



Aproximación epigenética a los trastornos de la conducta alimentaria

Modalidad V

Alumna: Irantzu Barrón

Tutora: Eneritz Gómez

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Desarrollo del tema	5
2.1. Trastornos de la Conducta Alimentaria	5
2.2. Etiología de los TCA: una perspectiva epigenética	9
Figura 1.....	10
2.3. Factores epigenéticos pre/perinatales que influyen en el desarrollo de un TCA... 11	11
2.4. Factores epigenéticos ambientales postnatales que influyen en el desarrollo de un TCA.....	13
2.5. Factores epigenéticos postnatales nutricionales que influyen en el desarrollo de un TCA.....	14
3. Conclusiones	15
4. Bibliografía	16

Resumen:

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) hacen referencia a una serie de trastornos relacionados con el comportamiento alimentario que afectan significativamente a la salud física y mental, además de al funcionamiento psicosocial de quien los padece. Estos trastornos son de gran relevancia debido a sus implicaciones clínicas y a su alta prevalencia a nivel global. A día de hoy, se conoce como factores genéticos y ambientales interactúan en la etiología de los TCA, lo cual puede explicarse desde el modelo epigenético. El objetivo de la presente revisión es recopilar la información existente en la literatura sobre la investigación epigenética realizada en los TCA, analizando los diferentes factores, como el estrés uterino o el abuso infantil, que pueden afectar a la regulación epigenética en relación al desarrollo del trastorno. Esta perspectiva le otorga una especial importancia a ambos factores, genéticos y ambientales, en la etiología de los TCA, favoreciendo su comprensión y pudiendo resultar de utilidad a la hora de intervenir.

Descriptor: trastornos de la conducta alimentaria; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno de atracones; trastorno de la conducta alimentaria no especificado; epigenética; metilación del ADN

Abstract:

Eating Disorders (EDs) are referred to a number of disorders related to eating behaviours that affect physical and mental health, in addition to psychosocial functioning. These disorders are highly relevant due to their clinical implications and their high worldwide prevalence. Nowadays, it is known how genetic and environmental factors interact in the etiology of EDs, which can be explained from the epigenetic model. The aim of this review is to compile the existing information in the literature on epigenetic research in EDs, analyzing the different factors, like prenatal stress or child abuse, that can affect epigenetic regulation in relation to the development of the disorder. This perspective gives special importance to both genetic and environmental factors in the etiology of EDs, facilitating their understanding and being useful for intervention.

Key words: eating disorders; anorexia nervosa; bulimia nervosa; binge-eating disorder; eating disorder not otherwise specified; epigenetics; DNA methylation

1. Introducción

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) hacen referencia a un grupo de trastornos caracterizados por la alteración persistente del comportamiento alimentario que lleva a una alteración en el consumo o la absorción de alimentos, afectando significativamente a la salud física y mental, además de al funcionamiento psicosocial (American Psychiatric Association, 2013). Estos trastornos afectan a una gran parte de la población, ya que se estima que a nivel mundial, el 8,4% de las mujeres y el 2,2% de los hombres sufrirán algún TCA a lo largo de su vida (Galmiche et al., 2019). Además, los TCA resultan de gran importancia debido a sus consecuencias para la salud, tanto física como mental, que pueden llegar a ocasionar una muerte prematura, natural o no natural, como es el caso del suicidio, elevado en sujetos con este tipo de trastornos (Johnson et al., 2002; Fichter y Quadflieg, 2016; Brien et al., 2017; Smith et al., 2018). Los TCA más comunes son la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno de atracones y el trastorno de la conducta alimentaria no especificado (Galmiche et al., 2019; Spear, 2006).

Durante años, la etiología de los TCA fue atribuida a factores ambientales. A día de hoy, se sabe que éstos influyen en el desarrollo de los TCA pero que no causan estos trastornos por sí solos, entrando en juego otros factores como los genéticos; diferentes estudios han otorgado importancia a estos factores genéticos en los TCA, estimando una heredabilidad del 28-84% (Bulik, 2005). En esta línea, el modelo epigenético es capaz de explicar la interacción existente entre estos dos factores, ambiental y genético, y su efecto en el desarrollo de los TCA. Específicamente, en esta última década se ha prestado especial atención a mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, mecanismo influenciado por diversos factores ambientales que tiende a reducir la expresión génica (Thaler y Steiger, 2017).

En los últimos años, se han hallado diversos factores ambientales, tanto anteriores como posteriores al nacimiento, además de otros factores como los nutricionales, que se sabe que tienen efectos conocidos en la regulación epigenética del desarrollo y mantenimiento de los TCA. Entre estos factores se encuentran la exposición al estrés uterino, haber recibido abusos en la infancia o el seguir una dieta inadecuada, entre otros. Todos estos serán examinados a lo largo del presente trabajo.

2. Desarrollo del tema

2.1. Trastornos de la Conducta Alimentaria

Los TCA hacen referencia a un grupo de trastornos caracterizados por una alteración persistente en la alimentación o el comportamiento relacionado con la alimentación que lleva a una alteración en el consumo o en la absorción de los alimentos, y que causan un deterioro significativo en la salud física y mental, además de en el funcionamiento psicosocial (APA, 2013). Asimismo, síntomas como la obsesión por la comida, el peso y la figura corporal también pueden indicar la existencia de un TCA (Zam et al., 2018).

Existen diversos TCA, siendo los más comunes la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno de atracones (Galmiche et al., 2019), además del trastorno de la conducta alimentaria no especificado, que representa aproximadamente la mitad de los TCA (Spear, 2006). Se procede a describirlos brevemente a continuación.

