TESIS DOCTORAL:

"Estudio longitudinal de los cambios en el funcionamiento cognitivo en adolescentes con anorexia nerviosa tras la recuperación nutricional"

Estefanía Lozano Serra

Directoras: Susana Andrés Perpiñá

Josefina Castro Fornieles

Tutor: Rafael Torrubia Beltri

Doctorado en Psiquiatría: Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

Universitat Autònoma de Barcelona, 2014

DEDICATORIA

Esperanza, ilusión incluso inquietud

Nueva etapa que empezamos

Zambullida en un inmenso amor

Ocaso de uno por pensar en ti

Y tenerte en mis brazos

Y *a mis padres…….*por TODO

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Susana Andrés por ofrecerme la oportunidad de emprender este proyecto, enseñarme y transmitirme la curiosidad por investigar el porqué de las cosas y de la cual admiro su incansable energía para seguir persistiendo ante los contratiempos.

A la Dra. Fina Castro por dirigirme y brindarme su conocimiento sobre esta apasionante materia. Por ser tan estimulante incluso motivadora en su realización y totalmente asombrada por su excepcional capacidad que ha compartido conmigo.

A los amigos que me han apoyado y han comprendido las ausencias por completar este proyecto y que me ha robado tantas horas de su tiempo. Al club de cualquier día es bueno para reunirnos y saber la una de la otra con Xisca, Meke y Carmen; a Aina con la que me une una conexión especial en los momentos importantes de la vida y ha sabido sacarme una sonrisa en mis peores momentos “rescue me”; a las chicas de la Uni: Cris, Lola y Elena con las que el tiempo no bastaba para contarnos las cosas que revoloteaban por nuestras cabezas y de pronto ya era el día siguiente; a mi primer amor que me impulsó a seguir mis ilusiones, a cruzar el charco y a iniciar este proyecto; a las “master del universo” por su cariño y amistad que se mantiene a la distancia y en especial a Norma que fue como mi familia cuando estaba lejos de casa, conocedora de mis sueños y mis anhelos; y por último al “great team” de amigos con los cuáles siempre puede haber algún plan, donde cabemos todos a pesar de las diferencias y con un casi futuro equipo de vóley.

A Yago por su amor, su compañía y por disfrutar juntos de la vida, especialmente por compartir esta nueva aventura que nos une profundamente. Afortunada por la acogida de su familia, que te hacen sentir como en casa con Paloma y Ricardo y sus hermanos a cuál más divertido Marcos y Eloy y sus parejas, Magdalena y Ana, cada una de ellas personas muy especiales, sin olvidarme de la alegría de la casa, Alba.

A mi familia, principalmente a mis padres, por su amor incondicional, darme lo mejor de cada uno, desearme lo mejor y apoyarme incluso aunque no comprendan muy bien que es esto de la tesis; mis mejores maestros para aprender a convivir y a valorar las cosas importantes de la vida que no se ven pero se sienten. A mi madre por su gran capacidad

de superación y optimismo hacia la vida y a mi padre por esa vitalidad desbordante. A mi hermano y mi tío que están cuando les necesito; a la espontaneidad y cariño de Joanna y las niñas.

Llegados a este punto papá, mamá creo que tengo la respuesta a vuestra pregunta sobre si alguna vez dejaré de estudiar, leer, tener montones de papeles, libros apilados e ir a la biblioteca aparte de trabajar y es posible que esto no tenga fin, siempre hay algo que me engancha para saber más y me ilusionan nuevos proyectos por explorar.

A la Associació ACAB que me ayudó en la búsqueda de chicos para la muestra del grupo control y siempre se han interesado por el proyecto. Así como, a la Fundació Natzaret, en especial al equipo AR por hacer que el trabajo sea más ameno con su compañía.

Finalmente, quiero agradecer la colaboración desinteresada de todos los pacientes y chicos con sus familias que aceptaron participar en el estudio.

ÍNDICE

1 RESUMEN DEL TRABAJO 9
2 INTRODUCCIÓN TEÓRICA 17
2.1 Conceptualización general de la Anorexia Nerviosa 17
2.1.1 Descripción 17
2.1.2 Epidemiología 18
2.1.2.1 Tasas de incidencia 18
2.1.2.2 Comorbilidad 19
2.1.3 Curso y pronóstico 19
2.2 Clínica de la AN 21
2.2.1 A nivel biológico 21
2.2.1.1 Cambios físicos 21
2.2.1.2 Cambios endocrinos y metabólicos 21
2.2.2 A nivel cognitivo 23
2.2.3 A nivel comportamental 24
2.2.4 Síntomas psicológicos y características de personalidad 25
2.3 Etiología de la AN 27
2.3.1 Factores de riesgo 27
2.3.2 Modelo etiológico neuropsicológico de la AN 29
2.4 Tratamiento en la AN 31
2.4.1 Dispositivos terapéuticos 31
2.4.2 Intervenciones psicológicas 32
2.4.3 Intervención farmacológica 33
2.5 Aproximación neurobiológica de la AN 35
2.5.1 Resultados con neuroimagen estructural 35
2.5.2 Resultados con neuroimagen funcional 35
2.5.3 Resultados con neuroimagen en adolescentes 38
2.6 Aproximación neuropsicológica de la AN 41
2.6.1 Estudios en AN con infrapeso 44
2.6.1.1 Atención 45
2.6.1.2 Memoria 47
2.6.1.3 Velocidad psicomotora 48

2.6.1.4 Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas 49
2.6.1.5 Funciones ejecutivas 49
2.6.1.6 Otras funciones 51
2.6.2 Estudios de la evolución cognitiva en AN 52
2.6.3 Estudios neuropsicológicos en adolescentes con AN 54
2.6.3.1 Estudios transversales 55
2.6.3.2 Estudios longitudinales 59
2.6.3.3 Conclusiones del marco neuropsicológico en la adolescencia 62
2.6.4 Influencia de las variables clínicas y biológicas 64
2.6.4.1 Variables clínicas 64
2.6.4.2 Variables biológicas 67
2.6.5 Intervención cognitiva en AN 69
2.7 Resumen de la introducción teórica 71
3 PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO 75
4 OBJETIVOS 79
5 HIPÓTESIS 83
6 MÉTODO Y RESULTADOS 87
7 DISCUSIÓN 99
8 CONCLUSIONES 105
9 BIBLIOGRAFÍA 109
10 ANEXOS: Artículos Publicados 143

RESUMEN DEL TRABAJO

1 RESUMEN DEL TRABAJO

RESUMEN

La Anorexia Nerviosa (AN) es el trastorno de la conducta alimentaria que más se ha estudiado a nivel neuropsicológico, aunque la mayoría de estudios sobre las alteraciones cognitivas en la AN se han llevado a cabo en población adulta. Su investigación es mucho más escasa en población adolescente, edad en la que habitualmente tiene lugar el inicio del trastorno y que conlleva importantes repercusiones en el desarrollo personal, académico/laboral y social del individuo.

En el presente trabajo se estudió el funcionamiento cognitivo de adolescentes (de 11 a 18 años) diagnosticados de AN con una corta duración del trastorno y en un momento agudo de la enfermedad, así como su evolución tras 6 meses de tratamiento y recuperación ponderal en comparación con un grupo control del mismo sexo, edad y nivel de estudios.
Los resultados obtenidos fueron que el perfil neuropsicológico de los pacientes con AN en infrapeso presentaba un mayor enlentecimiento en el procesamiento de la información visual compleja. Aunque cuando analizamos los perfiles cognitivos observamos que no es igual en todos ellos, presentándose únicamente en un 30% de la muestra un perfil cognitivo deficitario. Las dificultades que presentan se encuentran en la memoria visual, velocidad psicomotora y curva de aprendizaje verbal. Este subgrupo se caracteriza además por presentar un Índice de Masa Corporal (IMC) más bajo y elevada presencia de ansiedad rasgo.

En el estudio longitudinal, una vez recuperado el peso, se encontró que los pacientes mejoraron su perfil neuropsicológico general. Sin embargo, cuando comparamos aquellas pacientes que han recuperado el ciclo menstrual, con aquellas que todavía sufren amenorrea y el grupo control, observamos que las pacientes que aún no han reestablecido el ciclo menstrual presentan dificultades cognitivas en la memoria visual, en las habilidades visuoconstructivas, débil coherencia central y menor resistencia a la interferencia. Las pacientes con AN que han recuperado el ciclo menstrual no diferían en su funcionamiento cognitivo con respecto a los controles.

En conclusión, los resultados nos sugieren que no hay importantes dificultades en el funcionamiento general cognitivo de todos los adolescentes con AN. Las alteraciones

más significativas en el rendimiento neurocognitivo se encuentran cuando se relacionan con alguna variable clínica o biológica. Variables clínicas, como el IMC muy bajo o la amenorrea, asociadas a un peor funcionamiento cognitivo, podrían estar relacionadas con un peor curso y pronóstico de la enfermedad. Conocer el funcionamiento cognitivo de los adolescentes con AN nos permitirá conocer mejor el funcionamiento global de la enfermedad y desarrollar mejores intervenciones terapéuticas.

RESUM

L'Anorèxia Nerviosa (AN) és el trastorn de la conducta alimentària que més s'ha estudiat a nivell neuropsicològic, encara que la majoria d'estudis sobre les alteracions cognitives en l'AN s'han realitzat en població adulta. La recerca és molt més escassa en població adolescent, edat en la qual habitualment té lloc l'inici d'aquest trastorn i que comporta importants repercussions en el desenvolupament personal, acadèmic/laboral i social de l'individu.

En el present treball es va estudiar el funcionament cogntiu dels adolescents (d'11 a 18 anys), diagnosticats d'AN amb una duració curta del trastorn i en un moment agut de la malaltia, així com l'evolució després de 6 mesos de tractament i recuperació ponderal en comparació a un grup control del mateix sexe, edat i nivell d'estudis. Els resultats obtinguts foren que el perfil neuropsicològic dels pacientes amb AN amb infrapès presentaven un major enlentiment en el processament de la informació visual complexa. Encara que quan analitzam els perfils cognitius observam que no és igual en tots ells, presentat-se únicament en un 30% de la mostra, un perfil cogntiu deficitari. Les dificultats que presenten es troben en la memòria visual, velocitat psicomotora i corba d'aprenentatge verbal. Aquest subgrup se caracteritza, a més, per presentar un Índex de Massa Corporal (IMC) més baix i elevada presència d'ansietat tret.

En l'estudi longitudinal, una vegada recuperat el pes, es va trobar que els pacients milloraven el seu perfil neuropsicològic general. No obstant això, quan comparam aquelles pacients que han recuperat el cicle menstrual, amb aquelles que encara presenten amenorrea i el grup control, observam que les pacients que encara no han restablert el cicle menstrual presenten dificultats cognitives en la memòria visual,en les habilitats visuoconstructivas, feble coherència central i menor resistència a la interferència. Les pacients amb AN que han recuperat el cicle menstrual no diferien en el funcionament cognitiu respecte als controls.

En conclussió els resultats ens suggereixen que no hi ha importants dificultats en el funcionament general cognitiu de tots els adolescents amb AN. Les alteracions més significatives en el rendiment neurocognitiu es troben quan es relaciona amb alguna variable clínica o biològica. Variables clíniques, com el IMC molt baix o l'amenorrea, associades a un pitjor funcionament cognitiu, podria estar relacionades amb un pitjor curs i pronòstic de la malaltia. Conèixer el funcionament cognitiu dels adolescents amb AN ens

permetrà conèixer millor el funcionament global de la malatia i desenvolupar millors intervencions terapèutiques.

ABSTRACT

Anorexia Nervosa (AN) is the eating disorder that has been most studied at neuropsychological performance, although most studies on the cognitive impairment in AN have been conducted in the adult population. It has been less studied in adolescent subjects, age in which usually takes place the beginning of a disorder and that entails significant impact on the personal, academic and social development of the individual.

In this work it was studied the cognitive performance of adolescents (aged 11 to 18) diagnosed with AN with a short duration of the disorder and acute moment of disease, as well as its evolution after 6 months of treatment and weight recovery when compared to a control group of same sex, age and educational level.The obtained results were that the neuropsychological profile of underweight patients with AN were slower in the processing of complex visual information. Although when we look at cognitive profiles we observe is not equal in all of them, appearing an impaired cognitive performance only at 30% of the sample. The inefficiencies that they present are visual memory, verbal learning curve and psychomotor speed. This subgroup is also characterized by a lower Body Mass Index (BMI) and presence of a high anxiety trait.

In the longitudinal study when AN recovered weight, it was found that patients normalized general neuropsychological performance profile. However, when we compared those patients who have recovered the menstrual cycle, with those who still suffer from amenorrhea and with the control group, we observed that patients who have not yet re-established the menstrual cycle have cognitive inefficiencies in visual memory, visual-constructive abilities, weak central coherence and lower resistance to interference. AN patients that have recovered the menstrual cycle do not differ in their cognitive performance with respect to the controls.

In conclusion, the results suggest that there are not important difficulties in general cognitive performance of all adolescents with AN. The most significant inefficiencies in the neurocognitive performance are when they are related to some clinical or biological variable. Clinical variables, such as very low BMI or amenorrhea, associated with poorer cognitive functioning, could be related to a worse course and prognosis of the disease. To know the cognitive functioning of adolescents with AN will allow us to better understand the overall functioning of the disease and to develop better therapeutic interventions.

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

2 INTRODUCCIÓN TEÓRICA

2.1 Conceptualización general de la Anorexia Nerviosa

2.1.1 Descripción

La Anorexia Nerviosa (AN) es un trastorno frecuente, especialmente entre adolescentes y mujeres jóvenes (Kappel et al., 2014) y se considera el tercer trastorno crónico más común en la adolescencia (Nicholls y Viner, 2005). Se caracteriza (American Psychaitric Association [APA], DSM-IV-TR, 2002) por el rechazo a mantener un peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal en función de la edad o talla del individuo, que se puede cuantificar por un peso inferior al 85% del esperable o un fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el periodo de crecimiento. Además se acompaña de un miedo intenso a ganar peso o convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal y una distorsión de la percepción de la forma o tamaño de su cuerpo dándole mucha importancia en su autoevaluación o incluso negando el peligro que comporta un bajo peso corporal. En las mujeres que ya han presentado la menarquia y no estén realizando un tratamiento hormonal, se produce la pérdida de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. En la AN se pueden diferenciar dos subtipos en función de las conductas compensatorias que se utilicen para perder o no ganar peso. Se distinguen entre el subtipo restrictivo, los cuales consiguen la pérdida de peso a través de dietas, ayunando o realizando ejercicio intenso y el subtipo compulsivo/purgativo donde los individuos también recurren a atracones o purgas (o ambos), provocándose el vómito, utilizando diuréticos, laxantes o enemas de una manera excesiva. Existen algunos casos en este subtipo que no presentan atracones, pero que suelen recurrir a purgas incluso después de ingerir pequeñas cantidades de comida.

En la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (APA, 2013) se han producido modificaciones en los criterios relacionados con los trastornos alimentarios y en concreto en la AN. Estos cambios vienen motivados por importantes críticas al diagnóstico. La primera de ellas se produce por el elevado número de pacientes que no cumplen de manera completa los criterios de AN y que tenían que ser clasificados como Trastornos de la Conducta Alimentaria No Especificado (TCANE) (Becker et al., 2009) y la segunda crítica ha sido el fracaso en reflejar los diferentes cambios en el perfil sintomático asociado a cada etapa del trastorno (Wilfley et al., 2007). Para disminuir las dificultades diagnósticas y de clasificación en TCANE se han realizado cambios en los criterios relacionados con el peso y la función menstrual. Se ha eliminado

la especificación del peso “por debajo de niveles normales operativizado en un peso del 85% por debajo al esperado” cambiándose por “una restricción de la ingesta de energía en relación a las necesidades, que conduce a un bajo peso corporal considerando la edad, sexo, trayectoria evolutiva y salud física”. Se define un peso significativamente bajo como un peso que es menor del mínimamente normal o, para los niños y adolescentes, menor del mínimamente esperable a su etapa evolutiva. Por otro lado desaparece el criterio sobre la menstruación ya que se considera que no es relevante para los hombres o las mujeres prepúberes y es un indicador poco fiable en relación a los aspectos clínicos, psiquiátricos, de comorbilidad o pronóstico (Knoll et al., 2011). Por último se ha eliminado los diferentes subtipos de AN, ya que bastantes individuos con subtipo restrictivo presentan comportamientos de atracones/purga durante la evolución del transtorno (Eddy et al., 2002). Se ha observado que en los 5 primeros años después del inicio del trastorno, una parte significativa de personas con AN empiezan a recurrir en atracones lo que marca un cambio al subtipo compulsivo/purgativo (APA, 2002) esto sugiere que el subtipo compulsivo/purgativo pueda representar una mayor gravedad o cronicidad del trastorno (Wilfley et al., 2007).

2.1.2 Epidemiología

2.1.2.1 Tasas de incidencia

A pesar de la gran variabilidad que muestran los estudios en las tasas de incidencia de la AN, hay consenso en que las mujeres tienen un riesgo mayor en la fase intermedia y tardía de la adolescencia (Portela et al., 2012). En relación a la incidencia global del trastorno algunos estudios muestran un pequeño incremento global (Keel y Klump, 2003). Así, como señala van Son et al. (2006) la incidencia global de AN fue de 7,4 a 7,7 por 100.000 entre la década de los ochenta y los noventa y que precisamente donde se produce un aumento significativo del 56,4 al 109,2 por 100.000, (un incremento del 94%) es en la etapa adolescente entre los 15 y 19 años. También se señala un aumento significativo en conductas características del trastorno de AN como la presencia de dietas muy restrictivas del 1,5% al 3,3% desde 1998 al 2008 (Mitchison et al., 2012).

La prevalencia de la AN es del 0,5 al 1% en población general (Guerro y Barjau, 2003) y en los adolescentes es del 0,1% al 1,5% (Portela et al., 2012). En Cataluña, Olesti et al. (2008) estimó una prevalencia de la AN de 0,9% (IC 95%:0,4-2.4) entre los 12 a los 21 años y Pérez (2006) de 0,53% (IC 95%: 0,5-0,55). La mayor prevalencia se produce entre las adolescentes de sexo femenino (Peláez-Fernández et al., 2007) y las proporciones

entre mujeres-hombres en población general es de 12:1 y entre adolescentes es de 15:1 (van Son et al., 2006).

El elevado ratio de mortalidad en la AN es uno de los aspectos más preocupantes del trastorno ya que es uno de los porcentajes más elevados dentro de las patologías mentales por causa de complicaciones como las alteraciones cardíacas, hidroelectrolíticas o por suicidio (Roux et al., 2013). Las ratios de mortalidad descritas en los últimos años son del 6,2 (Papadopoulos et al., 2009), 5,1 (Arcelus et al., 2011) a 4,7 (Franko et al., 2013) por 1000 personas/año aproximadamente. En población adolescente se describe un ratio de mortalidad de 1,8% aproximadamente (Steinhausen, 2002).

2.1.2.2 Comorbilidad

La comorbilidad más habitual en la AN es con los trastornos del estado de ánimo que oscila entre un 40% y un 80% (Enns et al., 2001), los trastornos de ansiedad entre un 10% a un 40% (Woodside y Staab, 2006) y los trastornos obsesivos-compulsivos con una prevalencia alrededor de un 40% (Lavender et al., 2006). También es habitual la presencia de rasgos de personalidad obsesivos con un 31,4% (Steinhausen, 2002) y abuso de sustancias (hasta un 40% reconocen que abusan o dependen del alcohol o sustancias ilegales) (Swinbourne y Touyz, 2007). Esta comorbilidad psiquiátrica también se manifiesta en población adolescente con AN (Herpertz-Dahlmann et al., 2005).

2.1.3 Curso y pronóstico

La AN normalmente se inicia en la adolescencia y se describe una distribución bimodal con picos a los 15 y los 19 años (Steinhausen, 2002).

El curso y el pronóstico son muy variables. Halmi et al. (1991) valoró la evolución de pacientes con AN tras 4 años desde el inicio del trastorno, concluyendo que el 44% tuvo una buena evolución, un 24% tuvo una evolución deficiente, un 28% una evolución intermedia y un 5% tuvieron una mortalidad precoz. Además constató que un 40% presentó síntomas bulímicos. Similares resultados se encontraron a los 4 años de evolución en una revisión del tema por Steinhausen (2002), donde un 32,6% se recuperaban, un 32,7% mejoraban sintomatología y un 34,4% se cronificaban. El mismo estudio muestra que en población adolescente los porcentajes de remisión son un poco más altos obteniendo un 57,1% de recuperación, un 25,9% con mejoría sintomatológica y

un 16,9% con un curso crónico del cuadro. Por eso algunas investigaciones sugieren que a más años de evolución del trastorno hay un mayor porcentaje de pacientes con mal pronóstico (Jáuregui-Lobera, 2009). Además se observa que a menudo el curso del trastorno está marcado por periodos de remisión, recaída y solapamiento con sintomatología bulímica (Bulik et al., 2005).

Parece que los factores de buen pronóstico se relacionan con un inicio temprano de la enfermedad, (a pesar de que sería lo contrario si se produjese antes de la pubertad (Russell, 1992)), una corta duración de los síntomas antes de iniciar el tratamiento, que el tratamiento requerido sea también corto y una buena relación parental. En cambio se describen como factores de mal pronóstico una elevada pérdida de peso, el vómito autoinducido o purgas y presencia de rasgos obsesivos de personalidad (Steinhausen, 2002).

2.2 Clínica de la AN

Parte de la clínica que presenta la AN es consecuencia principalmente de la desnutrición o malnutrición. Se producen una gran variedad de alteraciones en diferentes funciones del organismo y a continuación se explicarán las más relevantes.

2.2.1 A nivel biológico

2.2.1.1 Cambios físicos

Se presentan diversas manifestaciones de las que podemos destacar la aparición de alteraciones dermatológicas: aumento de la pigmentación de la piel, más sequedad, aparición de lanugo, un aspecto marchito o envejecido y pérdida de tejido muscular y/o adiposo. A nivel cardiológico son frecuentes los desequilibrios hidroelectrolíticos como bradicardia, hipotensión y disminución del tamaño cardiaco. A nivel gastrointestinal se produce un enlentecimiento de la motilidad intestinal, hinchazón abdominal y flatulencias acompañado habitualmente de estreñimiento. A nivel hepático puede haber un aumento de enzimas. A nivel hematológico se puede dar anemia, leucopenia y trombocitopenia. Y por último también concurren otros síntomas como la caída del cabello, uñas frágiles y extremidades frías (Farreras-Valentí y Rozman, 2000).

2.2.1.2 Cambios endocrinos y metabólicos

En la AN se producen múltiples cambios endocrinos y metabólicos como consecuencia de la desnutrición que tienen como finalidad general, establecer un mecanismo de conservación de la energía (Bühren et al., 2011).

Dentro de las alteraciones endocrinas la alteración más frecuente es la amenorrea. La amenorrea en la mayoría de los casos sigue a la pérdida de peso o ingesta calórica deficiente y se correlaciona con ésta o con el inicio de la conducta anoréxica. La amenorrea puede ser primaria y por tanto no aparece la primera menstruación en el momento que tendría que aparecer o secundaria cuando desaparece en quien la tuvo en varios ciclos previamente (Bousoño, 2003). El hipoestrogenismo continuado provoca pérdida de masa ósea que puede provocar consecuencias de gran releavancia como la osteopenia y osteoporosis (Farreras-Valentí y Rozman, 2000; Gutiérrez-Barquín, 2006). La amenorrea secundaria es la más habitual y se produce por hipogonadismo hipogonadropo a causa de una disfunción hipotalámica (Cabetas, 2004) que se manifiesta por niveles basales disminuidos de la hormona luteinizante (LH) y por la

hormona folículo estimulante (FSH), así como niveles muy bajos de estradiol (E2) (Golden y Shenker, 1994). En general la aparición de la amenorrea en AN, se encuentra principalmente en relación con la pérdida de la masa corporal, habitualmente cuando se pierde entre un 10% a un 15% y se recupera cuando se alcanza un 90% del peso ideal (Krassas, 2003). Además del peso también hay algunas otras variables biológicas que influyen (Abbate-Daga et al., 2012), ya que algunos autores como Golden y Shenker (1994) han descrito que la amenorrea puede anteceder a la pérdida de peso, entre un 7% y un 24% de los casos. Después del tratamiento y con la renutrición en la mayoría de pacientes se reanudan los ciclos menstruales, no obstante eso no ocurre en todos los casos. Algunos autores han descrito que algunas pacientes con AN permanecen amenorreicas tras haber recuperado el peso (Jagielska et al., 2010). Yager y Andersen (2005) describieron que en un 30% de los casos, pese a recuperar un peso adecuado, la función menstrual no se recuperó, al menos de forma inicial.

En relación a los cambios metabólicos, también se produce una alteración tiroidea que afecta a las concentraciones plasmáticas de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) siendo más bajas en comparación a mujeres normales e incluso muchas veces la T3 se encuentra por debajo de la normalidad. En estas pacientes, la conversión periférica de T4 en T3 estaría inhibida parcialmente y en su lugar se formaría T3 inactiva, que representa un metabolito menos activo. Estos mismos cambios en las concentraciones hormonales pueden observarse en los estados de ayuno, existiendo una buena correlación entre formación periférica de T3 y pérdida de peso, es decir menor formación a mayor disminución ponderal (Staudt et al., 2006). En los adolescentes también se ha demostrado que es muy sensible a la desnutrición (Castro et al., 2004). Esta hormona es esencial para el comportamiento, el desarrollo intelectual y neurológico (Charmandari et al., 2003).

Diversas investigaciones encuentran elevados niveles de cortisol en pacientes con AN cuando están desnutridos y su normalización cuando recuperan el peso (Bailer y Kaye, 2003). Sin embargo, no hay consenso en los resultados cuando se relaciona con el funcionamiento cognitivo, en un momento agudo de la enfermedad y después de la recuperación del peso. Algunos estudios encuentran relación entre elevados niveles de cortisol y peor rendimiento cognitivo (Kerem y Katzman, 2003; Chui et al., 2008) y en contraposición otros no lo encuentran (Seed et al., 2000, 2002; Bühren et al., 2011). Estos hallazgos incongruentes podrían relacionarse con la duración del trastorno, es

decir, que una evolución corta del trastorno como ocurriría en la población adolescente tendría un efecto limitado en la hipercorticolemia.

2.2.2 A nivel cognitivo

En la AN se presentan creencias disfuncionales en relación a la comida, el peso y la silueta, concretamente preocupaciones por el tipo de comida, por ganar peso y percepciones erróneas del cuerpo (Brooks et al., 2011). Una de las distorsiones más estudiada es el error cognitivo denominado fusión pensamiento-silueta y que se relaciona con la sobreestimación de la percepción del peso y la silueta. Esta distorsión cognitiva se produciría por la creencia sobre el hecho de que comer un alimento "prohibido" hace muy probable que la persona cambie de peso o su silueta, además se vive como una transgresión de sus principios y estas experiencias aumentan sus percepciones de sentirse obesos (Shafran et al., 1999). La persistencia de estas creencias disfuncionales se relacionan con la sintomatología obsesiva que presentan algunos pacientes (Shafran y Robinson, 2004). Estas creencias que influyen en la sobreestimación del peso y la silueta y las conductas compensatorias que se derivan para que no ocurra este temido aumento de peso hace que los autores sugieran que son el elemento central de la psicopatología alimentaria (Fairburn et al., 2003).

Por otro lado, las pacientes con AN presentan una pobre conciencia sobre su trastorno (APA, 2002) y por tanto también sobre sus propias creencias disfuncionales como la distorsión de su imagen corporal (Steinglass et al., 2007). Se han propuesto diferentes modelos explicativos que se apoyan en dos principales concepciones teóricas. La que considera que se produce como un mecanismo de defensa y se denomina "motivacional" y otra que se conoce como la del "déficit", que sostiene que se produce por la presencia de alteraciones neuropsicológicas en los sistemas cerebrales que mediarían en la conciencia de uno mismo (Amador y Kronengold, 1998). Konstantakopoulos et al. (2012) encontraron una conexión entre los déficits en la flexibilidad cognitiva y una pobre conciencia de trastorno. Parece que la metacognición, la capacidad para pensar sobre el propio pensamiento, puede ser un importante mediador entre los déficits cognitivos y una pobre conciencia del trastorno (Arbel et al., 2013). La metacognición en pacientes con AN parece que se caracteriza por elevados niveles de incontrolabilidad y daño, escasa confianza cognitiva, necesidad de control y cohibición cognitiva unido a bajos niveles de creencias positivas (Cooper et al., 2007).

2.2.3 A nivel comportamental

La restricción alimentaria, dieta o evitación de ingesta de alimentos es un comportamiento característico de la AN, que en el caso del subtipo purgativo se puede combinar con atracones. Los atracones se definen como periodos de ingesta de alimentos excesiva que el individuo realiza con una sensación de pérdida de control sobre su conducta (Mitchell et al., 1998). El uso de conductas compensatorias para perder peso, como el vómito y/o los laxantes se relacionan con una mayor psicopatología y severidad del trastorno (Haedt et al., 2006; Edler et al., 2007).

Precisamente el periodo de deprivación alimentaria que se mantiene en el tiempo puede ser un potente factor precipitante para un excesivo consumo alimentario posterior (Hetherington et al., 2000). Los individuos con una restricción crónica tienen un procesamiento selectivo de las señales alimentarias a diferencia de los que tienen un periodo corto de deprivación alimentaria (Stewart y Samoluk, 1997). También se ha señalado que la desnutrición da lugar a un rendimiento cognitivo deficitario (Green et al., 1995).

