

3. Eficacia de los antipsicóticos, antidepresivos y otros fármacos en la anorexia nerviosa

EFFICACY OF ANTIPSYCHOTICS, ANTIDEPRESSANTS AND OTHER DRUGS IN ANOREXIA NERVOSA

Inmaculada García de La Torre

Graduada en Enfermería por la Escuela Universitaria de Enfermería Virgen de las Nieves de Granada.

RESUMEN

La anorexia nerviosa (AN), un Trastorno de la Conducta Alimentaria (TCA) de significativa complejidad y gravedad, se define por una pérdida de peso autoinducida y mantenida que sitúa al individuo por debajo del umbral de lo que se considera un peso saludable para su edad, estatura y constitución, a menudo resultando en una emaciación severa. Esta condición no es meramente física, sino que se enraíza profundamente en la percepción del paciente, manifestándose a través de una marcada y angustiante distorsión de la imagen corporal, conocida como dismorfia corporal, que les lleva a percibirse con sobrepeso incluso cuando están peligrosamente delgados. Esta percepción alterada alimenta un miedo intenso, irracional y paralizante a ganar peso o a "engordar", un temor que persiste y se intensifica a pesar de la evidencia objetiva de su bajo peso.

Como consecuencia, desarrollan un patrón alimentario restrictivo y altamente inadecuado, que en innumerables ocasiones se complica con la aparición de conductas compensatorias o purgativas de naturaleza compulsiva y destructiva, tales como el vómito autoinducido, el uso indebido de laxantes o diuréticos, o la práctica de ejercicio físico excesivo y extenuante, todo ello impulsado por una arraigada resistencia a alcanzar y mantener un peso corporal que sea funcional y esencial para su bienestar.

El objetivo central de esta revisión sistemática fue precisamente explorar la eficacia de diversos fármacos en el manejo de la anorexia nerviosa y, de manera crucial, analizar de forma exhaustiva los resultados de los estudios que se han llevado a cabo con esta finalidad terapéutica. Para asegurar la máxima transparencia, rigor metodológico y reproducibilidad de los hallazgos, la metodología de esta revisión se adhirió escrupulosamente a las directrices establecidas

por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), un estándar internacionalmente reconocido para la conducción de este tipo de investigaciones.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se ejecutó con una meticulosidad excepcional durante un período de tres meses, desde abril hasta junio de 2024, explorando bases de datos académicas y científicas de gran relevancia como Scielo, PubMed, Dialnet y Google Académico. Mediante un proceso de selección reglado y una estricta aplicación de los criterios de inclusión predefinidos, se identificaron y se extrajeron los datos pertinentes de las publicaciones más relevantes. Finalmente, el corpus de la revisión se compuso de 20 artículos correspondientes a revisiones sistemáticas, 9 artículos de estudios primarios originales y 1 valioso informe de caso, ofreciendo una perspectiva multifacética y robusta.

De todos estos estudios, se recopiló información de un total de 981 pacientes diagnosticados con anorexia nerviosa según los criterios diagnósticos actualizados del DSM-V (3), una muestra con una clara predominancia femenina, que constituía un 98.46% del total, y una media de edad de 25.22 años, lo que permite una buena representatividad demográfica.

En cuanto a los resultados, la revisión sistemática reveló un panorama terapéutico complejo y a menudo contradictorio. De manera general, varios de los estudios recientes analizados no han evidenciado una eficacia consistente de los antipsicóticos como clase farmacológica para la mejora integral de los síntomas de la anorexia nerviosa, especialmente en comparación con los antidepresivos, que, en algunas instancias, han mostrado más beneficios en la sintomatología de la AN. Sin embargo, al desglosar y analizar antipsicóticos de forma individual, como la olanzapina y el aripiprazol, se encontraron indicios de resultados positivos que sugieren un potencial rol en el manejo de este trastorno, particularmente en la ganancia de peso y la reducción de algunos síntomas cognitivos y emocionales característicos. Esta misma tendencia de resultados prometedores, aunque aún en fases iniciales de investigación, se observó en otras intervenciones menos convencionales: la combinación de ketamina con una dieta cetogénica pareció obtener resultados satisfactorios en la mejora de la cognición anorexígena, mientras que la lamotrigina mostró beneficios en la regulación emocional y el control de impulsos. De manera notable, la metreleptina destacó por sus resultados prometedores en la mejora de la cognición, el peso y la reducción de la hiperactividad, un síntoma físico que a menudo dificulta la recuperación.

Como conclusión fundamental que emana de este análisis, destaca la notable controversia en los resultados hallados en la literatura científica. Esta inconsistencia subraya la urgencia y la necesidad imperativa de seguir realizando investigaciones sobre el tratamiento farmacológico beneficioso en la anorexia nerviosa, enfatizando la ejecución de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con muestras representativas y bien diseñadas, de los cuales se puedan

extraer resultados robustos, extrapolables y con una sólida evidencia científica, para finalmente mejorar las estrategias terapéuticas para esta compleja población de pacientes.

Palabras clave: Anorexia nerviosa, farmacología, antipsicóticos, antidepresivos.

ABSTRACT

Anorexia Nervosa (AN), a Eating Disorder (ED) of significant complexity and severity, is defined by self-induced and maintained weight loss that places the individual below the threshold considered a healthy weight for their age, height, and constitution, often resulting in severe emaciation. This condition isn't merely physical; it's deeply rooted in the patient's perception, manifesting through a marked and distressing distortion of body image, known as body dysmorphia, which leads them to perceive themselves as overweight even when dangerously thin. This altered perception fuels an intense, irrational, and paralyzing fear of gaining weight or "getting fat," a fear that persists and intensifies despite objective evidence of their low weight. Consequently, they develop an inadequate and highly restrictive eating pattern, which often becomes complicated by the emergence of compulsive and destructive compensatory or purging behaviors, such as self-induced vomiting, the misuse of laxatives or diuretics, or excessive and strenuous physical exercise, all driven by a deep-seated resistance to reaching and/or maintaining a healthy body weight essential for their well-being.

The central objective of this systematic review was precisely to explore the efficacy of various drugs in the management of anorexia nervosa and, crucially, to comprehensively analyze the results of studies conducted for this therapeutic purpose. To ensure maximum transparency, methodological rigor, and reproducibility of findings, the review's methodology scrupulously adhered to the guidelines established by PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), an internationally recognized standard for conducting this type of research.

The bibliographic search strategy was meticulously executed over a three-month period, from April to June 2024, by exploring highly relevant academic and scientific databases such as Scielo, PubMed, Dialnet, and Google Scholar. Through a standardized selection process and strict application of predefined inclusion criteria, relevant data were identified and extracted from the most pertinent publications. Ultimately, the review's corpus comprised 20 systematic review articles, 9 articles on original primary studies, and 1 valuable case report, offering a multifaceted and robust perspective. From all these studies, information was gathered on a total of 981 patients diagnosed with anorexia nervosa according to the updated DSM-V (3) diagnostic criteria. This sample showed a clear female predominance, constituting 98.46% of the total, with a mean age of 25.22 years, allowing for good demographic representativeness.

Regarding the results, the systematic review revealed a complex and often contradictory therapeutic landscape. Generally, several of the recent studies analyzed did not consistently demonstrate the efficacy of antipsychotics as a pharmacological class for the comprehensive improvement of anorexia nervosa

symptoms, especially when compared to antidepressants, which, in some instances, showed more benefits in AN symptomatology. However, upon disaggregating and analyzing antipsychotics individually, such as olanzapine and aripiprazole, indications of positive results were found, suggesting a potential role in managing this disorder, particularly in weight gain and the reduction of some characteristic cognitive and emotional symptoms.

This same trend of promising results, although still in initial research phases, was observed in other less conventional interventions: the combination of ketamine with a ketogenic diet appeared to yield satisfactory results in improving anorexic cognition, while lamotrigine showed benefits in emotional regulation and impulse control. Notably, metreleptin stood out for its promising results in improving cognition, weight, and reducing the hyperactivity typical of this disorder. As a fundamental conclusion arising from this analysis, the notable controversy in the results found in the scientific literature is evident. This inconsistency underscores the urgency and imperative need for continued research into beneficial pharmacological treatments for anorexia nervosa, emphasizing the execution of randomized controlled trials (RCTs) with representative and well-designed samples, from which robust, extrapolable, and scientifically evidenced results can be extracted, ultimately to improve therapeutic strategies for this complex patient population.

Keywords: Anorexia nervosa, pharmacology, antipsychotics, antidepressants.

1. INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN), a pesar de ser reconocida como una entidad nosológica específica y un trastorno alimentario claramente definido en el siglo XIX, posee raíces conceptuales que se extienden mucho más allá en el tiempo, con evidencias históricas y culturales que sugieren la existencia de comportamientos relacionados con la alimentación y el peso corporal que se asemejan sorprendentemente a los síntomas actuales de la AN desde varios siglos antes de Cristo. Esta afección psiquiátrica compleja y multifacética se caracteriza de manera cardinal por una pérdida de peso deliberada y autoimpuesta, que lleva al individuo a situarse muy por debajo del umbral considerado saludable para su edad, estatura y constitución física. Central a la patología es un rechazo obstinado a mantener un peso sano, incluso cuando este se encuentra en niveles peligrosamente bajos, lo que compromete gravemente la homeostasis y la función orgánica del cuerpo (1, 3, 4, 9).

Intrínsecamente ligada a esta manifestación física, coexiste una distorsión extremadamente significativa y angustiante de la imagen corporal, un fenómeno también conocido como dismorfia corporal. Esta percepción alterada impulsa un miedo intenso, irracional y verdaderamente paralizante a ganar peso o a "engordar", un temor que no solo persiste, sino que se intensifica a pesar de la evidencia objetiva y a menudo alarmante de su emaciación. Dicho miedo extremo se traduce en una comprobación constante y obsesiva de las distintas partes del cuerpo sobre las que el paciente experimenta una mayor dismorfia,

a menudo palpándose o midiendo obsesivamente áreas específicas (1, 3, 4, 9).

Esta cognición distorsionada y el miedo irracional subyacen a un patrón alimentario crónicamente inadecuado y restrictivo, que puede manifestarse, por ejemplo, en grandes ayunos prolongados. En un intento desesperado por controlar la ingesta calórica y el peso, los individuos afectados recurren con frecuencia a medios compensatorios o purgativos, existiendo además una categoría estricta de alimentos "prohibidos" que el paciente teme y evita consumir a toda costa (2, 3, 12, 13).

Es precisamente por estas diferencias conductuales que se distinguen dos subtipos principales de anorexia nerviosa: el tipo restrictivo, donde el peso se controla primariamente mediante la dieta, el ayuno y el ejercicio excesivo; y el tipo purgativo o con atracones, donde, además de la restricción, se presentan episodios recurrentes de atracones seguidos de purgas (3, 10, 14, 15, 16).

La prevalencia de la anorexia nerviosa es un parámetro que muestra una considerable variabilidad en función de factores geográficos y culturales específicos, pero diversos estudios epidemiológicos sugieren que podría afectar a una proporción de entre el 0.1% y el 1% de la población general, siendo consistentemente mucho más común en mujeres que en hombres. La ventana de edad de inicio más crítica y frecuente para este trastorno es la etapa de la infancia tardía y la adolescencia, un período de profundos cambios físicos, emocionales y sociales (1, 8).

En la población adulta, la prevalencia se sitúa en torno al 0.6%, pero se ha observado una tendencia preocupante al aumento en la población adolescente, alcanzando cifras que oscilan entre el 0.3% y el 2.6% en mujeres adolescentes. Es notable que la AN es más prevalente en países occidentales, donde existe una mayor presión social y cultural para alcanzar cánones de belleza estéticos, a menudo inalcanzables y poco realistas, que son distintos para hombres y mujeres, aunque la carga de sufrimiento recae desproporcionadamente sobre el sector femenino (10, 12, 15).

En Europa, la prevalencia estimada de la anorexia nerviosa en mujeres oscila entre el 1% y el 4%, y se ha documentado que esta cifra está en constante aumento. En el continente asiático, la prevalencia se sitúa en un 3.5%, mientras que en América alcanza el 4.6%, lo que subraya la distribución global, pero con claras variaciones regionales (4, 9, 11, 16).

Actualmente, la anorexia nerviosa se cataloga como un trastorno mental grave (TMG), lo que implica una afección psiquiátrica con un impacto significativo en la funcionalidad y el bienestar del individuo. Su etiopatogenia es multifactorial, implicando una compleja interacción de factores predisponentes, precipitantes y mantenedores, los cuales pueden ser de naturaleza biológica (como la genética o las disfunciones neuroquímicas) y psicosocial (como la presión cultural, traumas o dinámicas familiares). Además de su propia complejidad, la AN se caracteriza por una elevadísima comorbilidad, es decir, la coexistencia frecuente con otras entidades psiquiátricas. En un porcentaje muy elevado de las personas que padecen anorexia nerviosa, se pueden encontrar trastornos de ansiedad (como el trastorno de an-

siedad generalizada o el trastorno de pánico), trastornos obsesivos (particularmente el trastorno obsesivo-compulsivo) y trastornos afectivos (como la depresión mayor), lo que agrava el cuadro clínico y complica el tratamiento (4, 5, 8, 9, 12, 13).