La anorexia nerviosa, tal y como es recogido en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), se caracteriza por tener un miedo intenso a aumentar de peso y una imagen corporal distorsionada, con una gran influencia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación; además, existe una negativa a mantener el peso normal y se emplean medidas extremas para mantener un peso bajo, como la restricción de la ingesta energética, que conduce a un peso corporal significativamente bajo, correspondiente a un Índice de Masa Corporal (IMC) inferior a 17 kg/m². Estos criterios deben cumplirse durante al menos tres meses para establecer el diagnóstico. En las personas con este trastorno, el funcionamiento cognitivo y emocional se ve notablemente alterado. Asimismo, se distinguen dos subtipos de anorexia. Por un lado, se encuentra la anorexia nerviosa de tipo restrictivo, donde la pérdida de peso se debe sobre todo a la dieta, al ayuno y al ejercicio excesivo, sin episodios recurrentes de atracones o purgas. Por otro lado, la anorexia de tipo con atracones/purgas incluye a personas con episodios recurrentes de atracones o purgas, donde se incluye el vómito autoinducido o la utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas (APA, 2013).

La bulimia nerviosa, por otro lado, contiene las siguientes tres características principales: episodios recurrentes de atracones, comportamientos compensatorios inapropiados y recurrentes para deshacer o compensar los efectos de los atracones (vómito autoinducido, uso incorrecto de laxantes, diuréticos o enemas, ayuno, ejercicio excesivo...), y la existencia de

una gran influencia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación. Los atracones y comportamientos compensatorios inapropiados deben ocurrir al menos una vez a la semana durante tres meses para establecer el diagnóstico (APA, 2013). Asimismo, cabe señalar como la bulimia nerviosa y la anorexia de tipo con atracones/purgas comparten conductas en relación a los atracones y purgas, aunque en el caso de la bulimia el peso se encuentra dentro de la normalidad; esto no ocurre en el caso de la anorexia de tipo con atracones/purgas, ya que para realizar un diagnóstico apropiado de cualquier subtipo de anorexia nerviosa es necesario que el IMC sea inferior a 17,5 kg/m² (Spear, 2006).

El trastorno de atracones se caracteriza por la existencia de episodios recurrentes de atracones, sin comportamientos compensatorios inapropiados, que producen un malestar intenso. Los atracones deben producirse al menos una vez a la semana durante tres meses para establecer el diagnóstico; éstos pueden encontrarse asociados a comer mucho más rápido de lo habitual, hasta sentirse desagradablemente lleno, sin tener hambre físicamente, llegando a comer en privado por vergüenza y sintiéndose después a disgusto, deprimido o avergonzado (APA, 2013).

Por último, cabe mencionar el trastorno de la conducta alimentaria no especificado, categoría reservada para aquellas presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un TCA que causan malestar clínicamente significativo o deterioro en el funcionamiento (social, laboral...), pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los TCA (APA, 2013). Esta etiqueta diagnóstica es mayoritariamente ignorada en investigación (Zam et al., 2018) a pesar de ser muy utilizada por los sanitarios, ya que representan aproximadamente el 50% de los TCA (Spear, 2006).

A nivel mundial, la revisión epidemiológica de Galmiche et al. (2019) puso en evidencia cómo las medias ponderadas en relación a la prevalencia vital de los TCA fueron de 8,4% en mujeres y de 2,2% en hombres. Más concretamente, para la anorexia nerviosa, las medias ponderadas de prevalencia vital fueron de 1.4% (intervalo de confianza 0.1–3.6%) en mujeres y de 0.2% (0–0.3%) en hombres, para la bulimia nerviosa de 1.9% (0.3–4.6%) en mujeres y de 0.6% (0.1–1.3%) en hombres, y para el trastorno por atracón, de 2.8% (0.6–5.8%) en mujeres y de 1.0% (0.3–2.0%) en hombres. Con respecto al trastorno de la conducta alimentaria no especificado, las medias ponderadas en relación a la prevalencia vital de este trastorno fueron de 4.3% (0.6–14.6%) en mujeres y de 3.6% (0.3–5.0%) en hombres. En Europa, según datos

recientes (Keski-Rahkonen y Mustelin, 2016), con respecto a las mujeres europeas, la prevalencia vital de la anorexia nerviosa es de <1–4%, de <1–2% la de la bulimia nerviosa, y del 1-4% la del trastorno por atracón, siendo del 2-3% la prevalencia de los TCA que se encuentran por debajo del umbral, y existiendo una considerable variabilidad en cuanto a edad, origen étnico y región. No existen tantos datos en relación a los hombres europeos; un estudio comunitario realizado en Alemania (Nagl, 2016) señaló una prevalencia vital del 0,1% de TCA a nivel general, mientras que la prevalencia vital de los TCA que se encuentran por debajo del umbral fue del 0,7%. En España, según la revisión de Peláez-Fernández et al. (2010), las cifras de prevalencia obtenidas en los diferentes estudios epidemiológicos españoles son similares a las obtenidas en otros países desarrollados; estos datos corresponden a una prevalencia en torno al 1-3% en población adolescente y joven de ambos sexos y a una prevalencia en torno al 4-5% en mujeres jóvenes y adolescentes.

Asimismo, estudios recientes indican como la incidencia de los TCA se encuentra en auge, señalando un claro aumento de casos en los últimos años, tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo (Ortiz-Cuquejo et al., 2017). Además, tal y como es recogido por Galmiche et al. (2019), el análisis de las medias ponderadas de tres diferentes períodos de publicación de estudios descubrió un aumento en la prevalencia puntual de los trastornos de conducta alimentaria, aumentando de 3,5% en el periodo 2000-2006 a 4,9% en el periodo 2007-2012, y a 7,8% en el período de 2013-2018.

