requiere la intervención del receptor 5-HT<sub>1B</sub>. Por otro lado se ha propuesto que la fenfluramina, produce hipofagia al activar receptores 5-HT<sub>2</sub> ya que su efecto puede ser

bloqueado por ketanserina (antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>), este tema aún está en discusión ya que lo que se produce *in vitro*, no necesariamente se replica *in vivo* usando las mismas constantes; por otro lado, la relación entre la locomoción, la ingesta de alimentos y los receptores serotoninérgicos está siendo estudiada.<sup>14</sup>

#### *Serotonina y anorexia nerviosa*

Durante muchos años se discutió si las anomalías que se producían en los pacientes con AN eran el resultado de anormalidades neuroendocrinas fundamentales o producto del proceso de inanición<sup>4</sup>. Actualmente se sabe que la inanición produce cambios, resultado de la pérdida de peso y de la reducción de la ingesta de nutrientes, estos cambios también se dan a nivel de neurotransmisores, por ejemplo, la reducción de la síntesis de norepinefrina interviene en los cambios tiroideos, en la reducción del metabolismo basal, en la presentación de bradicardia e hipotensión, y posiblemente en la reducción de la temperatura corporal y en su mecanismo de regulación<sup>4,6,11</sup>.

En animales de experimentación se ha determinado que la serotonina cumple función inhibidora de la ingesta (disminuye volumen y duración de ingesta a expensas de hidratos de carbono), actuaría a nivel ventromedial del hipotálamo considerado el centro de saciedad<sup>11,16</sup>, por tanto se hipotetiza que la anorexia nerviosa se produciría por incremento en la liberación de 5-HT a este nivel<sup>14</sup>. La alta incidencia de anorexia nerviosa entre mujeres es de particular interés

ya que en animales de experimentación se ha demostrado que la actividad serotoninérgica en hembras es mayor<sup>14</sup>. Se postula que uno de los mecanismos por el cual se mantiene la delgadez, es la activación de un sistema corporal de protección contra la inanición; así, la inanición prolongada produciría incrementos de TPF sérico libre, por ende habría mayor disponibilidad de TPF a nivel cerebral y mayor síntesis de 5-HT, la que liberada en el hipotálamo produciría disminución del apetito; estos cambios en niveles de TPF también se ven bajo condiciones de estrés, pero se debe considerar que no existe aumento neto en la síntesis de 5-HT, que existen variaciones individuales y que otros factores pueden estar implicados en la síntesis de serotonina.<sup>14</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que en mujeres anorécticas, los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH), y de cortisol en plasma y en LCR, están elevados<sup>4,6,14,16</sup>. Esto se explica por incremento del número de episodios secretorios de cortisol, aumento del tiempo empleado en actividad secretoria, aplanamiento del ritmo diurno de secreción, reducción de la tasa de aclaramiento renal y a alteraciones en las vías metabólicas de esteroides<sup>4,6,14</sup>, aunque también se ha postulado una falla por encima o a nivel hipotalámico<sup>17</sup>. Con la restauración del peso corporal se restablece el eucortisolismo en la mayoría de pacientes<sup>6</sup>. El incremento de CRH a nivel intraventricular causaría disminución de la ingesta y por tanto, hipofagia<sup>14</sup>. El test de supresión a la dexametasona (TSD) carece de especificidad en AN ya que muchos

de los cambios se pueden atribuir a la inanición, cuando el peso y el balance calórico se recupera, la mayoría de pacientes responden al TSD<sup>6</sup>, sin embargo, es importante tener en cuenta que se postula relación entre AN y depresión<sup>9,16,21,30</sup>.