Existe una vasta bibliografía que documenta esta estrecha relación entre los TCA y la psicopatología comórbida, visibilizando la extrema complejidad tanto del diagnóstico como del tratamiento de estas condiciones (17, 19). La presencia de estas comorbilidades puede influir de manera significativa en la adherencia terapéutica, tanto positiva como negativamente, que presente la persona afectada. Es crucial destacar que la AN es una patología con una alarmante alta mortalidad, que puede ser directamente causada tanto por el suicidio como por las graves y a menudo irreversibles consecuencias físicas que acarrea este trastorno a largo plazo, incluyendo complicaciones cardiovasculares, óseas y endocrinas (6, 7, 10, 11, 15, 16).

El concepto y la comprensión de este trastorno han experimentado una evolución significativa a lo largo del tiempo, un progreso que ha ido de la mano con la exploración y el desarrollo de distintos métodos y enfoques terapéuticos. Estos tratamientos abarcan un espectro amplio, incluyendo intervenciones psicológicas (como la terapia cognitivo-conductual o la terapia familiar), dietéticas (con enfoques nutricionales guiados para la restauración del peso) y farmacológicas (con el uso de medicamentos para abordar síntomas específicos o comorbilidades).

Además, para abordar la diversidad de las necesidades de los pacientes, los tratamientos deben llevarse a cabo en varios niveles de atención, adaptándose a la gravedad y la estabilidad clínica del individuo. Estos niveles incluyen el tratamiento ambulatorio, para casos menos severos; la hospitalización parcial o el tratamiento intensivo, para aquellos que requieren una supervisión más estructurada; y la hospitalización completa, reservada para los casos más graves que presentan riesgo vital o requieren una estabilización médica inmediata (4, 5, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 17).

Los objetivos primordiales de estos tratamientos son multifacéticos pero interconectados. En primera instancia, se busca el aumento de peso hasta alcanzar un Índice de Masa Corporal (IMC) saludable, con un umbral mínimo de 18.5 puntos de IMC para ser considerado como tal, lo que representa un paso crítico para la recuperación física. Paralelamente, se persigue lograr una relación sana y funcional con la comida, despojándola de las connotaciones de miedo y culpa, y finalmente, una disminución sustancial de los síntomas psicopatológicos asociados, como la dismorfia corporal, los pensamientos intrusivos y obsesivos relacionados con el trastorno, la ansiedad y la depresión (3, 4, 5, 7, 8).

En este contexto, no podemos subestimar la importancia crítica de realizar un reconocimiento temprano de los síntomas y un diagnóstico precoz, ya que esta intervención temprana es un factor determinante para que el pronóstico de la enfermedad sea lo más favorable posible (11, 13, 14, 16, 17, 20).

Es precisamente por la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas que se han dedicado numerosos es-

tudios a examinar, entre otras intervenciones, los efectos específicos que producen ciertos fármacos en la sintomatología asociada a la anorexia nerviosa. De hecho, esta revisión bibliográfica tiene como propósito central exponer la evidencia científica recopilada hasta la fecha sobre los efectos que pueden presentar distintas clases de fármacos, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos y otras modalidades farmacológicas, en la compleja sintomatología que caracteriza a la anorexia nerviosa.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Conocer la eficacia de los fármacos antipsicóticos y antidepresivos y otros utilizados para el tratamiento de la anorexia nerviosa y analizar resultados de estudios realizados para tal fin.

2.2 Objetivos específicos

- Conocer diferentes fármacos que se han utilizado y se utilizan actualmente para el tratamiento de la anorexia nerviosa.
- Resumir la evidencia recogida sobre estos fármacos y estudios realizados con los mismos, así como saber qué efectos producen sobre los distintos síntomas que caracterizan la anorexia nerviosa.
- Comparar la eficacia de los distintos fármacos entre sí y con otros tratamientos.
- Identificar carencias en la investigación recogida hasta la actualidad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo un protocolo meticuloso y transparente, diseñado para identificar, evaluar y sintetizar la evidencia científica más relevante y actualizada sobre la eficacia de diversos fármacos en el tratamiento de la anorexia nerviosa (AN). Este proceso se adhirió estrictamente a las directrices establecidas por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), un estándar reconocido internacionalmente para garantizar la calidad y la reproducibilidad de las revisiones sistemáticas.

Para asegurar una cobertura exhaustiva de la literatura científica, se realizaron búsquedas sistemáticas en cuatro bases de datos académicas y científicas de gran relevancia y alcance global: Scielo, PubMed, Dialnet y Google Académico. Estas plataformas fueron seleccionadas por su vasta colección de publicaciones en el ámbito de la medicina, la psiquiatría y la psicología.

La estrategia de búsqueda empleada en cada una de estas bases de datos se construyó de manera precisa utilizando una combinación de palabras clave específicas y el operador booleano (AND) para refinar los resultados. Las palabras clave empleadas fueron: "anorexia nerviosa", "farmacología", "antipsicóticos" y "antidepresivos". La combinación de

estos términos permitió identificar artículos que abordaran explícitamente la intervención farmacológica en el contexto de la anorexia nerviosa, centrándose en las clases de fármacos de interés primario.

3.1. Criterios de inclusión y exclusión

La selección de los estudios se guió por un conjunto de criterios de inclusión y exclusión rigurosamente definidos para asegurar la pertinencia y la calidad de la evidencia sintetizada:

- Filtros Temporales: Se aplicaron filtros en todas las bases de datos para excluir publicaciones anteriores a 2017, lo que permitió asegurar la actualidad de la evidencia recopilada y reflejar los avances más recientes en la investigación farmacológica para la AN.
- Diseño y Contenido de los Estudios: Se incluyeron exclusivamente aquellos estudios y reportes de casos que presentaban resultados de investigaciones centradas en ensayos clínicos (aleatorizados o no aleatorizados) con los fármacos previamente mencionados (antidepresivos y antipsicóticos, así como otros explorados en el ámbito de la AN) en pacientes diagnosticados con anorexia nerviosa. Un requisito fundamental fue que estos estudios incluyeran una metodología detallada y transparente, permitiendo la evaluación de la validez interna y externa de sus hallazgos.
- Tipo de Trastorno: Se aplicó un criterio de exclusión estricto para desechar aquellos estudios que incluían otros tipos de Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) distintos de la anorexia nerviosa (por ejemplo, bulimia nerviosa o trastorno por atracón) sin segregar claramente los resultados para la AN. Esta exclusión se basó en el principio de que los resultados de intervenciones en otros TCA no son directamente extrapolables a la fisiopatología y sintomatología específicas de la anorexia nerviosa.
- Tipo de Tratamiento: Del mismo modo, se excluyeron los estudios que recopilaban resultados exclusivamente con otros tipos de tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, psicoterapia individual, terapia familiar, intervenciones nutricionales sin componente farmacológico principal), ya que el objetivo de esta revisión se centró específicamente en la intervención farmacológica.
- Inclusión de Revisiones Sistemáticas Previas: Adicionalmente, se incluyeron otras revisiones sistemáticas previas relacionadas con la temática de la farmacoterapia en AN. Esta estrategia permitió obtener una visión más amplia de la evidencia sintetizada hasta la fecha y contextualizar los hallazgos de los estudios primarios.

3.2. Proceso de selección

El proceso de selección de artículos se llevó a cabo en varias etapas para garantizar la identificación de la literatura más relevante:

1. Cribado Inicial por Título: En una primera fase, se realizó un cribado inicial de los títulos de los artículos que

potencialmente cumplieran con los criterios de selección. Este paso resultó en la identificación de 28 artículos de revisiones sistemáticas (8 procedentes de Scielo y 20 de PubMed) y 14 artículos de estudios originales o informes de casos (13 de PubMed y 1 de Scielo).

2. **Despistaje por Resumen y Texto Completo:** En una segunda fase, se procedió a un despistaje más riguroso, que implicó la revisión de los resúmenes y, cuando fue necesario, el acceso al texto completo de los artículos preseleccionados. Este paso crítico tuvo como objetivo valorar la elegibilidad de cada publicación y confirmar si su contenido se alineaba verdaderamente con los objetivos específicos de esta revisión, es decir, conocer la eficacia de fármacos en la anorexia nerviosa con metodología detallada.
3. **Selección Final:** Tras este meticuloso proceso de cribado y evaluación, se realizó la selección final de los artículos que constituyen la bibliografía de la presente revisión. El corpus final se compuso de 20 artículos de revisiones sistemáticas (5 de Scielo y 15 de PubMed), lo que resalta la contribución de PubMed en este tipo de literatura. Además, se seleccionaron 9 artículos correspondientes a estudios primarios originales y 1 informe de caso, todos ellos procedentes de la base de datos de PubMed, lo que subraya su relevancia como fuente principal de investigación primaria en este campo.

3.3. Proceso de extracción de datos de cada estudio

Una vez seleccionados los 9 estudios primarios y el 1 informe de caso, se procedió a la extracción sistemática de datos relevantes de cada uno. Este proceso se llevó a cabo utilizando un formulario de extracción estandarizado para asegurar la consistencia y exhaustividad de la información recopilada. Los datos extraídos incluyeron:

- **Título del estudio:** Identificación clara de la publicación.
- **Autores:** Nombres de los investigadores principales.
- **Año de publicación:** Para contextualizar la actualidad de la investigación.
- **Tamaño de la muestra y características de los participantes:** Número de individuos, así como datos demográficos (edad, sexo) y clínicos (diagnóstico específico de AN según DSM-V, comorbilidades) que permitieran comprender la población estudiada.
- **Tipo de estudio:** Diseño metodológico (p. ej., ensayo clínico aleatorizado, estudio de cohorte, serie de casos).
- **Fármacos administrados a los pacientes:** Identificación específica del principio activo y la dosificación, si estaba disponible.
- **Resultados principales obtenidos:** Hallazgos clave relacionados con la eficacia del fármaco en los síntomas de la AN (ganancia de peso, reducción de conductas compensatorias, mejora de la cognición, etc.).

3.4. Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios primarios seleccionados se realizó utilizando la escala de Newcastle-Ottawa (31), una herramienta ampliamente reconocida y validada para evaluar la calidad metodológica de estudios observacionales y, en este contexto, para estudios primarios no aleatorizados o series de casos. Se evaluaron cuatro ítems críticos para determinar la solidez interna de cada investigación:

1. **Representatividad de la muestra de cada estudio:** Se valoró si la muestra de participantes era adecuada y si se extraía de uno o múltiples centros o servicios, lo que impacta en la generalizabilidad de los resultados.
2. **Tamaño de la muestra:** Se consideró si el tamaño de la muestra superaba o era inferior a un umbral de 30 pacientes, un indicador común de la potencia estadística del estudio.
3. **Comparación del grupo de intervención con un grupo control u otro tratamiento:** Se analizó si el estudio incluía un grupo de comparación (placebo, tratamiento habitual, otro fármaco) para poder atribuir los efectos observados a la intervención.
4. **Representación de estadísticos descriptivos de la muestra:** Se verificó la inclusión de datos descriptivos claros sobre la población del estudio, lo que permite una mejor comprensión de sus características.

Cada uno de estos ítems fue puntuado con 0 o 1. Se estableció que un estudio presentaba bajo riesgo de sesgo si la puntuación total era igual o mayor a 3, mientras que se consideraba la existencia de riesgo de sesgo si la puntuación era inferior a 3.

Los resultados de esta evaluación indicaron que, de los 10 estudios primarios y reportes de casos analizados, 5 estudios fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo, lo que sugiere una mayor confianza en sus hallazgos, mientras que los otros 5 estudios presentaron riesgo de sesgo, principalmente debido a un tamaño de muestra reducido o a una representatividad limitada. La Tabla II de esta revisión presenta detalladamente los resultados de la evaluación de cada estudio según la escala de Newcastle-Ottawa.

3.5. Método de síntesis de la información

Para la síntesis de la información recopilada, se optó por un método de síntesis narrativa. Esta aproximación cualitativa se consideró la más propicia para resumir la evidencia heterogénea encontrada en el periodo temporal trabajado, dada la variabilidad en los diseños de estudio y los resultados obtenidos. La síntesis narrativa permitió evaluar los resultados a un nivel cualitativo, describiendo y agrupando las conclusiones clave de los diferentes estudios mediante un análisis crítico de sus hallazgos. Además, este método facilitó la exposición por separado de los resultados cuantitativos específicos de cada uno de los estudios seleccionados, permitiendo al lector una comprensión clara de los datos individuales antes de la síntesis general. Este enfoque es particularmente útil en campos donde los metaanálisis cuantitativos pueden ser

limitados debido a la heterogeneidad de las metodologías, poblaciones o intervenciones.