Una cuestión relevante dentro de los TCA es la existencia de diferencias en función del género. Tal y como se ha puesto en evidencia anteriormente, existen claras diferencias por razón de género en cuanto a la prevalencia de los TCA; de hecho, ya se ha demostrado con anterioridad que las mujeres presentan una psicopatología de la conducta alimentaria significativamente superior en comparación con los hombres (Chao et al., 2016). Igualmente, también existen diferencias en función del género en relación a la naturaleza de los síntomas; el estudio de Striegel-Moore et al. (2009) encontró diferencias de género significativas en la mayoría de los síntomas conductuales de los TCA, incluyendo la pérdida de control sobre la ingesta, vómitos, *body checking* y *body avoidance*, los cuales es más probable que se muestren en mujeres que en hombres.

Existe evidencia de cómo todas las patologías incluidas dentro de los TCA dan como resultado una serie de consecuencias para la salud, tanto física como mental, pudiendo llegar a

repercutir seriamente en la vida del individuo que lo padece, en ocasiones alcanzando la muerte.

Con respecto a las consecuencias para la salud física, Brien et al. (2017) informan de la existencia de una asociación positiva entre un historial de TCA y posteriormente tener un peso bajo ($IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$) a la edad de 30-39 años. Asimismo, los TCA de inicio en la adolescencia (de 9 a 17 años) y la anorexia nerviosa clínica se asociaron con una estatura adulta más baja. En relación con las posibles complicaciones médicas asociadas al embarazo, entre las mujeres, la historia de un TCA se asoció con una historia de sangrado durante el embarazo, náuseas con vómitos durante el embarazo, aborto natural y parto prematuro, además de la existencia de un riesgo elevado de tener un embarazo múltiple sin hiperestimulación ovárica. Una característica principal de la anorexia nerviosa es la amenorrea (Spear, 2006), lo que puede explicar que la anorexia nerviosa en concreto se encuentre positivamente asociada con la infertilidad (Brien et al., 2017). Estos autores también explican cómo las mujeres con un TCA, en comparación con mujeres sin el trastorno, muestran más probabilidades de mantener un consumo moderado-severo de tabaco, ya que fumar cigarrillos puede suprimir el apetito. En esta línea, el abuso de alcohol también ha sido asociado a personas con un TCA (Franko et al., 2005). En algunos casos, las complicaciones médicas derivadas de un TCA pueden conducir a una muerte prematura. El estudio de Fichter y Quadflieg (2016) encontró como la mortalidad prematura fue muy alta, especialmente para la anorexia nerviosa, con una tasa de mortalidad estandarizada de 5,35; la mayoría de los pacientes con anorexia nerviosa murieron por causas naturales estrechamente relacionadas con el trastorno (insuficiencia circulatoria, caquexia, insuficiencia orgánica...). La mortalidad prematura fue menor en los casos de bulimia nerviosa, trastorno por atracón y trastorno de la conducta alimentaria no especificado, con unas tasas de mortalidad estandarizadas de 1,49, 1,50 y 2,39 respectivamente, aunque siguen siendo elevadas en comparación con los datos de la población general.

Por otro lado, con respecto a la salud mental, el padecer un TCA durante la adolescencia se asoció con un mayor riesgo de padecer trastornos de ansiedad, trastornos depresivos e intentos de suicidio durante la edad adulta temprana (Johnson et al., 2002), siendo el suicidio la causa de muerte no-natural más común en todos los TCA (Fichter y Quadflieg, 2016). De hecho, tal y como recogen Smith et al. (2018), los TCA están fuertemente asociados a la ideación y el comportamiento suicida. Aproximadamente, entre un cuarto y un tercio de las personas con

anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o trastorno por atracón han pensado en el suicidio, y entre un cuarto y un tercio de las personas con anorexia nerviosa y bulimia nerviosa han intentado suicidarse. Al compararlas con personas del mismo sexo y edad sin psicopatología, las personas con anorexia nerviosa tienen 18 veces más probabilidades de morir por suicidio, y las personas con bulimia nerviosa tienen 7 veces más probabilidades de morir por suicidio. Asimismo, como se ha mencionado anteriormente, el abuso de alcohol se encuentra relacionado con los TCA (Franko et al., 2005); en concreto, en los últimos años se ha observado un nuevo fenómeno conductual en adultos jóvenes denominado drunkorexia (o ebbriorexia), consistente en reducir drásticamente la ingesta de alimentos con el fin de compensar la cantidad de calorías adquiridas por el consumo de alcohol por el miedo a engordar en exceso (Lupi et al., 2017). Además, existen datos que afirman como en la anorexia nerviosa la mayoría de intentos de suicidio se encuentran asociados al consumo de alcohol (Keel et al., 2003).

2.2. Etiología de los TCA: una perspectiva epigenética

Durante décadas, la sociedad y la familia han sido considerados los principales responsables de los TCA, otorgándole un papel principal a los factores ambientales en la etiología de los TCA. A día de hoy, no hay duda de que factores ambientales como el estrés influyen en el desarrollo de los TCA (Galmiche et al., 2019), pero se sabe que no causan estos trastornos por sí solos (Bulik, 2005).

Diferentes estudios han demostrado la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de los TCA, demostrando como la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y otros TCA relacionados son altamente hereditarios. Las estimaciones de heredabilidad han oscilado entre 33% y 84% para la anorexia nerviosa, entre 28% y 83% para la bulimia nerviosa y corresponden al 41% (intervalo de confianza 31% –50%) para el trastorno por atracón (Bulik, 2005).