Los resultados de estudios sobre actividad serotoninérgica en AN son controversiales. KAYE *et al.*, en 1984, informaron que pacientes con AN tenían valores de 5-HIAA 20% menores que sujetos normales y que se normalizaba después de la ganancia de peso<sup>17</sup>. FAVA sostiene que estos hallazgos no han sido replicados en otros trabajos y cita un trabajo realizado por GERNER *et al.*, donde los niveles de TPF y de 5-HIAA no diferían en pacientes con AN y en sujetos normales<sup>16</sup>. En otro estudio, publicado en 1991, KAYE *et al.*, encontraron que 17 pacientes con anorexia nerviosa, que habían ganado peso y lo habían mantenido durante 6 meses como mínimo, presentaron concentraciones elevadas de 5-HIAA en LCR en comparación con 15 sujetos control ( $p = 0.04$ ), esto, según los autores, podría reflejar incremento de la actividad serotoninérgica central luego de ganar y mantener un peso adecuado<sup>18,19</sup>. Gran parte de pacientes anorécticos tienden a ser rígidos, meticolosos, perfeccionistas y realizan rituales<sup>4,19-21,24</sup>. En diversos estudios se ha demostrado la relación entre niveles de 5-HIAA en LCR y conducta impulsiva, agresiva y suicidio<sup>22,23,25</sup>, esto es interesante ya que se ha observado que los sujetos anorécticos que recuperan y mantienen peso adecuado, y que presentan niveles elevados de 5-HIAA en LCR, son contrarios a conductas impulsivas o agresivas<sup>19</sup>.

Se ha realizado estudios a nivel periférico, ZEMISHLANY *et al.*, midieron la captación de serotonina plaquetaria en 15 pacientes con AN y en 15 sujetos control, no encontraron diferencias significativas<sup>28</sup>. BIEDERMAN *et al.* midieron actividad de MAO plaquetaria en 33 sujetos con AN, 15 de los cuales, además, cumplían criterios para depresión mayor, y en 28 sujetos control. Las mediciones se hicieron al inicio y luego de 5 semanas de tratamiento. Se encontró que los 15 pacientes con depresión presentaron menor actividad de MAO plaquetaria tanto al inicio, como luego del tratamiento, en comparación con los pacientes con AN sin depresión y con el grupo control, lo que sugiere que la MAO plaquetaria podría ser útil para diferenciar subtipos de AN<sup>29</sup>.

En lo referente a tratamiento, en AN existe gran componente de ansiedad relacionado a la posibilidad de ganar peso. Se ha usado diversos fármacos como antipsicóticos, benzodiazepinas, y antidepresivos sin que se demuestre superioridad con respecto a placebo<sup>4,16,31,32</sup>, el empleo de antidepresivos se limita a pacientes que cursan con síntomas depresivos<sup>4</sup>. En 1986, HALMI *et al.*, realizaron un estudio doble ciego en 72 pacientes con AN, usaron ciproheptadina (droga que bloquea al receptor 5-HT y que había sido usada, hasta entonces, infructuosamente), amitriptilina y placebo. Informaron que la ciproheptadina, fue superior a amitriptilina y placebo, en reducir el número de días en que los pacientes recuperaron el peso adecuado, que tuvo un leve efecto antidepresivo, que se manifestó en la reducción de valores en la escala de

depresión de Hamilton, y que el efecto en pacientes con AN bulímica fue desfavorable<sup>27</sup>. La disminución de peso que inducen los ISRS serían una contraindicación relativa para su uso en AN<sup>15</sup>, sin embargo, KAYE *et al.* han sugerido que tendría algún beneficio en ganar y mantener el peso<sup>18</sup>.

#### *Serotonina y bulimia nerviosa*

La hipótesis de disturbio en la actividad serotoninérgica en BN, parte de tres fuentes: 1) comprobación de disfunción serotoninérgica en diversos trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, alcoholismo, suicidio, agresión e impulsividad<sup>16,21-26,30</sup>. 2) comprobación en animales de experimentación que la serotonina induce saciedad, actuando a nivel paraventricular, esto se ve reforzado por la observación de falla en el mecanismo de saciedad en BN y por la ingestión de grandes cantidades de carbohidratos durante los atracones<sup>11,14-16</sup>, y 3) efectos de las dietas en la función serotoninérgica, particularmente entre mujeres<sup>11</sup>.