Por otro lado, otra estrategia habitual para perder peso es la hiperactividad que se define como un exceso de actividad física combinada con la necesidad compulsiva de hacerla (Bewell-Weiss y Carter, 2010). Los resultados indican que la mayoría de los pacientes con AN, alrededor de un 80%, realizan excesivo ejercicio durante la fase aguda de la enfermedad (Davis et al., 1997) y durante el curso del trastorno el rango oscila entre el 40% (Shroff et al., 2006) y el 81% (LaBan et al., 1995). En un estudio que comparaban pacientes con hiperactividad frente a los que no lo realizaban, se encontró que los que realizaban esta conducta estaban más insatisfechos con su imagen corporal, utilizaban menos conductas purgativas y habían empezado antes el proceso de desnutrición (Kohl et al., 2004). La hiperactividad es uno de los primeros signos que aparecen en el inicio del trastorno y algunos autores sugieren que se considere como una característica primaria (Kron et al., 1978). Este exceso de ejercicio físico que llega a ser compulsivo también puede relacionarse con la presencia de rasgos y sintomatología obsesivo-compulsiva (Davis y Kaptein, 2006).

2.2.4 Síntomas psicológicos y características de personalidad

Síntomas depresivos, ansiosos y obsesivos son muy frecuentes en la AN (Touchette et al., 2010; Mattar, Huas, et al., 2012), así como la concurrencia de sus trastornos (Godart et al., 2005; Mattar, Thiébaud, et al., 2012).

Existe cierto grado de consenso en que los síntomas depresivos y ansiosos son parcialmente consecuencia de la malnutrición (APA, 2006) aunque aún no se conocen los mecanismos que lo puedan explicar (Mattar, Huas, et al., 2012). Cuando los pacientes con AN recuperan el peso ambas sintomatologías disminuyen (Mattar, Thiébaud, et al., 2012). No obstante otros autores plantean que esta sintomatología pudiese ser premórbida y que por eso se sigue presentando cuando se recuperan, es decir, que se exacerbase con la enfermedad y disminuyese al recuperarse sin desaparecer totalmente (Godart et al., 2000; Strober et al., 2007).

En cambio, en relación a la sintomatología obsesiva se sugiere que pueda ser un factor de predisposición para el desarrollo de una AN (Rothenberg, 1990). No existe consenso en si la sintomatología obsesiva disminuye la intensidad una vez recuperan el peso, como muestran algunos estudios (Channon y deSilva, 1985; Mattar, Thiébaud, et al., 2012). De hecho en la AN el trastorno psicopatológico más frecuente es el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) (Jáuregui-Lobera, Santiago-Fernández, et al., 2009), con el que muestra importantes similitudes. Ambos trastornos manifiestan pensamientos intrusivos obsesivos, comportamientos estereotipados y rituales aunque en el caso de la AN, el contenido de estos síntomas sea acerca de la comida, especialmente con el objetivo de mantener un bajo peso (Steinglass et al., 2006). También se han descrito dificultades neurocognitivas comunes entre el TOC y la AN principalmente en funciones ejecutivas como: flexibilidad cognitiva y pobre coherencia central (Fassino et al., 2002; Sherman et al., 2006). Por estas características comunes se sugiere que ambos trastornos puedan formar parte de un mismo continuo dentro del espectro obsesivo-compulsivo (Treasure et al., 2007).

Por otro lado se plantea la existencia de dificultades en la regulación emocional adaptativa, que englobaría un rango de procesos cognitivos y emocionales relacionados con la experiencia y su diferenciación así como en su atenuación y modulación emocional (Gratz y Tull, 2010; Brockmeyer et al., 2012). Estas dificultades también se han constatado en población adolescente (Zonnevijlle-Bender et al., 2002). Algunos de los componentes que se han descrito que afectan a este déficit de la regulación emocional

son la presencia de alexitimia, que reduce la capacidad para comprender los estados mentales de los otros y puede ser que tenga un papel importante en la interacción social (Beadle et al., 2013). Esta dificultad se relaciona con los estudios neuropsicológicos de atención selectiva a estímulos emocionales realizado en pacientes con AN, donde se plantea que un subgrupo de ellos son los que presentan las dificultades en reconocer las emociones en las otras personas y en consecuencia presentarían déficits en la teoría de la mente (Tchanturia, Happé, et al., 2004).

Estas dificultades en la regulación emocional junto a los déficits en una pobre coherencia central (Lopez et al., 2009) y en la flexibilidad cognitiva (Roberts et al., 2007) descritos en la AN, se han encontrado también en personas con trastornos del espectro autista (Hill, 2004; Happé y Frith, 2006; Ziv et al., 2013; Fisch, 2013). Algunos autores han propuesto de que la AN podría formar parte, al menos en algunos casos, de los trastornos del espectro autista (Pooni et al., 2012; Huke et al., 2013).

Por otro lado son abundantes las investigaciones que sugieren que determinadas características o rasgos de personalidad son frecuentes en los individuos que sufren AN, principalmente los trastornos del Cluster C, compuesto por los trastornos obsesivo-compulsivo, dependiente y evitativo (Cassin y von Ranson, 2005). Se ha observado que la presencia de rasgos de personalidad obsesivos se relaciona con elevados niveles de perfeccionismo (Halmi et al., 2000) y rigidez (Merwin et al., 2011) en los pacientes con AN. Por otro lado, en el subtipo purgativo también es habitual la comorbilidad con trastornos de personalidad del cluster B (Jordan et al., 2008).

También se han descrito rasgos de personalidad como la ansiedad, evitación del daño, baja autodirección (The Price Foundation Collaborative Group, 2001), neuroticismo, emocionalidad negativa y baja cooperación. Por otro lado se describen consistentes diferencias entre los subtipos de AN donde se presentan bajos niveles de búsqueda de sensaciones en el subtipo restrictivo, mientras que el subtipo purgativo se caracteriza por una mayor impulsividad, elevados niveles de búsqueda de novedad y de sensaciones (Cassin y von Ranson, 2005).

2.3 Etiología de la AN

La AN es un trastorno de compleja etiología donde influyen factores genéticos, biológicos, psicológicos y socioculturales. Aunque no se cuenta con un modelo consensuado que lo explique se han identificado un gran número de factores de riesgo. No obstante, a pesar de que estos factores de riesgo contribuyen significativamente a la susceptibilidad, ninguno de ellos es específico de la AN ni por sí sólo es necesario o suficiente para iniciar el trastorno. Los autores están de acuerdo en que se trata de un modelo multifactorial bio-psico-social (Connan et al., 2003). Parece que los factores psicológicos y cognitivos juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento del trastorno (Heaner y Walsh, 2013).

2.3.1 Factores de riesgo

Factores genéticos: en las últimas décadas se ha demostrado un fuerte componente genético en la etiología de este trastorno. Estudios gemelares y familiares han demostrado la existencia de una predisposición que puede ser heredable (Strober et al., 2000). Se han encontrado diferentes genes relacionados con la AN en el cromosoma 1, concretamente en el área que codifica genéticamente los receptores serotoninérgicos y opiodes (Bergen et al., 2003). Estos factores podrían explicar entre un 60-70% de la vulnerabilidad inespecífica del trastorno (Toro, 2004). A pesar de que estos factores tienen bastante importancia en la predisposición a la enfermedad es necesario de la participación del resto de factores para que se inicie una AN (Portela et al., 2012).

Factores biológicos: las investigaciones están relacionando la presencia del trastorno de la AN con diferencias estructurales en los receptores serotoninérgicos, monoaminoides, canabinoides y estrógenos, así como con canales neuronales de potasio (Koronyo-Hamaoui et al., 2002). Se ha observado que los opiodes endógenos pueden ser responsables de la negación del hambre (Toro y Yeppes, 2001). También se describe la intervención de la leptina, péptido producido en las células del tejido adiposo, que se relaciona con factores hipotalámicos que se encargan de la regulación del apetito y del mantenimiento del peso (Panacciulli, 2003). Podemos encontrar alguna línea de investigación que sugiere la influencia de los agentes infecciosos que puedan causar trastornos neuropsiquiátricos cuando se produce por una infección patógena de estreptococos (Sokol, 2000).

Otros factores biológicos que juegan un papel importante son el sexo, en este caso el femenino y el inicio de la pubertad, ya que los cambios que se producen en ese momento (como el aumento de grasa corporal) se opone al ideal de belleza establecido en nuestro entorno cultural (Bearman et al., 2006), además este riesgo aumenta si la pubertad se produce de manera temprana, porque suele aumentar la insatisfacción corporal en la mujer (Zehr et al., 2007; Tremblay y Lariviere, 2009).

Por otro lado el sobrepeso o la obesidad, en la pubertad o adolescencia, puede influir en una mayor insatisfacción corporal y en consecuencia es un riesgo significativo para el inicio de comportamientos alimentarios inadecuados (Calderón et al., 2010).

Factores psicológicos: se ha estudiado un gran número de factores, entre ellos se ha señalado la influencia negativa de dinámicas familiares como la ambivalente o evitativa (Ward et al., 2000). También parece que los abusos en la infancia aumentan el riesgo de psicopatología general y de AN (Spataro et al., 2004).

La presencia de baja autoestima, que suele asociarse fuertemente con la imagen del cuerpo y el afecto negativo común en la adolescencia puede también favorecer el inicio de una AN (Portela et al., 2012). Además se plantea que algunas características de personalidad como la emocionalidad negativa, perfeccionismo, pobre autoestima, inefectividad y en especial la personalidad obsesivo-compulsiva puedan ser rasgos que predispongan a aumentar el riesgo a desarrollar el trastorno alimentario (Bellodi et al., 2001; Anderluh et al., 2003; Lilenfeld et al., 2006).

Factores socioculturales: los más relevantes son el modelo de delgadez como modelo estético ideal de belleza, especialmente para el género femenino que se transmite principalmente a través de los medios de comunicación, y por las actitudes ante el cuerpo, el peso y de conductas para controlarlo y/o el ejercicio físico intenso que transmite la sociedad occidental. Esta presión sobre cómo debe ser el cuerpo ideal femenino afecta intensamente a los deportes denominados como estéticos (Toro, 2004). En aquellos individuos que manifiestan preocupación por el peso a causa de la internalización del ideal de belleza delgado (Nicholls et al., 2011) suelen tener una mayor insatisfacción corporal (Stice et al., 2010; Lawler y Nixon, 2011), que puede dar lugar a comportamientos inadecuados para bajar de peso iniciando una dieta restrictiva o ayuno (Neumark-Sztainer et al., 2007).

2.3.2 Modelo etiológico neuropsicológico de la AN

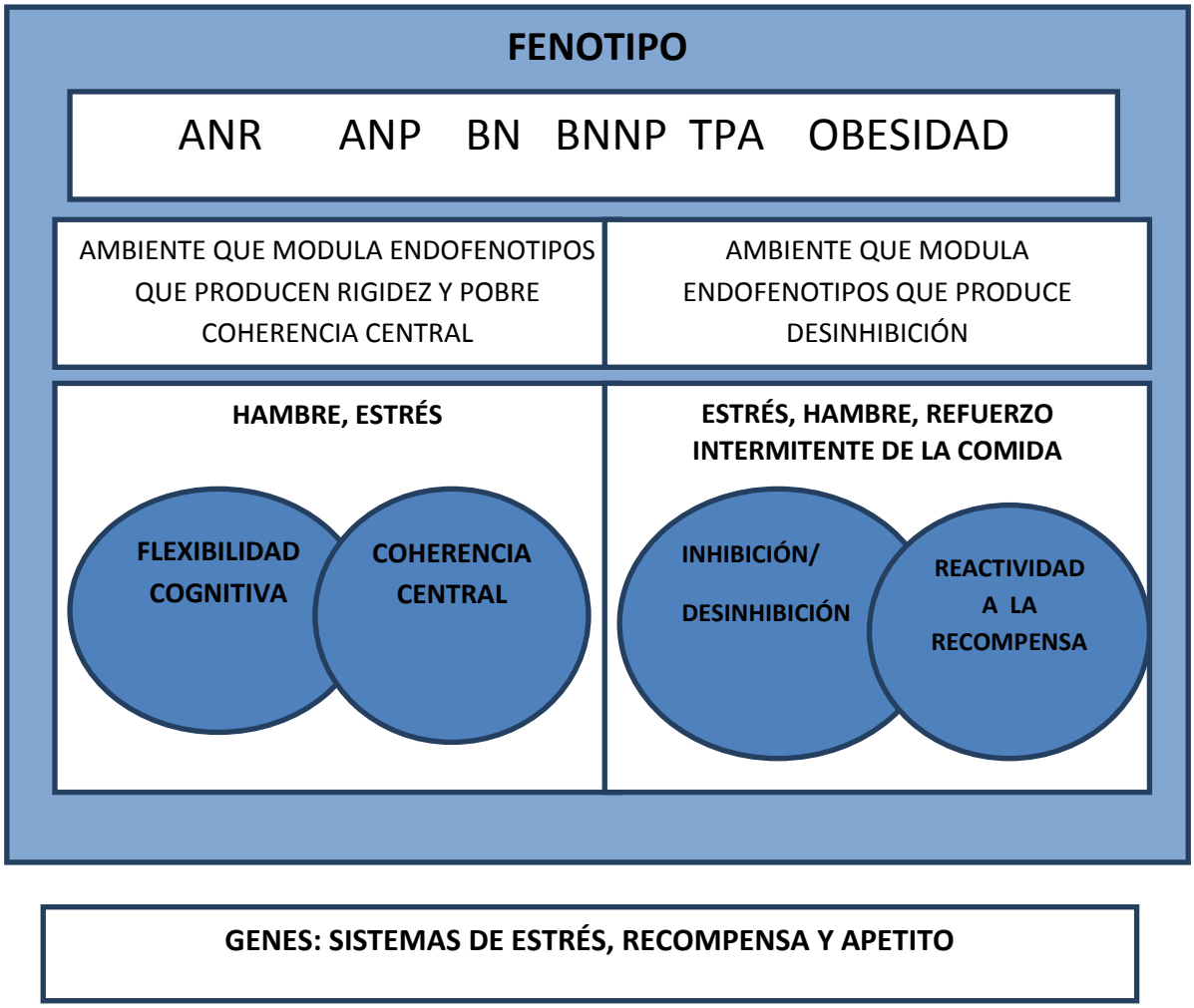
De las evidencias empíricas descritas en el funcionamiento neuropsicológico de los pacientes con AN, se ha desarrollado un modelo explicativo causal y de mantenimiento del trastorno alimentario (Treasure et al., 2007).

Se propone que por un lado tendríamos el fenotipo clínico de la conducta alimentaria y por el otro los factores de riesgo donde influyen los genes que codifican las variaciones en los sistemas de estrés, recompensa y del apetito. Estos dos factores influirían en una parte central del modelo, formado por los endofenotipos intermedios conformados por el estilo de procesamiento de la información en general y la información de tipo emocional. La presencia de factores precipitantes que desencadenan estrés en relación a la comida o la imagen corporal por un ideal de belleza delgado puede activar y mantener el problema. Estos endofenotipos intermedios serían algunos de los aspectos cognitivos que se han descrito, como dificultades en la flexibilidad cognitiva, coherencia central y en los sistemas de recompensa que influyen en la inhibición/desinhibición. La influencia que tiene el ambiente en estos endofenotipos intermedios puede producir un reforzamiento positivo, en donde el hambre y el estrés aumentan la rigidez y la tendencia a una visión en túnel; y mantienen los comportamientos rituales en relación a la comida y la insatisfacción corporal. En otras palabras, el estrés hace que sea difícil ver la situación desde una perspectiva más amplia. El éxito en el control que ejercen sobre la comida produce unas ganancias secundarias que refuerza el mantenimiento de estas conductas. De esta manera se propone un ciclo de retroalimentación positiva donde la comida cada vez es más sobresaliente.

DIAGRAMA ILUSTRATIVO DEL ESPECTRUM DEL TRASTORNO ALIMENTARIO

***Modelo que describe algunos de los factores que causan y mantienen el TCA"**

(Treasure, Lopez y Roberts, 2007)



ANR: anorexia nerviosa restrictiva; ANP: anorexia nerviosa purgativa; BN: bulimia nerviosa; BNNP: bulimia nerviosa no purgativa; TPA: trastorno por atracón.

2.4 Tratamiento en la AN

En el tratamiento de los pacientes con AN se disponen de diferentes opciones. Hay varios dispositivos terapéuticos: la mayoría de pacientes se intentan tratar ambulatoriamente, en los casos en que se necesite se puede considerar el tratamiento en hospital de día (hospitalización parcial) y por último si es imprescindible el paciente puede ser tratado en hospitalización completa. Dentro de cada uno de estos escenarios hay una gran variedad de intervenciones o tratamientos físicos, psicológicos, farmacológico y/o su combinación (Fairburn, 2005).

El objetivo terapéutico donde se hace más énfasis en el tratamiento del trastorno de la AN es en el manejo físico de los síntomas. En especial el primer objetivo que se plantea en el tratamiento es la recuperación del peso mínimo saludable para el individuo. No hay un consenso exacto de la manera para conseguir la recuperación del peso pero se considera que debería ser en general de 1 kg por semana en pacientes hospitalizados y de ½ kg por semana para los pacientes en seguimiento en consultas externas. Si no se produjese la renutrición por vía oral durante la hospitalización, se recomienda la utilización de alimentación por vía nasogástrica (Gowers et al., 2010).

La guía de buenas prácticas en el manejo de los pacientes con AN (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria, 2009) también establece que se traten las complicaciones físicas que surjan, se realice psicoeducación sobre los patrones alimentarios y nutricionales sanos, se modifique o mejoren los pensamientos disfuncionales en relación a la comida, cuerpo y silueta, se traten los trastornos comorbidos, se proporcione asesoramiento familiar para que puedan dar soporte al paciente y se eviten las recaídas.

2.4.1 Dispositivos terapéuticos

La elección de uno u otro escenario se basará en el juicio clínico en función de la gravedad que presente el cuadro. Los pacientes pueden requerir asistencia en los tres dispositivos terapéuticos y habitualmente se utilizarán diferentes intervenciones terapéuticas dentro del mismo tratamiento (Gowers et al., 2010).

En la hospitalización los pacientes se encuentran internados todo el tiempo en el hospital. Este dispositivo es utilizado cuando existe algún riesgo para la salud del individuo por lo que principalmente los objetivos a conseguir son la normalización de las alteraciones

biológicas, desaparición de las conductas autolesivas, mejorar el estado psicopatológico, remisión o disminución de conductas compensatorias o purgativas, mejora de graves conflictos familiares o del funcionamiento en general (Grupo de trabajo de la Guía Práctica Clínica sobre TCA, 2009).

Gran parte de los objetivos del ingreso hospitalario se mantienen en el programa de tratamiento del hospital de día, la diferencia es que el paciente está en el hospital unas horas determinadas y por tanto se compagina con sus actividades normalizadas. Habitualmente en este dispositivo se realiza una de las comidas principales (Castro y Toro, 2004), la recuperación de peso sigue siendo un objetivo importante por lo que normalmente se monitorizan las comidas y se completan cuestionarios sobre los alimentos que toman cada día, unido al seguimiento del peso al menos una vez por semana (Grupo de trabajo de la Guía Práctica Clínica sobre TCA, 2009). En esta etapa se suele intensificar la intervención psicológica.

El tratamiento ambulatorio permite el seguimiento de la recuperación de peso combinándolo con su vida cotidiana hasta que se mantenga a largo plazo (Castro y Toro, 2004).

2.4.2 Intervenciones psicológicas

Hay diferentes intervenciones psicológicas y hasta el momento no parece que ninguna de ellas sea superior a las otras pero queda demostrado que un número considerable de pacientes mejora con los tratamientos psicológicos especializados (Kass et al., 2013).

Los objetivos de los tratamientos psicológicos consisten en ayudar a los pacientes a que: 1) entiendan y cooperen en su rehabilitación física y psicológica; 2) comprendan y cambien las conductas y actitudes disfuncionales relacionadas con su trastorno alimentario; 3) mejoren su funcionamiento interpersonal y social; y que 4) traten la psicopatología coadyuvante y los conflictos psicológicos que refuerzan y mantienen las conductas relacionadas con la alteración alimentaria (Bell et al. 2000).

Bastantes investigadores sostienen que la mejoría se produce por factores comunes a los diferentes modelos de tratamiento como la utilización de una intervención específica, la alianza terapéutica, expectativas de esperanza y facilitar el que se exponga a las experiencias que evitan (Sparks et al., 2008; Wollburg et al., 2013).

Las intervenciones psicológicas utilizadas en el trastorno de la AN son: la terapia cognitivo conductual que principalmente intenta modificar las creencias distorsionadas y los comportamientos inadaptativos que mantienen la conducta; la psicoterapia interpersonal que se centra en las dificultades interpersonales que mantienen los síntomas del trastorno; terapia basada en la familia donde se tratan posibles disfuncionalidades de interacción con el paciente; terapia de grupo para los familiares con el fin de comprender y ayudar al paciente durante su proceso de recuperación y recientemente se utilizan intervenciones de rehabilitación cognitiva para mejorar las dificultades en el procesamiento cognitivo que presentan las pacientes con AN (Gowers et al., 2010; Kass et al., 2013).

2.4.3 Intervención farmacológica

Los psicofármacos no se consideran como tratamiento de primera elección ya que no se ha demostrado su eficacia en los individuos con AN. No obstante, sí que se recomienda si existe sintomatología comorbida que pueda complicar el cuadro. En este caso los fármacos más utilizados son los antidepresivos y ansiolíticos (Gowers et al., 2010). Por otro lado hay evidencia de mejoría con antipsicóticos. Estos psicofármacos se utilizan principalmente para la reducción de los pensamientos deliroides (Grupo de trabajo de la Guía Práctica Clínica sobre TCA, 2009).

2.5 Aproximación neurobiológica de la AN

Desde la neuroimagen se ha estudiado las alteraciones cerebrales que presentan los sujetos con AN, encontrándose afectación tanto a nivel estructural como funcional, aunque ha habido gran controversia acerca de cómo se producían estas alteraciones cerebrales. Mientras que algunos autores afirmaban que los déficits cognitivos se producían en regiones cerebrales específicas, otros sostenían que se producía de manera general en todo el cerebro. Además el debate se dirige a esclarecer el alcance que tienen estas alteraciones y al grado de reversibilidad una vez el paciente se ha renutrido y se encuentra en remisión de la enfermedad.

2.5.1 Resultados con neuroimagen estructural

Las técnicas de neuroimagen estructural realizadas en pacientes con AN permiten concretar la localización de una lesión o los efectos de una enfermedad en el cerebro.

Las técnicas de tomografía computerizada (TC), permiten una exploración axial dando imágenes de cortes transversales de una región u órgano específico de forma perpendicular o longitudinal. Con estas técnicas parece existir consenso acerca de la reducción del volumen cerebral y la dilatación de los ventrículos cerebrales, con un aumento del volumen por el líquido cefalorraquídeo (LCR) que parecen revertir, al menos parcialmente, tras la recuperación del peso (Krieg et al., 1989; Swayze et al. 1996).

Los mayores hallazgos se han encontrado en los estudios realizados con resonancia magnética (RM) donde se muestra la presencia de atrofia cerebral en las pacientes con AN. Esta técnica permite obtener una imagen muy precisa del cerebro mostrando que esta atrofia se manifiesta con un aumento en el tamaño de los ventrículos laterales, de los surcos subcorticales y de la fisura anterior hemisférica (Neumärker et al., 2000). También se ha descrito un descenso de la materia gris que tras la recuperación de peso, parece que revierte parcialmente (Mühlau et al., 2007).

2.5.2 Resultados con neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional permiten ver los cambios que se producen mientras una persona está realizando alguna actividad mental. Se han obtenido datos que hacen referencia a alteraciones en el funcionamiento de regiones cerebrales amplias (p. ej., córtex frontal, córtex parietal), así como de áreas cerebrales específicas (p. ej.,

núcleo caudado, tálamo, córtex frontal lateral inferior) en pacientes que se encuentran en un estado agudo de la enfermedad comparándolo con sujetos control, sujetos con otras patologías psiquiátricas o con sujetos diagnosticados de AN que han cumplido una serie de criterios específicos que permiten que sean considerados como recuperados o en remisión (Oltra-Cucarella el al., 2012).

La resonancia magnética funcional (RMf) es la técnica más utilizada para conocer las áreas cerebrales que se activan en el procesamiento de estímulos relacionados con la comida y el cuerpo/silueta ante tareas cognitivas.

En los estudios que han explorado el cerebro mientras se le presentan al paciente estímulos de comida se ha descrito hiperactividad en áreas prefrontral derecha, córtex cingulado anterior derecho y caudado derecho e hipoactividad en áreas parietales inferiores izquierda, parietal superior izquierda y precúneo izquierdo. Ante estímulos relacionados con el cuerpo/silueta la mayoría de estudios muestran hiperactividad en el uncus izquierdo, lóbulo temporal izquierdo, frontal precentral izquierdo, ínsula izquierda, parietal postcentral bilateral y una hipoactividad en la región parietal inferior. En resumen, los pacientes con AN muestran un aumento hemodinámico tanto a los estímulos de comida como con los de cuerpo/silueta en regiones relacionadas con la emoción (frontal, caudado, uncus, ínsula y temporal) y un descenso de activación en la región parietal. Aunque no hay resultados robustos de la activación cerebral en respuesta a los estímulos emocionales, redes neurales emocionales están relacionadas con el procesamiento de los estímulos de comida y cuerpo/silueta. Se sugiere que la activación emocional negativa se relaciona con los sesgos de procesamiento de los estímulos de la comida, del cuerpo y de la silueta (Zhu et al., 2012).

Hay menos estudios que observan las áreas implicadas cuando se realiza una tarea cognitiva. El estudio de Kingston et al. (1996) relaciona la ejecución en tareas que requieren atención, flexibilidad cognitiva e inhibición con el alargamiento ventricular. Otros estudios evalúan la flexibilidad cognitiva y sugieren que se relaciona con una disfunción del córtex ventrolateral prefrontal y el córtex parahipocampal (Sato et al., 2013). Además observan un aumento de dopamina en el córtex prefrontal que desciende cuando recuperan peso. A pesar de que algún estudio no encuentra relación (Laessle et al., 1989); la mayoría de estudios sugieren que las dificultades cognitivas están asociadas con anormalidades estructurales cerebrales (Katzman et al., 2001).

De acuerdo con los estudios que utilizan la tomografía por emisión de positrones (PET), la corteza parietal es la región cerebral más involucrada en esta enfermedad. La actividad parietal decrece antes del tratamiento y aumenta tras la recuperación del peso (Delvenne et al., 1996; Delvenne, Goldman, De Maertelaer, et al., 1997). Algunos autores observan reducciones en la perfusión y el metabolismo en la corteza frontal superior y prefrontal dorsolateral en pacientes con muy bajo peso (Delvenne et al., 1996) que parecen revertir tras el aumento de éste, mientras que señalan la persistencia del aumento del núcleo caudado y alteraciones en la corteza frontal lateral inferior, el tálamo y putamen tras la recuperación del peso (Delvenne, Goldman, Biver, et al., 1997; Delvenne, Goldman, De Maertelaer, et al., 1997).

Los estudios que se han realizado con tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) muestran resultados contradictorios. Algunos autores observan reducciones en la perfusión y el metabolismo en regiones frontales en pacientes con muy bajo peso que parecen revertir tras el aumento del mismo (Matsumoto et al., 2006). Por el contrario otros estudios hallan reducciones en la corteza orbitofrontal (Rastam et al., 2001) y prefontal dorsolateral derecha (Matsumoto et al., 2006) tras la ganancia de peso, lo que contradice los hallazgos anteriores e indican que estas alteraciones no son producto de la desnutrición, sino que están en la base del trastorno dado que no revierten tras la ganancia de peso. Las lesiones o disfunciones en el hemisferio derecho parecen tener un papel importante en la aparición del trastorno, o bien se ve afectado con más contundencia por las consecuencias derivadas de la desnutrición y las conductas típicas de los sujetos con AN (Uher y Treasure, 2005; Steinglass et al., 2006). Braun y Chouinard (1992) concluyen en un metaanálisis que la AN, especialmente la restrictiva, probablemente esté relacionada con una menor activación posterior del hemisferio derecho. Sin embargo, este punto es muy controvertido dado que no se ha replicado una lateralización de la patología cerebral en otras investigaciones.

Las conclusiones obtenidas con las pruebas de neuroimagen es que existe un cierto grado de reversibilidad en algunas de las alteraciones presentadas y otras persisten una vez recuperado el peso (Katzam et al., 2001). Se proponen diferentes hipótesis a los resultados de reversibilidad de algunas estructuras como también de las alteraciones que se mantienen y se intenta relacionar con los déficits neuropsicológicos hallados en los pacientes con AN. Neumärker (2000) propone que las estructuras donde no se observa reversibilidad con la renutrición se relacionan con funciones visuoespaciales o percepción interoceptiva (Fox, 1981; Maxwell et al., 1984) mientras que las estructuras que sí

muestran reversibilidad se relacionan con la memoria, capacidad cognitiva y rapidez psicomotora (Kingston et al., 1996). Por otro lado, otros autores consideran que las alteraciones donde no se observa reversibilidad puedan ser uno de los factores predisponentes al trastorno más que una consecuencia de éste, es decir, un rasgo del trastorno.

2.5.3 Resultados con neuroimagen en adolescentes

En población adolescente, los estudios en neuroimagen son más escasos y también se han centrado en el debate sobre la reversibilidad de las alteraciones observadas una vez los pacientes con AN han reestablecido el peso mínimo.