Para comprender integralmente las causas de los TCA deben tenerse en cuenta los factores genéticos y ambientales, y su interacción (Bulik, 2005). El modelo epigenético es capaz de explicar este fenómeno.

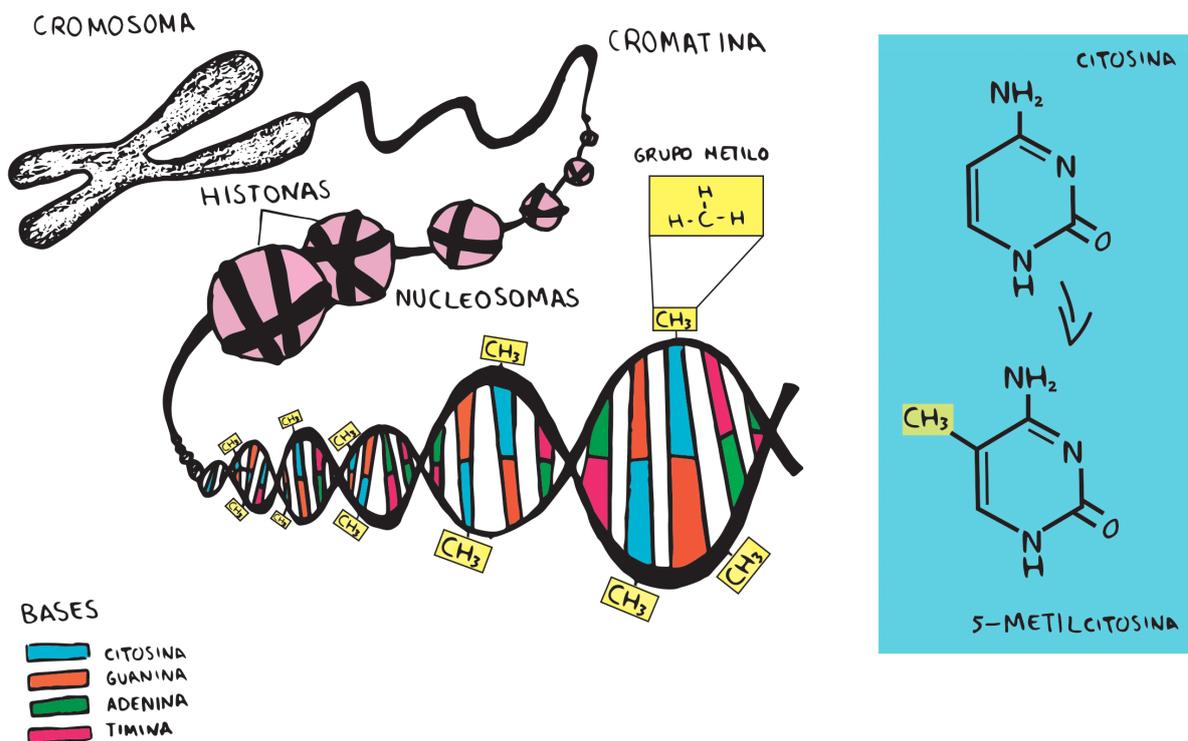
La epigenética es una ciencia que trata de explicar cómo diversos factores ambientales pueden "activar" la preexistente vulnerabilidad genética a cierto trastorno. Los mecanismos

epigenéticos hacen referencia al proceso por el cual las exposiciones ambientales dejan "marcas" epigenéticas en el genoma que pueden influir en la posterior expresión génica. De esta manera, se cree que los mecanismos epigenéticos proporcionan los sustratos físicos para las interacciones entre los genes y el ambiente que pueden dar forma a la expresión de potenciales genéticos latentes (Thaler y Steiger, 2017).

La mayoría de los estudios publicados que examinan las alteraciones epigenéticas en los TCA se centran en el papel de la metilación del ADN (Figura 1), mecanismo influenciado por diversos factores ambientales. La metilación del ADN implica la adición de un grupo metilo a las regiones genómicas en las que la citosina es seguida por la guanina, comúnmente llamadas islas CpG. Aunque se producen variaciones, cuando los promotores genéticos se metilan, esto tiende a reducir la expresión génica (Thaler y Steiger, 2017).

Figura 1.

Mecanismo de metilación del ADN.



En los últimos años se han descubierto diferentes factores de riesgo ambientales que tienen efectos conocidos sobre la regulación epigenética en el desarrollo y mantenimiento de TCA, los cuales serán examinados en los apartados posteriores.

2.3. Factores epigenéticos pre/perinatales que influyen en el desarrollo de un TCA

Numerosas investigaciones han estudiado cómo diferentes eventos producidos a lo largo de la gestación hasta el nacimiento pueden llegar a producir cambios epigenéticos en la descendencia. A su vez, estas variaciones pueden relacionarse con el futuro desarrollo de un TCA.