4. RESULTADOS

Se seleccionaron 9 estudios y 1 informe de caso original (Chiu HP, Huang MW, Tsai SY, Hsu CY, 2023; Bauschka M, Watters A, Blalock D, Farooq A, Mehler P, Gibson D, 2023; Frank B, Arnold S, Jaite C, Correll CU, 2023; Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, Wildes J, Yilmaz Z, Guarda AS, Kaplan AS, Marcus MD, 2019; Frank GK, Shott ME, Hagman JO, Schiel MA, DeGuzman MC, Rossi B, 2017; Scolnick B, Beckwith C, 2023; Scolnick, B.; Zupec-Kania, B.; Calabrese, L.; Aoki, C.; Hildebrandt, T, 2020; Calabrese L, Scolnick B, Zupec-Kania B, Beckwith C, Costello K, Frank GKW, 2022; Johanna Louise Keeler, Janet Treasure, Hubertus Himme-

rich, Madeline Brendle, Claire Moore, Reid Robison, 2023; Milos, G., Antel, J., Kaufmann, LK. et al, 2020; Trunko ME, Schwartz TA, Berner LA, Cusack A, Nakamura T, Bailer UF, Chen JY, Kaye WH, 2017.)

En estos estudios e informes de casos se incluyeron los datos de un total de 981 pacientes diagnosticados de anorexia nerviosa según el DSM-V (3) con un 98.46% de mujeres y una media de edad de 25,22 años.

El proceso de selección y las características principales de estos estudios según lo acordado en las normas PRISMA (Page et al., 2021). Diagrama PRISMA en Figura I.

Las principales características resultadas de los 10 artículos incluidos en esta revisión pueden consultarse en la Tabla I.

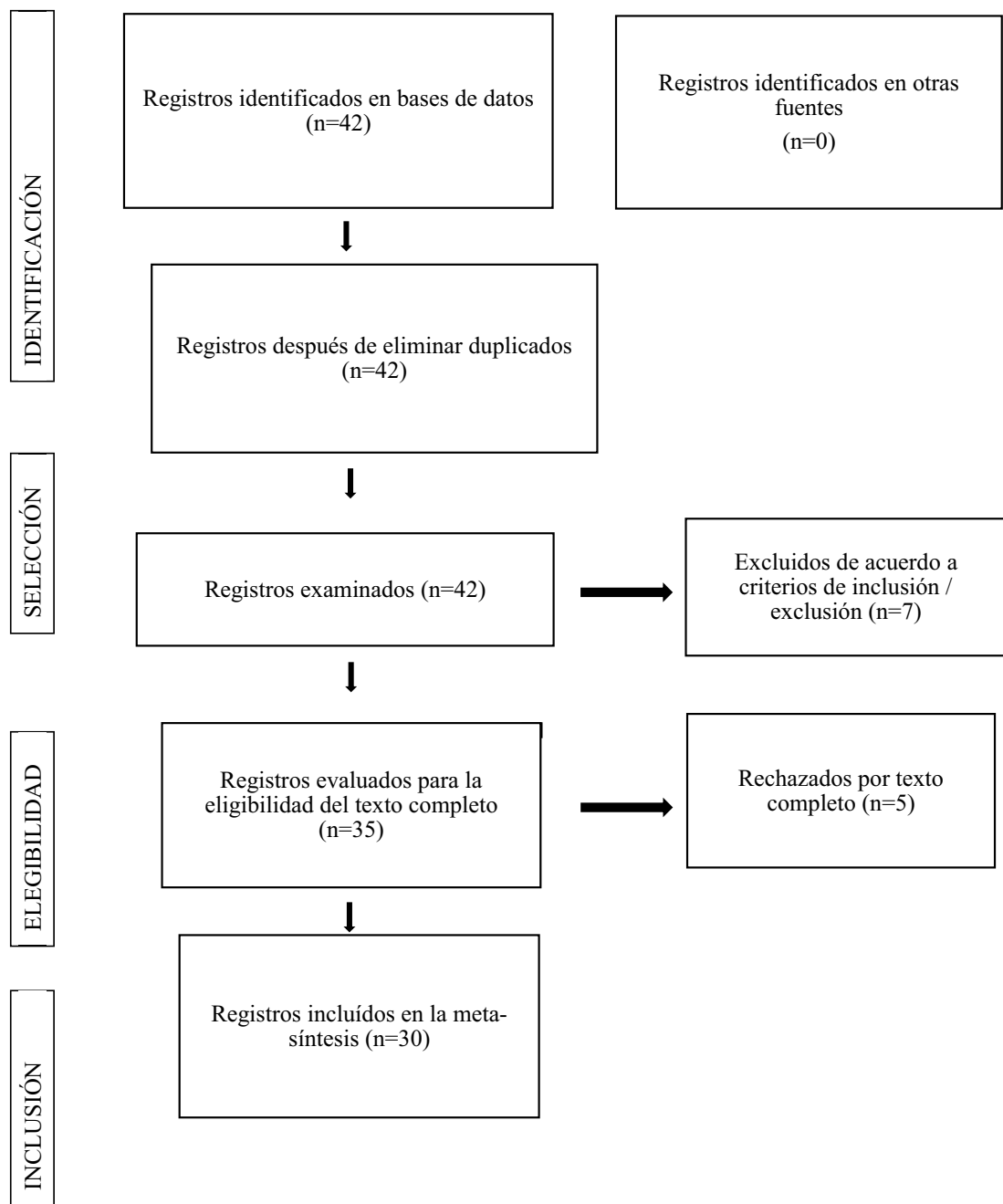


Figura 1. Diagrama PRISMA.

Tabla I. Características principales de los estudios seleccionados en esta revisión sistemática.

Autores/año	Muestra	Tipo de intervención	Mediciones	Hallazgos
(Chiu HP, Huang MW et al (2023))	129 personas diagnosticadas de AN según DSM-V y CIE-11. Grupo A: 93 pacientes. Edad: 19,6+/-6,8 años. Sexo femenino 92,47%. Grupo B: 36 pacientes. Edad: 17+/-5,2 años. Sexo femenino: 91,67%.	Estudio de seguimiento de grupo A (6 meses) Grupo B (12 meses). Dentro de ambos grupos hubo subgrupos de pacientes tratados con antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos combinados y tratamiento farmacológico.	Evaluación del IMC en el Grupo A en 3 momentos: primera visita, 3 meses y 6 meses. 5 momentos en Grupo B: primera visita, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.	Aumento significativo del IMC después del tratamiento con antidepresivos y antipsicóticos en el grupo de seguimiento de 6 meses. Aumento significativo del IMC después del tratamiento con antidepresivos en el seguimiento de 12 meses.
Bauschka M, Watters A et al (2023)	276 mujeres diagnosticadas de AN según DSM-V. Edad media: 31,7 años. Grupo casos: 82. Grupo control: 194.	Estudio retrospectivo. Grupo casos: tratados con antipsicóticos atípicos. Grupo control: sin tratamiento.	Evaluación del uso de antipsicóticos atípicos e influencia en los pesos.	No hubo diferencias de peso en el grupo de casos durante el proceso de realimentación en comparación con las personas que no los tomaban.
Frank B, Arnoldo S et al (2023)	294 jóvenes diagnosticados de AN según CIE 10. Edad media: 15,2 años. Sexo femenino: 96,6%. Grupo casos: 44 (43 mujeres) Grupo control: 250 (241 mujeres).	Estudio retrospectivo. Grupo de casos: tratados con antipsicóticos. Grupo control: sin tratamiento.	Comparación en grupo caso y grupo control de los efectos de los antipsicóticos en la subida de peso.	No hubo mejora significativa en la subida de peso en el grupo de casos con respecto al grupo control.
Attia E, Steinglass JE et al (2019)	152 adultos ambulatorios diagnosticados de AN según DSM-IV. Edad media: 29 años. Sexo femenino: 96%. Grupo casos: 75 (70 mujeres). Grupo control: 77 (75 mujeres).	Ensayo clínico aleatorizado. Grupo de casos: tratados con olanzapina. Grupo control: placebo.	Comparar las tasas de cambio en el peso corporal y la tasa de cambio en la obsesionalidad evaluadas con la Escala Obsesivo Compulsiva de Yale-Brown (YBOCS).	Efecto modesto en la subida de peso en grupo de casos frente al grupo control. Ningún beneficio significativo para los síntomas psicológicos (YBOCS).
Frank GK, Shott ME et al (2017)	106 adolescentes de un programa especializado en TCA diagnosticados de AN según DSM-V. Edad media: 14,5 años. Grupo casos: 22 Grupo control: 84	Tratamiento farmacológico en grupo de casos con aripiprazol comparándolo con otro grupo control sin este fármaco.	Se midió percentil de IMC al ingreso y al alta, tratamiento farmacológico al ingreso y al alta, duración del tratamiento hospitalario y duración del tratamiento hospitalario parcial.	El tratamiento con aripiprazol se asoció con un aumento en el IMC.
Scolnick B, Zuperc-Kania, B.; Calabrese, L et al (2020)	Mujer de 29 años diagnosticada con AN según DSM-V.	Informe de caso sobre el tratamiento de AN con dieta cetogénica combinada con infusiones intravenosas de ketamina intravenosa.	Se comparó peso en kilogramos y resultados en la escala PHQ-9 antes y después de la intervención.	La dieta cetogénica combinada con infusiones intravenosas de ketamina podrían ser beneficiosas para restaurar el peso, normalizar el funcionamiento cognitivo y emocional y mejorar la calidad de vida de las personas con AN.
Calabrese L, Scolnick B et al (2022)	5 mujeres diagnosticadas de AN según DSM-V. Edad media: 38,4 años.	Ensayo abierto con tratamiento combinado de dieta cetogénica e infusiones de ketamina intravenosa.	Se evaluó con escalas EDE-Q, CIA, EDRQ y PHQ-9 y con medición de IMC.	Las cogniciones anoréxicas pueden normalizarse utilizando TKD y ketamina, aunque no se ve afectado el peso.

Autores/año	Muestra	Tipo de intervención	Mediciones	Hallazgos
Johanna Louise Keeler, Janet Treasure, Hubertus Himmerich et al (2023)	4 mujeres con diagnóstico de AN comórbido con trastorno depresivo mayor según DSM-V. Edad media: 24,25 años.	Recibieron tratamiento con ketamina intramuscular o esketamina intranasal.	Se evaluó con PHQ-9 antes de cada dosificación. Se midió IMC antes y después de la intervención.	La (es)ketamina puede reducir los síntomas depresivos en personas con AN y trastorno depresivo mayor. No hubo efecto general sobre el IMC.
Milos, G., Antel, J et al (2020)	Tres mujeres gravemente enfermas con hiperactividad y diagnosticadas de AN según DSM-V. Edad media: 20,66 años.	Se trataron con metreleptina (leptina humana recombinante).	Se evaluó con escalas EVA, HAMD-17, EDI, BDI-II y EDE-Q. Se midió IMC antes y después de la intervención.	El tratamiento con metreleptina puede ayudar inicialmente a superar la depresión, reducir la hiperactividad y promover el conocimiento de la patología del trastorno alimentario. No se reflejan cambios en el peso.
Trunko ME, Schwartz TA et al (2017)	Nueve mujeres con TCA (AN o BN) con desregulación emocional o falta de control de impulsos y atracones/purgas según psiquiatras del programa. Edad media: 30,1 años.	Serie piloto abierta. Tratamiento con lamotrigina.	Se evaluó con: MEJOR, ZAN-BPD, EDE-Q, STAI Y BDI-II.	La lamotrigina se mostró prometedora en la reducción de la inestabilidad emocional y la impulsividad conductual en pacientes con trastornos alimentarios gravemente desregulados.

Tabla II. Riesgo de sesgo.

Autor y año	Representatividad de la muestra	Tamaño de la muestra	Grupo control	Calidad de estadísticos descriptivos	Puntuación total
(Chiu HP, Huang MW et al (2023)	0	1	1	1	3
Bauschka M, Watters A et al (2023)	0	1	1	1	3
Frank B, Arnoldo S et al (2023)	0	1	1	1	3
Attia E, Steinglass JE et al (2019)	1	1	1	1	4
Frank GK, Shott ME et al (2017)	0	1	1	1	3
Scolnick B, Zupec-Kania, B.; Calabrese, L et al (2020)	0	0	0	1	1
Calabrese L, Scolnick B et al (2022)	0	0	0	1	1
Johanna Louise Keeler, Janet Treasure, Hubertus Himmerich et al (2023)	0	0	0	1	1
Milos, G., Antel, J et al (2020)	0	0	0	1	1
Trunko ME, Schwartz TA et al (2017)	1	0	0	1	2

4.1. Resultados de la comparación entre antidepresivos y antipsicóticos

Un exhaustivo estudio retrospectivo de carácter pionero, publicado en el año 2023 por los investigadores Chiu H.P., Huang M.W. y su equipo de colaboradores (21), emprendió una investigación de notable relevancia clínica y científica, orientada a dilucidar los efectos diferenciados que diversas estrategias farmacológicas ejercen sobre el índice de masa corporal (IMC) en individuos con diagnóstico confirmado de anorexia nerviosa (AN). Esta patología, clasificada dentro de los trastornos de la conducta alimentaria y caracterizada por una restricción calórica severa, miedo intenso al aumento de peso y una percepción distorsionada de la propia imagen corporal, representa uno de los desafíos terapéuticos más complejos dentro del campo de la psiquiatría y la medicina conductual.