Con técnicas de neuroimagen estructural se ha observado afectación en estructuras similares a los adultos en infrapeso. Los estudios realizados con resonancia magnética en adolescentes con AN encuentran alteraciones estructurales cuando están desnutridos (Kerem y Katzman, 2003), observándose una dilatación de los ventrículos, descenso de la masa cerebral y un agrandamiento de los surcos cerebrales (Kornreich et al., 1991; Chui et al., 2008), entre ellos el de la fisura de Silvio (Neumärker et al., 2000). También se observa un descenso en el volumen de la materia gris y materia blanca (Katzman et al., 1996). Además, Chui et al. (2008) encuentra en adolescentes con infrapeso, una correlación positiva entre los niveles de cortisol y los cuernos temporales de los ventrículos laterales, así como también una correlación negativa con el volumen hipocampal.

Existen algunos estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional en población adolescente. Investigaciones con resonancia magnética funcional han mostrado alteraciones en el funcionamiento del sistema estriado ventral cuando se procesa estímulos relacionados con la estimación del peso, similar a los hallazgos en adultos (Fladung et al., 2013). Por otro lado, Bomba et al. (2013) encuentran que en los pacientes con AN en infrapeso aumenta significativamente el fluido cerebroespinal y decrecen los volúmenes de la materia gris y blanca. Cuando se estudia el funcionamiento cerebral en relación a tareas cognitivas, Castro-Fornieles et al. (2010) concluyeron que se producía un incremento de la activación cerebral en las áreas temporales y parietales, especialmente en el giro temporal, durante una tarea de memoria de trabajo, aunque esta hiperactivación se normalizaba cuando recuperaban el peso. Por otro lado, contamos con algunos estudios realizados con tomografía por emisión de fotón simple (SPECT). Lask et al. (2005), encuentran que hay una relación entre la reducción de riego sanguíneo en la

región temporal con déficits en las habilidades visuoespaciales, memoria visual y velocidad de procesamiento de la información. Komatsu et al. (2010) observan que tras la renutrición se produce un relativo aumento del flujo sanguíneo en el lóbulo parietal bilateral y sistema límbico incluido el córtex cingulado posterior. Concluyen que existe una correlación positiva entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y el flujo sanguíneo en el tálamo, lóbulo parietal y cerebelo, todos de la parte derecha. Estos resultados sugieren que la renutrición activa regiones cerebrales específicas que pueden ser relevantes para los aspectos fisiológicos del trastorno.

En relación a la reversibilidad de las alteraciones la información es confusa aunque se plantea que algunas sean reversibles, a pesar de que los mecanismos de cómo se produce se desconocen por el momento (Chui et al., 2008). Algunos estudios muestran mejoría en algunas estructuras cuando los pacientes recuperan el peso, disminuyendo la dilatación ventricular (Golden et al., 1996; Swayze et al., 1996; Chui et al., 2008). Aunque existe algún estudio como el de Kingston et al. (1996) que sugiere que cuando recuperan el 10% de su peso no se reestablecen todas las alteraciones, manteniéndose la dilatación ventricular. En referencia a la materia gris se ha encontrado que su volumen se relaciona con el IMC, mejorando cuando recuperan peso (Castro-Fornieles et al., 2010; Mainz et al., 2012). En cambio en la sustancia blanca algún estudio no encuentra que mejore cuando recuperan peso (Katzman et al., 1996; Castro-Fornieles et al., 2009) mientras que otros sí que lo hallan (Lambe et al., 1997; Lázaro et al., 2013), incluso observan que esta mejoría en la sustancia blanca se mantiene después de 2 a 3 años recuperadas del trastorno (Katzman et al., 1997). También se ha descrito una menor superficie del mesencéfalo y puentes menos pronunciados (Neumärker et al., 2000) una vez renutridos. A pesar de las discrepancias en los resultados se observa que hay un mayor grado de reversibilidad de las alteraciones halladas que en población adulta y se plantea que eso se deba a que una vez renutridos el cerebro de los adolescentes tenga más capacidad de recuperación.

2.6 Aproximación neuropsicológica de la AN

La mayoría de los estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con AN encuentran presencia de alteraciones en su funcionamiento cognitivo (Kingston et al., 1996; Fowler et al., 2006). Al principio los investigadores sugirieron que las disfunciones cognitivas afectaban a una amplia gama de habilidades (Witt et al., 1985; Jones et al., 1991) pero en los últimos años la mayoría sostienen que se caracteriza por alteraciones cognitivas en determinadas funciones (Katzman et al., 2001). No obstante, los resultados de las investigaciones neuropsicológicas no son consistentes en mostrar alteraciones cognitivas determinadas, por ello en general se sostiene que hay presencia de alteraciones en el perfil neuropsicológico de la AN y se proponen diversas explicaciones a las incongruencias encontradas. Las explicaciones planteadas hacen referencias a dos hipótesis principales; que estas discrepancias se deben a limitaciones metodológicas o bien que estas dificultades cognitivas las presenten únicamente un subgrupo de pacientes con AN.

En relación a los problemas metodológicos observados en las investigaciones, estos se producirían por un inadecuado o inexistente grupo control, por un tamaño pequeño de la muestra, porque no se realiza una valoración de la comorbilidad presentada con otros trastornos psiquiátricos o neurológicos o porque se están utilizando diferentes pruebas psicométricas para evaluar una misma función cognitiva en las distintas investigaciones (Katzman et al., 2001; Duchesne et al., 2004; Jáuregui-Lobera, 2013). Un ejemplo claro de la utilización de diferentes pruebas psicométricas lo podemos observar en la evaluación de las funciones ejecutivas donde, para evaluar la flexibilidad cognitiva, diferentes estudios han utilizado pruebas tan diferentes como el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, Tarea de Ilusión Háptica o el Trail Making Test. Aunque todas ellas requieren estrategias de flexibilidad cognitiva exactamente no se utilizan las mismas operaciones cognitivas, poniéndose en cada una de las pruebas el foco en diferentes aspectos de la flexibilidad como pueden ser la verbal, perceptual, contextual o atencional (Roberts et al., 2007).

Por otro lado, otros autores consideran que las discrepancias halladas en los diferentes estudios cognitivos de la AN se deben a que las alteraciones en el perfil neuropsicológico lo presentaría únicamente un subgrupo de pacientes que inician el trastorno. Esta explicación daría respuesta a las incongruencias en los resultados cuando se valora a toda la muestra en general ya que las dificutaldes de este subgrupo quedarían

enmascaradas por el buen resultado del resto de pacientes. A favor de esta última hipótesis algunos estudios encuentran que alrededor de un 65% de pacientes con AN tienen preservado su funcionamiento cognitivo y únicamente alrededor del 35% presentan alteraciones (Szmukler et al., 1992; Lauer et al., 1999; Kingston et al., 1996; Bayless et al., 2002; Fowler et al., 2006; Robert et al., 2010). Además algunos autores han propuesto que este subgrupo con un perfil cognitivo deficitario podrían ser los pacientes con un peor pronóstico y peor respuesta al tratamiento, pudiendo ser una variable que influya en la cronicidad del trastorno (Szmukler et al., 1992). Como muestra de esto, Hamsher et al. (1981) encuentran que el 71% de los pacientes que tenían un perfil cognitivo deficitario presentaban una peor recuperación.

Otro aspecto que ha generado un amplio debate en los últimos años es conocer cuándo se originan estos déficits, es decir, si son una característica presente antes del inicio del trastorno y por tanto un "rasgo" de vulnerabilidad o en cambio son una consecuencia del trastorno y del "estado" de malnutrición. Los autores que sostienen que los déficits cognitivos son un RASGO del trastorno (Braun y Chouinard, 1992; Lena et al., 2004) apoyan sus argumentaciones en la elevada presencia de sintomatología previa al trastorno y la elevada tasa de recaídas durante el curso del mismo. Consideran que al no tratarse todas las variables que influyen en el inicio (como los déficits cognitivos) hay más probabilidad de recaída (Herzog et al., 1999) y mayores dificultades para mantener el peso una vez se han renutrido (Grunwald et al., 2001; Katzman et al., 2001). Otro hecho a favor de esta hipótesis sería la persistencia de alteraciones cognitivas cuando los pacientes han recuperado el peso mínimo, es decir, que la presencia de déficits cognitivos no correlacionaría con el IMC (Bayless et al., 2002) y se mantendrían independientemente del curso del trastorno. Por otro lado hay autores que sostienen que estas alteraciones se deben al ESTADO de desnutrición sufrido durante el trastorno. Esta hipótesis se apoya en las investigaciones donde los déficits presentes en la fase aguda revierten una vez recuperado el peso, cuando se consigue la remisión del trastorno o en aquellos estudios que no hallan ninguna alteración en el funcionamiento cognitivo de los pacientes (Szmukler et al., 1992; Lauer et al., 1999).

La mayoría de estos resultados han sido hallados en los estudios realizados con población adulta. Son escasos los estudios realizados con población adolescente a pesar de ser la edad de inicio más habitual para este trastorno alimentario.

Desde este punto de vista haremos una revisión bibliográfica centrada en cinco puntos:

1-La descripción de los déficits neuropsicológicos descritos en pacientes adultos con AN

2- La descripción de estudios de seguimiento en pacientes adultos con AN

3- La descripción de los estudios realizados en población adolescente en fase aguda y seguimiento

4-La relación del funcionamiento cognitivo con variables clínicas y biológicas

5- Intervención cogntiva en AN

Revisión bibliográfica

La posibilidad de que exista una disfunción en el sistema nervioso central en los pacientes con AN se ha explorado de varias formas, incluyendo las pruebas para evaluar el funcionamiento neuropsicológico (Jáuregui-Lobera, 2013). La neuropsicología estudia la relación conducta-cerebro, es decir, como los procesos cogntivos y comportamientos psicológicos están relacionados con la estrucutra y función del cerebro.

En una revisión sistemática de la literatura llevada a cabo por Duchesne et al. (2004) concluyen que es posible que los pacientes con AN muestren un cierto grado de disfunción neuropsicológica aunque no haya consenso en las funciones cognitivas específicas dañadas. Por otro lado en el metaanálisis realizado por Zakzanis et al. (2010) observan una modesta evidencia de déficits cognitivos específicos en la AN. A pesar de las inconsistencias encontradas en la literatura sobre cuáles son las funciones cognitivas afectadas, en general en la fase aguda del trastorno en población adulta se describen alteraciones en la atención, las habilidades visuoconstructiva y visuoespacial, en memoria, en velocidad de procesamiento y en las funciones ejecutivas, como la flexibilidad cognitiva (Hatch et al., 2010; Grau et al., 2011).

En los últimos años se han hecho intentos por paliar algunos de los problemas metodológicos con el fin de obtener resultados más robustos. La mayoría de estudios ya cuentan con un grupo control de población sana. Además, los autores utilizan pruebas validadas internacionalmente para medir una determinada función (Lezak, 1995), baterías neuropsicológicas computerizadas como el CANTAB (Fowler et al., 2006) o incluso muy recientemente se ha validado una batería específica para la AN denominada batería del Perfil de Ravello (Stedal, Frampton, et al., 2012).

Los resultados encontrados en los estudios transversales de cada una de las funciones cognitivas se describen a continuación.

2.6.1 Estudios en AN con infrapeso

En la década de los ‘80 se inicia el estudio científico sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes con AN en un periodo agudo de la enfermedad con bajo peso. Concretamente el primer estudio fue llevado a cabo por el equipo de Fox en 1981.

2.6.1.1 Atención

La atención, es un proceso cognitivo que se puede dividir en diferentes funciones: atención sostenida o vigilancia y atención dividida (Lezak, 1995). En la AN los estudios en estas funciones muestran los siguientes resultados.

Atención sostenida o de vigilancia

Los estudios muestran resultados contradictorios. Algunos de ellos muestran presencia de dificultades en el Continuos Performance Test, que es una prueba informatizada donde el sujeto debe presionar la barra espaciadora cada vez que aparezca en la pantalla cualquier letra excepto la letra X; en esta tarea el sujeto debe inhibir la respuesta automática (apretar el botón) (Laessle et al.,1989, 1992). También se han obtenido resultados similares utilizando el Letter-Digit-Cancellation Test donde el sujeto debe marcar todos los números 2 y 8 que vea en filas de 30 números durante 45 minutos (Jones et al., 1991). De igual manera otros estudios han encontrado dificultades atencionales (Fox, 1981; Lauer et al., 1999; Fassino et al., 2002), aunque otros estudios realizados no hallan estas diferencias (Green et al., 1996). Brooks et al. (2011) atribuyen estas alteraciones atencionales a pacientes de larga evolución, esto podría explicar que no se encontrase de manera sistemática en todos los estudios.

Atención selectiva

En la AN se observa dificultades en la atención selectiva con la información relacionada con la comida, la silueta y el peso que da lugar a un sesgo cognitivo, que se considera juega un papel importante en el mantenimiento del trastorno (Duchesne et al., 2004). Un considerable número de investigaciones se centran en el estudio de este sesgo en el procesamiento de la información (Zhu et al., 2012).

Procesamiento cognitivo en relación a los estímulos de comida, cuerpo/silueta y peso

Una de las pruebas más habitualmente utilizada es la versión emocional del Stroop Color-Naming Test. En esta prueba, los pacientes tienen que decir lo más rápidamente posible el nombre del color con el que está escrita la palabra, que en este caso son palabras relacionadas con la comida y el cuerpo. Debido al sesgo cognitivo para las palabras relacionadas con la comida, el cuerpo/silueta y peso estas palabras son más accesibles a la mente del individuo y por tanto interfieren más intensamente en la respuesta que se

requiere en el test, produciéndose mayores latencias de respuesta que ante palabras neutras (Duchesne et al., 2004).

La mayoría de estudios encuentran alteraciones con estímulos relacionados con la comida y el cuerpo (Dobson y Dozois, 2004; Rodríguez-Campayo y Martínez-Sánchez, 2005; Smeets et al., 2008; Shafran et al., 2007; Treat y Vinken, 2010). De la misma manera también se ha descrito presencia de sesgos atencionales ante palabras relacionadas con la silueta y el peso (Perpiñá et al., 1993; Lovell et al., 1997).

Cuando los estudios evalúan la percepción de la silueta muestran que los pacientes con AN difieren significativamente en relación a sujetos sanos en la estimación de su cuerpo (Garner et al., 1976). También se utiliza una prueba de detección visual estratégica que consiste en el análisis del seguimiento de los ojos en la exploración visual libre de determinadas imágenes (Jáugueri-Lobera, 2013). En relación a imágenes de comida y no comida encuentran que este sesgo atencional se da tanto en imágenes de comida con elevadas calorías como de bajas calorías y que este sesgo tiene una fuerte ocurrencia en todo el espectro de los pacientes con TCA (Shafran et al., 2007, 2008; Brooks et al., 2011). Cuando se utilizan imágenes con una silueta delgada o grande también se ha demostrado que este sesgo cognitivo ocurre en todos los TCA (Rieger et al., 1998; Shafran et al., 2007, 2008). Smeets et al. (1999) sugieren que es probable que estas alteraciones se produzcan en la reconstrucción visual de la imagen corporal cuando se produce la percepción del cuerpo.

Procesamiento cognitivo de estímulos emocionales

La prueba más utilizada es el Test de Reconocimiento Facial y Vocal de Emociones. La mayoría de estudios muestran presencia de dificultades en la capacidad para reconocer los estados emocionales ajenos, aunque no hay consenso en la manera en qué se produce. Kucharska-Pietura et al. (2004) encuentran un pobre reconocimiento en caras que muestran emociones negativas y en voces tanto de emociones negativas como positivas. Pollatos et al. (2008) observan déficits en el procesamiento correcto de emociones faciales negativas y otros tres recientes estudios concluyen que los pacientes con AN se muestran más atentos a caras de enfado y presentan mayores dificultades para fijarse en expresiones positivas (Harrison, Sullivan, et al., 2010; Harrison, Tchanturia, et al., 2010; Cserjési et al., 2011). No obstante, hay estudios que no encuentran diferencia entre pacientes y controles en este tipo de tareas (Kessler et al.,

2006). Algunos autores sugieren que lo más probable es que haya déficits en la integración de ambas experiencias emocionales tanto positivas como negativas (Nandrino et al., 2006) y esto podría explicar la disparidad en las dificultades para procesar el tipo de estímulo emocional. Además se ha sugerido que el estilo de procesamiento emocional de los pacientes con AN podría jugar un papel importante en el mantenimiento del trastorno y podría estar relacionado con la presencia clínica de la alexitimia (Treasure et al., 2011).

2.6.1.2 Memoria

La memoria ha sido una de las funciones neuropsicológicas más estudiadas en pacientes con AN, aunque los resultados obtenidos son los que presentan un mayor grado de incongruencias. En las revisiones realizadas se concluye que la capacidad de aprendizaje memorística está preservada, aunque pudiera haber algún aspecto alterado relacionado con alguna otra función cognitiva (como la atención selectiva) que explicara la afectación de la memoria explícita relacionada con temas de comida, cuerpo y peso (Duchesne et al., 2004; Jáuregui-Lobera, 2013).

Los diferentes tipos de memoria (memoria a corto y largo plazo, memoria explícita e implícita) han dado lugar a una mayor diversidad de pruebas empleadas. No obstante, en los estudios los test más utilizados son la Figura de Rey-Osterrieth o la escala de Memoria de Wechsler. La Figura de Rey-Osterrieth evalúa la memoria visual y también la capacidad visuoconstructiva. Esta tarea consiste en la copia de una figura sin significado formada por figuras geométricas de creciente dificultad y diversos detalles. Tras copiar la figura se requiere un recuerdo de la misma de forma inmedita (tras unos 3 minutos de interferencia) y demorada (30 minutos o más). La escala de Memoria de Wechsler consta de 11 test con 6 subpruebas: memoria lógica, pares asociados verbales, caras, dibujos familiares, secuencias de números y letras y series especiales (Jáuregui-Lobera, 2013).

Memoria a corto y largo plazo

Algunos estudios concluyen que los pacientes con AN presentan una ejecución normal en la memoria verbal a corto y largo plazo (Palazidou et al., 1990; Lauer et al., 1999). Y otros en cambio encuentran una peor ejecución con respecto a un grupo control (Jones et al., 1991; Green et al., 1996; Kingston et al.1996; Mathias y Kent, 1998; Bayless et al., 2002). Argumentan que existen dificultades moderadas en la memoria verbal y que se refleja en una peor ejecución en los primeros ensayos de tareas de aprendizaje porque requieren

de un mayor esfuerzo y por lo tanto de más repetición para consolidar la información (Zakzanis et al., 2010).

Algunos autores no encuentran dificultades en la memoria visual a corto y largo plazo (Palazidou et al., 1990; Kingston et al., 1996; Mathias y Kent, 1998), aunque otros sí las hallan cuando se utiliza una tarea compleja con mayor contenido visuoperceptivo como la Figura Compleja de Rey. Ante esta tarea los pacientes muestran dificultades tanto en la memoria inmediata (Mathias y Kent, 1998; Kemps et al., 2006) como en el recuerdo demorado (Jones et al., 1991; Sherman et al., 2006) en comparación a un grupo control.

Memoria implícita y explícita

En general no se encuentran alteraciones en la memoria implícita de palabras relacionadas con comida, silueta y peso (Channon et al., 1988; Hermans et al., 1998). Mientras que en diversos estudios concluyen presencia de dificultades en la memoria explícita relacionada con esta temática (Tekcan et al., 2008; Ball et al., 2010). Este sesgo cognitivo muestra mayor facilidad para la memorización de las palabras relacionadas con la comida, silueta y peso en comparación a las palabras neutras.

2.6.1.3 Velocidad psicomotora

La medición de esta función se realiza, entre otras, con la prueba numérica Claves de las escalas de Inteligencia Wechsler. La tarea consiste en asociar un símbolo geométrico sin significado a un número. Esta prueba también mide atención y concentración.

A pesar de que hay estudios que no observan una dificultad en la velocidad psicomotora (Mathias y Kent, 1998; Szmukler et al., 1992) e incluso algunos autores concluyen que las pacientes con AN son significativamente más rápidas que sujetos sanos aunque cometen mas errores en su ejecución (Pieters et al., 2003); la mayoría de estudios han hallado una velocidad de procesamiento más lenta en pacientes con AN (Jones et al., 1991; Kingston et al., 1996; Green et al., 1996).

En general se concluye que hay una evidencia moderada de dificultades en la rapidez de procesamiento siendo más lentos comparados con un grupo control, sin embargo parece que este enlentecimiento es secundario a un enlentecimiento del funcionamiento motor que por un enlentecimiento en el procesamiento mental (Zakzanis et al., 2010).

2.6.1.4 Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas

La mayoría de estudios muestran que los pacientes con AN muestran déficits en las habilidades visuoconstructivas y visuoespaciales (Jones et al., 1991; Szmukler et al., 1992; Gillberg et al., 1996; Mathias y Kent, 1998; Alvarado-Sánchez et al., 2009), que no se deben al enlentecimiento motor o los problemas atencionales (Kingston et al., 1996). Los pacientes con AN mostrarían dificultades en el uso de estrategias de organización para la la copia de la Figura de Rey. Este tipo de dificultad ha sido descrito también en pacientes con TOC, por lo que algunos autores plantean que ambos trastornos mostrarían un perfil cognitivo similar (Sherman et al., 2006).

La dificultades de percepción visuoespacial y de representación también podrían explicar las distorsiones de la imagen corporal en la AN (Zakzanis et al., 2010). Además, algunos autores han propuesto que la dificultad en el razonamiento espacial podría ser un factor de predisposición o mantenimiento de la AN, ya que mujeres con riesgo para desarrollar un TCA muestran una habilidad menor en este tipo de tareas en comparación al grupo control (Maxwell et al., 1984; Alvarado-Sánchez et al., 2009).

2.6.1.5 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas comprenden una serie de procesos cognitivos que sustentan el control consciente del pensamiento, la conducta y con los que se elaboran una serie de estrategias para resolver problemas de forma eficaz y creativa (Idini et al., 2012).

Estas funciones, a raíz de los resultados obtenidos, son las que más se están estudiando en la actualidad, permitiendo plantear nuevos abordajes terapéuticos y preventivos en la AN (Verdejo-García y Tirapu-Ustárroz, 2012). Se diferencia entre funciones con un mayor componente emocional y funciones con un mayor componente cognitivo:

Las funciones ejecutivas con mayor componente emocional han sido probablemente las más estudiadas (Salvador et al., 2010). La toma de decisiones se considera una funcion ejecutiva afectada por el estilo rígido de pensamiento que les dificulta el aprendizaje de su experiencia y el ajuste de su comportamiento a las condiciones del ambiente (Steinglass et al., 2006; Merwin et al., 2011). Un ejemplo de las dificultades en la toma de decisiones en la AN se encuentra en la negativa de los pacientes a tomar los alimentos, a pesar de sus sensaciones de hambre y las consecuencias físicas negativas. La toma de decisiones se ha estudiado principalmente con la Tarea del Juego de Iowa, donde se ha

de elegir entre una conducta que obtiene ganancias a corto plazo o a largo plazo con el objetivo de maximizar el logro del objetivo final. La mayoría de estudios encuentran que los pacientes con AN toman decisiones basadas en ganancias inmediatas a pesar de las consecuencias negativas a largo plazo a diferencia de un grupo control (Cavedini et al., 2004, 2006; Tchanturia et al., 2007; Brogan et al., 2010; Abbate-Daga et al., 2011). Aunque, igual que en otras funciones cognitivas, algunos estudios no encuentran diferencias significativas (Bosanac et al., 2007; Jollant et al., 2007; Guillaume et al., 2010).

Por otro lado tenemos las funciones ejecutivas con mayor componente cognitivo, comprendidas por la flexibilidad cognitiva (*Set Shifting)* que es la capacidad de adaptar las estrategias para resolver un problema de la forma más adecuada, empleando la memoria de trabajo, la inhibición o la atención (Miyake et al., 2000); y la coherencia central, que es la capacidad de integrar y procesar la información global de un contexto, en lugar de centrarse en sus detalles individuales; esta habilidad utiliza funciones como la memoria visual y el razonamiento abstracto (Happé y Frith, 2006).

En las funciones metacognitivas, en referencia a la flexibilidad cognitiva las pruebas que más habitualmente se utilizan son el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y Trail Making Task. El test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin evalúa la capacidad de abstracción, formación de conceptos y el cambio de estrategias cognitivas como respuesta a los cambios que se producen en las contingencias ambientales recibidas (Monchi et al., 2001), la prueba consiste en dos juegos de 64 cartas cada uno y las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos. La forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), el color (rojo, azul, verde y amarillo) y el número (uno, dos, tres, o cuatro elementos). La tarea consiste en repartir las cartas con arreglo a algún criterio que no se informa al evaluado y él ha de empezar a jugar y averiguar cuál es en función de la respuesta del examinador si es o no correcto. Cuando el sujeto realiza diez respuestas consecutivas correctas se consigue una categoría y sin previa advertencia se cambia a otro criterio (Félix, 2007). El Trail Making Test se compone de dos partes donde se ha de conectar un conjunto de 25 puntos lo más rápido posible, manteniendo la precisión. La tarea requiere que se unan 25 puntos que en la primera prueba A son todo números y se tiene que unir de manera secuencial ascendente y en la prueba B los sujetos tienen que unir un número y una letra (1,a,2,b…) también secuencialmente de manera ascendente. La prueba A mide principalmente la velocidad de procesamiento cognitivo y la B la flexibilidad cognitiva (Tombaugh, 2004). La mayoría de estudios concluyen que los

pacientes adultos con AN muestran dificultades en la flexibilidad cognitiva (Fassino et al., 2002; Tchanturia, Anderluh, et al., 2004). Por otra parte, el hallar dificultades en la flexibilidad cognitiva en la AN ha motivado su estudio en familiares de primer grado. Algunos estudios muestran que los familiares también presentan dificultades en esta área, por tanto se plantea que pueda tratarse de una característica endofenotípica (Holliday et al., 2005; Tenconi et al., 2010).

Por otro lado también se ha estudiado la coherencia central que es el estilo cognitivo natural de integrar la información que hay en un contexto (Happé y Frith, 2006). Una de las pruebas más utilizadas es la Figura Compleja de Rey que mide la organización visuoperceptual y la memoria no verbal. En esta tarea se pide que se copie y recuerde (después de 20 minutos) la figura sin haberlo avisado previamente. La precisión en la copia se puntúa a partir de un total de 18 elementos evaluados en función de su calidad (de 0 a 2 puntos), pudiéndose obtener una puntuación máxima de 36. La estrategia organizacional se considera una medida de la coherencia central. Savage propuso unos sencillos criterios para valorar este aspecto (Savage, 1998): los sujetos pueden obtener seis puntos por diferentes elementos estructurales importantes de la figura (el cuadrado central, las líneas vertical y horizontal, la cruz central y el triángulo final). Cuanto mayor sea la puntuación indica un estilo de dibujo más coherente (Lopez, Tchanturia, et al., 2008; Lopez et al., 2009).

Los estudios con pacientes con AN encuentran presencia de una débil coherencia central (Galderisi et al., 2003; Lopez et al., 2008), es decir, se produce una tendencia a procesar los detalles en vez de una integración global de la información presentada (Martinez et al., 2013). Además parece que estas dificultades se mantienen a los 10 y 18 años después del inicio de la enfermedad (Gillberg et al., 2007, 2010).

2.6.1.6 Otras funciones

Hay pocos resultados en relación a las habilidades verbales. Diferentes estudios no encuentran diferencias significativas en habilidades de fluencia verbal con respecto a un grupo control (Mathias y Kent, 1998; Bayless et al., 2002). En cambio un estudio muestra que incluso presentan un mejor rendimiento comparándolo con un grupo control (Maxwell et al., 1984).

Por otro lado en estos últimos años se está planteando si hay dificultades en la teoría de la mente en pacientes con AN, al obtener bajas puntuaciones en pruebas emocionales

que valoran esta capacidad (Russell et al., 2009; Martinez et al., 2013) Estas dificultades podrían explicar las dificultades que tienen en las habilidades sociales proponiendo que fuese fruto de dificultades leves en la capacidad de empatía. Esta posibilidad también podría explicar la elevada presencia de alexitimia en pacientes con AN (Beadle et al., 2013) y conectarse con las otras dificultades relacionadas con esta sintomatología.

2.6.2 Estudios de la evolución cognitiva en AN

A pesar de que hay un menor número de investigaciones que estudian la evolución del funcionamiento cognitivo, en contraste con las investigaciones transversales, son suficientes para poder tener una visión general sobre la evolución cognitiva en adultos con AN. Los diseños de investigación utilizados son diseños longitudinales que comparan el rendimiento cognitivo de los pacientes antes y después de la recuperación del peso mínimo y los diseños transversales que valoran el funcionamiento neuropsicológico una vez se han recuperado del trastorno.

Los primeros estudios longitudinales aparecen también en la década de los ’80 siendo la investigación de Hamshe et al. en 1981 el primero de todos. En general hay estudios que sugieren que las dificultades cognitivas observadas en la AN mejoran con el tratamiento aunque otros muestran la persistencia de algún déficit tras la renutrición.

.Existen estudios longitudinales que evalúan la atención en sus diferentes funciones. En atención sostenida o vigilancia la mayoría de estudios muestran una mejoría tras el tratamiento (Kingston et al., 1996; Lauer et al., 1999; Moser et al., 2003). En cambio en atención selectiva los resultados son inconsistentes. La mayoría de estudios concluyen que se mantiene el sesgo de procesamiento en relación a la comida y el cuerpo/silueta hasta dos años (Lovell et al., 1997) o incluso más de diez años de remisión del trastorno (Shafran et al., 2008; Gillberg et al., 2010). En cambio algunos estudios proponen que la alteración en la imagen corporal se produce en la fase aguda de la enfermedad a causa de su insatisfacción corporal pero que mejora una vez conseguida la renutrición del paciente (Epstein et al., 2001; Skrzypek et al., 2001).