Existen evidencias que sugieren cómo la exposición a eventos estresantes prenatales y perinatales se encuentra asociada a cambios epigenéticos en la descendencia. En su revisión, Campbell et al. (2011) exponen cómo es probable que el estrés durante el embarazo aumente la exposición fetal a glucocorticoides, lo que puede provocar un mal funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) en el bebé. Asimismo, el trabajo de Mulligan et al., (2012) encontró un aumento en la metilación del gen *NR3C1* en los recién nacidos como consecuencia a la exposición al estrés uterino prenatal. Este gen, el gen *NR3C1* codifica el receptor glucocorticoideo (GR) y se encuentra implicado en la respuesta del eje HHA al estrés y su regulación (Oberlander et al., 2008). Dicha metilación que ocurre en respuesta al estrés en el útero materno durante el embarazo puede restringir en el bebé la plasticidad en la expresión de genes relacionados con el estrés para la edad adulta, restringiendo el rango de las posibles respuestas de adaptación al estrés; estas respuestas de adaptación limitadas al estrés pueden, a su vez, aumentar el riesgo de un individuo de desarrollar trastornos crónicos en la vida adulta (Mulligan et al., 2012), entre ellos los TCA (Lo-Sauro et al., 2008). Tal y como señalan Lo-Sauro et al. (2008), las alteraciones en el eje HHA pueden influir negativamente en la actividad de otros sistemas fisiológicos relacionados y también implicados en la conducta alimentaria. Entre ellos se incluyen sistemas hormonales como el tiroideo, y aquellos que regulan la reproducción, el crecimiento y la liberación de hormonas relacionadas con la conducta de ingesta y saciedad (leptina y neuropéptido Y). Otros de los sistemas afectados son el sistema opioide endógeno, el inmunitario y el simpático. Concretamente, se sabe que existe una relación entre la alteración de estos sistemas tanto con el inicio como con el mantenimiento de los TCA, a pesar de que dichas alteraciones puedan ser reversibles y secundarias a estos trastornos. A este respecto, hay autores que han relacionado las variaciones en la metilación del gen *NR3C1* anteriormente descritas con los TCA; Steiger et al. (2013) encontraron una asociación, aunque no estadísticamente significativa, entre una hipermetilación de algunas regiones *IC* del gen *NR3C1* y personas que padecían bulimia nerviosa en comparación con personas sin este trastorno.

Otros estudios se han centrado en un estrés más intenso pero menos prolongado en el tiempo. St-Hilaire et al. (2015) asociaron el estrés agudo experimentado por las madres gestantes durante la Tormenta de hielo en América del Norte de 1998 con la aparición de conductas alimentarias desadaptativas en la descendencia durante la adolescencia temprana. Se obtuvo evidencia sobre cómo el estrés agudo durante el tercer trimestre del embarazo puede ser especialmente perjudicial para los niños expuestos a dicho estrés en el útero materno, los cuales mostraron un mayor riesgo de mantener conductas alimentarias desadaptativas en la adolescencia temprana.

Otra serie de datos indican que la depresión materna durante la gestación también puede causar efectos epigenéticos en la descendencia. Específicamente, se ha observado que la exposición por parte del feto a un estado de ánimo materno deprimido aumentado en el tercer trimestre del embarazo se encuentra asociado a un aumento de la metilación neonatal del gen *NR3C1* en la región CpG 3, que a su vez se asocia con una mayor reactividad del eje HHA al estrés (Oberlander et al., 2008). En el estudio de Braithwaite et al. (2015), atendiendo a los síntomas depresivos prenatales maternos informados por las propias madres, se encontró un efecto específico dependiente del sexo en la metilación del ADN del gen *NR3C1* en la descendencia, con una metilación elevada del ADN del exón *1F* del gen *NR3C1* en los bebés varones, pero no en niñas. En relación a esto, ya se ha mencionado previamente como se han encontrado mayores niveles de metilación en el gen *NR3C1* en personas con bulimia nerviosa en comparación con personas sin el trastorno (Steiger et al., 2013).

La prematuridad se ha demostrado previamente como un factor de riesgo para padecer distintos trastornos psiquiátricos en la vida adulta (Nosarti et al., 2012), lo que sugiere que factores de neurodesarrollo y la vulnerabilidad general resultante de un parto prematuro pueden reducir el umbral para la expresión de predisposiciones genéticas al trastorno (Larsen et al., 2020). En este sentido, Larsen et al. (2020) encontraron una relación negativa entre el tiempo de gestación y el riesgo para la descendencia de padecer un TCA en el futuro; hallaron un mayor riesgo de padecer un TCA para los nacidos en partos prematuros y un menor riesgo en embarazos de una duración superior a 42 semanas, aunque esto fue sólo estadísticamente significativo para la anorexia nerviosa y el trastorno de la conducta alimentaria no especificado, y no para la bulimia nerviosa.

2.4. Factores epigenéticos ambientales postnatales que influyen en el desarrollo de un TCA

Al igual que con los factores prenatales y perinatales, otros estudios se han centrado en los efectos epigenéticos que puede tener la exposición a diferentes acontecimientos vitales, y a su relación con el futuro desarrollo de un TCA.

La calidad del cuidado parental y su influencia sobre la epigenética de la prole también ha sido estudiada. El estudio de Unternaehrer et al. (2015) se centra en los cambios epigenéticos producidos a consecuencia de recibir cuidados maternos inadecuados durante la infancia y la adolescencia, concretamente en el gen *OXTR*. El gen *OXTR* codifica el receptor de oxitocina, y los sistemas de oxitocina se han relacionado con anomalías en el desarrollo social y emocional (Kim et al., 2014). Examinando la metilación del ADN en sangre de dos secuencias diana (*OXTR_{TS1}* y *OXTR_{TS2}*) del gen *OXTR*, Unternaehrer et al. (2015) asociaron un bajo cuidado maternal con una mayor metilación del ADN en sangre del gen *OXTR_{TS2}* al compararlo con un alto cuidado maternal. Estos cambios epigenéticos pueden explicar la aparición futura de diferentes psicopatologías, ya que existe evidencia de que una crianza subóptima, especialmente la falta de cuidados, aumenta la probabilidad de desarrollar una psicopatología en el futuro (Enns et al., 2002). Asimismo, existen datos que relacionan las variaciones en la metilación del gen *OXTR* con el padecimiento de TCA. Kim et al. (2014) explican cómo la desregulación epigenética del gen *OXTR* puede estar implicada en el desarrollo de la anorexia nerviosa; estos autores encontraron que los individuos con anorexia nerviosa mostraban diferentes niveles de metilación en comparación con aquellos individuos sin el trastorno, presentando altos niveles de metilación en varias regiones dentro del gen *OXTR*, en particular, en las regiones CpG 1, 34, 35, 46 y 47. Además, el estado de metilación se encontraba asociado con los diferentes marcadores de gravedad de la enfermedad, lo que podría sugerir que dichos marcadores se encuentran causalmente relacionados con la anorexia nerviosa.