Se postula que en BN existiría una deficiencia central de 5-HT, lo que ocasionaría episodios de caos nutricional. Existe evidencias indirectas como bajo niveles de 5HIAA en LCR<sup>33</sup>, elevada 5-HT plaquetaria y respuesta aplanada de prolactina al estímulo con L-TPF<sup>16</sup>. Esta deficiencia cerebral de serotonina, perpetuaría además los ciclos de atracones-purgas. KAYE *et al.*, midieron metabolitos de 5-HT y de dopamina en LCR de 16 pacientes, antes y después de aplicar probenecid y fueron estudiados antes, durante y después

de la ganancia de peso. Encontraron que luego de la administración de probenecid los pacientes anorécticos no bulímicos tuvieron altas concentraciones de 5-HIAA en comparación con los bulímicos que recuperaron peso (los niveles de 5-HIAA en LCR permanecieron disminuidos, comparado con sujetos anorécticos no bulímicos y con el grupo control), lo que sugiere anormalidad en la función serotoninérgica en el subgrupo bulímico<sup>17,19,23</sup>; sin embargo, no se ha encontrado mayores diferencias entre subgrupos de anorécticos en estudios basales tomados en las mañanas, sin probenecid. Se postula que las diferencias observadas luego del uso de probenecid puedan obedecer a un problema de transporte de membrana, a un efecto central del probenecid o a variaciones diurnas en los niveles de 5-HIAA en LCR<sup>19</sup>. Alternativamente es posible, que exista un *continuum* entre el subtipo restrictivo y el bulímico, evidenciado por el hecho que a la larga pueden manifestar patrones de comportamiento cílicos con oscilaciones entre impulsividad y compulsión<sup>19</sup>.

Se conoce que la razón TPF/LNAA disminuye si la ingesta es deficiente, de modo que la cantidad de TPF disponible en SNC para la síntesis de 5HT estaría disminuida. CURZON señala que la tasa TPF/LNAA no estaría alterada en pacientes bulímicos que mantienen peso adecuado y postula, teniendo como sustento las investigaciones realizadas por BREWERTON *et al.*, un defecto en la función serotoninérgica hipotalámica, evidenciada por la respuesta marcadamente baja de prolactina frente a administración de *m*-CPP<sup>14</sup>. En 1987, GOODWIN *et al.*, pu-

blicaron los resultados de un estudio realizado con sujetos sanos de ambos sexos, quienes fueron sometidos a restricción dietética, 1200Kcal/d, durante tres semanas, se midió la respuesta de hormona de crecimiento (GH) a la administración de TPF, clonidina y apomorfina; respuesta de prolactina a la administración endovenosa de TPF, respuesta mediada por 5-HT. En varones la respuesta GH a TPF y a apomorfina fue marcadamente incrementada por la dieta, las mujeres mostraron valores semejantes en respuesta a TPF y clonidina; la respuesta de prolactina frente a TPF fue marcadamente alta entre las mujeres. Sugieren los autores, que la pérdida de peso produce efectos diferentes en la función de los neurotransmisores en hombres y en mujeres<sup>34</sup>. Un hallazgo que podría explicar las diferencias en cuanto a género, son las variaciones de TPF sérico que se observan a lo largo del ciclo menstrual. En mujeres sanas, se ha logrado determinar, que el catabolismo periférico se encuentra aumentado en etapa luteínica, lo que ocasiona que menor cantidad de TRP esté disponible para la síntesis de 5-HT<sup>11</sup>; igualmente, en 15 mujeres bulímicas con peso dentro de rangos normales, se encontró significativo incremento de atracones durante la etapa premenstrual<sup>35</sup>. Coincide con la observación de exacerbación de atracones en etapa premenstrual. Por otro lado, se ha observado que cuando los pacientes bulímicos se sacian, y detienen los atracones y el vómito, la tasa TPF/LNAA aumenta, esto no ocurre en pacientes bulímicos que no se sienten saciados y además vomi-

tan<sup>14,16</sup>. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis que el aumento del recambio de serotonina contribuye a la saciedad.