El objetivo central de la investigación consistió en establecer comparaciones entre el impacto del tratamiento exclusivo con antidepresivos, el uso de antipsicóticos en monoterapia, y la administración combinada de ambos, sobre la evolución del IMC como marcador objetivo de recuperación nutricional en pacientes con AN.

La metodología adoptada en este estudio se basó en un riguroso análisis retrospectivo de los expedientes clínicos correspondientes a pacientes con diagnóstico formal de AN que fueron atendidos en el Hospital General de Veteranos de Taichung, una institución médica de referencia nacional ubicada en Taiwán. El período abarcado por la revisión se extendió desde el año 2010 hasta el año 2021, lo que proporcionó una ventana temporal suficientemente amplia como para permitir la recopilación sistemática de un volumen considerable de datos clínicos relevantes, posibilitando así la realización de análisis estadísticos robustos con un nivel de significación adecuado para la inferencia científica.

En relación con el abordaje farmacológico analizado, el estudio incluyó un total de cinco fármacos antidepresivos, de los cuales cuatro pertenecen a la categoría de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ampliamente empleados en la práctica clínica para el tratamiento de diversos trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Estos medicamentos fueron: fluoxetina, paroxetina, escitalopram y sertralina. A este grupo se sumó la mirtazapina, un antidepresivo tetracíclico con un perfil farmacológico singular, caracterizado por su capacidad orexígena y su reconocida eficacia en inducir aumentos ponderales, aspecto de particular interés en pacientes con AN, donde el restablecimiento del peso corporal constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento.

Por su parte, el único antipsicótico incluido en el análisis fue la sulpirida, un neuroléptico clásico con propiedades dopaminérgicas, ocasionalmente utilizado en contextos psiquiátricos por sus efectos ansiolíticos y antidepresivos, aunque con un uso menos extendido que los antipsicóticos atípicos en el manejo de AN, lo cual añade un elemento distintivo y original a la presente investigación.

La muestra total del estudio estuvo conformada por 129 pacientes, de los cuales un porcentaje significativamente elevado (92%) correspondía a mujeres, lo cual concuerda

con los datos epidemiológicos disponibles que señalan una prevalencia marcadamente superior de AN en la población femenina. Esta muestra fue distribuida en dos grupos de análisis diferenciados, denominados Grupo A y Grupo B, con base en la edad de los pacientes y la duración del seguimiento clínico. El Grupo A comprendía a 93 individuos con una edad media de 19.6 ± 6.8 años, mientras que el Grupo B estaba compuesto por 36 pacientes cuya edad media fue ligeramente inferior, con un valor de 17 ± 5.2 años. A cada grupo se le aplicó un seguimiento clínico longitudinal estructurado: seis meses en el caso del Grupo A y doce meses para el Grupo B, lo que permitió evaluar tanto los efectos inmediatos como la sostenibilidad del tratamiento a medio plazo.

La monitorización del IMC se llevó a cabo en puntos temporales definidos con antelación, en concordancia con la duración del seguimiento de cada grupo. En el Grupo A se realizaron tres mediciones del IMC: una basal (en la primera consulta médica), una intermedia (a los tres meses), y una final (a los seis meses). El Grupo B, con un seguimiento más prolongado, fue evaluado en cinco ocasiones: al inicio del tratamiento, y posteriormente a los tres, seis, nueve y doce meses, lo cual permitió obtener una curva evolutiva más detallada del cambio en el IMC, facilitando la identificación de patrones de sostenibilidad o regresión.

En cuanto a la distribución del tratamiento farmacológico, se observó una diversidad notable en las estrategias aplicadas. En el Grupo A, 63 de los 93 pacientes recibieron intervención farmacológica. De estos, 42 fueron tratados exclusivamente con antidepresivos, 5 con antipsicóticos, 5 presentaron un cambio de medicación a lo largo del seguimiento, y 11 recibieron un tratamiento combinado con ambos tipos de fármacos.

Los 30 pacientes restantes no recibieron medicación alguna, lo cual permitió su consideración como grupo de comparación natural. En el Grupo B, 25 de los 36 pacientes fueron medicados: 17 con antidepresivos, 2 con antipsicóticos, 4 con cambio de medicación y 2 con terapia combinada. Los 11 restantes tampoco fueron medicados, conformando así un grupo adicional de control observacional.

Los resultados del análisis estadístico permitieron identificar diferencias significativas en la evolución del IMC en función del tratamiento recibido. En el Grupo A, aquellos pacientes tratados únicamente con antidepresivos presentaron un aumento promedio en el IMC de 1.3 puntos, resultado que alcanzó significación estadística ($p \leq 0.05$). Asimismo, los pacientes tratados exclusivamente con antipsicóticos mostraron un incremento medio de 1.1 puntos, también estadísticamente significativo. En cambio, aquellos pacientes que experimentaron modificaciones en su régimen farmacológico, aquellos tratados con ambos tipos de fármacos en combinación, y los que no recibieron intervención farmacológica, evidenciaron incrementos marginales en el IMC (0.1, 0.5 y 0.1 respectivamente), sin alcanzar significación estadística ($p \geq 0.05$), lo cual sugiere una limitada eficacia terapéutica bajo estas condiciones.

En el Grupo B, con un seguimiento más extenso de doce meses, se identificaron patrones similares pero con matices diferenciadores importantes. Los pacientes tratados exclusivamente con antidepresivos evidenciaron un aumento medio de 2.7 puntos en el IMC, incremento que resultó estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$). En tanto, los tratados exclusivamente con antipsicóticos mostraron un aumento comparable (2.8 puntos), pero que en este caso no alcanzó significación estadística, lo que pone de manifiesto una posible pérdida de eficacia sostenida o un mayor grado de variabilidad interindividual. Aquellos pacientes que fueron sometidos a cambios farmacológicos experimentaron, llamativamente, una disminución media del IMC de 0.8 puntos, lo cual podría interpretarse como un efecto adverso vinculado a la inestabilidad terapéutica. En tanto, los pacientes bajo terapia combinada mostraron un aumento promedio de 1.6 puntos, y aquellos no medicados incrementaron su IMC en 1.0 punto; sin embargo, en ninguno de estos dos últimos grupos los resultados alcanzaron significación estadística ($p \geq 0.05$).

En términos generales, los hallazgos de este estudio permiten extraer varias conclusiones preliminares de gran relevancia clínica.

En primer lugar, los antidepresivos, en particular los ISRS y la mirtazapina, demostraron una eficacia sostenida y clínicamente significativa para favorecer el incremento ponderal en pacientes con AN, tanto en el corto como en el mediano plazo.

En segundo lugar, aunque los antipsicóticos mostraron una eficacia inicial moderada, su efecto no se mantuvo estadísticamente significativo a lo largo del tiempo, lo que podría deberse a factores tales como la aparición de efectos secundarios, disminución en la adherencia al tratamiento o diferencias farmacodinámicas específicas del fármaco utilizado (sulpirida).

En tercer lugar, la inestabilidad en la pauta farmacológica, representada por los cambios de medicación, no solo no favoreció el progreso clínico, sino que incluso se asoció con un deterioro del IMC, lo que refuerza la necesidad de estrategias terapéuticas estables y bien planificadas.

Desde una perspectiva crítica, este estudio subraya tres implicaciones fundamentales para la práctica clínica y futura investigación: (1) la adherencia al tratamiento parece ser un determinante clave del éxito terapéutico, a menudo más relevante que la elección específica del psicofármaco; (2) la estabilidad del régimen terapéutico es esencial para la recuperación, siendo los cambios frecuentes de medicación potencialmente contraproducentes; y (3) los antidepresivos, además de su utilidad en la restauración del peso, podrían ofrecer beneficios adicionales en la reducción de síntomas comórbidos como la ansiedad y la depresión, cuya presencia es habitual en los cuadros clínicos de AN y afecta negativamente al pronóstico general.

No obstante, es imprescindible señalar que las conclusiones derivadas de esta investigación deben interpretarse con la debida cautela. Las limitaciones metodológicas inherentes a un diseño retrospectivo, junto con el tamaño relativamente reducido de la muestra, restringen la generalización de

los resultados. En este sentido, se hace imperativo llevar a cabo estudios adicionales con diseños metodológicamente más robustos, preferiblemente ensayos clínicos controlados, prospectivos y aleatorizados, que contemplen muestras poblacionales más amplias y periodos de seguimiento extendidos.

Asimismo, será esencial que las investigaciones futuras incorporen controles rigurosos sobre variables potencialmente confusoras, tales como la severidad inicial del trastorno, la presencia de comorbilidades psiquiátricas, y el tipo, frecuencia e intensidad de la psicoterapia complementaria recibida por los pacientes, con el fin de alcanzar una comprensión más integral y precisa de los factores que modulan la evolución clínica de la anorexia nerviosa bajo tratamiento farmacológico.

4.2. Resultados de los antipsicóticos

4.2.1. Antipsicóticos atípicos

En un estudio retrospectivo de casos y controles publicado en el año 2023, Bauschka M., Watters A. y sus colaboradores (22) llevaron a cabo una exhaustiva recopilación y análisis de datos clínicos con el objetivo de investigar la influencia de los antipsicóticos atípicos en el peso corporal de pacientes con anorexia nerviosa (AN) en un contexto de hospitalización. Esta investigación surge en respuesta a la creciente inquietud clínica por encontrar herramientas farmacológicas eficaces que complementen las estrategias terapéuticas tradicionales centradas en la psicoterapia y la nutrición. La muestra central de este estudio estuvo compuesta por un total de 276 mujeres diagnosticadas con anorexia nerviosa según los criterios del DSM-5, todas ellas con una edad superior a los 18 años. Se observó una notoria predominancia étnica, ya que el 90% de las participantes se identificaban como caucásicas, lo que confiere a los resultados una cierta limitación en términos de generalización a otras poblaciones étnicas.

La recolección de estos datos clínicos de gran relevancia abarcó un periodo considerablemente amplio, comprendido entre el 1 de abril de 2016 y el 30 de junio de 2022. Esta información fue obtenida de los registros electrónicos de la unidad hospitalaria especializada ACUTE, una institución de referencia nacional dedicada exclusivamente al tratamiento intensivo de trastornos alimentarios severos, localizada en el estado de Colorado (EE.UU.). Este centro se caracteriza por su enfoque multidisciplinario y por atender a pacientes en estado médico crítico, lo que refuerza la validez de los datos recolectados. El diseño retrospectivo implicó que todos los datos clínicos relevantes relacionados con el peso corporal, el tratamiento farmacológico y otros parámetros clínicos asociados fueron extraídos de manera sistemática a través de la minuciosa revisión de los expedientes médicos electrónicos de las pacientes que habían estado hospitalizadas en dicha unidad.

Para la conformación de los grupos de estudio, se definió como grupo de casos a aquellas pacientes que recibieron una prescripción inicial de un antipsicótico atípico o que experimentaron un cambio sustancial en su medicación

antipsicótica previa dentro de la primera semana posterior a su ingreso en la unidad hospitalaria. Esta delimitación temporal se estableció con el fin de asegurar que la intervención farmacológica se iniciaba en una fase aguda del tratamiento y que cualquier efecto potencial sobre el peso corporal pudiera ser atribuido al cambio farmacológico y no a intervenciones anteriores.

Los antipsicóticos atípicos específicos evaluados en este estudio incluyeron la olanzapina, el aripiprazol, la ziprasidona y la quetiapina. Estos fármacos han sido objeto de creciente interés en la comunidad científica debido a sus propiedades psicótropas complejas, que incluyen efectos ansiolíticos, antidepresivos y, en algunos casos, orexígenos. Además, se considera que tienen un perfil más favorable en términos de efectos extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos.

Por otro lado, se establecieron criterios de exclusión claros y rigurosos para el grupo de casos. Se descartó a las pacientes que continuaron con el mismo tratamiento antipsicótico iniciado previamente al ingreso hospitalario, ya que el objetivo principal era evaluar el efecto de una intervención farmacológica nueva o significativamente modificada. Asimismo, se excluyó a cualquier paciente con diagnóstico de diabetes mellitus debido a la potencial interferencia metabólica de esta patología, que podría sesgar los resultados relacionados con el peso corporal, dado que esta condición influye directamente en el metabolismo energético, la resistencia a la insulina y el manejo clínico nutricional.