Cuando se valora la memoria, los resultados siguen siendo contradictorios de la misma forma en que se observa en los estudios transversales. Así como Moser et al. (2003) y Kingston et al. (1996) concluyen que la memoria inmediata mejora significativamente

cuando recuperan el peso, otros no observan mejoría en el recuerdo de palabras (Green et al., 1996; Bosanac et al., 2007).

En relación a la velocidad psicomotora parece que los déficits detectados en el momento de infrapeso mejoran tras la recuperación ponderal (Lauer et al., 1999; Moser et al., 2003; Mikos et al., 2008). Incluso algún autor, encuentra que los pacientes con AN en infrapeso muestran un menor tiempo de reacción en tareas de copia de dibujos comparado con un grupo control y que se mantiene después de 2 a 5 meses de tratamiento (Pieters et al., 2005). Este mismo autor afirma que la dificultad en la velocidad psicomotora se daría cuando las tareas son motoras pero no en tareas con una mayor implicación cognitiva o en las tareas verbales (Pieters et al., 2004). Estos resultados apoyan la idea de que el enlentecimiento psicomotor, especialmente de tareas motoras, se relacionaría con la malnutrición (Hamsher et al., 1981). No obstante, algunos estudios como Green et al. (1996) tras un mes y Bosanac et al. (2007) tras 3 meses de tratamiento y recuperación de peso, muestran que se mantiene una mayor lentitud psicomotora en pacientes con AN.

En las habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas, la mayoría no encuentra mejoría una vez que han recuperado peso (Kigston et al., 1996; Moser et al., 2003) ni después de 5 años de haber iniciado la AN y el 90% habían recuperado el peso (Gillberg et al., 1996).

En relación a las funciones ejecutivas también se ha estudiado la evolución en la toma de decisiones, en flexibilidad cognitiva y coherencia central. Los estudios que valoran la *toma de decisiones* en adultos con AN encuentran resultados contrapuestos. La mayoría muestran que mejoran su capacidad de resolución de problemas o no se presentan dificultades, como Lauer et al. (1999) tras 7 meses de tratamiento, Bosanac et al. (2007) en pacientes que han recuperado el peso, o Tchanturia, Liao, et al. (2007) y Lindner et al. (2012) en mujeres recuperadas del trastorno durante un año. En cambio Cavedini et al. (2006) encontraron dificultades después del tratamiento y Danner et al. (2012) en mujeres tras 6 años de recuperación.

Algunos estudios muestran que se mantienen las dificultades en la *flexibilidad cognitiva* comparable a cuando tenían el trastorno (Tchanturia et al., 2002; Tenconi et al., 2010). Concretamente, Danner et al. (2012) encontró que persistían las dificultades en la flexibilidad cognitiva y la coherencia central en las mujeres que se habían recuperado de la enfermedad hacía 6 años aproximadamente. Otros estudios encuentran que se mantiene aunque con distinta intensidad (Tchanturia, Morris, et al., 2004). Tchanturia et

al. (2012) encuentran que los pacientes recuperados de AN presentan una mejor ejecución que los pacientes con AN, sin embargo presentan un mayor número de errores perseverativos en el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin que el grupo de sujetos sanos. La persistencia de las dificultades en la flexibilidad cognitiva ha dado lugar a que los autores sugieran de que se trata de un factor que subyace a la enfermedad y pueda obstaculizar la recuperación del trastorno (Merwin et al., 2011). En su investigación Roberts et al. (2010) concluyen que las dificultades en la flexibilidad cognitiva lo presentaban tanto las pacientes con AN como las recuperadas del trastorno y especialmente en el subtipo purgativo. Encontraron una asociación entre una larga duración de la enfermedad y mayor severidad en las conductas compensatorias y peor flexibilidad cognitiva. Sin embargo, también existe algún estudio que no encuentra que se mantengan estas dificultades una vez que se han recuperado del trastorno (Nakazato et al., 2009).

Hay muy pocos estudios que hayan evaluado la *coherencia central* una vez realizado tratamiento y los resultados son muy dispares. Jones et al. (1991) concluye que los pacientes que han recuperado el peso su ejecución es mejor que los que presentan el trastorno, sin mostrar diferencias con el grupo control. Danner et al. (2012), no encuentran dificultades en pacientes con AN en comparación al grupo que se ha recuperado del trastorno, por lo que plantea que sea un subgrupo el que se pudiera verse afectado. En cambio otro estudio de Lopez et al. (2009) encuentran que las AN recuperadas presentan una mejor coherencia central pero más débil que el grupo control. Los autores proponen que la pérdida de peso acentúa las dificultades de integración global para un procesamiento eficiente de los detalles y apoyan la idea de que se trate de una característica estable.

No existen estudios acerca de la evolución de las funciones relacionadas con la teoría de la mente.

2.6.3 Estudios neuropsicológicos en adolescentes con AN

La mayoría de estudios con pacientes con AN se han llevado a cabo en población adulta, siendo menor el número de investigaciones neuropsicológicas realizadas en pacientes adolescentes (Bühren et al., 2008). Se trata de un hecho remarcable ya que normalmente la AN se inicia precisamente en esta etapa evolutiva (Steinhausen, 2002). La existencia de déficits en el transcurso de la AN en población adulta pone de manifiesto la importancia de saber si también se producen en la adolescencia, para poder conocer el

papel que juegan en el curso del trastorno, es decir, si pueden intervenir en el inicio de la enfermedad y/o en el mantenimiento (Zakzanis et al., 2010). Algunos autores apoyan la idea de que los déficits cognitivos están presentes previamente y pueden ser un factor de riesgo en el inicio del trastorno, así como que su presencia puede exacerbar el curso del trastorno y/o dificultar la intervención terapéutica, convirtiéndose en un factor de riesgo para la cronificación de la enfermedad (Lena et al., 2004; Sarrar et al., 2011).

La escasez de investigaciones en este campo va unido, una vez más, a problemas metodológicos como el tamaño de muestra que suele ser pequeño (Bühren et al., 2011; Shott et al., 2012).

Los estudios transversales o longitudinales que se han llevado a cabo en esta población se presentan a continuación.

2.6.3.1 Estudios transversales

En la década de los ’80, igual que en adultos con AN, se inicia el estudio del funcionamiento cognitivo en adolescentes con AN. La primera investigación fue realizada por Witt et al. (1985) a un grupo de 16 pacientes hospitalizados con AN. Se realizó una exploración neuropsicológica para evaluar la capacidad de aprendizaje y memoria a corto y largo plazo. Las pruebas administradas fueron las subpruebas de claves y dígitos de la escala de Inteligencia Wechsler Revisada (WISC-R) (Wechsler, 1974a), una prueba modificada de reproducción visual de la escala de Memoria de Wechsler (Wechsler, 1945), Trail Making Test B (Reitan, 1958) y por último una prueba de aprendizaje Símbolo-Dígito donde se listan siete símbolos poco familiares cada uno aparejado con un dígito y se presenta durante 3 segundos y después se presentan los símbolos y el sujeto ha de contestar el número con el que estaba emparejado; posteriormente se vuelve a presentar y van haciendo diferentes ensayos hasta que los recuerde. En comparación con un grupo de pacientes depresivos, un grupo de diabéticos y un grupo de sujetos sanos concluyen que el grupo de AN presenta dificultades significativas en la prueba de aprendizaje Símbolo-Dígito que mide el aprendizaje asociativo de estímulos visuales no relacionados y que no hay diferencias en las otras funciones estudiadas con el resto de grupos. En relación a la habilidad de aprendizaje asociativo tan sólo se encontró una correlación negativa entre el total de números de respuestas correctas y la duración de la enfermedad, es decir cuanto más tiempo de duración de la enfermedad peor ejecución en la puntuación de la prueba de aprendizaje Símbolo-Dígito.

Posteriormente se llevaron a cabo dos estudios sobre la capacidad intelectual.
Por un lado Kowalski (1986) estudió el razonamiento abstracto de 19 adolescentes con AN comparándolo con el mismo número de sujetos sanos y otro grupo de sujetos prepúberes mediante dos pruebas de inteligencia: el test de Proverbios (Gorham, 1956) para medir razonamiento abstracto y concreto; y con dos tareas denominadas "Experimentos Naturales" que evalúa la capacidad del individuo para aislar las variables en contextos experimentales naturales (Kuhn y Brannock, 1977), similares a las pruebas del Péndulo de Piaget (Inhelder y Piaget, 1958). El resultado obtenido fue que su razonamiento abstracto era similar al desarrollo cognitivo de sus iguales adolescentes sanos. En consecuencia concluyó que las dificultades probablemente en vez de ser globales debían ser más específicas y que no presentaban un desarrollo intelectual más inmaduro a su edad cronológica.

Por otro lado Blanz et al. (1997) investigaron el funcionamiento intelectual de un grupo amplio de adolescentes con TCA, donde de los 190 pacientes 160 tenían el diagnóstico de AN y el resto de bulimia nerviosa y los compararon con 95 sujetos con otros trastornos. Obtuvieron que los pacientes con AN tenían un CI total significativamente superior a partir de una prueba de inteligencia que sigue la teoría factorial de Thurstone, la "Prüfsystem für Schul-und Bildungsberatum" (Horn, 1969). Esta prueba evalúa el razonamiento verbal y no verbal, el pensamiento lógico-abstracto, la fluencia verbal, las habilidades de lectura, visuoespaciales, de reconocimiento y atención sostenida.

En relación a la atención selectiva en adolescentes con AN, de la misma forma que en adultos, hay evidencias de una realización más pobre que un grupo control en el procesamiento cognitivo de estímulos emocionales (Zonnevylle-Bender et al., 2004a, 2004b). A diferencia de la población adulta hay menos estudios de atención selectiva en las palabras relacionadas con la comida y el cuerpo. Un estudio con una muestra de 16 pacientes y controles con edades comprendidas entre la adolescencia y primera edad adulta (media de edad AN=17,8 y controles=18,2) no encuentran dificultades (Mendlewicz et al., 2001). Sin embargo varios estudios realizados en población adolescente sin un trastorno alimentario sugieren que hay una interferencia de la información relacionada con la comida y cuerpo/silueta principalmente en las edades más tempranas de este periodo que va disminuyendo con la edad (de 9 a 14 años) a excepción de las que utilizan conductas alimentarias restrictivas (Green y McKenna, 1993). En este mismo sentido Lattimore et al. (2000) en un estudio con 152 chicas encontraron que existía una interferencia significativa en las palabras relacionadas con la comida en las chicas que

tenían 12 años sin conductas alimentarias restrictivas y las que tenían 14 años que presentaban conductas alimentarias restrictivas.

Fowler et al. (2006) llevó a cabo la primera exploración amplia del funcionamiento cognitivo mediante una batería automatizada de tests neuropsicológicos de Cambridge, CANTAB, a 25 pacientes con AN con edades comprendidas entre los 15 y los 25 años (media de edad: 16,9) en comparación con 25 sujetos controles. Se midió el tiempo de reacción, el span espacial, la memoria de reconocimiento de patrones, la memoria de reconocimiento espacial, la memoria de trabajo espacial, la rapidez y precisión visual, el aprendizaje por pares de asociación, aprendizaje discriminativo y flexibilidad cognitiva, planificación espacial y la atención sostenida. Observaron déficits moderados (menos de una desviación típica de la media del grupo control) en memoria de reconocimiento espacial, planificación y en rapidez de procesamiento de información visual en el grupo de AN, sin embargo observaron que realmente tan sólo un subgrupo de la muestra (n=14) eran los que presentaban dificultades significativas en el funcionamiento cognitivo.

Especialmente en estos últimos años y tras los resultados obtenidos en población adulta tenemos una serie de investigaciones que se centran en conocer si los adolescentes con AN en infrapeso presentan dificultades en las funciones ejecutivas.

McAnarney et al. (2011) encontraron que los adolescentes con AN tipo restrictivo presentaban peores resultados en flexibilidad cognitiva que un grupo control. Utilizaron una batería neuropsicológica formada por la versión computerizada del test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Heaton et al., 1993), el subtest de flexibilidad cognitiva Intra/Extradimensional del CANTAB (Luciana, 2003) y el inventario de Clasificación Comportamental de la Función Ejecutiva, autoinfomado y la versión para padres, BRIEF-SR y PR (Guy et al., 2004).

En cambio Dmitrzak-Węglarz et al. (2011) observaron que no había diferencias en la flexibilidad cognitiva entre 61 pacientes con AN y 49 controles también valorados con la misma prueba computerizada del test de Clasificación de Tarjetas Wisconsin (Heaton et al., 1993).

Shott et al. (2012) evaluaron la flexibilidad cognitiva con una tarea de flexibilidad de aprendizaje categorial (Filoteo et al., 2005) que requiere de un aprendizaje y cambio de reglas. En el mismo sentido que el estudio anterior no encontró diferencias significativas

entre los pacientes (n=15) y el grupo control (n=16) pero sí que se presentaban en comparación a un grupo de adultos con AN (n=26). Los autores sugieren que las dificultades en flexibilidad cognitiva pueden no ser un factor de vulnerabilidad para el desarrollo de la AN en los adolescentes, sin embargo posteriormente puede convertirse en un aspecto importante en el trastorno y podría apuntar hacia cambios cerebrales neurobiológicos del desarrollo que podría afectar a la AN en diferentes edades.

Stedal, Rose, et al. (2012) encontraron en una amplia muestra de niños, adolescentes y jóvenes adultos con AN (n=155) un perfil neuropsioclógico con buenas habilidades de fluencia verbal pero en cambio presentaban una débil coherencia central relacionada con dificultades en la memoria visuoespacial.

También en el siguiente estudio de Fitzpatrick et al. (2012) se corrobora que no se hallan diferencias significativas en 32 adolescentes con AN en seguimiento hospitalario que fueron evaluados con el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Heaton et al., 1993), escalas del Funcionamiento Ejecutivo de Delis-Kaplan (Delis et al., 2001), la prueba Trail Making Test, Fluencia Verbal, Interferencia Color-Palabra y la tarea de Anticipación Espacial de Brixton (Burgess y Shallice, 1997). Únicamente encontraron que el grupo de AN presentaba mayor lentitud motora. Estos resultados apoyan la posibilidad de que las dificultades en flexibilidad cognitiva puedan ser una consecuencia de la AN.

En un estudio poblacional (n=669), Allen et al. (2013) encontraron que 58 sujetos cumplían criterios de algún trastorno de la conducta alimentaria. Estos 58 individuos fueron evaluados con la batería computerizada “CogState” y presentaron una peor ejecución en pruebas que medían la función ejecutiva, atención visual y de vigilancia. Los autores sugieren que estos resultados apoyan la hipótesis de la presencia de tempranas dificultades en la coherencia central y flexibilidad cognitiva durante el curso de los trastornos alimentarios.

Por último Rose et al. (2013) estudiaron la memoria de reconocimiento y la función ejecutiva pero centrándose en el estudio de la coherencia central o la estrategia de organización a partir de la prueba de la Figura Compleja de Rey entre un grupo de niños-adolescentes con AN y no encontraron ninguna diferencia significativa en ninguna área valorada. La única diferencia con el grupo control fue que los pacientes con AN presentaban una mayor precisión y un mayor tiempo de copia de la Figura Compleja de Rey.

En un reciente metaanálisis realizado sobre los estudios que evalúan la flexibilidad cognitiva, Lang et al. (2013) sugieren que no hay suficientes evidencias de la existencia de dificultades en población infantil y adolescente. No obstante, plantean que en la mayoría de los casos presentan peores resultados sin ser estadísticamente significativos por lo que proponen que ,a diferencia de la población adulta, estas dificultades aún sean leves y puedan aumentar con la desnutrición, contribuyendo de esta manera al mantenimiento del trastorno al afectar al desarrollo cerebral que está acabando su proceso de maduración.

2.6.3.2 Estudios longitudinales

De manera considerable se reduce la investigación longitudinal en el funcionamiento neurocognitivo en población adolescente con AN. En la actualidad, que tengamos conocimiento, contamos con 9 estudios de estas características.

El primero de ellos se realiza una década después del inicio del estudio neuropsicológico en AN con la investigación de Schmidt et al. en 1997, los cuales evaluaron a 52 adolescentes cuando estaban hospitalizados y posteriormente cuando se les daba el alta a otro dispositivo de seguimiento. Se midieron diferentes funciones como la atención a partir del test D2 (Brickenkamp, 1981), la creatividad con una Prueba Verbal (Schoppe, 1975), el pensamiento divergente con el test de Pensamiento Divergente de Denken, (Mainberger, 1977) y la capacidad visuoconstructiva con la prueba Form-Lege-Test, (Lienert, 1974). Los resultados mostraron que cuando estaban hospitalizados presentaban dificultades en todas las funciones cognitivas valoradas y cuando se les dio el alta mostraron mejoría en todas ellas. No obstante los pacientes que se les daba el alta para pasar a otro dispositivo y tenían un IMC inferior a 17.5 Kg/m^2 presentaban de manera significativa mayores puntuaciones en el tiempo de reacción y dificultades en concentración que los que estaban en el peso mínimo. Estos resultados apuntan a una asociación entre un peor rendimiento cognitivo en estas áreas cognitivas cuanto menor es el peso en el momento del alta.

En el mismo año Bradley et al. (1997) comparan el rendimiento cognitivo de un grupo de adolescentes con AN (n=20) con un grupo control de la misma edad (n=20) utilizando una exploración con potenciales evocados y una batería neuropsicológica. En esta investigación no encontraron ninguna diferencia significativa en el funcionamiento cognitivo de ambos grupos entre las funciones de memoria de trabajo, procesamiento visual, memoria verbal y visual a corto o a largo plazo, ni tampoco en atención sostenida.

Señalan que en la evaluación de seguimiento a 8 pacientes con AN presentaban una mejora significativa en tareas visuoespaciales en comparación al grupo control.

En relación al procesamiento aritmético Neumärker et al. (2000) evaluaron a 18 adolescentes con AN en tres momentos temporales diferentes: en el momento de admisión al tratamiento, cuando habían recuperado el 50% de peso y cuando habían restablecido el peso normal. Las pruebas utilizadas fueron el test de Vocabulario y una prueba de Secuencia de Números, de la escala Grundintelligenztest-Skala 2, que mide la inteligencia cristalizada y la fluida (Weiss, 1987). Concluyeron que los pacientes con AN al conseguir el normopeso mejoraban significativamente las dificultades que presentaban en el procesamiento aritmético y mostraban un cambio significativo en relación a su inteligencia general.

Grunwald et al. (2001) estudió a partir de una tarea háptica a 10 sujetos con AN que mostraron dificultades en la percepción somatosensorial tanto cuando estaban por debajo del peso como cuando lo recuperaron en comparación a otros 10 sujetos sanos. La tarea de percepción háptica se realiza con 6 objetos que debían palpar con los ojos cerrados y posteriormente dibujarlos en un papel. Esta tarea requiere una integración simultánea de complejos estímulos en el espacio y en sus dimensiones. Estas capacidades dependen principalmente del córtex derecho del cerebro. Sostienen que esta dificultad no se relaciona con el estado nutricional y que se podría relacionar con alteraciones en las regiones parieto-occipitales. Por otro lado, hacen una conexión entre estas dificultades visuoespaciales con la alteración que presenta la AN en la percepción de su imagen corporal que se produciría por déficits en la integración cortical que recibe de la información propioceptiva, interoceptiva, vestibular, táctil y háptica.

Posteriormente, Castro-Fornieles et al. (2007), evaluaron el funcionamiento cognitivo general y el metabólico de 12 adolescentes con AN cuando ingresaban en la unidad hospitalaria y tras 7 meses de seguimiento comparado con otros 12 controles; sin encontrar ninguna diferencia significativa en ambos grupos. Las áreas evaluadas fueron la organización perceptual y la memoria visual con la Figura Compleja de Rey (Rey 1964); la organización visual con el subtest de Cubos; la atención sostenida y codificación con el subtest de Dígitos y Símbolos, todos ellos de la escala de Inteligencia de Wechsler (Wechsler, 1974b); la atención sostenida, la rapidez de procesamiento de la información, la atención y la flexibilidad cognitiva se evaluó con la prueba Trail Making Test A y B (Reitan y Wolfson, 1985). Sugieren que el no haber encontrado dificultades cognitivas en

los pacientes adolescentes con AN se deba al corto periodo de evolución desde el inicio del trastorno.

También Hatch et al. (2010) realizaron una exploración completa del funcionamiento neuropsicológico de 37 adolescentes con AN en el momento de admisión al hospital y posteriormente cuando recuperaban el peso, comparado con un grupo control de 45 sujetos. La valoración neurocognitiva se realizó a partir de la batería de tests cognitivos computerizada "IntegNeuro" (Brain Resource, 2009) compuesto por 13 tests que miden la interferencia verbal, el cambio atencional, cambio de tiempo de reacción, aprendizaje y recuerdo verbal, dígito-span atencional, memoria visual, atención sostenida, habilidad sensoriomotora, fluencia verbal y semántica, laberintos, estimación de tiempos, flexibilidad cognitiva con un tarea visual de Go-no-Go y otra auditiva (auditory Oddball). Los resultados obtenidos en la primera evaluación es que los pacientes con AN en infrapeso presentaban de manera significativa una peor ejecución en tareas de rapidez sensoriomotora y presentaron una mayor susceptibilidad a la interferencia aunque su memoria de trabajo fue superior al grupo control. Cuando habían recuperado el peso la ejecución cognitiva mejoró significativamente siendo más rápidos en tareas de atención, y tareas de función ejecutiva, mayor fluencia verbal, memoria de trabajo y de capacidad para inhibir respuestas aprendidas. Concluyen que los déficits aparecidos en los adolescentes en la fase aguda del trastorno se normalizan con la renutrición y el aumento de peso.

Bühren et al. (2011) evaluaron las funciones de memoria y aprendizaje a partir del Test-Papel-Lápiz (Bäumler, 1974) de 28 adolescentes con AN en infrapeso y tras conseguir el normopeso en comparación a un grupo de sujetos sanos (n=18). El intervalo entre las dos exploraciones dependía del tiempo en que tardaban en recuperar el peso que oscilaba en un rango de 57 a 193 días. Todas las pacientes presentaban amenorrea en las dos evaluaciones. Sus resultados muestran que los pacientes presentan leves dificultades en su capacidad memorística en los dos momentos de la evaluación y especialmente se produce en una tarea donde es necesario la reproducción verbal de un aprendizaje previo de figuras. Esto puede sugerir que sólo si la demanda de recuerdo es de un material complejo pequeños déficits aparecen en la memoria episódica y se mantiene tras un corto periodo de recuperación del peso.

Actualmente, igual que en los estudios transversales en adolescentes y en consonancia con los hallazgos en población adulta, también se está centrando el estudio longitudinal en las funciones ejecutivas.

Sarrar et al. (2011) estudiaron la flexibilidad cognitiva a través de tres pruebas cognitivas: el test de la Tarea Probabilística del Objeto Reversible (Reischies, 1999); Trail Making Test A (Oswald y Roth, 1982) y el test de Dígitos-Símbolo de la escala de Inteligencia de Wechsler (Tewes et al., 1999) en 30 pacientes con AN sanos antes y después de recuperar peso y en 28 adolescentes sanos. Tan sólo observaron leves dificultades en la flexibilidad cognitiva en el grupo de AN, que además éstas presentaban una mejoría en la rapidez del procesamiento visual en el Trail Making Test A y puntuaciones más altas en inteligencia una vez recuperado el peso. Los autores concluyen que en general las dificultades cognitivas son leves sin existir grandes déficits y que las dificultades se muestran en algunos parámetros pero no de forma global en comparación con un grupo control.

Y por último Bühren et al. (2012) estudiaron a 28 AN antes y después de recuperar el peso comparados con 27 controles a partir del programa neuropsicológico de Ámsterdam (de Sonneville, 2001), se trata de una prueba informatizada que mide la flexibilidad cognitiva visual. El grupo de AN presentó leves déficits específicos con un mayor tiempo de reacción durante los ensayos y en cambio mostraron una mayor precisión al realizar un menor número de errores que el grupo control. Estos hallazgos lo relacionaron con la tendencia al perfeccionismo (Halmi et al., 2000), que habitualmente se asocia con un descenso de la rapidez cognitiva durante los ensayos de flexibilidad cognitiva.

2.6.3.3 Conclusiones del marco neuropsicológico en la adolescencia

Es difícil llegar a una conclusión sobre la existencia de dificultades en el funcionamiento cognitivo en población adolescente cuando se encuentra en un periodo agudo de la enfermedad porque los estudios son muy escasos y hay pocos estudios que repliquen las valoraciones de una misma área cognitiva. No obstante, parece que igual que en la población adulta se presentan dificultades en el procesamiento de estímulos emocionales que se relaciona con dificultades en la cognición social y la capacidad de empatía. Del resto de funciones los resultados son en su mayoría contradictorios, únicamente parece que en las funciones ejecutivas no existen déficits significativos y lo que se plantea es que pueda haberlos en un grado subclínico o que lo presenten únicamente un grupo de pacientes.

Los estudios longitudinales por lo general evalúan un mayor número de funciones neurocognitivas, a pesar de que tampoco hasta el momento sean suficientes para poder extraer conclusiones firmes, presentándose en muchos casos resultados diferentes entre ellos, incluso si tenemos en cuenta los resultados de los estudios transversales en fase aguda. No obstante, en general, teniendo en cuenta todos los estudios, parece que cuando describen déficits en el funcionamiento neuropsicológico en pacientes con AN en infrapeso se producirían en áreas visuoespaciales y un enlentecimiento de la velocidad psicomotora en el procesamiento de la información. Con la renutrición la mayoría de investigaciones que describen dificultades encuentran que mejoran totalmente o en algún grado. Sin embargo a la luz de las conclusiones obtenidas hasta el momento no podemos afirmar qué áreas son y si se mantiene algún déficit cognitivo específico.

Probablemente las funciones ejecutivas sean el área más estudiada en adolescentes en estos últimos años y a pesar de las inconsistencias de los resultados ya podemos extraer alguna conclusión plausible. Tal como sugieren algunos autores (Hatch et al., 2010; Sarrar et al., 2011) a diferencia de las dificultades halladas en población adulta, no se confirma que aparezcan en población adolescente. Las explicaciones podrían ser varias. Una de ellas sería que esté ligado a un subtipo del trastorno, ya que Roberts et al. (2010) demostraron que estas alteraciones en funciones ejecutivas se mostraban principalmente en pacientes con AN subtipo purgativo y por tanto explicaría que no las encontrásemos en muestras amplias, donde la mayoría de adolescentes presentan una AN subtipo restrictivo. Otra explicación podría ser que estuviese relacionado con la duración de la enfermedad y como la duración de la enfermedad es más corta en los adolescentes que los pacientes adultos es posible que aún no hayan desarrollado importantes problemas en estas funciones. Por último se plantea que estas dificultades dependan de la maduración cerebral y por tanto se sugiere que no se manifiesten hasta que la maduración cerebral haya completado en la edad adulta (Bühren et al., 2011). En conclusión, se sostiene que las dificultades en flexibilidad cognitiva no son un factor de riesgo necesario para desarrollar la AN pero que sí que parece ser importante en adultos con AN tanto en su curso como en el pronóstico (Shott et al., 2012).

A modo de resumen, aunque algunos estudios muestran presencia de alteraciones en algún grado, quedan muchos aspectos por comprender y en la actualidad no hay datos suficientes para concluir si los déficits cognitivos pudieran ser factores de riesgo para el inicio del trastorno o bien si son causa de la desnutrición y por otro lado si podrían ser reversibles. No obstante, lo que parece claro es que la presencia de algunas dificultades

subclínicas puedan exacerbarse con la desnutrición y afectar al desarrollo cerebral y que éstas actúen como un factor de cronicidad del trastorno.

El conocimiento de las funciones cognitivas en este trastorno es un aspecto importante porque, por un lado los pacientes adolescentes se encuentran en una etapa vital de suma importancia para su maduración y adaptación a la vida adulta y por otra porque un buen funcionamiento cognitivo se relaciona con una mejor adaptación especialmente en el ámbito social y en la autoestima (Lena et al., 2004).

2.6.4 Influencia de las variables clínicas y biológicas

En la literatura revisada acerca de la neuropsicología de la AN se ha investigado si alguna variable clínica y/o biológica podría influir en el rendimiento cognitivo. Los aspectos clínicos más importantes que pueden estar influyendo, así como los resultados de cada uno de ellos se revisarán a continuación.

2.6.4.1 Variables clínicas

Está ampliamente descrito que los pacientes con AN presentan una mayor sintomatología ansiosa, depresiva y obsesiva, aunque ésta no llegue a constituir un trastorno comórbido (Holtkamp et al., 2005). Cuando los pacientes recuperan peso esta sintomatología suele mejorar, a pesar de que habitualmente persisten algunos de estos síntomas incluso después de un periodo largo de remisión del trastorno (Gillberg et al., 1996; Pollice et al., 1997; Holtkamp et al., 2005). Se ha discutido si la presencia de esta sintomatología puede formar parte de las características de la AN o surgen de manera secundaria por la malnutrición o pérdida de peso (Holtkamp et al., 2005; Meehan et al., 2006). En consecuencia también se ha planteado si esta sintomatología pudiera causar por sí misma alteraciones en el funcionamiento cognitivo, dado que se han descrito alteraciones cognitivas en los trastornos obsesivos, ansiosos y depresivos (Kuelz et al., 2004; Castaneda et al., 2008).

<u>Sintomatología depresiva y ansiosa</u>

No está clara la relación que hay entre la desnutrición y la sintomatología depresiva y ansiosa, es decir no se ha confirmado que sea una consecuencia parcial o total de la desnutrición o si hay un mayor grado de sintomatología a mayor severidad de pérdida de peso (Mattar et al., 2011).