Otros datos señalan cómo sufrir abusos en la infancia puede producir cambios epigenéticos, que a su vez se han asociado al desarrollo de TCA en la adolescencia tardía o adultez. El trabajo de Thaler et al. (2014) estudió la metilación del gen *BDNF* en pacientes con bulimia nerviosa que habían sido abusado física o sexualmente en la infancia comparándolos con personas sanas. El gen *BDNF* codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y se encuentra implicado en la regulación de la homeostasis y la ingesta de alimentos. Este

estudio (Thaler et al., 2014) encontró un aumento en la metilación de algunas regiones del gen *BDNF* en las personas con bulimia nerviosa en comparación con personas sin el trastorno. Además, se estudió la posibilidad de que los cambios epigenéticos se debieran a haber sufrido abusos en la infancia en lugar de directamente a padecer bulimia nerviosa; los hallazgos sugieren que las personas con bulimia nerviosa muestran una tendencia a tener niveles más elevados de metilación del gen *BDNF*, especialmente cuando se produce conjuntamente con una historia de abuso infantil grave.

Asimismo, se conoce como haber sufrido acoso escolar en la infancia también puede tener efectos epigenéticos. Diferentes acontecimientos vitales adversos vividos en la infancia, entre ellos sufrir *bullying*, pueden generar un estrés que aumenta la susceptibilidad a la desregulación serotoninérgica (Akkermann et al., 2012). En concreto, el estudio de Ouellet-Morin et al. (2013) realizado con pares de gemelos asoció la victimización infantil con una mayor metilación del ADN del gen *SLC6A4*. El gen *SLC6A4* codifica la proteína transportadora de serotonina, responsable de regular todo el sistema serotoninérgico y sus receptores mediante la modulación de las concentraciones de serotonina en el fluido extracelular (Murphy et al., 2004). Estos autores (Ouellet-Morin et al., 2013) encontraron como los gemelos acosados presentaban una mayor metilación del ADN del gen *SLC6A4* en 12 regiones CpG a la edad de 10 años en comparación con sus gemelos monocigóticos no acosados, especialmente en la región CpG 8. En esta línea, se sabe que sufrir *bullying* puede afectar a la conducta alimentaria, provocando un aumento de síntomas anoréxicos y bulímicos, además de un mayor riesgo de sufrir episodios de atracones (Copeland et al., 2015); en concreto, las burlas relacionadas con el peso y la apariencia se asocian a la aparición en las víctimas de insatisfacción corporal, restricción dietética y comportamientos bulímicos (Menzel et al., 2010). Algunos estudios han intentado relacionar los cambios en la metilación del gen *SLC6A4* con el padecimiento de TCA; sin embargo, el estudio piloto de Pjetri et al. (2013) no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de metilación del ADN del gen *SLC6A4* al comparar pacientes con anorexia nerviosa y controles sanos.

2.5. Factores epigenéticos postnatales nutricionales que influyen en el desarrollo de un TCA

Además de los diferentes factores ambientales mencionados anteriormente, el propio estado nutricional puede tener efectos epigenéticos que pueden influir en el desarrollo de un TCA.

Como ya se ha mencionado, en los TCA existe una alteración en el consumo o en la absorción de los alimentos (APA, 2013). Las restricciones en la dieta, comunes en la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, contribuyen enormemente al curso de la enfermedad, ya que las consecuencias fisiológicas y psicológicas del hambre actúan como factores mantenedores del trastorno y dificultan la recuperación; además, una malnutrición prolongada puede conducir a niveles bajos de zinc, vitamina B₁₂ y ácido fólico (vitamina B₉), necesarios para el buen funcionamiento del organismo (Spear, 2006). Concretamente, un estudio realizado con 153 pacientes con anorexia nerviosa (Achamrah et al., 2017) encontró un déficit en los niveles de ácido fólico en el 30% de los participantes. En esta línea, se ha estudiado la relación entre el déficit de ácido fólico y el nivel global de metilación; un estudio realizado con mujeres jóvenes de entre 20 y 30 años asoció una dieta baja en ácido fólico con la disminución de los niveles globales de metilación del ADN en leucocitos (Shelnutt et al., 2004). Este estado de hipometilación global del ADN ha sido encontrado en adolescentes con anorexia nerviosa (Tremolizzo et al., 2014).

Asimismo, se sabe cómo los niveles de diferentes neuropéptidos involucrados en la homeostasis energética y la regulación del apetito y la ingesta, como la colecistoquinina, la grelina, la insulina, el neuropéptido Y o la leptina, se encuentran alterados en pacientes con anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; asimismo, se sabe que éstos podrían contribuir al desarrollo y mantenimiento de algunos aspectos sintomáticos de estos trastornos. Además, cabe añadir cómo las alteraciones en estos péptidos, además de afectar al desarrollo y mantenimiento de los TCA, podrían afectar al desarrollo de otros aspectos psicopatológicos característicos de los TCA como ansiedad, estado de ánimo, agresividad y procesos cognitivos, particularmente el aprendizaje y la memoria, que se encuentran alterados en estos trastornos (Tortorella et al., 2014).