El grupo control fue meticulosamente conformado por pacientes de edad similar a las del grupo de casos, pero que no recibieron tratamiento con antipsicóticos atípicos durante su estancia hospitalaria. Estas pacientes fueron seleccionadas bajo los mismos criterios clínicos de inclusión y exclusión, lo que permitió una comparación robusta y controlada entre ambas cohortes. Como criterio indispensable para ambos grupos, se exigió que las pacientes hubieran permanecido ingresadas durante más de una semana. Este umbral mínimo se estableció para permitir una observación clínica lo suficientemente prolongada como para detectar cambios significativos y confiables en el peso corporal, evitando al mismo tiempo la inclusión de casos de ingreso breve que pudieran introducir variabilidad e incertidumbre en los resultados obtenidos.

Los resultados obtenidos a partir del análisis estadístico exhaustivo de los datos clínicos fueron reveladores, aunque también sorprendentes, ya que contradecían en cierta medida las expectativas clínicas formuladas a priori. Específicamente, los datos indicaron que no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el índice de masa corporal (IMC) ni en el incremento de peso semanal (expresado en kilogramos) entre el grupo de pacientes que fueron tratadas con antipsicóticos atípicos y aquellas pertenecientes al grupo control. Este hallazgo sugiere que, al menos en este entorno clínico y bajo las condiciones del estudio, el uso de antipsicóticos atípicos no produce un beneficio adicional observable en términos de ganancia de peso durante la hospitalización de pacientes con AN severa.

El hallazgo principal y más contundente del estudio fue, por tanto, la ausencia de un efecto diferencial o significativo

atribuible al uso de antipsicóticos atípicos sobre la evolución del peso corporal en pacientes con anorexia nerviosa en estado clínicamente crítico. A pesar de las esperanzas terapéuticas depositadas en estos medicamentos, especialmente en la olanzapina, por su conocida capacidad de inducir ganancia de peso en otras poblaciones psiquiátricas, los datos no respaldan su eficacia como herramienta para la restauración ponderal en pacientes con AN aguda y hospitalizadas. Este resultado adquiere especial relevancia considerando que la recuperación del peso corporal representa uno de los pilares esenciales del tratamiento en esta patología, y cualquier intervención que pudiera favorecer dicho objetivo sería considerada clínicamente valiosa.

Es fundamental subrayar que las razones subyacentes por las cuales los antipsicóticos atípicos no mostraron un impacto significativo en la ganancia de peso en esta población de pacientes con anorexia nerviosa severa no han sido completamente dilucidadas por este estudio. Esta falta de comprensión señala una importante laguna en el conocimiento fisiopatológico y farmacodinámico actual.

Diversas hipótesis pueden plantearse al respecto, entre ellas la existencia de una resistencia farmacológica intrínseca en esta población específica, posiblemente mediada por alteraciones en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico implicados en la regulación del apetito. También podría influir la baja adherencia al tratamiento, un fenómeno común en pacientes con AN, quienes a menudo rechazan activamente cualquier intervención que pueda conducir al aumento de peso, incluida la medicación.

Otros factores que podrían modular la respuesta terapéutica a estos fármacos incluyen la variabilidad individual en el metabolismo de los medicamentos, la duración insuficiente del tratamiento durante la hospitalización para inducir efectos clínicos mensurables, la interacción con otros fármacos psicotrópicos concomitantes, así como la presencia de comorbilidades psiquiátricas como la depresión mayor, la ansiedad generalizada o el trastorno obsesivo-compulsivo, que podrían alterar tanto la percepción de la ganancia de peso como la respuesta metabólica al tratamiento.

Por todo lo anterior, se hace evidente la necesidad de realizar nuevas investigaciones, preferentemente estudios prospectivos, aleatorizados y doble ciego, que permitan explorar con mayor profundidad los mecanismos implicados en la resistencia a la ganancia de peso inducida por antipsicóticos. Estos estudios deberían incluir un enfoque más personalizado que contemple variables individuales como la genética, el perfil hormonal, la duración del trastorno, las experiencias traumáticas previas y la actitud frente a la recuperación. Solo a través de una comprensión más completa de estos elementos será posible identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de manera diferencial del uso de antipsicóticos atípicos, lo que permitiría optimizar su uso dentro de un marco terapéutico integral y basado en la evidencia.

4.2.2. Olanzapina

Un estudio retrospectivo de cohorte de gran relevancia científica y clínica fue publicado en el año 2023 por Frank B., Arnoldo S. y su equipo de colaboradores (23), con el propósito de evaluar de forma rigurosa y detallada el impacto del uso de la olanzapina en pacientes jóvenes diagnosticados con anorexia nerviosa (AN). Esta investigación se desarrolló de forma meticulosa en el contexto altamente especializado de la unidad de hospitalización perteneciente al departamento universitario de atención terciaria de la prestigiosa Charité-Universitätsmedizin, una institución de referencia ubicada en la ciudad de Berlín, Alemania. La muestra total analizada incluyó a 294 individuos adolescentes y jóvenes adultos que habían sido hospitalizados por un diagnóstico confirmado de AN. La edad media de esta cohorte fue de 15.2 años, lo cual es coherente con la etapa crítica del desarrollo en la que suele comenzar y manifestarse con mayor frecuencia la anorexia nerviosa.

Es de destacar la abrumadora predominancia femenina en la muestra, con un 96.6% de mujeres, una distribución ampliamente reconocida en la epidemiología del trastorno. Además, la mayoría de los diagnósticos correspondían a la forma restrictiva de la enfermedad, un subtipo caracterizado por una reducción drástica de la ingesta calórica sin conductas purgativas activas, y que suele ser más prevalente en los primeros años del trastorno.

El objetivo fundamental del estudio fue llevar a cabo una comparación integral de las trayectorias de peso y de otras variables clínicas relevantes entre dos grupos diferenciados: aquellos pacientes que fueron tratados con antipsicóticos durante su estancia hospitalaria y aquellos que no recibieron ningún tipo de tratamiento psicofarmacológico con estos fármacos.

La inclusión de los pacientes se realizó a lo largo de un extenso período de tiempo, abarcando desde 1992 hasta 2015, lo que permitió la obtención de una base de datos retrospectiva amplia y robusta. Dentro de la muestra total, se identificó un subgrupo compuesto por 44 pacientes que fueron tratados con antipsicóticos durante su ingreso hospitalario. Entre estos, la olanzapina fue el fármaco más utilizado, representando el 64% de las prescripciones en dicho subgrupo. En total, se documentaron 52 instancias de tratamientos con antipsicóticos, lo que sugiere que algunos pacientes pudieron haber recibido más de un intento terapéutico o bien haber estado expuestos a más de un fármaco en diferentes fases del tratamiento, lo que agrega un nivel adicional de complejidad al análisis clínico.

Una observación significativa fue que los pacientes que recibieron antipsicóticos presentaban, en líneas generales, una mayor gravedad clínica al momento del ingreso hospitalario. Esto se evidenciaba en una menor ganancia de peso previa a la administración de la medicación y en una mayor prevalencia de trastornos comórbidos, destacando particularmente la presencia del trastorno límite de la personalidad, una condición psiquiátrica que puede complicar de forma considerable la evolución clínica y la adherencia al tratamiento. Con el fin de asegurar la validez metodológica y la calidad de los datos analizados, se aplicaron criterios de exclusión estrictos: se excluyeron pacientes con estancias

hospitalarias inferiores a dos semanas, tiempo considerado insuficiente para observar cambios clínicos significativos; pacientes sin un diagnóstico claro de AN según los criterios diagnósticos vigentes durante el período de estudio; y aquellos con expedientes clínicos incompletos, particularmente en lo referente al Índice de Masa Corporal (IMC), duración precisa del tratamiento o características de la medicación utilizada.

Los resultados del análisis retrospectivo fueron claros y, desde una perspectiva clínica, algo preocupantes. Se evidenció que los pacientes que iniciaron tratamiento con antipsicóticos no solo presentaban una ganancia de peso semanal menor antes del inicio del tratamiento, sino que también mostraron un incremento de peso significativamente más bajo durante el transcurso de la hospitalización en comparación con aquellos que no recibieron antipsicóticos. Además, el peso corporal al alta fue considerablemente inferior en el grupo tratado con estos fármacos, a pesar de que su estancia hospitalaria fue, en promedio, más larga. Esta prolongación del tiempo de internación, lejos de estar asociada a mejores resultados, podría estar reflejando la mayor complejidad clínica y la dificultad para lograr una restauración adecuada del peso corporal.

Es particularmente revelador que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la olanzapina y otros antipsicóticos utilizados en cuanto a su efecto sobre el peso, lo que sugiere que la falta de eficacia observada no es atribuible exclusivamente a una molécula específica, sino posiblemente a características compartidas por esta clase farmacológica en el contexto de pacientes con AN hospitalizados.

En suma, estos hallazgos aportados por Frank B., Arnoldo S. y su equipo sugieren de manera consistente que el uso de antipsicóticos, incluida la olanzapina, no se asocia con un incremento de peso clínicamente significativo en adolescentes y jóvenes adultos hospitalizados con diagnóstico de anorexia nerviosa. Es importante considerar que los pacientes que recibieron estos fármacos se encontraban, en promedio, en un estado clínico más grave y refractario, lo que podría haber influido en los resultados obtenidos. Esta mayor gravedad inicial podría haber enmascarado cualquier efecto terapéutico potencial o bien señalar que este tipo de medicación resulta ineficaz para los casos más severos.

Estos datos refuerzan la necesidad crítica de estudios adicionales, con diseños más controlados y prospectivos, que permitan identificar si existen subgrupos clínicos o biológicos dentro de la población con AN que puedan beneficiarse de manera más clara del uso de antipsicóticos, y particularmente de la olanzapina.

En paralelo a esta investigación retrospectiva, otro estudio fundamental fue llevado a cabo por Attia E., Steinglass JE y sus colegas, quienes publicaron en 2019 (24) los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar el impacto de la olanzapina sobre la ganancia de peso y los síntomas clínicos de la anorexia nerviosa en adultos. Este tipo de diseño metodológico es ampliamente considerado el

estándar de oro en la investigación clínica por su capacidad para establecer relaciones causales con un alto grado de confiabilidad. El estudio tuvo una duración total de 16 semanas y se realizó entre los años 2010 y 2016 en cinco centros clínicos altamente especializados en el tratamiento de trastornos alimentarios, localizados estratégicamente en Estados Unidos y Canadá. La muestra estuvo compuesta por 152 adultos diagnosticados con AN, cuyas edades oscilaban entre los 18 y los 65 años. La proporción de mujeres fue también mayoritaria, con un 96.1%, lo que coincide con las tendencias demográficas habituales del trastorno.

Para garantizar la validez interna del estudio y la homogeneidad de la muestra, se establecieron criterios de inclusión y exclusión estrictos. Se excluyeron participantes con enfermedades médicas graves, trastornos psiquiátricos comórbidos severos, o aquellos que estuvieran recibiendo tratamientos recientes con potencial para influir en el peso corporal. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: uno recibió tratamiento activo con olanzapina (75 individuos), y el otro recibió un placebo inactivo (77 individuos). La dosificación de olanzapina se realizó de forma gradual y personalizada, con el objetivo de maximizar la tolerancia al fármaco y minimizar los efectos adversos. Todo el estudio se desarrolló bajo un esquema de doble ciego, lo cual asegura que ni los investigadores ni los participantes conocían la asignación de tratamiento, reduciendo así el riesgo de sesgos conscientes o inconscientes.

Los hallazgos principales de este ensayo clínico indicaron que los participantes que recibieron olanzapina experimentaron un aumento promedio de 0.165 puntos de IMC por mes en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, lo cual implica que es improbable que se deba al azar. No obstante, desde una perspectiva clínica, la magnitud del efecto fue modesta. Es decir, aunque hubo una mejoría mensurable, su impacto real en la recuperación de peso y en la evolución global de la AN fue limitado. Además, el estudio no evidenció mejoras relevantes en síntomas nucleares del trastorno, tales como la obsesionalidad alimentaria o la preocupación excesiva por el peso y la forma corporal, elementos centrales y persistentes en la psicopatología de la AN.

En conjunto, los resultados de ambos estudios —el retrospectivo de Frank B. y el ensayo clínico aleatorizado de Attia E.— apuntan hacia la misma dirección: aunque la olanzapina podría tener un efecto positivo discreto sobre el peso corporal, especialmente en entornos ambulatorios, esta mejora no parece ser suficiente ni consistente para considerarla una intervención farmacológica efectiva por sí sola. Dado el carácter multifactorial, persistente y resistente de la anorexia nerviosa, se concluye que el uso de olanzapina debe contemplarse únicamente como parte de una estrategia terapéutica integral y multidisciplinaria.

Esta estrategia debe incluir obligatoriamente intervenciones psicológicas estructuradas, como la terapia cognitivo-conductual o la terapia familiar, así como un acompañamiento nutricional clínico especializado y un seguimiento psiquiátrico regular para abordar comorbilidades, promover la adherencia al tratamiento y prevenir recaídas.