A pesar de que en los estudios neuropsicológicos suele controlarse la presencia de la sintomatología ansioso-depresiva, la literatura actual no muestra una relación clara entre el funcionamiento cognitivo y la sintomatología depresiva o ansiosa en los pacientes con AN (McDowell et al., 2003; Zakzanis et al., 2010).

Diversas investigaciones no muestran relación entre una amplia variedad de funciones cognitivas y la sintomatología depresiva (Fassino et al., 2002; McDowell et al., 2003; Moser et al., 2003; Lopez et al., 2008; Sarrar et al., 2011); ni ansiosa (Mathias y Kent, 1998; Lopez et al., 2008, Bühren et al., 2012) en pacientes con AN.

Aunque algunos autores encuentran relaciones esporádicas entre determinadas funciones cognitivas y la sintomatología depresiva (Lauer et al., 1999; Tchanturia, Anderluh, et al., 2004; Abbate-Daga et al., 2011) y ansiosa (Billingsley-Marshall et al., 2013). Como por ejemplo, Roberts et al. (2010) encontraron que los sujetos con AN con un rendimiento más pobre en flexibilidad cognitiva presentaban niveles más elevados de ansiedad y depresión.

Sintomatología obsesiva

El estudio de la sintomatología obsesivo-compulsiva y su relación con el funcionamiento cognitivo se ha llevado a cabo, principalmente cuando se ha evaluado las funciones ejecutivas, por su conocida asociación con rasgos obsesivos de personalidad (Tchanturia et al., 2002; Fassino et al., 2002).

A pesar de que no hay unanimidad en si se establece una relación con el funcionamiento cognitivo, encontramos un mayor número de investigaciones que muestran algún tipo de relación precisamente en las funciones ejecutivas. Varios estudios concluyen que existe una relación con la sintomatología obsesiva-compulsiva que presentan los pacientes con AN. Wilsdon y Wade (2006) encontraron que los pacientes que tenían mayores niveles de obsesividad presentaban de manera significativa más errores perseverativos que el grupo con bajos niveles. Lopez et al. (2008) observaron que la sintomatología obsesiva compulsiva correlacionaba negativamente con dos parámetros de recuerdo, el porcentaje de recuerdo y la precisión en la realización de la Figura Compleja de Rey. También Lopez et al. (2009) mostraron una relación entre los que presentaban mayores puntuaciones en sintomatología obsesiva-compulsiva con puntuaciones más bajas en la precisión de copia

de la Figura Compleja de Rey en una muestra de mujeres con TCA recuperadas. Por último, Lindner et al. (2012) halló una relación positiva entre la toma de decisiones y rasgos obsesivos-compulsivos y una relación negativa entre planificación y características obsesivo-compulsivas. No obstante, también hay resultados que apoyan la idea de que el funcionamiento ejecutivo es independiente de la sintomatología obsesiva que presentan (Tchanturia, Morris, et al., 2004).

Gravedad de la sintomatología alimentaria

Se ha estudiado la relación entre la gravedad de la sintomatología alimentaria y el funcionamiento cognitivo. Parece que la mayoría de estudios no encuentran relación entre ambas variables ni en la fase aguda de la enfermedad ni tras la recuperación de peso (Lauer et al., 1999; Moser et al., 2003; McDowell et al., 2003; Cavedini et al., 2004; Mikos et al., 2008), por lo que se sugiriere que no son factores causales de las dificultades cognitivas descritas en los pacientes con AN (Mikos et al., 2008). Aunque también podemos encontrar algunos estudios recientes que encuentran una correlación entre la gravedad de la sintomatología y el rendimiento en pruebas relacionadas con las funciones ejecutivas (Roberts et al., 2010; Zuchova et al., 2013).

Muy pocos autores han estudiado la relación entre el funcionamiento cognitivo y el subtipo de AN siendo los resultados hasta el momento poco consistentes (Keifer et al., 2010). Guillaume et al. (2010) no encuentran diferencias en la toma de decisiones entre el subtipo restrictivo y el purgativo, mientras que, Cavedini et al. (2004) concluyen que hay dificultades significativas en la toma de decisiones en pacientes AN con subtipo restrictivo y no en el purgativo. Keifer et al. (2010) observan que los pacientes con AN tipo purgativo muestran una mayor mejoría en el funcionamiento cognitivo durante el tratamiento que el subtipo restrictivo.

Conclusión final de las variables clínicas

Los resultados son discrepantes, no todos los estudios tienen en cuenta estas variables ni existe ninguna revisión completa sobre la influencia de estos síntomas en el funcionamiento cognitivo de las AN. En general, con la información de la que se dispone no podemos concluir que haya una clara relación entre el funcionamiento cognitivo y la sintomatología comórbida, por lo que se ha de seguir estudiando el papel exacto que juegan (Zakzanis et al., 2010).

2.6.4.2 Variables biológicas

Dentro de las variables biológicas las que más se han estudiado en relación con el funcionamiento cognitivo son el peso, el IMC y la menstruación.

Peso o IMC

En general en relación al peso, los estudios sugieren evidencias de que el impacto es más negativo en aquellos individuos que presentan un IMC más bajo al iniciar el tratamiento hospitalario observándose un peor pronóstico en la remisión del trastorno tanto en población adulta (Baran et al., 1995; Howard et al., 1999) como en adolescente (Hebebrand et al., 1996; Coners et al., 1999) presentándose un peor ajuste psicosocial y más psicopatología alimentaria (Steinhausen et al., 2009).

No hay consenso en la relación que se establece entre el IMC y el funcionamiento cognitivo. Se plantea que el IMC sea una de las medida más sensible de la desnutrición y que por ello algunas funciones cognitivas mejoren con la recuperación del peso y otras funciones que se mantienen se relacionen con posibles factores de cronicidad (Mikos et al., 2008).

Los estudios longitudinales en AN parece que encuentran que las dificultades en la velocidad psicomotora podrían relacionarse con periodos de desnutrición, ya que mejora al conseguir una adecuada renutrición (Lauer et al., 1999; Moser et al., 2003; Mikos et al., 2008). Parece que las dificultades en el resto de funciones no pueden ser atribuidas a la desnutrición (Bühren et al., 2012).

Cuando se estudia la correlación entre las dificultades del funcionamiento cognitivo y el grado de nutrición los resultados son confusos. Hay autores que no encuentran ninguna relación (Cavedini et al., 2004; Abbate-Daga et al., 2011) en adultos ni tampoco en adolescentes (Hatch et al., 2010, Bühren et al., 2011), mientras que otros sí que la hallan (Lopez et al., 2008; Dmitrzak-Weglarz et al., 2011). En un metaanálisis realizado al respecto se sugiere que cuando se observan dificultades cognitivas parece que se establece una relación negativa, es decir que cuando el IMC disminuye aumenta la gravedad de las dificultades presentadas (Zakzani et al., 2010).

Función menstrual

En los últimos años se está describiendo el papel esencial que juegan las hormonas sexuales en la regulación del apetito e intentando conocer los mecanismos endocrinos subyacentes. Parece que el estrógeno inhibe la ingesta de alimentos, mientras que la testosterona puede estimularlo (Hirschberg, 2012).

Por otro lado hay un campo reciente de investigación donde se describe que la alteración de la función menstrual y la utilización de tratamientos hormonales influyen en el funcionamiento cognitivo. En población femenina sana los resultados sugieren que los niveles de estrógenos correlacionan positivamente con la fluencia verbal (Maki et al., 2002; Maki, 2005), con la memoria de trabajo y la recuperación de información (Sherwin, 2003, 2007). También se ha estudiado en diferentes condiciones femeninas como la menopausia (Maki et al., 2001), la menopausia inducida quirúrgicamente (Nappi et al., 1999), o en el fallo de ovarios prematuros (Ross et al., 2004).

Aunque la restauración del peso es un importante objetivo y un indicador de mejoría en la AN (Couturier y Lock, 2006) en algunas pacientes cuando recuperan el peso no se restablece la menstruación (Garfinkel et al., 1996). Además algunos autores proponen que el efecto de la alteración menstrual pueda ser más pronunciado en mujeres jóvenes que en mujeres más mayores (Ross et al., 2004).

Que conozcamos existen dos estudios que han encontrado relación entre el funcionamiento cognitivo en AN y la función menstrual; el primero realizado en población adulta con inicio de la enfermedad en la adolescencia y otro en población adolescente.

El grupo de investigación de Chui et al. (2008) evaluaron a 56 pacientes (54 AN-R y 12 AN-P) con inicio del trastorno en la adolescencia y los compararon con 42 sujetos controles. Utilizaron la batería estandarizada Woodcok-Johnson III (Woodcock et al., 2001), el test revisado de Aprendizaje Verbal de Hopkins (Brandt y Benedict, 2001) y la subescala de Reproducción Visual de la escala de Memoria de Wechsler Revisado (Wechsler, 1987). En sus resultados observan diferencias significativas entre el grupo de AN con amenorrea o con irregularidades mensuales respecto a las que han recuperado la menstruación con regularidad o con tratamiento hormonal oral. Las que se mantenían amenorreicas o presentaban menstruaciones irregulares presentaban puntuaciones significativamente menores en tareas de habilidad verbal, eficiencia cognitiva, lenguaje

oral, lectura y recuerdo verbal demorado. Las participantes que restablecieron la menstruación de forma natural o con el tratamiento hormonal no diferían de los sujetos control en ninguna medida neuropsicológica. Los autores concluyen que las alteraciones en el funcionamiento cognitivo dependían de la amenorrea, además de su estado nutricional y sus niveles de cortisol.

En el mismo sentido, Bühren et al. (2011) encuentran una relación leve entre bajos niveles de estrógenos y dificultades en el aprendizaje y la memoria.

En consecuencia, no podemos extraer conclusiones sólidas sobre cómo puede afectar la recuperación de los ciclos menstruales en las pacientes con AN, pero es un aspecto interesante a tener en cuenta en futuras investigaciones, a la luz de la existencia de una relación entre estos dos factores.

2.6.5 Intervención cognitiva en AN

Los resultados obtenidos sobre las dificultades presentadas en pacientes adultos con AN en las funciones ejecutivas, concretamente en flexibilidad cognitiva y coherencia central, han dado lugar al desarrollo de posibles intervenciones neuropsicológicas con el fin de mejorar su funcionamiento cognitivo. A pesar de que sólo se han publicado intervenciones de casos los resultados preliminares parecen positivos, aunque sean necesarios más estudios.

Por un lado se ha estudiado el efecto de la intervención con Rehabilitación Cognitiva (TRC) en un grupo reducido de AN. Esta intervención cognitiva ha mostrado su eficacia en otros trastornos como la esquizofrenia o en el trastorno obsesivo-compulsivo con dificultades en su funcionamiento neurocognitivo. Cuando se utiliza esta intervención en pacientes con AN resistentes al tratamiento y de larga evolución se observa que mejora su funcionamiento cognitivo (Tchanturia et al., 2007, 2008).

Por otro lado también se ha llevado a cabo un estudio preliminar utilizando la intervención de retroalimentación neuropsicológica terapéutica en dos casos, los cuales informaron que la intervención terapéutica les fue útil para su tratamiento y recuperación (Lopez et al., 2008). La intervención les ayuda a identificar la tendencia de pensamiento en centrarse en los detalles y las dificultades en la flexibilidad cognitiva que presentan.

También en población adolescente se ha llevado a cabo algún estudio preliminar sobre la terapia de Rehabilitación Cognitiva para mejorar las dificultades en flexibilidad cognitiva, en las habilidades visuoespaciales y mejorar una débil coherencia central. Al finalizar la intervención los sujetos explicaron que había sido útil para su tratamiento (Wood et al., 2011; Pretorius et al., 2012). Sugieren que las impresiones clínicas son positivas y que hacen faltan más estudios para apoyarlo.

Con este tipo de tratamientos se abre un nuevo campo de abordaje con técnicas muy novedosas y con resultados en apariencia prometedores para la intervención con estos pacientes.

2.7 Resumen de la introducción teórica

El estudio de las funciones cognitivas en AN ha manifestado un creciente interés en los últimos años con un mayor número de investigaciones especialmente de las áreas donde se han descrito con más frecuencia dificultades (Duchesne et al, 2004; Grau et al, 2011). De las funciones cognitivas evaluadas en adultos con AN, se han encontrado alteración en la atención selectiva principalmente con información de contenido relacionado con el trastorno como peso, silueta, comida (Smeets et al., 2008; Treat y Viken, 2010), en habilidades visuoconstructivas y visuoespaciales (Szmukler et al., 1992; Fowler et al., 2006), en las funciones ejecutivas, concretamente en la flexibilidad cognitiva (Tchanturia et al., 2012) y presencia de una débil coherencia central (Galderisi et al., 2003; Lopez et al., 2008).

Algunos estudios han comparado el funcionamiento cognitivo antes y después de la recuperación de peso en pacientes con AN y se ha observado que algunas funciones alteradas en la fase aguda mejoran y otras permanecen a pesar de la renutrición. Cuando los pacientes con AN recuperan el peso mejoran en tareas de atención (Bosanac et al. 2007) y velocidad psicomotora (Lauer et al., 1999). No obstante, un gran número de estudios concluyen que se mantienen dificultades en memoria inmediata, tareas motoras (Bosanac et al., 2007), memoria demorada (Nekendei et al., 2011), habilidades visuoespaciales (Lauer et al., 1999) y flexibilidad cognitiva (Tchanturia et al., 2002). Las alteraciones en flexibilidad cognitiva también se han encontrado en familiares de primer grado de los pacientes, por lo que algunos autores han propuesto que pueda ser una característica estable de la enfermedad, conformando un endofenotipo del trastorno (Lopez et al., 2009).

La existencia de déficits en la AN en población adulta pone de manifiesto la importancia de conocer si también se producen en la adolescencia, para poder conocer el papel que juegan en el curso del trastorno, es decir, si pueden intervenir en el inicio de la enfermedad y/o en el mantenimiento (Zakzanis et al., 2010). Los estudios llevados a cabo en población adolescente son escasos y los resultados inconsistentes.

No obstante, parece que los adolescentes a diferencia de la población adulta no muestran tantas dificultades en las funciones ejecutivas en la flexibilidad cognitiva y sugieren que estas dificultades aún sean leves. Parece que estas leves dificultades puedan aumentar con la desnutrición, por lo que estarían contribuyendo al mantenimiento

del trastorno al afectar al desarrollo cerebral que está acabando su proceso de maduración. En consecuencia sostienen que las dificultades en flexibilidad cognitiva no son un factor de riesgo necesario para desarrollar la AN pero que sí que parece ser importante en adultos con AN tanto en su curso como en el pronóstico (Shott et al., 2012).

Bastantes autores estudian la relación entre la sintomatología depresiva, ansiosa, obsesiva y la gravedad de la sintomatología alimentaria con el funcionamiento cognitivo. En general parece que no hay relación entre los déficits cognitivos y la sintomatología depresiva, ansiosa y alimentaria. En cambio no queda clara la relación con la sintomatología obsesiva, ya que algunos autores encuentran un peor rendimiento en funciones ejecutivas. En relación al IMC la mayoría está de acuerdo que es una medida muy sensible a la desnutrición y describen como su aumento mejoran algunas funciones cognitivas. Los resultados parece que indican que cuando los pacientes están renutridos mejoran la velocidad en tareas motoras.

El descubrimiento de las dificultades en el funcionamiento neurocognitivo y concretamente en la función ejecutiva ha hecho que se empiece a realizar algunos estudios preliminares sobre intervención cognitiva en flexibilidad cognitiva y coherencia central en pacientes con AN de larga evolución con resultados prometedores. El desarrollo de intervenciones en rehabilitación neuropsicológica, complementarias al tratamiento psicológico habitual, podría mejorar la intervención actual aumentando el porcentaje de remisiones o mejorando el curso del trastorno (Oltra-Cucarella et al., 2012).

A modo de resumen, la presencia de alteraciones cognitivas parece que no se da de manera general en todos los adolescentes con AN. Es posible que se puedan producir algunas dificultades subclínicas en un grupo de pacientes con AN que puedan exacerbarse con la desnutrición y afectar al desarrollo cerebral e incidir como un factor de cronicidad del trastorno. Aun así quedan muchos aspectos por comprender y en la actualidad no hay datos suficientes para concluir si los déficits cognitivos pudieran ser factores de riesgo para el inicio del trastorno o bien si son consecuencia de la desnutrición y por tanto reversibles si se consigue la remisión del trastorno.

PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

3 PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

La AN es uno de los trastornos mentales graves que más se tratan en los Centros de Salud Mental por su elevada frecuencia, especialmente en la adolescencia. Como hemos visto en la introducción, este es un trastorno que su manifestación causa una significativa interferencia en casi todas las áreas del individuo y provoca un importante sufrimiento tanto al paciente como a las personas que le rodean. Además al presentar elevadas tasas de mortalidad lo convierte en un trastorno muy preocupante por sus consecuencias letales. Estudiar el funcionamiento cognitivo de personas con este trastorno puede ayudar más efectivamente al que lo padece, mejorando el conocimiento de este trastorno y abriendo nuevas perspectivas para su tratamiento y recuperación. Este fue el motivo principal para realizar un estudio sobre la neuropsicología de la AN.

En la revisión realizada sobre el tema podemos concluir que a pesar de las inconsistencias en los resultados obtenidos en las diferentes investigaciones realizadas en adultos con AN, los autores coinciden en la presencia de dificultades cognitivas pero que probablemente se manifiesten de manera diferente en función del subgrupo de pacientes incluidos en el estudio. En cambio, en población adolescente, al existir un menor número de investigaciones, especialmente cuando se inició la investigación, no se podían extraer conclusiones sólidas. El escaso conocimiento en el funcionamiento neuropsicológico en adolescentes con AN motivó el estudiar cómo era el rendimiento cognitivo en infrapeso y una vez renutridas, para conocer si se presentaban dificultades cognitivas en alguna área o si se daba en un subgrupo de ellos. El conocer si en esta etapa, ya se presenta algún déficit o si pueden surgir al cronificarse el mismo es importante para contribuir al conocimiento de un área poco investigada en estas edades cuando tiene lugar el inicio de la enfermedad. Por dicho motivo se abrió una línea de investigación sobre neuropsicología de la AN en el Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil del Hospital Clínic de Barcelona.

Se ha planteado una investigación metodológicamente rigurosa para mejorar algunos problemas metodológicos presentados en otras investigaciones que podrían explicar la disparidad de los resultados encontrados. Por ello se seleccionó una muestra muy homogénea y en una etapa determinada del trastorno, un grupo control comparable, se utilizaron pruebas neuropsicológicas validadas internacionalmente para evaluar cada una de las funciones cognitivas y se registraron las variables clínicas y biológicas que pudiesen relacionarse con el funcionamiento cognitivo.

También se quería analizar el funcionamiento neuropsicológico y qué pasaba con estos posibles déficits cuando la enfermedad mejoraba, ya que se contaba con muy pocos estudios longitudinales. Así, se planteó también como objetivo conocer la evolución de los posibles déficits cognitivos en los adolescentes con AN después de un tiempo de tratamiento y habiendo recuperado el peso mínimo saludable para su edad y sexo.

El objetivo principal de la tesis es el conocer el funcionamiento cognitivo de los adolescentes con AN en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad: en un momento agudo y después de haber realizado tratamiento con recuperación del peso. Lo que aporta este estudio es en primer lugar, un mayor conocimiento de las funciones cognitivas globales de los adolescentes con AN teniendo en cuenta las variables clínicas, biológicas y metodológicas que podrían interferir en la cognición de los pacientes; y en segundo lugar, comprobar el cambio de las posibles disfunciones después del tratamiento y haberse recuperado el peso, así como la influencia de la recuperación de la función menstrual.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

1- Describir la existencia de alteraciones neuropsicológicas en los adolescentes con AN en comparación con un grupo de adolescentes sanos.

2- Determinar la influencia de las variables clínicas como el tiempo de inicio del trastorno, la gravedad de la sintomatología comórbida y variables biológicas como el peso, las hormonas tiroideas y el cortisol sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes con AN.

3- Valorar si existen cambios en el funcionamiento cognitivo de los adolescentes con AN después del tratamiento y habiendo recuperado el peso mínimo saludable en función de su edad y sexo.

4- Conocer la influencia de la función menstrual sobre el funcionamiento cognitivo.

HIPÓTESIS

5 HIPÓTESIS

De los objetivos propuestos las hipótesis planteadas de la investigación fueron:

1- Los adolescentes con AN presentaran dificultades cognitivas leves cuando están en infrapeso similares a los que se encuentran en adultos con AN en la velocidad psicomotora, las funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales y memoria visual.

2- El subgrupo de pacientes con un rendimiento cognitivo deficitario presentarán un cuadro clínico más grave (menos peso, más sintomatología comórbida o peores resultados en las variables biológicas).

3- Algunos de los déficits cognitivos encontrados mientras los pacientes estaban en infrapeso mejorarán y otros permanecerán una vez recuperado el peso mínimo. Se espera que mejoren funciones como la velocidad de procesamiento mientras que funciones como las funciones ejecutivas o habilidades visuoespaciales sigan mostrando mayores dificultades.

4- Los pacientes que en la segunda evaluación todavía no hayan recuperado la menstruación mostrarán perfiles cognitivos con mayores dificultades.

MÉTODO Y RESULTADOS

6 MÉTODO Y RESULTADOS

Esta tesis está formada por dos artículos originales, publicados en revistas indexadas y con factor de impacto. Para realizarla se necesitaron dos muestras diferentes, una de adolescentes con AN y otra de sujetos adolescentes sanos comparables en edad y sexo. Ambos grupos fueron seguidos longitudinalmente para observar los cambios en el funcionamiento neuropsicológico tras la recuperación de peso en los pacientes con AN.

PRIMER ESTUDIO

Andrés-Perpiñá, S., Lozano-Serra, E., Puig, O., Lera-Miguel, S., Lázaro, L., Castro-Fornieles, J. (2011). Clinical and biological correlates of adolescent anorexia nervosa with impaired cognitive profile. *European child & adolescent psychiatry, 20 (11-12)*, 541-549. doi: 10.1007/s00787-011-0216-y

MÉTODO

Muestra

Para hacer este trabajo se evaluaron a 43 adolescentes entre 11 y 18 años que acudieron entre febrero de 2004 y febrero de 2006 al Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil del Hospital Clínic de Barcelona. Todos los pacientes cumplían criterios diagnósticos de AN según criterios DSM-IV-TR (APA, 2002). La mayoría de los pacientes estaban en seguimiento ambulatorio y 4 de ellos se encontraban hospitalizados, aunque todos se hallaban en un momento agudo de la enfermedad con un IMC inferior a 17,5 Kg/m^2. A los pacientes y sus padres se les administró una entrevista semiestructurada de valoración clínica de la psicopatología actual y su historia de desarrollo. Los criterios de exclusión fueron la presencia de comorbilidad con cualquier otro trastorno psiquiátrico, retraso mental o historia de enfermedades neurológicas. Seis pacientes fueron excluidos porque presentaron comorbilidad con un trastorno obsesivo-compulsivo (2 pacientes), trastornos de ansiedad (1 paciente), trastorno afectivo (1 paciente) y por bajo coeficiente intelectual (2 pacientes). Aunque se incluyó en la muestra pacientes con presencia de sintomatología obsesiva, ansiosa y depresiva, ninguno de los incluidos cumplía criterios para estos trastornos. La muestra final estuvo conformada por 37 sujetos.

El grupo control estaba compuesto por voluntarios sanos similares en edad, sexo y grado académico y fueron reclutados en escuelas de la misma área geográfica. Tanto a los sujetos sanos como a sus padres se les administró la entrevista Kiddie-Schedule for Affetive Disorders and Schizophrenia (K-SADS-PL; Kaufman et al., 1997) para excluir aquellos individuos que presentasen cualquier trastorno psiquiátrico en el pasado o en el presente. También se excluyó a los que presentaban retraso mental o alguna historia de enfermedad neurológica. Seis voluntarios fueron excluidos por presentar trastorno por déficit de atención con hiperactividad (1 sujeto), trastorno afectivo (1 sujeto), trastorno alimentario (2 sujetos) y bajo coeficiente intelectual (1 sujeto). Al final el grupo de sujetos controles estuvo formado por 41 sujetos.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos que participaron y de sus padres. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínic de Barcelona.

Evaluación psicopatológica y biológica

La gravedad de la sintomatología depresiva, ansiosa, obsesiva y alimentaria se evaluó a partir de cuestionarios autoinformados por todos los sujetos (pacientes y controles). La sintomatología depresiva se midió con el Children's Depression Inventory (CDI; Kovacs y Beck, 1981); la sintomatología ansiosa se evaluó con el State-Trait Inventory for Children (STAIC; Spielberger et al., 1982); la sintomatología obsesiva con el Leyton Obsessional Inventory-Children Version (LOI-CV; Berg et al., 1986) que evalúa la gravedad y la interferencia de la sintomatología obsesiva y por último la gravedad de los síntomas alimentarios fueron cuantificados con el Eating Attitudes Test (EAT-40; Garner y Garfinkel, 1979). También se registró en los pacientes la edad de inicio del trastorno, los meses de amenorrea, duración de la enfermedad, el IMC y por útlimo los niveles de T3 y cortisol a través de una analítica en sangre.

Evaluación neuropsicológica

Se diseñó una batería con test validados internacionalmente (Lezak, 1995) en base a la literatura disponible en la evaluación cognitiva de niños y adolescentes. Las pruebas utilizadas fueron:

- De la escala de Inteligencia Wechsler para niños-Revisada, WISC-R (Wechsler, 2001) se utilizó la prueba de Vocabulario para estimar el nivel de inteligencia, el subtest de Cubos como una medida de organización visual y de coherencia central (Idini et al., 2012).

- La escala de Memoria Wechsler III, WMS-III (Wechsler, 1997) se utilizó la prueba de Reproducción Visual que mide la memoria visual inmediata y demorada.

- La Figura Compleja de Rey, RCFT (Rey, 1964), que evalúa la organización perceptual considerada una medida de coherencia central (Idini et al., 2012) y la memoria visual con la precisión en la copia, el recuerdo inmediato, así como el tiempo requerido en su copia.

- La Curva de Aprendizaje Verbal de Rey, RAVLT (Rey, 1964) para medir el span de la memoria inmediata y la curva de aprendizaje.

- Trail Making Test A y B, TMT (Reitan y Wolfson, 1985) para valorar la rapidez de procesamiento y la capacidad de flexibilidad cognitiva.

- Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, WCST (Heaton et al., 1997) que evalúa también la capacidad de flexibilidad cognitiva.

- Test de Fluidez Verbal Controlada, COWAT (Lezak, 1995) para medir la producción oral de unas palabras que empiezan por una letra determinada.

- Por último el test de Palabras y Colores, STROOP (Golden, 2006) que permite conocer la capacidad de distracción y de atención selectiva.

Perfil cognitivo deficitario

Posteriormente se dividió la muestra de pacientes con AN en función de su perfil cognitivo, en aquellos que presentaban un perfil cognitivo deficitario y los que no. Los criterios para clasificar un perfil cognitivo como deficitario se realizó siguiendo dos criterios: el criterio normativo o poblacional, es decir, obtener una puntuación de 2 desviaciones estándar por debajo de la media en al menos dos pruebas o el criterio individual que sería obtener valores con 2 desviaciones estándar por debajo de la

estimación de su capacidad intelectual en un mínimo de dos tareas (Lezak, 1995). De la muestra total de pacientes con AN, 11 de ellos presentaron un perfil cognitivo deficitario.

RESULTADOS

Análisis estadístico

No se confirma el principio de normalidad en las variables estudiadas, por lo que se utlizan pruebas no paramétricas para comparar los grupos. Las diferencias entre el grupo de pacientes con AN y el grupo control se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney en variables cuantitativas (neuropsicológicas y algunas variables clínicas) y la prueba Chi-Cuadrado en el caso de variables dicotómicas (sexo y porcentaje de perfiles cognitivos con déficits). Se realizaron corrrelaciones con el coeficiente de correlación de Spearman. Las diferencias entre las variables cognitivas entre el perfil cognitivo con déficits, sin déficits y el grupo control se realizaron con el análisis de Kruskal-Wallis. En todos los análisis se considera significativo cuando $p \leq 0,05$.

Características de la muestra

El grupo de pacientes con AN está formado por 35 chicas y 2 chicos y el grupo de sujetos sanos por 37 chicas y 4 chicos.

Las dos muestras son comparables entre sí y no presentan diferencias significativas en género (χ^2 =0,518, p=0,678), edad (U=724, *p*=0,724) ni en la estimación de su nivel intelectual (U=693, *p*=0,508). En todos los cuestionarios psicopatológicos el grupo de pacientes con AN presenta signficativamente mayores puntuaciones que el grupo control en los cuestionarios que evalúan sintomatología depresiva, ansiosa, obsesiva y depresiva.

Diferencias neuropsicológicas entre AN y el grupo control

Los adolescentes diagnosticados de AN presentan un peor rendimiento cognitivo que los sujetos sanos únicamente en el tiempo de copia de la Figura Compleja de Rey (RCFT) (U=414, *p*=0,001), siendo más lentos que el grupo control. Sin embargo, se observa una ligera tendencia a la significación en pruebas que valoran las habilidades visuales. Los pacientes obtienen una peor puntuación en la organización (U=575,5, *p*=0,059) y

recuerdo de la RCFT (U=569, *p*=0,058) y en la ejecución de la prueba de cubos (U=565,5, *p*=0.053).

No encontramos diferencias entre el rendimiento cognitivo de los que tomaban psicofármacos (ISRS) con los que no lo tomaban en el momento de la evaluación. Tampoco se encontró diferencias entre chicos y chicas con AN en variables clínicas, biológicas o en el perfil neuropsicológico.