Otro aspecto importante observado por ROSENTHAL en pacientes con trastornos afectivos estacionales, es que los cuadros depresivos que se presentan en el invierno, se acompañan de hipersomnia, aumento del apetito y gran apetencia por carbohidratos<sup>36</sup>. CARLSSON *et al.*, en 1980, realizaron un estudio *post-mortem* con los cerebros de 56 sujetos (32 varones y 24 mujeres, edades fluctuaron entre 26 a 91 años) que fallecieron, la mayoría por infarto agudo de miocardio o por neoplasias, y sin trastornos psiquiátricos o neurológicos. Midieron monoaminas, algunos de sus precursores y metabolitos. Los valores de 5-HT en hipotálamo mostraron notable variación estacional, los valores fueron menores en invierno, además encontraron variaciones circadianas (valores mínimos entre 06:00 a 15:00 horas). Con norepinefrina no se encontraron mayores variaciones estacionales pero si circadianas<sup>37</sup>.

Por lo expuesto, los fármacos que incrementan la función serotoninérgica, deben ser útiles en el tratamiento de la BN. Así, se ha usado la fenfluramina demostrándose efectividad en disminuir la frecuencia de atracones<sup>16,38</sup>. El aminoácido precursor, TPF también ha sido empleado clínicamente y experimental. Clínicamente los resultados son controversiales, KRAHN & MITCHELL<sup>39</sup> realizaron un estudio doble ciego, controlado con 13 pacientes con peso normal y que cumplían criterios DSM-III para bulimia, recibieron L-TPF de 1

a 3 g/d durante 6 semanas, los resultados fueron poco satisfactorios; mientras que COLE & LAPIERRE informaron el caso de una paciente mujer con BN, a quien se le administró TPF a dosis de 20 mg/kg/día durante 6 semanas y presentó mejoría<sup>40</sup>.

Desde la descripción de este trastorno se postula una asociación, aún no bien establecida, con los trastornos afectivos<sup>41-43</sup>, de allí que numerosos fármacos antidepresivos hayan sido empleados en el tratamiento de la BN<sup>44-52</sup>. En la Tabla 1, se presentan algunos de los trabajos más rigurosos. Los autores usan diversos instrumentos para cuantificar sus resultados, así, emplean diferentes escalas para medir la severidad de los trastornos de la alimentación y de patología asociada. En lo que si hay uniformidad es en la medición de la reducción porcentual de los episodios de vómitos autoinducidos, pero sobre todo, de los episodios de atracones semanales. Como puede verse, en general todos presentan algún resultado favorable en reducir la frecuencia de atracones semanales, siendo la desipramina y la imipramina, dentro de los antidepresivos tricíclicos, las que mejor resultado dieron.

Los avances logrados en el conocimiento de la etiopatogenia de este trastorno, orientan al uso de fármacos ISRS. La fluoxetina ha sido la más extensamente estudiada. En el primer estudio multicéntrico realizado por el *Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group* (FBNCSG) en 1992 con 387 pacientes bulímicos, se demostró que este fármaco usado a dosis de 60 mg fue superior a placebo, en reducir la frecuencia de atracones semanales y

la frecuencia de vómitos autoinducidos; la respuesta obtenida con 20 mg de fluoxetina fue intermedia<sup>51</sup>. En el segundo estudio multicéntrico de GOLDSTEIN y el *Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group* (FBNRG), realizado con 398 pacientes, 225 de los cuales completaron el estudio, se demostró que comparada con placebo, la fluoxetina usada a dosis de 60 mg/d, fue superior en reducir frecuencia de vómitos y de atracones. Los efectos colaterales que encontraron fueron insomnio, náusea, astenia, ansiedad, tremor, mareos, bostezos, sudoración y disminución de la libido; descontinuaron tratamiento por efectos colaterales 10.8% pacientes que recibían fluoxetina y 5.9% que recibían placebo ( $p=0.144$ )<sup>52</sup>. Otros ISRS, como fluvoxamina y sertralina han sido usados con buenos resultados, según citan BOYER & FEIGHNER<sup>53</sup>, y existen numerosos estudios en curso.