En términos de futuras direcciones de investigación, se plantea como prioridad la identificación de subgrupos clínicos que, debido a características particulares —como la presencia de síntomas psicóticos, niveles elevados de ansiedad o patrones de comportamiento más rígidos— puedan beneficiarse en mayor medida de tratamientos antipsicóticos. Asimismo, resulta crucial explorar posibles combinaciones terapéuticas con un enfoque personalizado, incorporando biomarcadores y herramientas de medicina de precisión para optimizar los resultados en pacientes con anorexia nerviosa.

4.2.3. Aripiprazol

El aripiprazol, un antipsicótico atípico con un perfil farmacológico único, caracterizado por sus propiedades de agonismo parcial sobre los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT1A, ha sido objeto de una creciente investigación en el ámbito de la psiquiatría, incluyendo su posible utilidad en el tratamiento de la anorexia nerviosa (AN). En una revisión retrospectiva fundamental publicada en 2017 por Frank GK, Shott ME y sus colaboradores (25), se emprendió un análisis exhaustivo de los efectos de este fármaco sobre indicadores clínicos clave en pacientes con AN, buscando arrojar luz sobre su potencial terapéutico en esta compleja condición.

El estudio se llevó a cabo sobre una muestra de 106 adolescentes previamente diagnosticados con AN, cuyas historias clínicas electrónicas fueron meticulosamente revisadas de forma retrospectiva para el período comprendido entre 2012 y 2015. Todos los participantes en esta cohorte habían sido atendidos en el programa hospitalario, ya sea en modalidad parcial o completa, del Children's Hospital Colorado, una institución médica altamente especializada y reconocida por su experiencia en el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria en población joven. Para asegurar la consistencia y la fiabilidad de los datos, se incluyeron únicamente aquellos pacientes con una duración de ingreso hospitalario superior a 21 días, un umbral que se consideró suficiente para permitir una observación significativa de los cambios clínicos y una evaluación de la respuesta al tratamiento.

Dentro de este grupo de 106 adolescentes, un subconjunto específico de 22 pacientes inició tratamiento con aripiprazol durante su hospitalización y lo mantuvo de forma continuada hasta el momento del alta. Este subgrupo en particular mostró una mayor prevalencia de trastornos comórbidos del estado de ánimo, como la ansiedad generalizada y la depresión mayor, en comparación con el resto de la muestra. Esta observación sugiere que la presencia de esta comorbilidad afectiva pudo haber sido un factor determinante en la decisión clínica de prescribir aripiprazol, dado su conocido perfil de acción en el tratamiento de afecciones del ánimo. Las variables clínicas evaluadas en el estudio incluyeron el IMC (Índice de Masa Corporal) absoluto y el percentil de IMC tanto en el momento del ingreso como en el del alta, lo que permitió cuantificar la ganancia ponderal. Adicionalmente, se registró la duración total del ingreso hospitalario, un indicador de la complejidad y la evolución del caso.

Los resultados obtenidos en esta revisión retrospectiva, si bien deben interpretarse con una cautela adecuada debido a las limitaciones inherentes a su diseño, revelaron algunos hallazgos interesantes. Aunque el efecto del aripiprazol sobre el IMC absoluto fue modesto, registrándose un aumento de aproximadamente un 6% más alto en el grupo tratado con el fármaco en comparación con el grupo no tratado, se observó una diferencia más pronunciada en el percentil de IMC. Específicamente, el percentil de IMC fue un 20% superior en el momento del alta en el grupo de pacientes que recibieron aripiprazol en comparación con el grupo control que no fue tratado con este fármaco.

No obstante, es crucial reiterar que estos resultados deben ser interpretados con gran cautela y consideración de las limitaciones metodológicas inherentes al estudio. Entre estas limitaciones, destacan su naturaleza retrospectiva, que impide establecer relaciones causales directas y está sujeta a sesgos de selección y recolección de datos; el tamaño desigual de los grupos de tratamiento (22 pacientes con aripiprazol frente a un grupo de control mucho mayor), lo que reduce la potencia estadística; y la presencia de tratamientos concomitantes, como el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en algunos pacientes, que podrían haber influido en los resultados observados e introducido factores de confusión difíciles de controlar.

A pesar de estas limitaciones innegables, los resultados preliminares de esta investigación sugieren que el aripiprazol podría contribuir positivamente al aumento de peso en adolescentes con anorexia nerviosa, particularmente en aquellos que presentan una comorbilidad significativa con síntomas afectivos como la ansiedad y la depresión, lo cual es frecuente en la AN. Dada que la evidencia disponible actualmente sobre el aripiprazol en la AN aún es escasa y mayormente de naturaleza retrospectiva, resulta fundamental y de suma importancia continuar con la realización de ensayos clínicos controlados y prospectivos.

Estos estudios, con un diseño metodológico más robusto, muestras más amplias y un control riguroso de las variables, serán esenciales para establecer con mayor claridad la eficacia, la seguridad y el perfil de efectos secundarios de este medicamento en esta población altamente vulnerable. La identificación de subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de este tratamiento es una línea de investigación prometedora para optimizar las estrategias farmacológicas en la AN.

4.3 Resultados con ketamina y dieta cetogénica

En 2020, Scolnick B., Zupec-Kania B., Calabrese L., y sus colaboradores (26) publicaron una descripción clínica que capturó la atención de la comunidad científica: la remisión completa de una anorexia nerviosa cronicada de 15 años de evolución en una mujer adulta, quien además padecía una comorbilidad con un trastorno depresivo mayor severo. La complejidad del caso se incrementaba por un historial de consumo abusivo de alcohol, que la paciente había logrado abandonar 15 meses antes del inicio de esta intervención. Este informe de caso singular ofrece una visión cualitativa profunda de la respuesta a una terapia combinada poco convencional.

La paciente inició su tratamiento con una dieta cetogénica, meticulosamente pautada y supervisada por un nutricionista especializado en este tipo de abordaje dietético, asegurando una implementación correcta y segura. Tras tres meses de adherencia estricta a la dieta, la paciente refirió una mejora subjetiva significativa, estimándose entre un "30%-40% mejor" en su estado general. Sin embargo, persistían las cogniciones anoréxicas y las compulsiones asociadas, lo que indicaba que la dieta cetogénica, aunque beneficiosa, no era suficiente para abordar completamente la psicopatología nuclear del trastorno. Ante esta situación, la paciente fue remitida para ser tratada con infusiones intravenosas de ketamina. La respuesta inicial fue notablemente dramática: la paciente refirió que, aproximadamente una hora después de la primera infusión de ketamina, las "voces de la anorexia" disminuyeron significativamente y perceptiblemente, experimentando una sensación de "poder ser ella misma", lo que sugiere un profundo impacto en los circuitos neuronales relacionados con la cognición distorsionada.

El tratamiento con ketamina se continuó con la administración de tres infusiones intravenosas adicionales en las dos semanas siguientes, consolidando la respuesta inicial. El cambio en la percepción y el discurso de la paciente fue asombroso, verbalizando textualmente: "Sé que esto suena ridículo, pero ya no soy anoréxica. Tenía tantas reglas que ni siquiera las conocía. Pero ya no están. Puedo hacer ejercicio porque se siente bien. No es que tenga que hacerlo. Puedo parar cuando quiera." Esta declaración no solo refleja una remisión de la sintomatología restrictiva y obsesiva, sino también una recuperación de la autonomía y el placer en actividades físicas, liberadas de la compulsión del trastorno. La evolución favorable de la paciente fue reevaluada a los seis meses, momento en el que continuaba refiriendo la ausencia de pensamientos obsesivos y la desvinculación de las reglas rígidas que anteriormente le dictaba la AN. Su peso corporal había aumentado a 61.3 kg, lo que representó una ganancia de 4.6 kg, indicando una importante recuperación nutricional además de la mejoría psicopatológica.

A pesar de este resultado extraordinariamente positivo y esperanzador en un caso de AN cronicada y refractaria, es imperativo reconocer que se trata de un informe de un caso único, no estructurado como un ensayo clínico controlado. Por consiguiente, sus hallazgos, si bien motivadores, no pueden ser generalizados a toda la población de pacientes con AN. No obstante, este caso anecdótico representa una poderosa motivación y un estímulo para la investigación futura, alentando el diseño y la ejecución de estudios más robustos que permitan validar y comprender los mecanismos de acción de esta combinación terapéutica.

Scolnick B., Zupec-Kania B., y Calabrese L., llevaron a cabo un estudio piloto con este mismo tratamiento combinado, publicando sus resultados en 2022 (27). Este estudio, de naturaleza exploratoria, buscaba obtener datos preliminares sobre la viabilidad y los posibles efectos de la terapia combinada. La muestra estuvo compuesta por un pequeño grupo de cinco mujeres caucásicas, con edades comprendidas entre los 29 y los 45 años, todas ellas diag-

nosticadas de anorexia nerviosa de tipo restrictivo y con una evolución del trastorno de al menos 10 años, lo que las clasificaba como pacientes con AN crónica y resistente a tratamientos convencionales.

El protocolo del ensayo implicó una fase inicial de dieta cetogénica, meticulosamente pautada por un nutricionista experimentado, quien además lideró un programa de inmersión nutricional de 2 días para asegurar la correcta introducción y comprensión de la dieta. Este programa fue seguido por un seguimiento domiciliario de la dieta durante un período de 4 a 8 semanas. El objetivo principal de esta fase nutricional no era la pérdida de peso, sino la inducción de un estado de cetosis sostenido, lo que se cree que puede tener efectos neuroquímicos y metabólicos beneficiosos. Posteriormente a la fase dietética, se administraron seis infusiones de ketamina intravenosa en el entorno controlado de una clínica psiquiátrica privada para pacientes ambulatorios, en un período concentrado de 17 días, buscando un efecto terapéutico rápido y sostenido.

El monitoreo del peso corporal fue intensivo durante las primeras fases, con mediciones diarias durante la primera semana, cada dos días en la segunda semana, y posteriormente de forma semanal hasta la finalización del estudio. Se realizaron seguimientos clínicos semanales durante las primeras cuatro semanas, posteriormente mensuales durante tres meses, y finalmente trimestrales hasta los seis meses.

Cada una de estas evaluaciones multifacéticas incluyó la medición del peso corporal, entrevistas cualitativas detalladas para capturar la experiencia subjetiva de las pacientes, la evaluación de los síntomas específicos del trastorno alimentario mediante escalas validadas, la observación del comportamiento alimentario, y un aspecto particularmente novedoso: la evaluación de la intensidad y el impacto de la "voz anoréxica" interna del paciente, que representa la manifestación de sus pensamientos distorsionados.

Como resultados positivos de este estudio piloto, se obtuvieron efectos significativos en las puntuaciones a lo largo del tiempo para diversas escalas relacionadas con el TCA y la psicopatología asociada: la CIA (Clinical Impairment Assessment), la EDEQ Global (Eating Disorder Examination Questionnaire Global Score), la EDEQ Eating Concern (preocupación por la alimentación), la EDEQ Shape Concern (preocupación por la forma corporal), el EDRQ Aceptación de uno mismo y del cuerpo, y el EDRQ Conexión social y emocional. Estos hallazgos sugieren una mejora en la psicopatología general del trastorno, en la preocupación por la imagen corporal y la alimentación, y en el bienestar psicológico y social.

Sin embargo, es crucial notar que, a pesar de estas mejoras psicopatológicas, el IMC (Índice de Masa Corporal) no cambió significativamente con el tiempo en esta cohorte. Esto lleva a la conclusión de que el tratamiento combinado de dieta cetogénica y ketamina puede normalizar la psicopatología relacionada con la AN sin, necesariamente, inducir variaciones significativas en el peso de las pacientes en el corto plazo del estudio.

Es importante destacar una limitación en el estudio: uno de los pacientes sufrió una recaída significativa a los cuatro

meses después del inicio de la intervención y requirió un mayor nivel de atención. No continuó con la dieta cetogénica después de la recaída, y la falta de seguimiento en este caso particular impide determinar si la adherencia continuada al tratamiento hubiera podido prevenir o revertir esta recaída. A pesar de esta limitación, los resultados obtenidos son claramente prometedores y respaldan la necesidad de seguir investigando este tratamiento para poder probar su eficacia y establecer sus indicaciones precisas en la anorexia nerviosa.

Como último estudio reciente encontrado sobre la aplicación de ketamina en la anorexia nerviosa, destacamos la publicación de 2023 por Johanna Louise Keeler, Janet Treasure, Hubertus Himmerich y sus colaboradores (28). En este trabajo, se presenta un informe de serie de casos que detalla los resultados en cuatro mujeres con un diagnóstico de anorexia nerviosa, quienes además presentaban un diagnóstico comórbido de trastorno depresivo mayor y estaban recibiendo tratamiento antidepresivo convencional. Las participantes eran mujeres de origen caucásico, con edades comprendidas entre los 19 y los 36 años. Todas ellas visitaron una clínica psiquiátrica privada de carácter ambulatorio entre los años 2018 y 2021, lo que indica un entorno de tratamiento menos intensivo que la hospitalización.