Correlación entre funcionamiento cognitivo y variables clínicas

Para estudiar el posible efecto de las variables clínicas sobre la función cognitiva, se analizó la relación entre las puntuaciones de los cuestionarios, las variables biológicas y las variables neuropsicológicas. Se encontró que en el grupo de AN había una correlación positiva entre el tiempo de copia de la RCFT y las puntuaciones de sintomatología obsesiva, LOI-CV (r=0,463, *p*=0,004) y las puntuaciones en ansiedad estado, STAIC-R (r=0,345, *p*=0,042).

Comparación entre perfil cognitivo con déficits y normal en el grupo de AN

Los pacientes con un perfil cognitivo deficitario presentan un peor rendimiento cognitivo en memoria visual en el recuerdo inmediato de la Reproducción Visual (χ^2=9,967, *p*=0,007*)* y en recuerdo de RCFT (χ^2 =9,967, *p*=0,007); más tiempo de copia de RCFT (χ^2=11,991, *p*=0,002*)* y un menor número de palabras aprendidas en la curva de memoria de Rey (χ^2=9,626, *p*= 0,008) que el grupo control y los pacientes con un perfil cognitivo normal. Además presentaron una clara tendencia a la significación en una peor organización de la RCFT (χ^2 =5,793, *p*=0,05*)* durante su copia. En este análisis el grupo control y los pacientes con un perfil cognitivo normal presentaron resultados similares, excepto en la velocidad de la copia de RCFT, donde los pacientes mostraron un ritmo más lento.

Características del subgrupo de AN con un perfil cognitivo con déficits

Cuando estudiamos las características del grupo de pacientes con AN que presentan un perfil cognitivo con déficits obtenemos un menor IMC (U=75, *p*=0,023) y mayores puntuaciones en ansiedad rasgo que el resto de pacientes (U= 65,6, *p*=0,028). Además,

aunque no sea significativo, presentan mayores puntuaciones en todas las escalas psicopatológicas.

SEGUNDO ESTUDIO

Lozano-Serra, E., Andrés-Perpiña, S., Lázaro-García, L., y Castro-Fornieles, J. (2014). Adolescent Anorexia Nervosa: Cognitive performance after weight recovery. *Journal of Psychosomatic Research, 76(1)*, 6-11. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.10.009

MÉTODO

Muestra

Para realizar este segundo trabajo se volvieron a evaluar a todos los participantes del estudio anterior después de 6 meses. Durante ese tiempo los pacientes habían seguido tratamiento en el Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil del Hospital Clínic de Barcelona y habían recuperado el peso mínimo saludable. El grupo de adolescentes con AN estuvo conformado por 25 pacientes y el grupo control por 26 sujetos voluntarios.

De la muestra inicial en el grupo de AN se pierden a 12 pacientes (32%) de los que 2 no quisieron colaborar, 3 se encontraban hospitalizadas, 2 no habían alcanzado el peso mínimo, 1 se encontraba en otro centro hospitalario, 1 presentaba sintomatología obsesiva y 2 sujetos masculinos fueron eliminados del análisis para hacer más equiparable la muestra. En el grupo control se perdieron 15 sujetos sanos (36%) de los que 10 no quisieron colaborar, 1 presentaba sintomatología alimentaria, 1 presentaba sintomatología depresiva y también se eliminó del análisis estadístico a 3 chicos para conseguir una muestra más homogénea.

Los pacientes durante este tiempo siguieron el programa de tratamiento del Servicio de Psiquaitría y Psicología Infantil y Juvenil. Este tratamiento se basa en una aproximación multidisciplinar que combina manejo biológico, rehabilitación nutricional, un programa para mejorar los patrones alimentarios y el peso, tratamiento cognitivo-conductual individual y grupal a pacientes y sus familias. Los sujetos control durante este tiempo no recibieron ningún tratamiento ni intervención.

Evaluación psicopatológica y biológica

Se volvieron a evaluar con los mismos cuestionarios y se registró la recuperación de la función menstrual.

Evaluación neuropsicológica

También se volvieron a pasar las mismas pruebas neuropsicológicas que en la evaluación inicial. Para evitar el efecto de aprendizaje en la Figura Compleja de Rey se utilizó la prueba paralela de la Figura Compleja de Taylor, TCFT (Taylor, 1979).

RESULTADOS

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se tuvo en cuenta las pruebas que en el artículo anterior se había obtenido un resultado significativo o una fuerte tendencia hacia la significación, así como también aquellas funciones donde se presentaban dificultades en la población adulta con AN. Las pruebas que se tuvieron en cuenta para el análisis fueron: Vocabulario y Cubos del WISC-R, la Reproducción Visual de WMS-III, la Figura Compleja de Taylor, el TMT A y B, el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y el test de Colores y Palabras Stroop.

Las variables analizadas seguían el principio de normalidad por lo que se utilizaron pruebas paramétricas para comparar el grupo de pacientes con AN y el grupo control. Se compararon con el *t* de Student las variables demográficas y psicopatológicas. Las variables neuropsicológicas entre los dos grupos se realizaron mediante el análisis multivariante de la varianza (MANOVA) para medidas repetidas. En todo el MANOVA, la corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni fue realizada para evitar posibles falsos positivos. Cuando en el segundo análisis se divide el grupo de pacientes entre aquellas que han restablecido y las que no han restablecido el ciclo menstrual, se utilizan las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis y el test U de Mann-Whitney, debido al pequeño tamaño de los subgrupos. En todos los análisis se considera significativo cuando $p \leq 0,05$.

Características de la muestra

La muestra de sujetos en la evaluación de seguimiento sigue siendo comparable entre el grupo clínico y control en género (solamente se analizaron a las mujeres), edad (t=1,094, p=0,279) y en el nivel intelectual (t=-0,965, p=0,339). Las pacientes con AN mejoran en la sintomatología alimentaria y ansiedad estado aunque continúan puntuaciones más elevadas en sintomatología alimentaria, depresiva y obsesiva que el grupo control.

De los pacientes postpuberales, 14 recuperaron el ciclo menstrual y 8 permanecieron con amenorrea en la evaluación de seguimiento.

Funcionamiento cognitivo cuando estaban en infrapeso

Se analizó el perfil cogntivo de las pacientes que finalizaron el estudio. Durante la primera evaluación (en infrapeso) las pacientes con AN presentaban un peor rendimiento cognitivo en el recuerdo inmediato (F=4.863), p=0.032), organización (F=5.629, p=0.022) y el tiempo de copia de RCFT (F=12.642, p= 0.001).

Evolución del funcionamiento cognitivo tras la recuperación del peso

Hubo una mejoría significativa en el grupo de pacientes con AN después de 6 meses de tratamiento consiguiendo la recuperación del peso mínimo establecido (MANOVA, F=2,266, p=0,026). En la evaluación de seguimiento el perfil cognitivo de las adolescentes con AN fue similar al grupo control (MANOVA, F=0,954, p=0,511).

Relación del funcionamiento cognitivo en el seguimiento y la función menstrual

Para poder estudiar el posible efecto de la función menstrual en el funcionamiento neuropsicológico de las pacientes con AN, se comparó aquellas que habían restablecido el ciclo menstrual tras 6 meses de tratamiento, con las que aún permanecían amenorreicas y con el grupo control. No hubo diferencias en el IMC, edad y variables psicopatológicas entre los subgrupos de AN. Con respecto a las variables neurospicológicas se halló que las pacientes con amenorrea presentaban un peor funcionamiento cognitivo en habilidades visuoconstructivas, test de Cubos (χ^2= 6,923, p=0,031), memoria visual, test de Reproducción Visual (χ^2= 6,179, p=0,045) y en la

capacidad de inhibir la interferencia, Stroop (χ^2=6,882, p=0,032). En cambio el perfil cognitivo de las pacientes con menstruación y los individuos sanos fue similar.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo es conocer el funcionamiento cognitivo de la AN en población adolescente. Para ello se estudió el perfil neuropsicológico general de una muestra de adolescentes con AN, con una corta duración del trastorno y en un momento agudo de la enfermedad, así como los cambios que se producían en el funcionamiento cognitivo tras 6 meses de tratamiento y de recuperación del peso mínimo. En este estudio se seleccionó a una muestra homogénea, sin trastornos comóbidos, se utilizaron pruebas neuropsicológicas validadas internacionalmente y los resultados se compararon con un grupo control, mejorando así aspectos metodológicos que habían sido criticados en otros estudios neuropsicológicos (Katzman et al., 2001; Duchesne et al., 2004). Se estudió diferentes variables clínicas, biológicas y neuropsicológicas, con tal de poder establecer subgrupos de pacientes y poder conocer si algunas características clínicas podían estar relacionadas con un peor funcionamiento cognitivo, tal como algunos autores han sugerido (Kuelz et al., 2004; Castaneda et al., 2008).

Los estudios respecto a las dificultades en el funcionamiento cognitivo en adolescentes con AN presentan resultados confusos. En este estudio, cuando los pacientes con AN están en infrapeso su perfil neurocognitivo únicamente presenta dificultades en la velocidad psicomotora. Otros estudios realizados con adultos también encuentran enlentecimiento psicomotor en el procesamiento de la información (Moser et al., 2003; Bosanac et al., 2007). Aunque, contrariamente a lo que describen otros estudios con pacientes adultos (Szmukler et al., 1992; Bosanac et al., 2007), nuestros pacientes no muestran dificultades en las habilidades visuoespaciales, memoria, atención y funciones ejecutivas. Parece que el enlentecimiento psicomotor se ha relacionado con altos niveles de obsesividad y ansiedad, por lo que esta característica cognitiva en los pacientes con AN podría estar relacionada con la presencia de sintomatología ansiosa, muy frecuente en este trastorno.

Algunos estudios con población adulta describen la presencia de dificultades cognitivas únicamente en un subgrupo de la muestra total de pacientes con AN (Kingston et al., 1996; Lauer et al., 1999; Szmukler et al., 1992). En nuestro estudio también se corrobora la presencia de este subgrupo en adolescentes con AN en un momento de desnutrición. Cuando analizamos los perfiles cognitivos encontramos que no es igual en todos los pacientes, presentándose en un tercio de la muestra (30%) un perfil cognitivo deficitario. Este porcentaje también es similar al encontrado en diferentes estudios con población

adulta (Szmukler et al., 1992; Kingston et al., 1996). Este subgrupo de pacientes presentó dificultades especialmente en habilidades visuoespaciales, descritas ampliamente en población adulta (Kingston et al., 1996). Este subgrupo con un perfil cognitivo deficitario se caracteriza clínicamente por presentar una elevada ansiedad rasgo y un IMC más bajo. Ambas variables clínicas han sido relacionadas en otros estudios con un pobre rendimiento neuropsicológico (Gualtieri y Morgan, 2008), por lo que se sugiere que estas variables podrían influir en un peor pronóstico del trastorno. A pesar de que el grupo de AN con perfil deficitario presenta peores puntuaciones en la mayoría de variables clínicas y biológicas, no se encontró relación entre el funcionamiento cognitivo y otras variables clínicas como la duración del trastorno, la edad de inicio y otra sintomatología clínica, al igual que en otros estudios con población adulta (Lauer et al., 1999).

En el estudio longitudinal de las dificultades cognitivas en AN, los pacientes mejoran su rendimiento global después de 6 meses de tratamiento y renutrición, normalizando todo el perfil cognitivo sin hallar diferencias con el grupo control. De los pocos estudios existentes de seguimiento en adolescentes con AN los resultados son inconsistentes, pero algunos de ellos también encuentran mejoras en todas las funciones cognitivas (Schmidt et al., 1997; Grunwald et al., 2004; Hatch et al., 2010, Bühren et al., 2012). En cambio en adultos una vez que han restaurado el peso se sugiere que el funcionamiento cognitivo presentan dos evoluciones diferentes, es decir, algunas funciones muestran una mejoría completa (Kingston et al., 1996; Bosanac et al., 2007) y otras mantienen los déficits (Moser et al., 2003; Tchanturia et al., 2002), por lo que se ha propuesto que estos déficits cognitivos sean una característica estable de la enfermedad (Tchanturia et al., 2002). El hecho de que no encontremos ninguna dificultad en el funcionamiento cognitivo de forma global en todo el grupo de pacientes una vez normalizado el peso, puede deberse a diferentes posibilidades. Una de ellas podría ser porque los adultos tienen una mayor y continuada afectación de variables clínicas, es decir, que los adultos presentan una mayor duración de la enfermedad y con ello más años de afectación de la malnutrición y otros síntomas del trastorno. Otra posibilidad podría ser que el cerebro adolescente tenga más capacidad de reversibilidad (Castro-Fornieles et al., 2010; Lázaro et al., 2013) y que cuando se mantiene el trastorno hasta la edad adulta al tener más años de malnutrición y enfermedad altere la estructura cerebral y el funcionamiento causando déficits permanentes en adultos con una larga evolución. Por último, puede que algunas variables biológicas o clínicas jueguen un papel en algunos pacientes, siendo un factor de peor pronóstico y persistencia de la enfermedad hasta la edad adulta.

En este sentido, en el presente estudio encontramos que las adolescentes con AN que presentan dificultades en funciones cognitivas como la memoria visual, habilidades visuoconstructivas, débil coherencia central y resistencia a la interferencia, una vez que han recuperado el peso, son aquellas pacientes que no habían restablecido la menstruación. Los resultados sugieren que las dificultades cognitivas pueden estar relacionadas con las alteraciones hormonales causantes del mantenimiento de la amenorrea, tal como otros autores ya han sugerido previamente (Lauer et al. 1999). Resultados similares a los nuestros se encuentran en población adulta, donde se observa un mejor funcionamiento neuropsicológico en aquellas pacientes que han recuperado la menstruación de manera regular (con o sin tratamiento hormonal) que en aquellas que presentan amenorrea o irregularidades menstruales las cuales siguen presentando dificultades en habilidades verbales y memoria (Chui et al., 2008; Bühren et al., 2011). Hacen falta más estudios para explorar la compleja relación entre el funcionamiento cognitivo y hormonal en pacientes con AN ya que el comprobar que están relacionados puede tener importantes implicaciones clínicas. Si las funciones cognitivas mejoran con la recuperación de la menstruación, éste debería ser un objetivo importante en el tratamiento, además de la recuperación de peso.

Podríamos concluir que no hay importantes dificultades en el funcionamiento general cognitivo de los adolescentes con AN ni cuando están en infrapeso ni una vez recuparado en peso mínimo. Las dificultades en el rendimiento neurocognitivo se concentran en un subgrupo de pacientes con algunas características clínicas determinadas, como un peso más bajo y mayor ansiedad rasgo (mientras están en infrapeso) y el mantenimiento de la amenorrea tras haber conseguido la recuperación del peso.

Posiblemente no todos los adolescentes con AN presenten disfunciones cognitivas y sea sólo un subgrupo de pacientes que se vean afectados. Los resultados discrepantes y en ocasiones contradictorios encontrados en los trabajos sobre neuropsicología de la AN podrían ser explicados porque únicamente un subgrupo de pacientes con AN mostrarían alteraciones en su perfil cognitivo y si no se estudian estos subgrupos, estas dificultades serían difíciles de detectar en el grupo general de pacientes.

Limitaciones y planteamientos futuros

En los dos trabajos la mayor limitación es el tamaño de la muestra, reducida para poder estudiar subgrupos de pacientes en función de diferentes características clínicas. Es necesario tener muestras extensas de pacientes para poder comparar sus características clínicas y biológicas, que no ha permitido la muestra de la investigación, especialmente cuando se han hecho subgrupos. De esta manera algunas de las tendencias de significación en parámetros clínicos y neuropsicológicos hubiesen posiblemente sido significativas con una muestra mayor y dar mayor firmeza a los resultados obtenidos.

Otra limitación es no haber codificado de forma más precisa más datos sobre las variables clínicas o biológicas de los sujetos del grupo control, como por ejemplo el peso actual o información de su función menstrual, aunque ninguno de ellos refería historia de problema con su peso o su imagen corporal.

También la propia batería neuropsicológica utilizada presenta algunas limitaciones. Algunas de las pruebas (WISC-R) han estado baremadas en sujetos de 6 a 16 años y nosotros lo hemos utilizado en sujetos hasta con 18 años. Por otro lado, otras pruebas que pertenecen a baterías de adultos (subtest de WMS-III) y sólo hay baremos a partir de los 16 años tambien se han usado en sujetos menores de esa edad. No todas las pruebas de memoria tienen versiones paralelas (subtest de WMS-III) y por consiguiente en la evaluación despés del tratamiento fueron utilizadas como retest la misma versión que en la primera evaluación, con la subsiguiente pérdida de control sobre el efecto del aprendizaje. De todas formas, el uso de pruebas paralelas tambien es cuestionable, ya que puede tratarse de pruebas con dificultad diferente (como en el caso de la Figura de Rey y la Figura de Taylor). Dado que las pruebas neuropsicológicas diseñadas y baremadas en población infantil y juvenil son más escasas que en población adulta, a la hora de diseñar la bateria para la investigación se consideró todas estas limitaciones y se decidió paliarlas mediante la utilización de puntuaciones directas en los análisis estadísticos y una minuciosa selección de un grupo control en edad, sexo y nivel intelectual similar.

Sobre el planteamiento de estas limitaciones más estudios longitudinales con muestras amplias y con periodos más largos de seguimiento son necesarios para determinar las posibles implicaciones de las variables clínicas y biológicas en el curso y pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

1. Cuando se analiza toda la muestra de adolescentes con AN en un momento de bajo peso, los pacientes presentan un mayor enlentecimiento psicomotor.

2. De la muestra general un 30% de los pacientes presentan un perfil cognitivo deficitario, mostrando dificultades en las habilidades visuoespaciales. Este subgrupo se caracteriza por presentar un IMC más bajo y elevada presencia de ansiedad rasgo.

3. Después de seis meses de tratamiento y recuperación de peso, los adolescentes con AN muestran mejoría significativa en su rendimiento cognitivo, normalizándose el perfil neuropsicológico y equiparándose a los sujetos controles sanos. El enlentecimiento psicomotor detectado en un momento agudo de la enfermedad sería consecuencia del estado de desnutrición y no una característica estable del trastorno.

4. Tras la recuperación del peso mínimo, las pacientes con AN que no han restablecido el ciclo menstrual presentan dificultades cognitivas en la memoria visual, habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas. Las pacientes que han recuperado la menstruación no muestran ninguna diferencia respecto al grupo control en su perfil cognitivo.

5. El estudio de subgrupos de pacientes en la AN podría ayudar a definir aquellos pacientes cuyo funcionamiento cognitivo muestra un peor rendimiento y conocer las variables clínicas relacionadas con ello. Dado que el peor funcionamiento cognitivo podría estar relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad, el definir más claramente estos subgrupos de pacientes puede tener una gran relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA

Abbate-Daga, G., Buzzichelli, S., Amianto, F., Rocca. G., Marzola, E., McClintock, S.M., y Fassino, S. (2011). Cognitive flexibility in verbal and nonverbal domains and decision making in anorexia nervosa patients: a pilot study. *BMC Psychiatry*, 11, 162. doi: 10.1186/1471-244X-11-162

Abbate-Daga, G., Campisi, S., Marzola, E., Rocca, G., Peris, C., Campagnoli, C., Peloso, A., Vesco, S., Rigardetto, R., y Fassino S. (2012) Amenorrhea in Eating Disorders: poor stability of symptom after a one-year treatment. *Eating and Weight Disorders*, 17(2), e78-85.

Alvarado-Sánchez, N., Silva-Gutiérrez, C., y Salvador-Cruz, J. (2009). Visoconstructive deficits and risk of developing eating disorders. *The Spanish Journal of Psychology*, 12(2), 677-685.

Allen, K.L., Byrne, S.M., Hii, H., van Eekelen, A., Mattes, E., y Foster, J.K. (2013). Neurocognitive functioning in adolescents with eating disorders: a population-based study. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(5), 355-375. doi: 10.1080/13546805.2012.698592

Amador, X.F., y Kronengold, H. (1998). The description and meaning of insight in psychosis. In: X.F. Amador y A.S. David, eds. *Insight and Psychosis*. Oxford: University Press, pp. 15-32.

American Psychiatric Association (APA) (2002*). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (1ª ed.) (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson.

American Psychiatric Association (APA) (2006). Treatment of patients with eating disorders, (3rd edition). American Psychiatric Association. *The American Journal of Psychiatry*, 163(7 Suppl), 4-54.

American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual Disorders* (5ª ed.) (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. Disponible en: <http://dsm.psychiatryonline.org//book.aspx?bookid=556> [consultado 23 enero 2014].

Anderluh, M.B., Tchanturia, K., Rabe-Hesketh, S., y Treasure, J. (2003). Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *The American Journal of Psychiatry*, 160(2), 242-247.

Andrés-Perpiña, S., Lozano-Serra, E., Puig, O., Lera-Miguel, S., Lázaro, L., y Castro-Fornieles, J. (2011). Clinical and biological correlates of adolescent anorexia nervosa with impaired cognitive profile. *European Child & Adolescent Psychiatry,* 20(11-12), 541-549. doi: 10.1007/s00787-011-0216-y

Arbel, R., Koren, D., Klein, E., y Latzer, Y. (2013). The neurocognitive basis of insight into illness in anorexia nervosa: a pilot metacognitive study. *Psychiatry Research*, 209(3), 604-610. doi: 10.1016/j.psychres.2013.01.009

Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J., y Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 724-731. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.74

Bailer, U.F., y Kaye, W.H. (2003). A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. Current Drug Targets. *CNS Neurological Disorders*, 2(1), 53-59.

Ball, C.T., Singer, S., Kemps, E., y Tiggemann M. (2010). Restrained eating and memory specificity. *Appetite*, 55(2), 359-362. doi: 10.1016/j.appet.2010.06.001

Baran, S.A., Weltzin, T.E., y Kaye, W.H. (1995). Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 152(7), 1070-1072.

Bäumler, G. (1974). *Lern-und Gedächtnistest LGT-3*. Verlag für Psychologie, dr. c. Hogrefe: Göttingen.

Bayless, J.D., Kanz, J.E., Moser, D.J., McDowell, B.D., Bowers, W.A., Andersen, A.E., y Paulsen, J.S. (2002). Neuropsychological characteristics of patients in a hospital-based eating disorder program. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14(4), 203-207.

Beadle, J.N., Paradiso, S., Salerno, A., y McCormick, L.M. (2013). Alexithymia, emotional empathy, and self-regulation in anorexia nervosa. *Annals of Clinical Psychiatry*, 25(2), 107-120.

Bearman, S.K., Martinez, E., Stice, E., y Presnell, K. (2006). The Skinny on Body Dissatisfaction: A Longitudinal Study of Adolescent Girls and Boys. *Journal of Youth and Adolescence*, 25(4), 641-647.

Becker, A.E., Eddy, K.T., y Perloe, A. (2009). Clarifying criteria for cognitive signs and symptoms for eating disorders in DSM-V. *The International Journal of Eating Disorders*, 42(7), 611-619. doi: 10.1002/eat.20723

Bell, C., Bulik, C., Clayton, P., Crow, S., Davis, D.M., DeMaso, D.R., Dogin, J., Fairburn, C.G., Fink, A.H., Fisher, M., Forman, S., Garner, D.M., Golden, N.H., Hagan, J., Kaplan, A.S., Katzman, D.K., Katzman, M.A., Keddy, D., Kottke, T.E., Kreipe, R., Lonegran, E., Motto, J.A., Mickley, D., Rubel, J.B., Schienholtz, M., Schyve, P.M., Sloan, R., Sokol, M., Sparrow, J., Strober, M., Stunkard, A., Suchinsky, R.T., Treasure, J., Westermeyer, J., Wilfley, D., y Wonderlich, S. (2000). Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). *American Journal of Psychiatry*, 157 (1 Suppl), 1-39.

Bellodi, L., Cavallini, M.C., Bertelli, S., Chiapparino, D., Riboldi, C., y Smeraldi, E. (2001). Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first-degree relatives of patients with eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 158(4), 563-569.

Berg, C.J., Rapoport, J.L., y Flament, M. (1986). The Leyton Obsessional Inventory-Child Version. *Journal of American Academy of Child Psychiatry,* 25, 84-91.

Bergen, A.W., van den Bree, M.B., Yeager, M., Welch, R., Ganjei, J.K., Haque, K., Bacanu, S., Berrettini, W.H., Grice, D.E., Goldman, D., Bulik, C.M., Klump, K., Fichter, M., Halmi, K., Kaplan, A., Strober, M., Treasure, J., Woodside, B., y Kaye, W.H. (2003). Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 8(4), 397-406.

Bewell-Weiss, C.V., y Carter, J.C. (2010). Predictors of excessive exercise in anorexia nervosa. *Comprehensive Psychiatry*, 51(6), 566-571. doi: 10.1016/j.comppsych.2010.03.002

Billingsley-Marshall, R.L., Basso, M.R., Lund, B.C., Hernandez, E.R., Johnson, C.L., Drevets, W.C., McKee, P.A., y Yates, W.R. (2013). Executive function in eating disorders: the role of state anxiety. *The International Journal of Eating Disorders,* 46(4), 316-321. doi: 10.1002/eat.22086

Blanz, B.J., Detzner, U., Lay, B., Rose, F., y Schmidt, M.H. (1997). The intellectual functioning of adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 6(3), 129-135.

Bomba, M., Riva, A., Veggo, F., Grimaldi, M., Morzenti, S., Neri, F., y Nacinovich, R. (2013). Impact of speed and magnitude of weight loss on the development of brain trophic changes in adolescents with anorexia nervosa: a case control study. *Italian Journal of Pediatrics,* 39*,* 14. doi: 10.1186/1824-7288-39-14

Bosanac, P., Kurlender, S., Stojanovska, L., Hallam, K., Norman, T., McGrath, C., Burrows, G., Wesnes, K., Manktelow, T., y Olver, J. (2007). Neuropsychological study of underweight and "weight-recovered" anorexia nervosa compared with bulimia nervosa and normal controls. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(7), 613-621.

Bousoño, M. (2003). Consecuencias de la anorexia nerviosa. En L. Rojo y G. Cava, eds. *Anorexia nerviosa*. Barcelona: Ariel, pp. 111-120.

Bradley, S.J., Taylor, M.J., Rovet, J.F., Goldberg, E., Hood, J., Wachsmuth, R., Azcue, M.P., y Pencharz, P.B. (1997). Assessment of brain function in adolescent anorexia nervosa before and after weight gain. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 20-33.

Brain Resource (2009). *Integ Neuro: assessment Manual 1.0*. Brain Resource Limited.

Brandt, J., y Benedict, R.H.B. (2001). *Hopkins Verbal Learning Test-Revised. Professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.

Braun, C.M., y Chouinard, M.J. (1992). Is anorexia nervosa a neuropsychological disease? *Neuropsychology Review*, 3(2), 171-212.

Brickenkamp, R. (1981). *D2 Aufmerksamkeits-Belastungs-test*. 7. Aufl. Hogrefe: Göttingen.

Brockmeyer, T., Bents, H., Holtforth, M.G., Pfeiffer, N., Herzog, W., y Friederich, H. C. (2012). Specific emotion regulation impairments in major depression and anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 550-553. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.009

Brogan, A., Hevey, D., y Pignatti, R. (2010). Anorexia, bulimia, and obesity: shared decision making deficits on the Iowa Gambling Task (IGT). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(4), 711-715. doi: 10.1017/S1355617710000354

Brooks, S., Prince, A., Stahl, D., Campbell, I.C., y Treasure, J. (2011). A systematic review and meta-analysis of cognitive bias to food stimuli in people with disordered eating behaviour. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 37-51. doi: 10.1016/j.cpr.2010.09.006

Bühren, K., Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B., y Konrad, K. (2008). Neuropsychological performance in anorexia and bulimia nervosa. *Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 36(6), 377-386; quiz 387-388. doi: 10.1024/1422-4917.36.6.377

Bühren, K., Konrad, K., Schaefer, K., Kratzsch, J., Kahraman-Lanzerath, B., Lente, C., y Herpertz-Dahlmann, B. (2011). Association between neuroendocrinological parameters and learning and memory functions in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery. *Journal of Neural Transmission,* 118(6), 963-968. doi: 10.1007/s00702-010-0567-4

Bühren, K., Mainz, V., Herpertz-Dahlmann, B., Schäfer, K., Kahraman-Lanzerath, B., Lente, C., y Konrad, K. (2012). Cognitive flexibility in juvenile anorexia nervosa patients before and after weight recovery. *Journal of Neural Transmission*, 119(9), 1047-1057. doi: 10.1007/s00702-012-0821-z

Bulik, C.M., Reba, L., Siega-Riz, A.M., y Reichborn-Kjennerud, T. (2005). Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. *The International Journal of Eating Disorders*, 37 (Suppl), S2-9, discussion S20-21.

Burgess, P.W., y Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests*. UK: Thames Valley Test.

Cabetas, I. (2004). Malnutrition in anorexia nervosa: psychosomatic approach and multidisciplinary treatment. *Nutrición Hospitalaria*, 19(4), 255-228.

Calderón, C., Forns, M., y Varea, V. (2010). Implication of the anxiety and depression in eating disorders of young obese. *Nutrición hospitalaria*, 25(4), 641-647.

Cassin, S.E., y von Ranson, K.M. (2005). Personality and eating disorders: a decade in review. *Clinical Psychology Review*, 25(7), 895-916.

Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., y Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2), 1-27.

Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M.T., y Junqué, C. (2007). Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Psychiatric Research*, 41(11), 952-958.

Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M.T., y Junqué, C. (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry Research*, 43(3), 331-340. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.013

Castro-Fornieles, J., Caldú, X., Andrés-Perpiñá, S., Lázaro, L., Bargalló, N., Falcón, C., Plana, M.T., y Junqué, C. (2010). A cross-sectional and follow-up functional MRI study with a working memory task in adolescent anorexia nervosa. *Neuropsychologia,* 48(14)*,* 4111-4116. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.003

Castro, J., Deulofeu, R., Gila, A., Puig, J. y Toro, J. (2004). Persistence of nutritional deficiencies after short-term weight recovery in adolescents with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorder*; 35(2), 169-178.

Castro-Fornieles, J., Garcia, A.I., Lazaro, L., Andrés-Perpiñá, S., Falcón, C., Plana, M.T., y Bargallo, N. (2010). Prefrontal brain metabolites in short-term weight-recovered adolescent anorexia nervosa patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 1049-1053. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.020

Castro, J., y Toro, J. (2004). *Anorexia nerviosa: el peligro de adelgazar*. Barcelona: Moral y Torres editores.

Cavedini, P., Bassi, T., Ubbiali, A., Casolari, A., Giordani, S., Zorzi, C., y Bellodi, L. (2004). Neuropsychological investigation of decision-making inanorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 127, 259–266.

Cavedini, P., Zorzi, C., Bassi, T., Gorini, A., Baraldi, C., Ubbiali, A., y Bellodi, L. (2006). Decision-making functioning as a predictor of treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 145, 179–187.

Channon, S., Hemsley, D., y de Silva P. (1988). Selective processing of food words in anorexia nervosa. *The British Journal of Clinical Psychology*, 27(Pt 3), 259-260.

Channon, S., y deSilva, W.P. (1985). Psychological correlates of weight gain in patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 19(2-3), 267-271.

Charmandari, E., Kino, T., Souvatzoglou, E., y Chrousos, G.P. (2003). Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Hormone Research*, 59(4), 161-179.

Chui, H.T., Christensen, B.K., Zipursky, R.B., Richards, B.A., Hanratty, M.K., Kabani, N.J., Mikulis, D.J., Katzman, D.K. (2008). Cognitive Function and Brain Structure in Females With a History of Adolescent-Onset Anorexia Nervosa. *Pediatrics*, 122(2), 426-437.

Coners, H., Remschmidt, H., y Hebebrand, J. (1999). The relationship between premorbid body weight, weight loss, and weight at referral in adolescent patients with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 26(2), 171-178.

Connan, F., Campbell, I.C., Katzman, M., Lightman, S.L., y Treasure, J. (2003). A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiology & behavior*, 79(1), 13-24.

Cooper, M.J., Grocutt, E., Deepak, K., y Bailey, E. (2007). Metacognition in anorexia nervosa, dieting and non-dieting controls: a preliminary investigation. *The British Journal of Clinical Psychology*, 46(Pt 1), 113-117.

Couturier, J., y Lock, J. (2006). What is recovery in adolescent anorexia nervosa? *The International Journal of Eating Disorders*, 39(7), 550-555.

Cserjési, R., Vermeulen, N., Lénárd, L., y Luminet, O. (2011). Reduced capacity in automatic processing of facial expression in restrictive anorexia nervosa and obesity. *Psychiatry Research*, 188(2), 253-257. doi: 10.1016/j.psychres.2010.12.008

Danner, U.N., Sanders, N., Smeets, P.A., van Meer, F., Adan, R.A., Hoek, H.W., y van Elburg, A.A. (2012). Neuropsychological weaknesses in anorexia nervosa: set-shifting, central coherence, and decision making incurrently ill and recovered women. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 685-694. doi: 10.1002/eat.22007

Davis, C., y Kaptein, S. (2006). Anorexia nervosa with excessive exercise: a phenotype with close links to obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 142(2-3), 209-17.

Davis, C., Katzman, D.K., Kaptein, S., Kirsh, C., Brewer, H., Kalmbach, K., Olmsted, M.P., Woodside, D.B., y Kaplan, A.S. (1997). The prevalence of high-level exercise in the eating disorders: etiological implications. *Comprehensive Psychiatry*, 38(6), 321-326.

Delis, D., Kaplan, A.S., y Kramer, J. (2001). *Examiner's Manual: Delis-Kaplan Executive functioning system (D-KEFS).* San Antonio, TX: psychological Corporation.

Delvenne, V., Goldman, S., Biver, F., De Maertalaer, V., Wikler, D., Damhaut, P., y Lotstra, F. (1997). Brain hypometabolism of glucose in lowweight depressed patients and in anorectic patients: a consequence of starvation? *Journal of Affective Disorders*, 44, 69-77.

Delvenne, V., Goldman, S., De Maertelaer, V., Simon, Y., Luxen, A., y Lotstra, F. (1996). Brain Hypometabolism of Glucose in Anorexia Nervosa: Normalization after Weight Gain. *Biological Psychiatry*, 40, 761-768.

Delvenne, V., Goldman, S., De Maertelaer, V., Wikler, D., Damhaut, P., y Lotstra, F. (1997). Brain glucose metabolism in anorexia nervosa and affective disorders: influence of weight loss or depressive symptomatology. *Psychiatry Research*, 74, 83-92.

Dmitrzak-Węglarz, M., Słopień, A., Tyszkiewicz2, M., Rybakowski F., Rajewski A., y Hauser, J. (2011). Polymorphisms of the SNAP-25 gene and performance on the Wisconsin Card Sorting Test in anorexia nervosa and in healthy adolescent participants. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 1, 43–51.

Dobson, K.S, y Dozois D.J. (2004). Attentional biases in eating disorders: a meta-analytic review of Stroop performance. *Clinical Psychology Review*, 23(8), 1001-1022.

Duchesne, M., Mattos, P., Fontenelle, L.F., Veiga, H., Rizo, L., y Appolinario, J.C. (2004). Neuropsychology of eating disorders: a systematic review of the literatura. *Revista Brasileira de Psiquiatria,* 26(2), 107-117.

Eddy, K.T., Keel, P.K., Dorer, D.J., Delinsky, S.S., Franko, D.L., y Herzog, D.B. (2002). Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *The International Journal of Eating Disorders,* 31(2), 191-201.

Edler, C., Haedt, A.A., y Keel, P.K. (2007). The use of multiple purging methods as an indicator of eating disorder severity. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(6), 515-520.

Enns, M.W., Swenson, J.R., McIntyre, R.S., Swinson, R.P., y Kennedy, S.H., (2001). CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VII. Comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(1), 77S-90S.

Epstein, J., Wiseman, C.V., Sunday, S.R., Klapper, F., Alkalay, L., y Halmi, K.A. (2001). Neurocognitive evidence favors "top down" over "bottom up" mechanisms in the pathogenesis of body size distortions in anorexia nervosa*. Eating and Weight Disorders*, 6(3), 140-147.

Fairburn, C.G. (2005). Evidence-based treatment of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 37 (Suppl), S26-30, discussion S41-2.

Fairburn, C.G., Cooper, Z., y Shafran, R. (2003). Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 41(5), 509-528.

Farreras-Valentí, P., y Rozman, C. (2000). *Medicina Interna*, vol 2, (14° ed). Barcelona: Editorial Harcourt, pp. 1814-1818.

Fassino, S., Pieró, A., Daga, G.A., Leombruni, P., Mortara, P., y Rovera, G.G. (2002). Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 31(3), 274-283.

Félix, V. (2007). *Funciones ejecutivas: estimación de la flexibilidad cognitiva en población normal y un grupo psicopatológico*. Universidad de Valencia. Disponible en: <http://www.uv.es/femavi/Wisconsin.pdf> [consultado 25 enero 2014].

Filoteo, J.V., Maddox, W.T., Simmons, A.N., Ing, A.D., Cagigas, X.E., Matthews, S., y Paulus, M.P. (2005). Cortical and subcortical brain regions involved in rule-based category learning. *Neuroreport*, 16(2), 111-115.

Fisch, G.S. (2013). Autism and epistemology IV: Does autism need a theory of mind? *American Journal of Medical Genetics*, 161(10), 2464-2480. doi: 10.1002/ajmg.a.36135

Fitzpatrick, K.K., Darcy, A., Colborn, D., Gudorf, C., y Lock, J. (2012). Set-shifting among adolescents with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(7), 909-912. doi: 10.1002/eat.22027

Fladung, A.K., Schulze, U.M., Schöll, F., Bauer, K., y Grön, G. (2013). Role of the ventral striatum in developing anorexia nervosa. *Translational Psychiatry*, 3, e315. doi: 10.1038/tp.2013.88

Fowler, L., Blackwell, A., Jaffa, A., Palmer, R., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., y Dowson, J.H. (2006). Profile of neurocognitive impairments associated with female in-patients with anorexia nervosa. *Psychology Medicine*, 36(4), 517-527.

Fox, C.F. (1981). Neuropsychological correlates of anorexia nervosa. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 11(3), 285-290.

Franko, D.L., Keshaviah, A., Eddy, K.T., Krishna, M., Davis, M.C., Keel, P.K., y Herzog, D.B. (2013). A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 170(8), 917-925. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070868

Galderisi, S., Mucci, A., Monteleone, P., Sorrentino, D., Piegari, G., y Maj, M. (2003). Neurocognitive functioning in subjects with eating disorders: the influence of neuroactive steroids. *Biological Psychiatry*, 53(10), 921-927.

Garfinkel, P.E., Lin, E., Goering, P., Spegg, C., Goldbloom, D., Kennedy, S., Kaplan, A.S., y Woodside, D.B. (1996). Should amenorrhoea be necessary for the diagnosis of anorexia nervosa? Evidence from a Canadian community sample. *The British Journal of Psychiatry*, 168(4), 500-506.

Garner ,D.M. y Garfinkel, P.E. (1979). The Eating Attitudes Test: An index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychological Medicine, 9*, 273-279.

Garner, D.M., Garfinkel, P.E., Stancer, H.C., y Moldofsky, H. (1976). Body image disturbances in anorexia nervosa and obesity. *Psychosomatic Medicine*, 38(5), 327-336.

Gillberg, I.C., Billstedt, E., Wentz, E., Anckarsäter, H., Råstam, M., y Gillberg, C. (2010). Attention, executive functions, and mentalizing in anorexia nervosa eighteen years after onset of eating disorder. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 32(4), 358-365. doi: 10.1080/13803390903066857

Gillberg, I.C., Gillberg, C., Råstam, M., y Johansson, M. (1996). The cognitive profile of anorexia nervosa: a comparative study including a community-based sample. *Comprehensive Psychiatry*, 37(1), 23-30.

Gillberg, I.C., Råstam, M., Wentz, E., y Gillberg, C. (2007). Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 170-178.

Godart, N.T., Flament, M.F., Lecrubier, Y., y Jeammet, P. (2000). Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Co-morbidity and chronology of appearance. *European Psychiatry*, 15, 38-45.

Godart, N.T., Perdereau, F., Jeammet, P., y Flament, M.F. (2005). Comorbidity between eating disorders and mood disorders: review. *L'Encéphale*, 31(5 Pt 1), 575-587.

Golden, C.J. (2006). *Test de colores y palabras*. Madrid: TEA Ediciones.

Golden, N.H., Ashtari, M., Kohn, M.R., Patel, M., Jacobson, M.S., Fletcher, A., y Shenker, I.R. (1996). Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *The Journal of Pediatrics*, 128(2), 296-301.

Golden, N.H., y Shenker, I.R. (1994). Amenorrhea in anorexia nervosa. Neuroendocrine control of hypothalamic dysfunction. *The International Journal of Eating disorders*, 16(1), 53-60.

Gorham, D.R. (1956). *Clinical manual for the proverbs test*. Missoula, MT: Psychological Test Specialists.

Gowers, S.G., Clark, A.F., Roberts, C., Byford, S., Barrett, B., Griffiths, A., Edwards, V., Bryan, C., Smethurst, N., Rowlands, L., y Roots, P. (2010). A randomised controlled multicentre trial of treatments for adolescent anorexia nervosa including assessment of cost-effectiveness and patient acceptability - the TOuCAN trial. *Health Technology Assessment*, 14(15), 1-98. doi: 10.3310/hta14150

Gratz, K.L., y Tull, M.T. (2010). Emotion regulation as a mechanism of change in acceptance and mindfulness-based treatment. In R.A. Baer, ed. *Assessing Mindfulness and Acceptance processes in Clients: Illuminating the Theory and Practice of change*. Oakland, CA: Context Press/New Harbinger Publications, pp.107-133.

Grau, A., Faust, G., Gaminde, P., Hernandez, G., y Sanchez M. (2011). *12º Congreso Virtual de Psiquiatría y Neurociencias, Interpsiquis: Neuropsicología de los TCA, una revisión*. Murcia 1-29 de febrero.

Green, M.W., Elliman, N.A., y Rogers, P.J. (1995). Lack of effect of short-term fasting on cognitive function. *Journal of Psychiatric Research*, 29(3), 245-253.

Green, M.W., Elliman, N.A., Wakeling, A., y Rogers, P.J. (1996). Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 30(5), 401-410.

Green, M.W., y McKenna, F.P. (1993). Developmental onset of eating related color-naming interference. *The International Journal of Eating Disorders*, 13(4), 391-397.

Grunwald, M., Ettrich, C., Krause, W., Assmann, B., Dahne, A., Weiss, T., y Gertz, H.J. (2001). Haptic perception in anorexia nervosa before and after weight gain. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), 520-529.

Grunwald, M., Weiss, T., Assmann, B., y Ettrich, C. (2004). Stable asymmetric interhemispheric theta power in patients with anorexia nervosa during haptic perception even after weight gain: a longitudinal study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(5), 608-620.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria*. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Núm. 2006/05-01.

Gualtieri, C.T., y Morgan, D.W. (2008). The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *The Journal of Clinical Psychiatry,* 69(7), 1122-1130.

Guerro, D., y Barjau, J.M. (2003). Epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria. En: A. Chinchilla, Comp. *Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa, obesidad y atracones*. Barcelona: Masson, pp. 15-19.

Guillaume, S., Sang, C.N., Jaussent, I., Raingeard, I., Bringer, J., Jollant, F., y Courtet, P. (2010). Is decision making really impaired in eating disorders? *Neuropsychology,* 24(6), 808–812. doi: 10.1037/a0019806

Gutiérrez-Barquín, I.E. (2006). Alteraciones menstruales y anorexia nerviosa. *Trastornos de la Conducta Alimentaria*, 3, 277-284.

Guy, S.C., Isquith, P.k., y Gioia, G.A. (2004). *Behavior rating Inventory of executive function: Self-Report Version: Professional Manual*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.

Haedt, A.A., Edler, C., Heatherton, T.F., y Keel, P.K. (2006). Importance of multiple purging methods in the classification of eating disorder subtypes. *The International Journal of Eating Disorders*, 39(8), 648-654.

Halmi, K.A, Eckert, E., Marchi, P., Sampugnaro, V., Apple, R. y Cohen, J. (1991). Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 48(8), 712-718.

Halmi, K.A., Sunday, S.R., Strober, M., Kaplan, A., Woodside, D.B., Fichter, M., Treasure, J., Berrettini, W.H., y Kaye, W.H. (2000). Perfectionism in anorexia nervosa: variation by clinical subtype, obsessionality, and pathological eating behavior. *The American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1799-1805.

Hamsher, Kde. S., Halmi, K.A., y Benton, A.L. (1981). Prediction of outcome in anorexia nervosa from neuropsychological status. *Psychiatry Research*, 4(1), 79-88.

Happé, F., y Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 5-25.

Harrison, A., Sullivan, S., Tchanturia, K., y Treasure, J. (2010). Emotional functioning in eating disorders: attentional bias, emotion recognition and emotion regulation. *Psychological Medicine*, 40(11), 1887-97. doi: 10.1017/S0033291710000036

Harrison, A., Tchanturia, K., y Treasure, J. (2010). Attentional bias, emotion recognition, and emotion regulation in anorexia: state or trait? *Biological Psychiatry*, 68(8), 755-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.037

Hatch, A., Madden, S., Kohn, M.R., Clarke, S., Touyz, S., Gordon, E., y Williams, L.M. (2010). In first presentation adolescent anorexia nervosa, do cognitive markers of underweight

status change with weight gain following a refeeding intervention? *The International Journal of Eating Disorders*, 43(4), 295-306. doi: 10.1002/eat.20695

Heaner, M.K., y Walsh, B.T. (2013). A history of the identification of the characteristic eating disturbances of Bulimia Nervosa, Binge Eating Disorder and Anorexia Nervosa. *Appetite*, 65, 185-188. doi: 10.1016/j.appet.2013.01.005

Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J. L., Kay G.G., y Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G., y Curtiss, G. (1997). *Wisconsin card sorting test (WCST)*. Madrid: TEA Ediciones.

Hebebrand, J., Himmelmann, G.W., Wewetzer, C., Gutenbrunner, C., Heseker, H., Schafer, H., y Remschmidt, H. (1996). Body weight in acute anorexia nervosa and at follow-up assessed with percentiles for the body mass index: implications of a low body weight at referral. *The International Journal of Eating Disorders*, 19(4), 347-357.

Hermans, D., Pieters, G., y Eelen, P. (1998). Implicit and explicit memory for shape, body weight, and food-related words in patients with anorexia nervosa and nondieting controls. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(2), 193-202.

Herpertz-Dahlmann, B., Hagenah, U., Vloet, T., y Holtkamp K. (2005). Adolescent eating disorders. *Praxis der Kinderpsycholgie und Kinderpsychiatrie*, 54(4), 248-267.

Herzog, D.B., Dorer, D.J., Keel, P.K., Selwyn, S.E., Ekeblad, E.R., Flores, A.T., Greenwood, D.N., Burwell, R.A., y Keller, M.B. (1999). Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(7), 829-837.

Hetherington, M.M., Stoner, S.A., Andersen, A.E., y Rolls, B.J. (2000). Effects of acute food deprivation on eating behavior in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 28(3), 272-283.

Hill, E.L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(1), 26–32.

Hirschberg, A.L. (2012). Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*, 71(3), 248-256. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.016.

Holliday, J., Tchanturia, K., Landau, S., Collier, D., y Treasure, J. (2005). Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *The American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2269-2275.

Holtkamp, K., Müller, B., Heussen, N., Remschmidt, H., y Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Depression, anxiety, and obsessionality in long-term recovered patients with adolescent-onset anorexia nervosa. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 14(2), 106-110.

Horn, W. (1969). *Test System for School and education Counseling* (in German: Prüfsystern für Schul- und Bildungsberatung, PSB). Hogrefe: Göttingen.

Howard, W.T., Evans, K.K., Quintero-Howard, C.V., Bowers, W.A., y Andersen, A.E. (1999). Predictors of success or failure of transition to day hospital treatment for inpatients with anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1697-1702.

Huke, V., Turk, J., Saeidi, S., Kent, A., Morgan, J.F. (2013). Autism spectrum disorders in eating disorder populations: a systematic review. *European Eating Disorders Review*, 21(5), 345-351. doi: 10.1002/erv.2244

Idini, E., Marquez-Medina, D., Pifarre, J., Buj-Alvarez, I., y Castan-Campanera, E. (2012). Are the neuropsychological alterations in eating disorders endophenotypes of the disease? Review and state of the art. *Revista de neurología*, 55(12), 729-736.

Inhelder, B. y Piaget, J. (1958). *The growth of logical thinking from childhood to adolescence*. New York: basic Books.

Jagielska, G., Wolanczyk, T., y Osuch, B. (2010). Menstrual dysfunction in anorexia nervosa. Psychiatria Polska, 44(2), 277-286.

Jáuregui-Lobera, I. (2009). Cronicidad en trastornos de la conducta alimentaria. *Trastornos de la Conducta Alimentaria*, 10, 1086-1100.

Jáuregui-Lobera, I. (2013). Neuropsychology of eating disorders: 1995-2012. *Neuropsychiatry Disease and Treatment*, 9, 415-430. doi: 10.2147/NDT.S42714

Jáuregui-Lobera, I., Santiago-Fernández, M.J., y Estébanez-Humanes, S. (2009). Eating behaviour disorders and personality. A study using MCMI-II. *Atención Primaria*, 41(4), 201-206. doi: 10.1016/j.aprim.2008.06.002

Jollant, F., Guillaume, S., Jaussent, I., Bellivier, F., Leboyer, M., Castelnau, D., Malafosse, A., y Courtet, P. (2007). Psychiatric diagnoses and personality traits associated with disadvantageous decision-making. *European Psychiatry*, 22(7), 455-461.

Jones, B.P., Duncan, C.C., Brouwers, P., y Mirsky, A.F. (1991). Cognition in eating disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(5), 711-728.

Jordan, J., Joyce, P.R., Carter, F.A., Horn, J., McIntosh, V.V., Luty, S.E., McKenzie, J.M., Frampton, C.M., Mulder, R.T., y Bulik, C.M. (2008). Specific and nonspecific comorbidity in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(1), 47-56.

Kappel, V, van Noort, B., Ritschel, F, Seidel, M., y Ehrlich, S. (2014). Anorexia nervosa. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 42(1), 9-50. doi: 10.1024/1422-4917/a000268

Kass, A.E., Kolko, R.P., y Wilfley, D.E. (2013). Psychological treatments for eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(6), 549-55. doi: 10.1097/YCO.0b013e328365a30e

Katzman, D.K., Christensen, B., Young, A.R., y Zipursky, R.B. (2001). Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Seminars of Clinical Neuropsychiatry*, 6(2), 46-52.

Katzman, D.K., Lambe, E.K., Mikulis, D.J., Ridgley, J.N., Goldbloom, D.S., y Zipursky, R.B. (1996). Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *The Journal of Pediatrics*, 129(6), 794-803.

Katzman, D.K., Zipursky, R.B., Lambe, E.K., y Mikulis, D.J. (1997). A longitudinal magnetic resonance imaging study of brain changes in adolescents with anorexia nervosa. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 151(8), 793-797.

Kaufman, J., Birmahe, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., y Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 36(7)*, 980-988.

Keel, P.K. y Klump, K.L. (2003). Are eating disorders culture-bound syndromes? Implications for conceptualizing their etiology. *Psychological bulletin*, 129(5), 747-769.

Keifer, E., Duff, K., Beglinger, L.J., Barstow, E., Andersen, A., y Moser, D.J. (2010). Predictors of neuropsychological recovery in treatment for anorexia nervosa. *Eating Disorders*, 18(4), 302-317. doi: 10.1080/10640266.2010.490120

Kemps, E., Tiggemann, M., Wade, T., Ben-Tovim, D., y Breyer, R. (2006). Selective working memory deficits in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 14 (2), 97–103. doi: 10.1002/erv.685

Kerem, N.C., y Katzman, D.K. (2003). Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. *Adolescent Medicine*, 14(1), 109-118.

Kessler, H., Schwarze, M., Filipic, S., Traue, H.C., y von Wietersheim, J. (2006). Alexithymia and facial emotion recognition in patients with eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 39(3), 245-251.

Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., y Desmond, P. (1996). Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine*, 26(1), 15-28.

Knoll, S., Bulik, C.M., y Hebebrand, J. (2011). Do the currently proposed DSM-5 criteria for anorexia nervosa adequately consider developmental aspects in children and adolescents? *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(2), 95-101. doi: 10.1007/s00787-010-0141-5

Kohl, M., Foulon, C., y Guelfi, J.D. (2004). Hyperactivity and anorexia nervosa: behavioural and biological perspective. *L'Encéphale*, 38(6), 321-326.

Komatsu, H., Nagamitsu, S., Ozono, S., Yamashita, Y., Ishibashi, M., y Matsuishi, T. (2010). Regional cerebral blood flow changes in early-onset anorexia nervosa before and after weight gain. *Brain and Development*, 32(8), 625-630. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.022

Konstantakopoulos, G., Varsou, E., Dikeos, D., Ioannidi, N., Gonidakis, F., Papadimitriou, G., y Oulis, P. (2012). Delusionality of body image beliefs in eating disorders. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 482-488. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.023

Kornreich, L., Shapira, A., Horev, G., Danziger, Y., Tyano, S., y Mimouni, M. (1991). CT and MR evaluation of the brain in patients with anorexia nervosa. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 12(6), 1213-1216.

Koronyo-Hamaoui, M., Danziger, Y., Frisch, A., Stein, D., Leor, S., Laufer, N., Carel, C., Fennig, S., Minoumi, M., Apter, A., Goldman, B., Barkai, G., Weizman, A., y Gak, E. (2002). Association between anorexia nervosa and the hsKCa3 gene: a family-based and case control study. *Molecular Psychiatry*, 7(1), 82-85.

Kovacs, M. y Beck, A.T. (1981). An empirical-clinical approach toward a definition on childhood depression. In: J.G. Schulterbrand et al. eds. *Depression in childhood: diagnosis, treatment and conceptual models*. New York: Academy Press.

Kowalski, P.S. (1986). Cognitive abilities of female adolescents with Anorexia Nervosa. *The International Journal of Eating Disorders,* 5(6), 983-997.

Krassas, G.E. (2003). Endocrine abnormalities in Anorexia Nervosa. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 1(1), 46-54.

Krieg, J.C., Lauer, C., Leinsinger, G., Pahl, J., Schreiber, W., Pirke, K.M., y Moser, E.A. (1989). Brain morphology and regional cerebral blood flow in anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 25(8), 1041-1048.

Kron, L., Katz, J.L., Gorzynski, G., y Weiner, H. (1978). Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature. *Comprehensive Psychiatry*, 19(5), 433-440.

Kucharska-Pietura, K., Nikolaou, V., Masiak, M., y Treasure, J. (2004). The recognition of emotion in the faces and voice of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 35(1), 42-47.

Kuelz, A.K., Hohagen, F., y Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology*, 65(3), 185-236.

Kuhn, D., y Brannock, J.C.S. (1977). Development of isolation of variables scheme in experimental and "natural experiment"contexts. *Development Psychology,* 13, 9-14.

LaBan, M.M., Wilkins, J.C., Sackeyfio, A.H., y Taylor, R.S. (1995). Osteoporotic stress fractures in anorexia nervosa: etiology, diagnosis, and review of four cases. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 76(9), 884-887.

Laessle, R.G., Fischer, M., Fichter, M.M., Pirke, K.M., y Krieg J.C. (1992). Cortisol levels and vigilance in eating disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 17(5), 475-484.

Laessle, R.G., Krieg, J.C., Fichter, M.M., y Pirke, K.M. (1989).Cerebral atrophy and vigilance performance in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuropsychobiology*, 21(4), 187-191.

Lambe, E.K., Katzman, D.K., Mikulis, D,J., Kennedy, S.H., y Zipursky, R.B. (1997). Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 54(6), 537-542.

Lang, K., Stahl, D., Espie, J., Treasure, J., y Tchanturia, K. (2013). Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: An exploratory systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Eating Disorders*. doi: 10.1002/eat.22235. [Epub ahead of print].

Lask, B., Gordon, I., Christie, D., Frampton, I., Chowdhury, U., y Watkins, B. (2005). Functional neuroimaging in early-onset anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorder*, 37 (Suppl), S49-51, discussion S87-9.

Lattimore, P.J., Thompson, G-M., y Halford, J.C. (2000). Developmental onset of eating-related color-naming interference: the role of restraint and eating psychopathology. *The International Journal of Eating Disorders,* 28(1), 27-32.

Lauer, C.J., Gorzewski, B., Gerlinghoff, M., Backmund, H., y Zihl, J. (1999). Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 33(2), 129-38.

Lavender, A., Shubert, I., de Silva, P., y Treasure, J. (2006). Obsessive-compulsive beliefs and magical ideation in eating disorders. *British Journal of Clinical Psychology*, 45(3), 331-342.

Lawler, M., y Nixon, E. (2011). Body dissatisfaction among adolescent boys and girls: the effects of body mass, peer appearance culture and internalization of appearance ideals. *Journal of Youth and Adolescence*, 40(1), 59-71. doi: 10.1007/s10964-009-9500-2

Lázaro, L., Andrés, S., Calvo, A., Cullell, C., Moreno, E., Plana, M.T., Falcón, C., Bargalló, N., y Castro-Fornieles, J. (2013). Normal gray and white matter volume after weight restoration in adolescents with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 46(8), 841-848. doi: 10.1002/eat.22161

Lena, S.M., Fiocco, A.J., y Leyenaar, J.K. (2004). The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychology Review*, 14(2), 99-113.

Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. (3rd ed). New York: Oxford University Press.

Lienert, G. A. (1974). *F-L-T Form-Lege-Test*. Hogrefe: Göttingen.

Lilenfeld, L.R., Wonderlich, S., Riso, L.P., Crosby, R., y Mitchell, J. (2006). Eating disorders and personality: a methodological and empirical review. *Clinical Psychology Review*, 26(3), 299-320.

Lindner, S.E., Fichter, M.M., y Quadflieg, N. (2012). Decision-making and planning in full recovery of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(7), 866-875. doi: 10.1002/eat.22025.

Lopez, C., Roberts, M.E., Tchanturia, K., y Treasure, J. (2008). Using neuropsychological feedback therapeutically in treatment for anorexia nervosa: two illustrative case reports. *European Eating Disorders Review*, 16(6), 411-420. doi: 10.1002/erv.866

Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., Booth, R., Holliday, J., y Treasure J. (2008). An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(2), 143-152.

Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., y Treasure, J. (2009). Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), 117-125. doi: 10.1080/13803390802036092

Lovell, D.M., Williams, J.M., y Hill, A.B. (1997). Selective processing of shape-related words in women with eating disorders, and those who have recovered. *The British Journal of Clinical Psychology*, 36 (Pt 3), 421-432.

Lozano-Serra, E., Andrés-Perpiña, S., Lázaro-García, L., y Castro-Fornieles, J. (2014). Adolescent Anorexia Nervosa: Cognitive performance after weight recovery. *Journal of Psychosomatic Research,* 76(1), 6-11. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.10.009

Luciana, M. (2003). Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(5), 649-663.