3. Conclusiones

Una vez expuestos todos estos datos, cabe remarcar la importancia de los mecanismos epigenéticos y de cómo diferentes acontecimientos vitales vividos, desde antes del nacimiento hasta la adultez, pueden llegar a modular la expresión genética y contribuir al desarrollo de un trastorno tan grave y de tales implicaciones como un TCA. Sin embargo, a pesar de todos los datos hasta ahora expuestos, aún existen numerosos factores ambientales a estudiar que

podrían afectar a la regulación epigenética en los TCA, entre ellos la cada vez más presente presión social hacia la delgadez.

Una perspectiva epigenética, además de reflejar la importancia de los factores genéticos, permite ver la importancia de la calidad del ambiente en el desarrollo de cualquier trastorno, en este caso de los TCA, favoreciendo su comprensión. Por un lado, en este tipo de trastornos en concreto, tan ligados a la alimentación, conocer cómo afecta el propio trastorno a los diferentes marcadores nutricionales permite orientar el tratamiento hacia las necesidades nutricionales de cada paciente. Asimismo, por otro lado, conocer cómo diferentes experiencias vitales afectan al trastorno le concede importancia a la intervención psicoterapéutica, que desde el punto de vista epigenético ya se ha demostrado eficaz en el tratamiento de otros trastornos como el trastorno de pánico (Ziegler et al., 2016). Es por esto que nuevas investigaciones pueden apoyarse también en esta perspectiva en la búsqueda de tratamientos eficaces, efectivos y eficientes.

4. Bibliografía

- Achamrah, N., Coëffier, M., Rimbart, A., Charles, J., Folope, V., Petit, A., Déchelotte, P., y Grigioni, S. (2017). Micronutrient Status in 153 Patients with Anorexia Nervosa. *Nutrients*, 9(3), 225. <https://doi.org/10.3390/nu9030225>
- Akkermann, K., Kaasik, K., Kiive, E., Nordquist, N., Orelan, L., y Harro, J. (2012). The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.013>
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5ª ed.). Panamericana.
- Braithwaite, E. C., Kundakovic, M., Ramchandani, P. G., Murphy, S. E., y Champagne, F. A. (2015). Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, 10(5), 408–417. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1039221>
- Brien, K. M. O., Whelan, D. R., Sandler, D. P., Hall, J. E., y Weinberg, R. (2017). Predictors and long-term health outcomes of eating disorders. *PLoS ONE*, 12(7), e0181104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181104>
- Bulik, C. M. (2005). Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 335–339. Recuperado de <https://jpn.ca/vol30->

- Campbell, I. C., Mill, J., Uher, R., y Schmidt, U. (2011). Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 784–793. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.09.012>
- Chao, A. M., Grilo, C. M., y Sinha, R. (2016). Food cravings, binge eating, and eating disorder psychopathology: Exploring the moderating roles of gender and race. *Eating Behaviors*, 21, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.12.007>
- Copeland, W. E., Bulik, C. M., Zucker, N., Wolke, D., Lereya, S. T., y Costello, E. J. (2015). Does childhood bullying predict eating disorder symptoms? A prospective, longitudinal analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 48(8), 1141–1149. <https://doi.org/10.1002/eat.22459>
- Enns, M. W., Cox, B. J., y Clara, I. (2002). Parental bonding and adult psychopathology: Results from the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 32(6), 997–1008. <https://doi.org/10.1017/S0033291702005937>
- Fichter, M. M., y Quadflieg, N. (2016). Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *International Journal of Eating Disorders*, 49(4), 391–401. <https://doi.org/10.1002/eat.22501>
- Franko, D. L., Dorer, D. J., Keel, P. K., Jackson, S., Manzo, M. P., y Herzog, D. B. (2005). How do eating disorders and alcohol use disorder influence each other?. *International Journal of Eating Disorders*, 38(3), 200–207. <https://doi.org/10.1002/eat.20178>
- Galmiche, M., Déchelotte, P., Lambert, G., y Tavolacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(5), 1402–1413. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342>
- Johnson, J. G., Cohen, P., Kotler, L., Kasen, S., y Brook, J. S. (2002). Psychiatric disorders associated with risk for the development of eating disorders during adolescence and early adulthood. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(5), 1119–1128. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.5.1119>
- Keel, P. K., Dorer, D. J., Eddy, K. T., Franko, D., Charatan, D. L., y Herzog, D. B. (2003). Predictors of mortality in eating disorders. *Archives of General Psychiatry*, 60(2), 179–183. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.179>
- Keski-Rahkonen, A., y Mustelin, L. (2016). Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(6), 340–345. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000278>
- Kim, Y. R., Kim, J. H., Kim, M. J., y Treasure, J. (2014). Differential methylation of the oxytocin