En este estudio, la ketamina se administró a través de dos vías diferentes: intramuscular (IM) o intranasal, utilizando la formulación de esketamina (el S-enantiómero de la ketamina, aprobado para la depresión resistente). Antes de cada dosificación de ketamina o esketamina, se realizó una medición estandarizada de la sintomatología depresiva de las pacientes, permitiendo monitorear la respuesta a la intervención. Las dosis administradas de ketamina/esketamina oscilaron en un rango considerable, entre 3 y 23 dosis por paciente, lo que sugiere una individualización del tratamiento según la respuesta clínica.

Como resultados clave, los cuatro participantes del estudio refirieron una disminución subjetiva significativa de su estado depresivo, lo que indica una mejoría en su bienestar emocional percibido.

Sin embargo, un hallazgo importante fue que solo aquellos a quienes se les trató con esketamina intranasal refirieron una reducción objetiva en las puntuaciones de la escala utilizada para valorar la depresión (PHQ-9), una herramienta validada para la detección y monitoreo de los síntomas depresivos.

Esto podría sugerir una mayor eficacia de la esketamina intranasal para los síntomas depresivos en esta población específica. Por otro lado, y de manera consistente con el estudio piloto anterior que se centró en la psicopatología, el peso se mantuvo estable en cada uno de los pacientes, lo que es notable, especialmente teniendo en cuenta que el peso al inicio del estudio en cada uno de ellos ya se consideraba saludable.

Como conclusión derivada de esta serie de casos, se subraya la necesidad de realizar estudios piloto adicionales sobre el efecto de la (es)ketamina en la anorexia nerviosa y su psicopatología asociada. Estos estudios deberían in-

cluir seguimientos a más largo plazo para evaluar la durabilidad de los efectos, así como investigar los mecanismos neurobiológicos subyacentes y la posible identificación de subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento emergente.

4.4. Resultados con metreleptina

Un estudio exploratorio pionero publicado en 2020, liderado por Milos G., Antel J. y su equipo (29), se propuso investigar los efectos a corto plazo de la metreleptina en pacientes con anorexia nerviosa (AN), prestando una atención meticulosa a cómo esta innovadora intervención podría influir en los complejos síntomas asociados a la enfermedad, más allá de la mera ganancia de peso. El trabajo de investigación comienza por resaltar la trascendental función de la hormona leptina, una adipocina endógena que juega un papel central en la regulación homeostática del apetito y la saciedad, funcionando como el principal sensor del estado energético del organismo y, por ende, de la sensación de hambre.

En el contexto fisiopatológico de la AN, donde los niveles de grasa corporal son críticamente bajos debido a la inanición crónica, se observa una disminución drástica y significativa de los niveles circulantes de leptina en sangre. Además, el estudio subraya una conexión de gran relevancia clínica: la relación intrínseca entre la hipoleptinemia (niveles bajos de leptina) y la hiperactividad, un síntoma conductual frecuentemente manifestado y extremadamente problemático en quienes padecen AN, a menudo de forma compulsiva e incontrolable.

Basándose en estas observaciones neurobiológicas y clínicas, la hipótesis central del estudio postula que la hiperactividad, así como otros síntomas emocionales y cognitivos profundamente arraigados y derivados de la inanición prolongada provocada por la anorexia nerviosa, podrían mejorar sustancialmente mediante el tratamiento con metreleptina. Este fármaco es una versión recombinante de la hormona leptina, ingeniosamente diseñada para mimetizar y replicar sus efectos fisiológicos naturales, con el objetivo de restaurar parcialmente la señalización de leptina en el organismo y, de esta manera, mitigar las consecuencias de su déficit.

Para llevar a cabo esta investigación de carácter piloto, se seleccionó una muestra limitada pero clínicamente significativa de tres pacientes femeninas: dos mujeres adultas y una adolescente de 17 años. Todas ellas habían sido diagnosticadas con anorexia nerviosa en un estado de extrema gravedad, considerado potencialmente mortal, lo que subraya la urgencia de su situación clínica. Consecuentemente, las tres pacientes se encontraban hospitalizadas para recibir atención especializada de alto nivel, lo que permitía un monitoreo intensivo y un entorno controlado.

Específicamente, las pacientes adultas fueron ingresadas en la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria (UTCA) del prestigioso Hospital Universitario de Zúrich, mientras que la adolescente recibió tratamiento en la unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente de Essen, lo que evidencia la naturaleza crítica y la gravedad de sus cuadros clínicos individuales. Es crucial destacar que, de forma unánime,

las tres pacientes expresaron quejas recurrentes sobre su marcada impulsividad hacia la actividad física, una hiperactividad que fue consistentemente corroborada y documentada de forma exhaustiva por los equipos médicos y de enfermería que las atendían de forma continuada, confirmando la relevancia de este síntoma.

El objetivo primordial que guio todo el proceso terapéutico, desde las fases de pre-tratamiento hasta las fases intra-hospitalaria y post-tratamiento con metreleptina, fue el logro de un aumento de peso sostenido y clínicamente significativo, una piedra angular en la recuperación de la AN. La metreleptina se administró de forma diaria mediante inyección subcutánea, una vía que asegura una absorción eficiente y un efecto terapéutico continuo, imitando la secreción endógena de leptina.

La evaluación de los resultados se realizó de manera sistemática y rigurosa, requiriendo que todas las pacientes completaran una escala analógica visual (EAV) varias veces al día (dos o tres veces), una herramienta validada para la cuantificación subjetiva de la intensidad de cogniciones clave (pensamientos intrusivos, obsesiones), emociones (ansiedad, depresión) y elementos fisiológicos o de seguridad (hambre, saciedad, miedo a ganar peso). Los datos recopilados de esta escala subjetiva revelaron que, notablemente, las pacientes A y C clasificaron la mayoría de los ítems evaluados como menos graves tan solo dos días después de iniciar el tratamiento con metreleptina, lo que sugiere una rápida y prometedora respuesta inicial a la intervención en la percepción de su sintomatología.

Sin embargo, la paciente B no reportó cambios perceptibles en esta escala, indicando una respuesta individualizada y heterogénea al tratamiento, lo que subraya la complejidad de la AN. Respecto a la evolución ponderal, un indicador objetivo vital en la AN, los pesos de las pacientes oscilaron durante el período de estudio, lo que es común en el manejo de estos casos graves. Para una evaluación más precisa de la respuesta a la metreleptina, se seleccionaron los pesos más cercanos antes y después del inicio del tratamiento con la hormona. Los resultados mostraron que las pacientes A y C lograron un aumento de peso de 1200 gramos y 1700 gramos, respectivamente, lo que representa un avance positivo y clínicamente relevante en el manejo de su condición. Por el contrario, la paciente B experimentó una ligera pérdida de 200 gramos, lo que nuevamente subraya la heterogeneidad en la respuesta terapéutica.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, se confirmó que los niveles de leptina, que inicialmente se encontraban en rangos críticamente bajos debido a la malnutrición severa, alcanzaron concentraciones elevadas tras la administración de metreleptina, lo que demuestra la capacidad del fármaco para elevar los niveles circulantes de la hormona. No obstante, se observó que estos niveles tendían a volver a un rango normal-bajo a la mañana siguiente, lo que refleja la farmacocinética del fármaco y la necesidad de una administración diaria para mantener concentraciones terapéuticas.

La hiperactividad, un síntoma conductual particularmente problemático y resistente en la AN, mostró una dismi-

nución más sustancial y clínicamente relevante en las pacientes A y C, mientras que en la paciente B la reducción fue más leve, lo que refuerza la idea de una respuesta variable.

Más allá de los indicadores cuantitativos y bioquímicos, las pacientes también reportaron mejoras subjetivas significativas en su esfera cognitiva y emocional. Tras el tratamiento con metreleptina, expresaron sentir que podían "pensar de forma más realista y verse menos limitadas", lo que sugiere un impacto positivo en su percepción corporal distorsionada y en sus procesos cognitivos alterados por la inanición. Además, de manera unánime, todas las pacientes informaron de una notable mejoría en su capacidad de concentración, un aspecto crucial para su recuperación académica, laboral y funcionalidad diaria.

En conjunto, los resultados preliminares de este estudio, aunque de naturaleza exploratoria debido al tamaño limitado de la muestra (tres pacientes), proporcionan evidencia convincente que justifica plenamente la continuación de la investigación sobre el tratamiento con este análogo de la hormona leptina en la anorexia nerviosa. Los hallazgos, particularmente las mejoras en las cogniciones anoréxicas, la hiperactividad y la capacidad de concentración, así como la prometedora, aunque variable, ganancia de peso, abren una vía extremadamente prometedora para futuras investigaciones. Es imperativo que estos estudios futuros sean de mayor escala, con diseños controlados y aleatorizados, que permitan validar y expandir la comprensión de los beneficios clínicos de la metreleptina en el manejo integral de la anorexia nerviosa. Además, será crucial investigar las dosis óptimas, la duración del tratamiento y la identificación de subgrupos de pacientes que puedan responder de manera más favorable a esta intervención, con el fin de integrar la metreleptina de manera efectiva en protocolos terapéuticos multidisciplinarios para la AN.

4.5. Resultados con lamotrigina

Un estudio seminal publicado en 2017 por Trunko ME, Schwartz TA y sus colaboradores (30) asumió la tarea crucial de evaluar los efectos de la lamotrigina, un agente farmacológico ampliamente reconocido por sus propiedades estabilizadoras del ánimo, en el complejo y a menudo refractario cuadro clínico de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Esta investigación, concebida como un estudio piloto de serie abierta, inició con una cohorte de nueve mujeres, todas ellas con diagnósticos confirmados de anorexia nerviosa (AN) o bulimia nerviosa (BN). Esta selección inicial tuvo como objetivo capturar un espectro más amplio de la sintomatología de los TCA, donde la desregulación emocional es una característica común.

Sin embargo, para asegurar la solidez y la fiabilidad de los hallazgos finales, cinco de estas participantes iniciales fueron posteriormente excluidas del análisis definitivo. Esta exclusión se debió a su incapacidad para mantener la adherencia al tratamiento con lamotrigina durante un período mínimo de 60 días, un criterio establecido para garantizar una exposición farmacológica suficiente para que los posibles efectos terapéuticos pudieran manifestarse. Las pacientes que finalmente conformaron la muestra analizada estaban inmersas activamente en diversas modalidades de

terapia conductual, que abarcaban desde programas hospitalarios parciales hasta intervenciones ambulatorias de carácter intensivo.

Una característica clínica común y distintiva observada en esta población de estudio fue la presencia de una marcada desregulación emocional, una considerable falta de control de impulsos y, específicamente dentro del subgrupo de pacientes con bulimia nerviosa, episodios recurrentes y angustiantes de atracones compulsivos seguidos de conductas compensatorias o purgas. Esta sintomatología compartida las convirtió en candidatas adecuadas para una intervención dirigida a la regulación del ánimo y el control de los impulsos.

A estas pacientes cuidadosamente seleccionadas se les administró lamotrigina durante un período promedio de 147 días, con una desviación estándar de 79 días, lo que indica una notable variabilidad en la duración del tratamiento entre las participantes. Para monitorear rigurosamente su evolución clínica y evaluar su respuesta a la intervención, se implementó un esquema de evaluación meticuloso. Las pacientes completaron, de forma quincenal y hasta en siete ocasiones a lo largo del estudio, una serie integral de evaluaciones específicamente diseñadas para cuantificar la intensidad y frecuencia de la desregulación emocional y conductual.

Para ello, se empleó una batería integral de escalas psicométricas validadas. Estas incluyeron el Cuestionario de Examen de Trastornos Alimentarios (EDE-Q), que evalúa la psicopatología específica de los trastornos alimentarios; el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI), que mide los niveles de ansiedad; el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II), que evalúa los síntomas depresivos; la Escala de Calificación de Zanarini para el Trastorno Límite de la Personalidad, dada la comorbilidad a menudo observada; y la Evaluación Límite de la Gravedad a lo largo del tiempo (MEJOR).

La aplicación sistemática de estas sólidas herramientas de evaluación permitió una cuantificación objetiva y detallada de los cambios sintomáticos a lo largo del tiempo, proporcionando una base empírica sólida para el análisis de los resultados.

Los hallazgos principales del estudio, aunque preliminares dada la naturaleza piloto y el pequeño tamaño de la muestra, fueron en general alentadores. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en la intensidad de las emociones desreguladas y en la frecuencia de las conductas problemáticas de falta de control de impulsos. Adicionalmente, el estudio proporcionó evidencia convincente que sugiere una disminución en otros síntomas cardinales propios de los TCA, insinuando un beneficio terapéutico más amplio. No obstante, es importante señalar una matización en los resultados: la mejora en los síntomas relacionados con la ansiedad fue comparativamente menos pronunciada, lo que podría indicar una especificidad de acción de la lamotrigina en ciertos dominios sintomáticos. A pesar de estos resultados prometedores, el propio estudio fue admirablemente meticuloso al reconocer sus limitaciones metodológicas inherentes.