## CONCLUSIONES

1. Se ha demostrado experimental y clínicamente que la serotonina cumple función crucial en la conducta alimentaria, y que la regulación de la misma se realiza principalmente en el hipotálamo.
2. La síntesis de 5-HT cerebral depende del TPF aportado por la dieta, sin embargo, existe un mecanismo protector contra las disminuciones agudas de TPF.
3. Se ha demostrado diferencias biológicas entre sexos, y variaciones circadianas y estacionales en la función serotoninérgica.
4. Drogas que disminuyen o incrementan la síntesis o liberación de 5-HT,

TABLA 1

## ESTUDIOS CON ANTIDEPRESIVOS EN BULIMIA NERVIOSA

Autor	año	n	diseño	fármaco	% fcia. atracones	
					fármaco	placebo
POPE <i>et al.</i> <sup>44</sup>	1983	19	paralelo	imipramina	- 70.0	0.0
MITCHELL <i>et al.</i> <sup>45</sup>	1984	32	paralelo	amitriptilina	- 72.1	- 51.8
HUGHES <i>et al.</i> <sup>46</sup>	1986	22	paralelo	desipramina	- 91.0	+ 19.0
BARLOW <i>et al.</i> <sup>47</sup>	1988	24	cruzado	desipramina	- 46.8	- 2.4
WALSH <i>et al.</i> <sup>48</sup>	1988	50	paralelo	fenelcina	- 64.2	- 5.5
POPE <i>et al.</i> <sup>49</sup>	1989	42	paralelo	trazodone	- 31.0	21.0
SOLYOM <i>et al.</i> <sup>50</sup>	1990	10	abierto	fluoxetina	- 30.8	
FBNCGS. <sup>51</sup>	1992	387	paralelo	fluox 20 mg fluox 60 mg	- 49.0 - 63.0	-43.0
GOLDSTEIN & FBNRG. <sup>52</sup>	1995	398	paralelo	fluoxetina	- 50.0	- 18.0

Tomado y modificado de WALSH, T. (1991): "Fluoxetine treatment of bulimia nervosa". *Journal of Psychosomatic Research* 35: Suppl. 1.

aumentan o disminuyen la ingesta de alimentos respectivamente.

5. La AN y la BN pueden ser resultado de disturbios en la función serotoninérgica o de la función hipotalámica.
6. Fármacos con acción serotoni-

nérgica están siendo usados con éxito en el tratamiento de estos trastornos.