- receptor gene in patients with anorexia nervosa: A pilot study. *PLoS ONE*, 9(2), e88673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088673>
- Larsen, J., Bulik, C., Thornton, L., Koch, S., y Petersen, L. (2020). Prenatal and perinatal factors and risk of eating disorders. *Psychological Medicine*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003945>
- Lo Sauro, C., Ravaldi, C., Cabras, P. L., Faravelli, C., y Ricca, V. (2008). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology*, 57(3), 95–115. <https://doi.org/10.1159/000138912>
- Lupi, M., Martinotti, G., y Di Giannantonio, M. (2017). Drunkorexia: an emerging trend in young adults. *Eating and Weight Disorders*, 22(4), 619–622. <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0429-2>
- Menzel, J. E., Schaefer, L. M., Burke, N. L., Mayhew, L. L., Brannick, M. T., y Thompson, J. K. (2010). Appearance-related teasing, body dissatisfaction, and disordered eating: A meta-analysis. *Body Image*, 7(4), 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2010.05.004>
- Mulligan, C. J., D'Errico, N. C., Stees, J., y Hughes, D. A. (2012). Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*, 7(8), 853–857. <https://doi.org/10.4161/epi.21180>
- Murphy, D. L., Lerner, A., Rudnick, G., y Lesch, K. P. (2004). Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular interventions*, 4(2), 109–123. <https://doi.org/10.1124/mi.4.2.8>
- Nagl, M., Jacobi, C., Paul, M., Beesdo-Baum, K., Höfler, M., Lieb, R., y Wittchen, H. U. (2016). Prevalence, incidence, and natural course of anorexia and bulimia nervosa among adolescents and young adults. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 25, 903–918. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0808-z>
- Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R. M., Cnattingius, S., Lambe, M. P., Yin, L., MacCabe, J., Rifkin, L., y Hultman, C. M. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 610–617. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1374>
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., y Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>
- Ortiz-Cuquejo, L. M., Aguiar, C., Samudio-Domínguez, G. C., y Troche- Herмосilla, A. (2017). TCA en adolescentes: una patología en auge?. *Pediatría (Asunción)*, 44(1), 37–42.

<https://doi.org/10.18004/ped.2017.abril.37-42>

- Ouellet-Morin, I., Wong, C. C. Y., Danese, A., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Mill, J., y Arseneault, L. (2013). Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychological Medicine*, 43(9), 1813–1823. <https://doi.org/10.1017/s0033291712002784>
- Peláez-Fernández, M. A., Raich-Escursell, R. M., y Labrador-Encinas, F. J. (2010). Trastornos de la conducta alimentaria en España: Revisión de estudios epidemiológicos. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 1(1), 62–75. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-15232010000100007
- Pjetri, E., Dempster, E., Collier, D. A., Treasure, J., Kas, M. J., Mill, J., Campbell, I. C., y Schmidt, U. (2013). Quantitative promoter DNA methylation analysis of four candidate genes in anorexia nervosa: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 280–282. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.007>
- Shelnutt, K. P., Kauwell, G. P. A., Gregory, J. F., Maneval, D. R., Quinlivan, E. P., Theriaque, D. W., Henderson, G. N., y Bailey, L. B. (2004). Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism affects DNA methylation in response to controlled folate intake in young women. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(9), 554–560. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.04.003>
- Smith, A. R., Zuromski, K. L., y Dodd, D. R. (2018). Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Current Opinion in Psychology*, 22, 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.08.023>
- Spear, B. A. (2006). Eating Disorders. En D. C. Heimburger, y J. D. Ard (Eds.), *Handbook of Clinical Nutrition* (4ª ed., pp. 541–553). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03952-9.50033-7>
- Steiger, H., Labonté, B., Groleau, P., Turecki, G., y Israel, M. (2013). Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *International Journal of Eating Disorders*, 46(3), 246–255. <https://doi.org/10.1002/eat.22113>
- St-Hilaire, A., Steiger, H., Liu, A., Laplante, D. P., Thaler, L., Magill, T., y King, S. (2015). A prospective study of effects of prenatal maternal stress on later eating-disorder manifestations in affected offspring: Preliminary indications based on the project ice storm cohort. *International Journal of Eating Disorders*, 48(5), 512–516. <https://doi.org/10.1002/eat.22391>

- Striegel-Moore, R. H., Rosselli, F., Perrin, N., DeBar, L., Wilson, G. T., May, A., y Kraemer, H. C. (2009). Gender difference in the prevalence of eating disorder symptoms. *International Journal of Eating Disorders*, 42(5), 471–474. <https://doi.org/10.1002/eat.20625>
- Thaler, L., Gauvin, L., Joobor, R., Groleau, P., de Guzman, R., Ambalavanan, A., Israel, M., Wilson, S., y Steiger, H. (2014). Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.010>
- Thaler, L., y Steiger, H. (2017). Eating Disorders and Epigenetics. En R. Delgado-Morales (Ed.), *Neuroepigenomics in Aging and Disease* (pp. 93–103). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53889-1_5
- Tortorella, A., Brambilla, F., Fabrazzo, M., Volpe, U., Monteleone, A. M., Mastromo, D., y Monteleone, P. (2014). Central and peripheral peptides regulating eating behaviour and energy homeostasis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A literature review. *European Eating Disorders Review*, 22(5), 307–320. <https://doi.org/10.1002/erv.2303>
- Tremolizzo, L., Conti, E., Bomba, M., Uccellini, O., Rossi, M. S., Marfone, M., Corbetta, F., Santarone, M. E., Raggi, M. E., Neri, F., Ferrarese, C., y Nacinovich, R. (2014). Decreased whole-blood global DNA methylation is related to serum hormones in anorexia nervosa adolescents. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 327–333. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.860467>
- Unternaehrer, E., Meyer, A. H., Burkhardt, S. C. A., Dempster, E., Staehli, S., Theill, N., Lieb, R., y Meinschmidt, G. (2015). Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress*, 18(4), 451–461. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1038992>
- Zam, W., Saijari, R., y Sijari, Z. (2018). Overview on eating disorders. *Progress in Nutrition*, 20(2-S), 29–35. <https://doi.org/10.23751/pn.v20i2-S.6970>
- Ziegler, C., Richter, J., Mahr, M., Gajewska, A., Schiele, M. A., Gehrman, A., Schmidt, B., Lesch, K. P., Lang, T., Helbig-Lang, S., Pauli, P., Kircher, T., Reif, A., Rief, W., Vossbeck-Elsebusch, A. N., Arolt, V., Wittchen, H. U., Hamm, A. O., Deckert, J., y Domschke, K. (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder - Reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry*, 6(4), e773. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.41>