Mainberger, U. (1977). *Test zum divergenten Denken (Kreativität) für 4-6*. Beltz: Weinheim.

Mainz, V., Schulte-Rüther, M., Fink, G.R., Herpertz-Dahlmann, B., y Konrad, K. (2012). Structural brain abnormalities in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery and associated hormonal changes. *Psychosomatic Medicine*, 74(6), 574-582. doi: 10.1097/PSY.0b013e31824ef10e

Maki, P.M. (2005). Estrogen effects on the hippocampus and frontal lobes. *International Journal of Fertility Women's Medicine*, 50(2), 67-71.

Maki, P.M., Rich, J.B., y Rosenbaum, R.S. (2002). Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women*. Neuropsychologia*, 40(5), 518-529.

Maki, P.M., Zonderman, A.B., y Resnick, S.M. (2001). Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *The American Journal of Psychiatry*, 158(2), 227-233.

Martinez, G., Cook-Darzens, S., Chaste, P., Mouren, M.C., y Doyen, C. (2013). Anorexia nervosa in the light of neurocognitive functioning: New theoretical and therapeutic perspectives*. L'Encéphale*. doi: 10.1016/j.encep.2012.06.004. [Epub ahead of print].

Mathias, J.L., y Kent, P.S. (1998). Neuropsychological consequences of extreme weight loss and dietary restriction in patients with anorexia nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology,* 20(4), 548-564.

Matsumoto, R., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Wada, Y., Okamoto, A., Ushijima, Y., Yokoyama, C., Yamashita, T., Takahashi, H., Yasuno, F., Suhara, T., y Fukui, K. (2006). Regional cerebral blood flow changes associated with interoceptive awareness in the recovery process of anorexia nervosa. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(7), 1265-1270.

Mattar, L., Huas, C., Duclos, J., Apfel, A., y Godart, N. (2011). Relationship between malnutrition and depression or anxiety in Anorexia Nervosa: a critical review of the literature. *Journal of Affective Disorders,* 132(3), 311-318. doi: 10.1016/j.jad.2010.09.014

Mattar, L., Huas, C., EVHAN group, y Godart, N. (2012). Relationship between affective symptoms and malnutrition severity in severe Anorexia Nervosa. *PLoS One*, 7(11), e49380. doi: 10.1371/journal.pone.0049380

Mattar, L., Thiébaud, M.R., Huas, C., Cebula, C., y Godart, N. (2012). Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms in relation to nutritional status and outcome in severe anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 513-517. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.032

Maxwell, J.K., Tucker, D.M., y Townes, B.D. (1984). Asymmetric cognitive function in anorexia nervosa. *The International Journal of Neuroscience*, 24(1), 37-44.

McAnarney, E.R., Zarcone, J., Singh, P., Michels, J., Welsh, S., Litteer, T., Wang, H., y Klein, J.D. (2011). Restrictive anorexia nervosa and set-shifting in adolescents: a biobehavioral interface. *The Journal of Adolescent Health*, 49(1), 99-101. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.11.259

McDowell, B.D., Moser, D.J., Ferneyhough, K., Bowers, W.A., Andersen, A.E., y Paulsen, J.S. (2003). Cognitive impairment in anorexia nervosa is not due to depressed mood. *The International Journal of Eating Disorders,* 33(3), 351-355.

Meehan, K.G., Loeb, K.L., Roberto, C.A., y Attia, E. (2006). Mood change during weight restoration in patients with anorexia nervosa*. The International Journal of Eating Disorders,* 39(7), 587-589.

Mendlewicz, L., Nef, F., y Simon, Y. (2001). Selective handling of information in patients suffering from restrictive anorexia in an emotional Stroop test and a word recognition test. *Neuropsychobiology*, 44(2), 59-64.

Merwin, R.M., Timko, C.A., Moskovich, A.A., Ingle, K.K., Bulik, C.M., y Zucker, N.L. (2011). Psychological inflexibility and symptom expression in anorexia nervosa. *Eating Disorders*, 19, 62–82.

Mikos, A.E., McDowell, B.D., Moser, D.J., Bayless, J.D., Bowers, W.A., Andersen, A.E., y Paulsen, J.S. (2008). Stability of neuropsychological performance in anorexia nervosa. *Annals of Clinical Psychiatry*, 20(1), 9-13. doi: 10.1080/10401230701844836

Mitchell, J.E., Crow, S., Peterson, C.B., Wonderlich, S., y Crosby, R.D. (1998). Feeding laboratory studies in patients with eating disorders: a review. *The International Journal of Eating Disorders*, 24(2), 115-124.

Mitchison, D., Hay, P., Slewa-Younan, S., y Mond, J. (2012). Time trends in population prevalence of eating disorder behaviors and their relationship to quality of life. *PLoS One*, 7(11), e48450. doi: 10.1371/journal.pone.0048450

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., y Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.

Monchi, O., Petrides, M. Petre, V., Worsley, K., y Dagher, A. (2001). Wisconsin card sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 21(19), 7733-7741.

Moser, D.J., Benjamin, M.L., Bayless, J.D., McDowell, B.D., Paulsen, J.S., Bowers, W.A., Arndt, S., y Andersen, A.E. (2003). Neuropsychological functioning pretreatment and posttreatment in an inpatient eating disorders program. *The International Journal of Eating Disorders*, 33(1), 64-70.

Mühlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M.H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschläger, A.M., Zimmer, C., y Nunnemann, S. (2007). Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1850-1857.

Nakazato, M., Tchanturia, K., Schmidt, U., Campbell, I.C., Treasure, J., Collier, D.A., Hashimoto, K., y Lyo, M. (2009). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and set-shifting in currently ill and recovered anorexia nervosa (AN) patients. *Psychological Medicine*, 39, 1029–1035.

Nandrino, J.L., Doba, K., Lesne, A., Christophe, V., y Pezard, L. (2006). Autobiographical memory deficit in anorexia nervosa: emotion regulation and effect of duration of illness. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(4), 537-543.

Nappi, R.E., Sinforiani, E., Mauri, M., Bono, G., Polatti, F., y Nappi, G (1999). Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 47(1), 29-36.

Nekendei, C., Funiok, C., Pfüller, U., Zastrow, A., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M., Herzog, W., y Friederich, H.C. (2011). Memory performance in acute and weight-restored anorexia nervosa patients. *Psychological Medicine*, 41(4), 829-838. doi: 10.1017/S0033291710001121

Neumärker, K.J., Bzufka, W.M., Dudeck, U., Hein, J., y Neumärker, U. (2000). Are there specific disabilities of number processing in adolescent patients with Anorexia nervosa? Evidence from clinical and neuropsychological data when compared to morphometric measures from magnetic resonance imaging. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9 (Suppl 2), 111-121.

Neumark-Sztainer, D., Wall, M., Haines, J., Story, M., y Eisenberg, M.E. (2007). Why does dieting predict weight gain in adolescents? Findings from project EAT-II: a 5-year longitudinal study. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(3), 448-55.

Nicholls, D.E., Lynn, R., y Viner, R.M. (2011). Childhood eating disorders: British national surveillance study. *The British Journal of Psychiatry*, 198(4), 295-301. doi: 10.1192/bjp.bp.110.081356

Nicholls, D., y Viner, R. (2005). Eating disorders and weight problems. BMJ., 330(7497),950-953.

Olesti, M., Piñol, J.L., Martín, N., de la Fuente, M., Riera, A., Bofarull, J.Mª., y Ricomá, G. (2008). Prevalencia de la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y otros TCA en adolescentes de Reus. *Anales de Pediatría*, 68(1), 18-23. doi: 10.1157/13114466

Oltra-Cucarella, J., Espert-Tortajada, R., y Rojo-Moreno, L. (2012). Neuropsychology and anorexia nervosa. Cognitive and radiological findings. *Neurología*, 27(8), 504-10. doi: 10.1016/j.nrl.2011.08.003

Oswald, W.D., y Roth, E. (1982). *Zahlenverbindungstest*, (2nd ed). Hogrefe: Göttingen.

Palazidou, E., Robinson, P., y Lishman, W.A. (1990). Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 20(3), 521-527.

Panacciulli, N. (2003). Anorexia Nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidatived glucose metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 1748-1752.

Papadopoulos, F.C., Ekbom, A., Brandt, L., y Ekselius, L. (2009). Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *The British Journal of Psychiatry*, 194(1), 10-17. doi: 10.1192/bjp.bp.108.054742

Peláez-Fernández, M.A., Labrador, F.J. y Raich, R.M. (2007). Prevalence of eating disorders among adolescent and young adult scholastic population in the region of Madrid (Spain). *Journal of Psychosomatic Research*, 62(6), 681-690.

Pérez S. (2006). *Estudio Nutricional y Psicosocial en adolescentes con alteración de la conducta alimentaria*. Universitat Rovira i Virgili. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=7827> [Consultado 4 enero 2014].

Perpiñá, C., Hemsley, D., Treasure, J., y de Silva, P. (1993). Is the selective information processing of food and body words specific to patients with eating disorders? *The International Journal of Eating Disorders*, 14(3), 359-366.

Pieters, G., Hulstijn, W., Vandereycken, W., Maas, Y., Probst, M., Peuskens, J., y Sabbe, B. (2005). Fast psychomotor functioning in anorexia nervosa: effect of weight restoration. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 931-942.

Pieters, G., Maas, Y., Hulstijn, W., Vandereycken, W., Probst, M., Peuskens, J., y Sabbe B. (2004). Differentiation of cognitive and motor aspects in a digit symbol substitution test in Anorexia nervosa patients, before and after weight restoration. *Psychopathology*, 37(5), 227-232.

Pieters, G., Sabbe, B., Hulstijn, W., Probst, M., Vandereycken, W., y Peuskens J. (2003). Fast psychomotor functioning in underweight anorexia nervosa patients. *Journal of Psychiatric Research*, 37(6), 501-508.

Pollatos, O., Herbert, B.M., Schandry, R., y Gramann, K. (2008). Impaired central processing of emotional faces in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 70(6), 701-708. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817e41e6

Pollice, C., Kaye, W.H., Greeno, C.G., y Weltzin, T.E. (1997). Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to state of illness in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 21(4), 367-376.

Pooni, J., Ninteman, A., Bryant-Waugh, R., Nicholls, D., y Mandy, W. (2012). Investigating autism spectrum disorder and autistic traits in early onset eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(4), 583-591. doi: 10.1002/eat.20980roberts

Portela, M.L., da Costa Ribeiro, H., Mora, M., y Raich, R.M. (2012). La Epidemiología y los factores de riesgo de los trastornos de la alimentación en la adolescencia; una revisión. *Nutrición hospitalaria*, 27(2), 391-401. doi: 10.1590/S0212-16112012000200008

Pretorius, N., Dimmer, M., Power, E., Eisler, I., Simic, M., y Tchanturia, K. (2012). Evaluation of a cognitive remediation therapy group for adolescents with anorexia nervosa: pilot study. *European Eating Disorders* Review*,* 20(4), 321-325. doi: 10.1002/erv.2176

Rastam, M., Bjure, J., Vestergren, E., Uvebrant, P., Gillber, I.C., Wetnz, E., y Gillberg, C. (2001). Regional cerebral blood flow in weight-restored anorexia nervosa: a preliminary study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(4), 239-242.

Reischies, F.M. (1999). Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Annals of the New York Academy of Science*, 877, 775-780.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motors Skills*, 8, 271-276. doi: 10.2466/PMS.8.7.271-276

Reitan, R.M., y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery*. Tucson: Neuropsychological Press.

Rey, A. (1964). *L'Examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.

Rieger, E., Schotte, D.E., Touyz, S.W., Beumont, P.J., Griffiths, R., y Russell, J. (1998). Attentional biases in eating disorders: a visual probe detection procedure. *The International Journal of Eating Disorders*, 23(2), 199-205.

Roberts, M.E., Tchanturia, K., Stahl, D., Southgate, L., y Treasure, J. (2007). A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychological Medicine*, 37(8), 1075-1084.

Roberts, M.E., Tchanturia, K., y Treasure, J. (2010). Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 44(14), 964-970.

Rodríguez-Campayo, M.A., y Martínez-Sánchez F. (2005). Cognitive biases in an experimental task of focalized selective attention in eating disorders. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 33(2), 71-80.

Rose, M., Frampton, I.J., y Lask, B. (2013). Central coherence, organizational strategy, and visuospatial memory in children and adolescents with anorexia nervosa. *Applied neuropsychology Child*, [Epub ahead of print].

Ross, J.L., Stefanatos, G.A., Kushner, H., Bondy, C., Nelson, L., Zinn, A., y Roeltgen, D. (2004). The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(4), 1817-1822.

Rothenberg, A. (1990). Adolescence and eating disorder: the obsessive-compulsive syndrome. *The Psychiatric Clinics of North America*, 13(3), 469-488.

Roux, H., Chapelon, E., y Godart, N. (2013). Epidemiology of anorexia nervosa: a review. *L'Encéphale*, 39(2), 85-93. doi: 10.1016/j.encep.2012.06.001

Russell, G.F.M. (1992). Anorexia nervosa of early onset and its impact on puberty. In P.J. Cooper y A. Stein, eds. *Feeding problems and eating disorders in children and adolescent*. Chur, Switzerland: Harwood Academic, pp. 85-112.

Russell, T.A., Schmidt, U., Doherty, L., Young, V., y Tchanturia K. (2009). Aspects of social cognition in anorexia nervosa: affective and cognitive theory of mind. *Psychiatry Research*, 168(3), 181-185. doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.028

Salvador, J., Mestas, L., Gordillo, F., Arana, J.M., Meilán, J.J., Pérez, E., y Carro, J. (2010). Toma de decisiones en la anorexia nerviosa. *Revista de Neurología*, 50, 703-704.

Sarrar, L., Ehrlich, S., Merle, J.V., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U., y Schneider, N. (2011). Cognitive flexibility and Agouti-related protein in adolescent patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1396-406. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.014

Sato, Y., Saito, N., Utsumi, A., Aizawa, E., Shoji, T., Izumiyama, M., Mushiake, H., Hongo, M., y Fukudo S. (2013). Neural basis of impaired cognitive flexibility in patients with anorexia nervosa. *PLoS One*, 8(5), e61108. doi: 10.1371/journal.pone.0061108

Savage, CR. (1998). Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder. In T. Rasmussen y Marino, eds. *Obsessive compulsive disorders: practical management*. Mosby, St Louis: Mosby, pp. 254-276.

Schmidt, M.H., Lay, B., y Blanz, B. (1997). Does cognitive performance of adolescents with anorexia nervosa change with treatment? *Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 25(1), 17-26.

Schoppe, K.J. (1975). *Verbaler Kreativitätstest (V-K-T): Ein Verfahren zur Erfassung verbal-produktiver Kreativitätsmerkmale*. Hogrefe: Göttingen.

Seed, J.A., Dixon, R.A., McCluskey, S.E., y Young, A.H. (2000). Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive function in anorexia nervosa. *European Archives of Psychiatry Clinical Neurosciences*, 250(1), 11-15.

Seed, J.A., McCue, P.M., Wesnes, K.A., Dahabra, S., y Young, A.H. (2002). Basal activity of the HPA axis and cognitive function in anorexia nervosa. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(1), 17-25.

Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R.L., y Fairburn, C.G. (2007). Attentional bias in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(4), 369-380.

Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R.L., y Fairburn, C.G. (2008). Effect of psychological treatment on attentional bias in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 41(4), 348-354. doi: 10.1002/eat.20500

Shafran, R., y Robinson, P. (2004). Thought-shape fusion in eating disorders. *The British Journal of Clinical Psychology*, 43(Pt 4), 399-408.

Shafran, R., Teachman, B.A., Kerry, S., y Rachman, S. (1999). A cognitive distortion associated with eating disorders: thought-shape fusion. *The British Journal of Clinical Psychology*, 38(Pt 2), 167-179.

Sherman, B.J., Savage, C.R., Eddy, K.T., Blais, M.A., Deckersbach, T., Jackson, S.C., Franko, D.L., Rauch, S.L., y Herzog, D.B. (2006). Strategic memory in adults with anorexia

nervosa: are there similarities to obsessive compulsive spectrum disorders? *The International Journal of Eating Disorders*, 39(6), 468-76.

Sherwin, B.B. (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrine Review*, 24(2), 133-151.

Sherwin, B.B. (2007). The clinical relevance of the relationship between estrogen and cognition in women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 106(1-5), 151-156.

Shott, M.E., Filoteo, J.V., Bhatnagar, K.A., Peak, N.J., Hagman, J.O., Rockwell, R., Kaye, W.H., y Frank, G.K. (2012). Cognitive Set-Shifting in Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review*, 10. doi: 10.1002/erv.2172

Shroff, H., Reba, L., Thornton, L.M., Tozzi, F., Klump, K.L., Berrettini, W.H., Brandt, H., Crawford, S., Crow, S., Fichter, M.M., Goldman, D., Halmi, K.A., Johnson, C., Kaplan, A.S., Keel, P., LaVia, M., Mitchell, J., Rotondo, A., Strober, M., Treasure, J., Woodside, D.B., Kaye, W.H., y Bulik, C.M. (2006). Features associated with excessive exercise in women with eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 39(6), 454-461.

Skrzypek, S., Wehmeier, P.M., y Remschmidt, H. (2001). Body image assessment using body size estimation in recent studies on anorexia nervosa. A brief review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 10(4), 215-221.

Smeets, M.A., Ingleby, J.D., Hoek, H.W., y Panhuysen, G.E. (1999). Body size perception in anorexia nervosa: a signal detection approach. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(5), 465-477.

Smeets, E., Roefs, A., van Furth, E., y Jansen, A. (2008). Attentional bias for body and food in eating disorders: increased distraction, speeded detection, or both? *Behavior Research and Therapy*, 46(2), 229-238. doi: 10.1016/j.brat.2007.12.003

Sokol, M.S. (2000). Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10(2), 133-145.

van Son, G.E., van Hoeken, D., Bartelds, A.I., van Furth, E. F., y Hoek, H.W. (2006). Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. *The International Journal of Eating Disorders*, 39(7), 565-569.

de Sonneville, L.M.J. (2001). *ANT 2.1 Amsterdam neuropsychological tasks, manual*. Amstelveen: Sonar.

Sparks, J.A., Duncan, B.L., y Miller.S.D. (2008). Common factors in psychotherapy. In J.L.Lebow, ed. *Twenty-first century psychotherapies: Contemporary approaches to theory and practice*. Hoboken, NJ: John Willey &Sons Inc, pp. 453-497.

Spataro, J., Mullen, P.E., Burgess, P.M., Wells, D.L., y Moss, S.A. (2004). Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 416-421.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., y Lushene, R. (1982). *Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAIC)*. Madrid: TEA Ediciones.

Staudt, M.A., Rojo, N.M.M., y Alfredo, G. (2006). *Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa: Revisión bibliográfica*. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina, nº 156.

Stedal, K., Frampton, I., Landrø, N.I.,y Lask, B. (2012). An examination of the ravello profile: a neuropsychological test battery for anorexia nervosa. *European of Eating Disorders Review*, 20(3), 175-181. doi: 10.1002/erv.1160

Stedal, K., Rose, M., Frampton, I., Landrø, N.I., y Lask, B. (2012). The neuropsychological profile of children, adolescents, and young adults with anorexia nervosa. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(3), 329-337. doi: 10.1093/arclin/acs032

Steinglass, J.E., Eisen, J.L., Attia, E., Mayer, L., y Walsh, B.T. (2007). Is anorexia nervosa a delusional disorder? An assessment of eating beliefs in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Practice*, 13(2), 65-71.

Steinglass, J.E., Walsh, B.T., y Stern, Y. (2006). Set shifting deficit in anorexia nervosa. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12(3), 431-435.

Steinhausen, H.C. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American Journal of Psychiatry,* 159(8), 1284-1293.

Steinhausen, H.C., Grigoroiu-Serbanescu, M., Boyadjieva, S., Neumärker, K.J., y Metzke, C.W. (2009). The relevance of body weight in the medium-term to long-term course of adolescent anorexia nervosa. Findings from a multisite study. *The International Journal of Eating Disorders*, 42(1), 19-25. doi: 10.1002/eat.20577

Stewart, S.H., y Samoluk, S.B. (1997). Effects of short-term food deprivation and chronic dietary restraint on the selective processing of appetitive-related cues. *The International Journal of Eating Disorders*, 38(6), 321-326.

Stice, E., Ng, J., y Shaw, H. (2010). Risk factors and prodromal eating pathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(4), 518-525. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02212.x

Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., y Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *The American Journal of Psychiatry*, 157(3), 393-401.

Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., y Diamond, J. (2007). The association of anxiety disorders and obsessive compulsive personality disorder with anorexia nervosa: Evidence from a family study with discussion of nosological and neurodevelopmental implications. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(Suppl), S46–S51.

Swayze, V.W., Andersen, A., Arndt, S., Rajarethinam, R., Fleming, F., Sato, Y., y Andreasen, N.C. (1996). Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychological Medicine*, 26(2), 381-390.

Swinbourne, J.M., y Touyz, S.W. (2007). The co-morbidity of eating disorders and anxiety disorders: a review. *European Eating Disorder Review*, 15(4), 253-274.

Szmukler, G.I., Andrewes, D., Kingston, K., Chen, L., Stargatt, R., y Stanley, R. (1992). Neuropsychological impairment in anorexia nervosa: before and after refeeding. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(2), 347-352.

Taylor, L.B. (1979). Psychological assessment of neurosurgical patients. In T. Rasmussen, R. Marino, eds. Func*tional neurosurgery*. New York: Raven Press, pp. 165-180.

Tchanturia, K., Anderluh, M.B., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Collier, D.A., Sanchez, P., y Treasure, J.L. (2004). Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10(4),* 513-520.

Tchanturia, K., Davies, H., y Campbell. (2007). Cognitive remediation therapy for patients with anorexia nervosa: preliminary findings. *Annals of General Psychiatry*, 6(14). doi: 10.1186/1744-859X-6-14

Tchanturia, K., Davies, H., Lopez, C., Schmidt, U., Treasure, J., y Wykes, T. (2008). Neuropsychological task performance before and after cognitive remediation in anorexia nervosa: a pilot case-series. *Psychological Medicine*, 38, 1371-1373. doi: 10.1017/S0033291708003796

Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., Treasure, J., Morris, R. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS One*, 7(1), e28331. doi: 10.1371/journal.pone.0028331

Tchanturia, k., Happé, F., Godley, J., Treasure, J., Bara-Carril, N., y Schmidt, U. (2004). "Theory of mind" in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 12(6), 361-366. doi: 10.1002/erv.608

Tchanturia, K., Liao, P.C., Uher, R., Lawrence, N., Treasure, J., y Campbell, I.C. (2007). An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and

skin conductance measurements. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 635–641.

Tchanturia, K., Morris, R.G., Anderluh, M.B., Collier, D.A., Nikolaou, V., y Treasure, J. (2004). Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *Journal of Psychiatric Research*, 38(5), 545-552.

Tchanturia, K., Morris, R.G., Surguladze, S., y Treasure, J. (2002). An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia nervosa and following recovery. *Eating and Weight Disorders*, 7(4), 312-315.

Tekcan, A.I., Cağlar Taş, A., Topçuoğlu, V., y Yücel B. (2008). Memory bias in anorexia nervosa: evidence from directed forgetting. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 369-380.

Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Titton, F., Mapelli, D., y Favaro, A. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: Exploring putative endophenotypes. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 813–823.

Tewes, U. Schallberger, P., y Rossmann, U. (1999). *Hamburg-wechler-Intelligenztest fúr Kinder III*. Huber: Bern.

The Price Foundation Collaborative Group (2001). Deriving behavioural phenotypes in an international, multi-centre study of eating disorders. *Psychological Medicine*, 31(4), 635-645.

Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative Data Stratified by Age and Education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19 (2), 203-214.

Toro, J. (2004). *Riesgo y causas de la anorexia nerviosa*. Barcelona: editorial Ariel.

Toro, R.J., y Yepes, L.E. (2001). *Fundamentos de Medicina Psiquiátrica*, (3° ed). Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, pp. 223-229.

Touchette, E., Henegar, A., Godart, N.T., Pryor, L., Falissard, B., Tremblay, R.E., y Côté, S.M. (2010). Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls. Psychiatry Research, 185(1-2), 185-92. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.005

Treasure, J., Crane, A., McKnight, R., Buchanan, E., y Wolfe, M. (2011). First do no harm: iatrogenic maintaining factors in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 19(4), 296-302. doi: 10.1002/erv.1056

Treasure, J., Lopez, C., y Roberts, M. (2007). Endophenotypes in eating disorders: Moving toward etiologically based diagnosis and treatment focused on pathophysiology. *Pediatric Health*, 1(2), 171-181.

Treat, T.A., y Viken, R.J. (2010). Cognitive processing of weight and emotional information in disordered eating. *Current Directions in Psychological Science*, 19(2), 81-85. doi: 10.1177/0963721410364007

Tremblay, L., y Lariviere, M. (2009). The influence of puberty onset, body mass index, and pressure to be thin on disordered eating behaviors in children and adolescents. *Eating Behaviors*, 10(2), 75-83. doi: 10.1016/j.eatbeh.2008.12.001

Uher R., y Treasure, J. (2005). Brain lesions and eating disorders. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 76(6), 852-857.

Verdejo-García, A., y Tirapu-Ustárroz, J. (2012). Neuropsicología clínica en perspectiva: retos futuros basados en desarrollos presentes. *Revista en Neurología*, 54(3), 180-186.

Ward, A., Ramsay, R., y Treasure, J. (2000). Attachment research in eating disorders. *The British Journal of Medical Psychology*, 73 (Pt 1), 35-51.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology*, 19, 87-95.

Wechsler, D. (1974a). *Manual for The Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised*. New York: Psychological Corp.

Wechsler, D. (1974b). *Wechsler Intelligence scale for children-Revised (WISCH-R)*. Madrid: TEA Ediciones.

Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III).* San Antonio: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2001). *Wechsler Intelligence Scale for children- revised (WISC-R)*. Madrid: TEA Ediciones.

Weiss, R.H. (1987). *Grundintelligenztest-Skala 2 (CFT 20),3, Verbesserte und erweiterte Auflage mit Wortschtztest (WS) und Zahlenfolgentest (ZF)*. Hogrefe: Göttingen.

Wilfley, D.E., Bishop, M.E., Wilson, G.T., y Agras, W.S. (2007). Classification of eating disorders: toward DSM-V. *The International Journal of Eating Disorders*, 40 (Suppl), S123-129.

Wilsdon, A., y Wade, T.D. (2006). Executive functioning in anorexia nervosa: exploration of the role of obsessionality, depression and starvation. *Journal of Psychiatric Research*, 40(8), 746-754.

Witt, E.D., Ryan, C., y Hsu, L.K. (1985). Learning deficits in adolescents with anorexia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(3), 182-184.

Wollburg, E., Meyer, B., Osen, B., y Löwe, B. (2013). Psychological change mechanisms in anorexia nervosa treatments: how much do we know? *Journal of Clinical Psychology*, 69(7), 762-73. doi: 10.1002/jclp.21945

Wood, L., Al-Khairulla, H., y Lask, B. (2011). Group cognitive remediation therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 16(2), 225-31. doi: 10.1177/1359104511404750

Woodcock, R.W., McGrew, K.S., y Mather, N. (2001). *Woodcock-Johnson III*. Itasca, IL: Riverside Publishing.

Woodside, B., y Staab, R. (2006). Management of psychiatric comorbidity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *CNS Drugs*, 20(8), 655-663.

Yager, J., y Andersen, A.E. (2005). Clinical practice. Anorexia nervosa. *The New England Journal of Medicine*, 353(14), 1481-1488.

Zakzanis, K.K., Campbell, Z., y Polsinelli, A. (2010). Quantitative evidence for distinct cognitive impairment in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Neuropsychology*, 4(Pt 1), 89-106. doi: 10.1348/174866409X459674b

Zehr, J.L., Culbert, K.M., Sisk, C.L., y Klump, K.L. (2007). An association of early puberty with disordered eating and anxiety in a population of undergraduate women and men. *Hormones and Behavior*, 2(4), 427-435.

Zhu, Y., Hu, X., Wang, J., Chen, J., Guo, Q., Li, C., y Enck, P. (2012). Processing of food, body and emotional stimuli in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *European Eating Disorders Review*, 20(6), 439-450. doi: 10.1002/erv.2197

Ziv, Y., Hadad, B.S., y Khateeb, Y. (2013). Social Information Processing in Preschool Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, [Epub ahead of print].

Zonnevijlle-Bender, M.J., van Goozen, S.H., Cohen-Kettenis, P.T., van Elburg, .A, y van Engeland, H. (2002). Do adolescent anorexia nervosa patients have deficits in emotional functioning? *European Child & Adolescent Psychiatry*, 11(1), 38-42.

Zonnevylle-Bender, M.J., van Goozen, S.H., Cohen-Kettenis, P.T., van Elburg, T.A., y van Engeland, H. (2004a). Emotional functioning in adolescent anorexia nervosa patients--a controlled study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13(1), 28-34.

Zonnevylle-Bender, M.J., van Goozen, S.H., Cohen-Kettenis, P.T., van Elburg, A., de Wildt, M., Stevelmans, E., y van Engeland, H. (2004b). Emotional functioning in anorexia nervosa patients: adolescents compared to adults. *Depression and Anxiety*, 19(1), 35-42.

Zuchova, S., Kubena, A.A., Erler, T., y Papezova, H. (2013). Neuropsychological variables and clinical status in anorexia nervosa: relationship between visuospatial memory and central coherence and eating disorder symptom severity. *Eating and Weight Disorders*, 18(4), 421-428. doi: 10.1007/s40519-013-0062-7

ANEXOS

10 ANEXOS: Artículos Publicados