7. La investigación actual está dirigida a drogas con acción específica para los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. ISSELBACHER, K., BRAUNWALD, E., WILSON, J. *et al.* (1994): *Harrison's principles of internal Medicine*, Mc Graw-Hill INC. 13th ed. New York.- 2. DALLY, P., GOMEZ, J. & ISAACS, A (1979): *Anorexia Nervosa* William Heinemann Medical Books, London.- 3. GUYTON, A. (1992): *Tratado de Fisiología Médica*, 8va ed. Interamericana McGraw-Hill. Madrid.- 4. GAFINKEL, P. (1995): "Eating Disorders". En *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*. Kaplan & Sadock (Eds.), Williams & Wilkins, Baltimore.- 5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Washington DC.- 6. CASPER, R. (1995): *Biology of Eating Disorders*. En *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg, A & Nemeroff, Ch. (Eds). American Psychiatric Press, Washington DC.- 7. MARSDEN, Ch. (1996): "The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system". En *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Feighner & Boyer (Eds.), 2nd ed. Wiley & Sons, New York.- 8. BARABAN, J. & COYLE, J (1995): Monoamine neurotransmitters. En *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*. Kaplan & Sadock (Eds.), Williams & Wilkins, Baltimore. Pp 25-41.- 9. KAPLAN, H., SADOCK, B & GREBB, J. (1994): *Synopsis of Psychiatry*. Williams & Wilkins, 7th ed, Baltimore.- 10. BUENO, J., SALVADOR, L. & GASCÓN, J. (1985): *Psicofarmacología clínica*. Salvat Ed. Barcelona.- 11. GOLDBLOOM, D., GAFINKEL, P & SHAW, B. (1991): "Biochemical Aspects of Bulimia Nervosa", *Journal of Psychosomatic Research* 35, Suppl. 1: 11-22.- 12. PEROTTKA, S (1995): Serotonin Receptor. En *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg, A & Nemeroff, Ch. (Eds). American Psychiatric Press, Washington DC.)pp 303-311.- 13. MEHLMAN, P., HIGLEY, J., FAUCHER, Y. *et al.* (1994): "Low CSF 5-HIAA Concentrations and Severe Aggression and Impaired Impulse Control in Nonhuman Primates", *Am. J. Psychiatry* 151: 1485-1491.- 14. CURZON, G. (1992): "5-Hydroxytryptamine in the control of feeding and its possible implications for appetite disturbance". En *5-Hydroxytryptamine in Psychiatry. A Spectrum of Ideas*. Sandler, Coppen & Harnett (Eds.), Oxford University Press.- 15. LEONARD, B. (1996): The comparative pharmacological properties of selective serotonin re-uptake inhibitors in animals. En *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Feighner & Boyer (Eds.), 2nd ed. Wiley & Sons, New York.- 16. FAVA, M., COPELAND, P., SCHWEIGER, U. *et al.* (1989): Neurochemical Abnormalities of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa". *Am. J. Psychiatry* 146:963-971.- 17. KAYE, W., EBERT, M., RALEIGH, M & LAKE, R. (1984): "Abnormalities in CNS Monoamine Metabolism in Anorexia Nervosa", *Arch Gen Psychiatry* 41: 350-355.- 18. KAYE, W., GWIRTSMAN, H., GOERGE, D & EBERT, M. (1991): "Altered Serotonin Activity in Anorexia Nervosa After Long-term Weight Restoration" *Arch Gen Psychiatry* 48: 556-561.- 19. KAYE, W., WELTZIN, T. & HSU, G. (1993): Anorexia Nervosa. En *Obsessive-Compulsive Related Disorders*. Eric Hollander (Ed.) American Psychiatric Press. Washington DC.- 20. SOHLBERG, S. & STROBER, M. (1994): "Personality in Anorexia nervosa: An update and theoretical integration". *Acta Psychiatr Scand, suppl* 378: 1-15.- 21. JENIKE, M. (1990): Illness Related to Obsessive - Compulsive Disorder. En *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*. M. Jenike, L. Baer & W. Minichiello (Eds.) Year Book Medical Publishers. Boston.- 22. ASBERG, M., TRSKMAN, L. & THORÉN P. (1976): "5-HIAA in the Cerebrospinal Fluid. A biochemical Suicide Predictor?". *Arch Gen Psychiatry* 33: 1193-1197.- 23. VAN PRAAG, H. (1983): "CSF 5-HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics". *Lancet* 2:977-978.- 24. LUCAS, A. (1996): Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. En *Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook*. M. Lewis Editor, 2nd ed. Williams & Wilkins. Baltimore.- 25. HUDSON, J., POPE, H., YURGELENT-TODD, D. *et al.* (1987): "A controlled study of lifetime prevalence of affective and other psychiatric disorders in bulimic outpatients". *Am J Psychiatry* 144: 1283-1287.- 26. BULIK, C. (1987): "Drug and alcohol abuse by bulimic women and their families". *Am J Psychiatry* 144: 1604-1606.- 27. HALMI, K., ECKERT, E., LA DU, T & COHEN, J. (1986): "Anorexia nervosa. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptiline". *Arch Gen Psychiatry* 43: 177-181.- 28. ZEMISHLANY, Z., MODAI, I., APTER, A. *et al.* (1987): "Serotonin (5-HT) uptake by blood platelets in anorexia nervosa". *Acta Psychiatr Scand* 75: 127-130.- 29. BIERDERMAN, J., RIVINUS, T., HERZOC, D. *et al.* (1984): "Platelet MAO Activity in Anorexia Nervosa Patients with and without a Major Depressive

- Disorder". *Am J Psychiatry* 141: 1244-1247.- 30. CANTWELL, D., STURZENBERGER, S., BURROUGHS, J. *et al.* (1977): "Anorexia Nervosa, An Affective Disorder?". *Arch Gen Psychiatry* 34: 1087-1093.- 31. BALDESSARINI, R. (1985): *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*.- Harvard University Press, pp 130-234.- 32. CRISP, A., LACEY, J. & CRUTCHFIELD, M. (1987): "Clomipramine and "drive" in people with anorexia nervosa: an inpatient study". *Br J Psychiatry* 150: 355-358.- 33. KAYE, W., EBERT, M., GWIRTSMAN, H. & WEISS, S. (1984): "Differences in brain Serotonergic metabolism between nonbulimic and bulimic patients with anorexia nervosa". *Am J Psychiatry* 141: 1598-1607.- 34. GOODWIN, G., FAIRBURN, C. & COWEN, P. (1987): "The effects of dieting and weight loss on neuroendocrine responses to tryptophan, clonidine and apomorphine in volunteers". *Arch Gen Psychiatry* 44: 952-957.- 35. GLADIS, M. & WALSH, B. (1987): "Premenstrual exacerbation of binge eating in bulimia". *Am J Psychiatry* 144: 1592-1595.- 36. ROSENTHAL, N., SACK, D., GILLIN, J. *et al.* (1984): "Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy". *Arch Gen Psychiatry* 41: 72-80.- 37. CARLSSON, A., SVENNERHOLM, L. & WINBLAD, B. (1980): "Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 61, Suppl. 280: 75-85.- 38. ROBINSON, P., CHECKLEY, S. & RUSSELL, G. (1984): "Suppression of eating by fenfluramine in patients with bulimia nervosa". *British J of Psychiatry* 146: 169-174.- 39. KRAHN, D. & MITCHELL, J. (1985): "Use of L-tryptophan in treating bulimia". (Letter). *Am J Psychiatry* 142: 1130.- 40. COLE, W. & LAPIERRE, Y. (1986): "The use of tryptophan in normal-weight bulimia". (Case report) *Can J Psychiatry* 31: 755-756.- 41. STUNKARD, A. (1990): "A Description of Eating Disorders in 1932". *Am J Psychiatry* 147: 263-268.- 42. CASPER, R., ECKERT, E., HALMI, K. *et al.* (1980): "Bulimia: its incidence and clinical importance in patients with anorexia nervosa". *Arch Gen Psychiatry* 37: 1030-1035.- 43. WALSH, T. (1991): "Fluoxetine treatment of bulimia nervosa". *Journal of Psychosomatic Research* 35: Suppl. 1, 33-40.- 44. POPE, H., HUDSON, J., JONAS, J. *et al.* (1983): "Bulimia treated with imipramine: a placebo-controlled, double-blind study". *Am J Psychiatry* 140: 554-558.- 45. MITCHELL, J. & GROAT, R. (1984): "A placebo-controlled, double-blind trial of amitriptyline in bulimia". *J Clin Psychopharmacology* 4: 186-193.- 46. HUGHES, P., WELLS, L., CUNNINGHAM, C. *et al.* (1986): "Treating bulimia with desipramine: a double-blind placebo-controlled study". *Arch Gen Psychiatry* 43: 182-186. 47. BARLOW, J., BLOUIN, J., BLOUIN, A. *et al.* (1988): "Treatment of bulimia with desipramine: A double-blind crossover study". *Can J Psychiatry* 33: 129-133.- 48. WALSH, B., GLADIS, M., ROOSE, S. *et al.* (1988). "Phenelzine vs placebo in 50 patients with bulimia". *Arch Gen Psychiatry* 45: 471-475.- 49. POPE, H., KECK, P., McELROY, S. *et al.* (1989): "A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa". *J Clin Psychopharmacology* 9: 254-259.- 50. SOLYOM, L., SOLYOM, C. & LEDWIDGE, B. (1990): "The fluoxetine treatment of low-weight, chronic bulimia nervosa". *J. Clin Psychopharmacology* 10: 421-425.- 51. FLUOXETINE BULIMIA NERVOSA COLLABORATIVE STUDY GROUP (1992): "Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial". *Arch Gen Psychiatry* 49: 139-147.- 52. GOLDSTEIN, L. & THE FLUOXETINE BULIMIA NERVOSA RESEARCH GROUP. (1995): "Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa". *British Journal of Psychiatry* 166: 660-666.- 53. BOYER, W. & FEIGHNER, J. (1996): Other uses of the selective serotonin re-uptake inhibitors in psychiatry. In *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Feighner & Boyer (Eds.), 2nd ed. Wiley & Sons, New York.