Una de las principales restricciones reside en que las pacientes tratadas con lamotrigina también estaban simultáneamente inmersas en programas concurrentes de terapia conductual. Esta co-intervención terapéutica dificulta sustancialmente la capacidad de aislar de manera concluyente los efectos puramente atribuibles al medicamento, ya que los beneficios observados podrían ser el resultado sinérgico o aditivo de ambas intervenciones. Además, la complejidad en la interpretación de los resultados se incrementó al considerar que una proporción significativa de las pacientes estaba recibiendo otros medicamentos psicotrópicos de forma concomitante, predominantemente antidepresivos. Esta polifarmacia es una práctica común en el manejo de las comorbilidades psiquiátricas en los TCA, pero dificulta aún más la atribución inequívoca de las mejoras a la lamotrigina en particular.

Más allá de los resultados directos de la intervención, el estudio contribuye al cuerpo de conocimiento proponiendo una hipótesis neurobiológica intrigante: se plantea la posibilidad de que anomalías en la neurotransmisión del glutamato desempeñen un papel etiopatogénico significativo en la desregulación afectiva y conductual que se observa en pacientes con trastornos alimentarios, así como en aquellos con trastornos de personalidad o trastorno bipolar. Dada la reconocida acción de la lamotrigina como antagonista del glutamato, el estudio sugiere de manera convincente que su mecanismo de acción a nivel glutamatérgico podría ser el responsable de la estabilización de los síntomas observados.

En síntesis, si bien este estudio piloto ofrece una perspectiva esperanzadora sobre el potencial de la lamotrigina como un coadyuvante en el manejo de la desregulación emocional en pacientes con TCA, los autores concluyen enfatizando la imperativa necesidad de llevar a cabo investigaciones adicionales. Estas futuras investigaciones deberán ser diseñadas con un rigor metodológico aún mayor, idealmente a través de ensayos controlados aleatorizados (ECA). Dichos diseños son esenciales para poder aislar con precisión los efectos específicos del fármaco y confirmar de manera definitiva su eficacia y seguridad en esta población de pacientes vulnerable y compleja, asegurando que cualquier aplicación clínica generalizada se base en una sólida evidencia empírica.

5. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática emprendió una exhaustiva indagación para compilar y analizar la evidencia existente sobre los efectos de diversas intervenciones farmacológicas, abarcando antidepresivos, antipsicóticos y otros tratamientos menos ortodoxos, en el complejo y multifacético espectro de síntomas asociados a la anorexia nerviosa (AN). Tras una minuciosa selección, los diez artículos más relevantes fueron incluidos en el análisis. Los resultados de esta síntesis descriptiva sugieren que, en efecto, los individuos diagnosticados con anorexia nerviosa podrían beneficiarse de la administración de ciertos agentes farmacológicos, incluyendo no solo las clases tradicionales de antidepresivos y antipsicóticos, sino también compuestos más recientemente investigados.

Sin embargo, un hallazgo recurrente y de suma importancia fue la presencia de una considerable controversia y variabilidad en los resultados reportados a lo largo de la literatura, lo que subraya la necesidad perentoria de llevar a cabo investigaciones adicionales, especialmente ensayos controlados aleatorizados, para generar una evidencia científica más robusta y concluyente que permita guiar las decisiones clínicas de manera más efectiva.

Un aspecto crucial que emergió de la revisión fue la indudable eficacia de una buena adherencia a la medicación como factor determinante para la preservación de los resultados terapéuticos a largo plazo, específicamente más allá del horizonte de los 12 meses de tratamiento. En este sentido, los antidepresivos, en particular fármacos como la fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina y mirtazapina, mostraron consistentemente resultados más eficaces y duraderos en comparación con algunos antipsicóticos, como la sulpirida, según lo indicado en una referencia específica (20).

No obstante, la situación con los antipsicóticos atípicos reveló ser mucho más compleja y contradictoria. De hecho, los hallazgos de otro estudio relevante (22) indicaron una ausencia de beneficios significativos al comparar un grupo de casos tratados con antipsicóticos atípicos —incluyendo olanzapina, aripiprazol, ziprasidona y quetiapina— frente a un grupo control. La razón subyacente a esta aparente ineficacia en ese contexto particular permanece sin dilucidar, lo que convierte a esta discrepancia en una línea de investigación futura de considerable interés.

Reiterando la ambivalencia en los resultados de los antipsicóticos, un estudio adicional (23) centrado en la administración de antipsicóticos atípicos, con la olanzapina como fármaco predominante, extrajo conclusiones preocupantes. Los pacientes que recibieron este tratamiento ganaron menos peso y exhibieron un peso corporal más bajo al momento del alta hospitalaria, a pesar de haber permanecido ingresados por periodos de tiempo prolongados en comparación con el grupo no tratado con antipsicóticos. Notablemente, no se identificaron diferencias en el aumento de peso entre la olanzapina y otros antipsicóticos empleados, lo que llevó a la conclusión general de que los antipsicóticos, en este estudio, no contribuyeron de manera efectiva al aumento de peso en jóvenes con anorexia nerviosa.

Sin embargo, para complicar aún más el panorama clínico, otro estudio (24) que evaluó la olanzapina en pacientes adultos ambulatorios diagnosticados con AN, sí reportó resultados divergentes y más alentadores: la olanzapina pareció favorecer un aumento de peso de forma modesta en comparación con el grupo asignado a placebo. A pesar de este beneficio en la ganancia de peso, el estudio no logró evidenciar una mejora significativa en la cognición anorexígena, es decir, en los patrones de pensamiento distorsionados relacionados con la imagen corporal y la alimentación. Esto condujo a la conclusión de que la olanzapina por sí sola no constituye un tratamiento suficiente para la complejidad de la AN, aunque en este contexto particular podría ser un valioso coadyuvante en el objetivo del aumento de peso. Dentro de la clase de los antipsicóticos, el aripiprazol también ha sido objeto de in-

vestigación para sus efectos en los síntomas de la anorexia nerviosa. En este caso, el estudio de Frank GK, Shott ME y colaboradores (25) sí proporcionó evidencia de posibles beneficios en el aumento de peso en individuos con AN tratados con aripiprazol, lo que sugiere una posible variabilidad en la eficacia entre los diferentes antipsicóticos.

Más allá de los enfoques farmacológicos más tradicionales, la revisión sistemática también exploró tratamientos menos conservadores y más novedosos que han emergido en la investigación de la anorexia nerviosa. Estudios que se centraron en la combinación de ketamina y una dieta cetogénica (26, 27, 28) arrojaron resultados interesantes.

Estos estudios encontraron beneficios predominantemente en los aspectos más psicopatológicos de la anorexia nerviosa, tales como la reducción de síntomas depresivos, la mitigación de ideas obsesivas y la disminución de la rigidez cognitiva, en lugar de una mejora significativa en el aspecto físico o ponderal. Sin embargo, una limitación crítica de estas investigaciones fue el tamaño extremadamente reducido de la muestra, lo que restringe seriamente la capacidad de extrapolar los resultados, aparentemente positivos, a una población más amplia de pacientes con AN. Esto subraya la urgente necesidad de futuras investigaciones con muestras más representativas para confirmar y validar estos hallazgos preliminares.

Otro foco de investigación particularmente prometedor abordó el papel de la hormona leptina (29). Un estudio específico sugirió que síntomas incapacitantes como la hiperactividad, así como diversas manifestaciones emocionales y cognitivas directamente vinculadas a la inanición crónica provocada por la anorexia nerviosa, podrían atenuarse significativamente con el tratamiento con metreleptina, un análogo recombinante de la hormona leptina. En este caso particular, los resultados fueron bastante prometedores, documentando mejoras notables no solo en el peso corporal de las personas diagnosticadas con AN y tratadas con metreleptina, sino también en la reducción de la hiperactividad.

Además, se observó una mejoría en la cognición, lo que se tradujo en que los pacientes reportaron la presencia de pensamientos menos obsesivos y una percepción más realista de sí mismos y de su entorno, indicando un impacto positivo en la distorsión cognitiva característica de la AN.

Finalmente, la revisión destacó la investigación sobre otro fármaco de interés: la lamotrigina (30). Este medicamento fue evaluado por sus propiedades como estabilizador del ánimo y antagonista del glutamato en pacientes con TCA. La hipótesis subyacente a esta línea de investigación postula que anomalías en el sistema del glutamato podrían ser un factor clave en la génesis de la desregulación afectiva y conductual, una característica común tanto en personas con trastornos alimentarios como en aquellos con trastornos de personalidad o trastorno bipolar. En este estudio, los resultados fueron particularmente interesantes en relación con los beneficios encontrados para los síntomas más emocionales de los TCA, manifestándose en una clara mejoría en las emociones desreguladas y en el control de impulsos.

No obstante, al igual que con otros fármacos evaluados en la revisión, se observó una poca mejoría en los síntomas más

directamente relacionados con la ansiedad. En síntesis, esta revisión sistemática pone de manifiesto un panorama complejo y dinámico en el tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa. Mientras que ciertos antidepresivos y la metreleptina emergen con evidencia prometedora, la eficacia de los antipsicóticos en el aumento de peso es ambivalente, y las terapias más novedosas, aunque interesantes, requieren una validación sustancial con estudios a gran escala.

La variabilidad en los resultados y la necesidad de aislar los efectos farmacológicos de las intervenciones psicoterapéuticas y otras comorbilidades refuerzan la urgencia de continuar la investigación con diseños metodológicos rigurosos para construir un cuerpo de evidencia sólido que finalmente mejore la calidad de vida de los pacientes con AN.

6. CONCLUSIONES

Tras un análisis metódico y exhaustivo de los diez artículos seleccionados para esta revisión sistemática, se han podido extraer conclusiones significativas que permiten clarificar algunos aspectos fundamentales del panorama actual sobre el tratamiento farmacológico en la anorexia nerviosa (AN). Los hallazgos obtenidos no solo abordan directamente los objetivos de esta investigación, sino que también reflejan la complejidad multifactorial de la AN, así como la gran heterogeneidad en la respuesta individual de los pacientes a las distintas estrategias farmacológicas empleadas.

La anorexia nerviosa, como trastorno de la conducta alimentaria, presenta una de las tasas de mortalidad más altas entre los trastornos psiquiátricos, con una cronicidad alarmante en un alto porcentaje de casos. Esta elevada morbilidad y la escasa eficacia de los tratamientos disponibles en muchos pacientes han conducido a un interés creciente en el estudio de intervenciones farmacológicas que complementen el abordaje psicoterapéutico tradicional, especialmente en casos de difícil recuperación. Sin embargo, el desarrollo y validación de tratamientos farmacológicos eficaces en la AN sigue siendo limitado, debido tanto a la reticencia de muchos pacientes a aceptar medicación, como a la falta de estudios controlados amplios, rigurosos y con suficiente poder estadístico.

En el conjunto de artículos analizados, los antidepresivos emergen como una de las clases de psicofármacos más estudiadas en el contexto de la AN, especialmente en relación con su potencial para promover el aumento de peso y modular los síntomas afectivos comórbidos, como la depresión o la ansiedad. Dentro de esta categoría, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, han sido ampliamente utilizados, especialmente en fases posteriores a la recuperación del peso, con el objetivo de reducir la probabilidad de recaída. Algunos estudios revisados sugieren que, en comparación con la sulpirida, un antipsicótico de primera generación, los antidepresivos parecen haber demostrado una mayor eficacia en la promoción del aumento de peso. No obstante, este hallazgo debe interpretarse con cautela, debido a una limitación clave en la literatura ac-

tual: la carencia de estudios que evalúen el impacto de los antidepresivos en monoterapia, sin comparaciones directas con otros psicofármacos.

Además, se identifica una brecha importante en la investigación contemporánea, relacionada con la escasa cantidad de estudios que comparen directamente los ISRS u otros antidepresivos con antipsicóticos atípicos como la olanzapina o el aripiprazol, cuya utilización ha ido en aumento en la práctica clínica. Esta laguna impide construir una jerarquía robusta y actualizada sobre la eficacia relativa de las diferentes opciones farmacológicas disponibles, obstaculizando así la elaboración de guías clínicas basadas en evidencia sólida.

Respecto a los antipsicóticos atípicos, los datos disponibles reflejan una realidad matizada. Aunque en términos generales la revisión sistemática no encontró evidencia concluyente que respalde una eficacia rotunda de esta clase farmacológica en la mejora de los síntomas cardinales de la AN —como la restricción alimentaria, el miedo intenso a ganar peso o la distorsión de la imagen corporal—, algunos estudios recientes han mostrado resultados prometedores al centrarse específicamente en la olanzapina y el aripiprazol. La olanzapina, por ejemplo, ha sido asociada con un modesto pero significativo aumento de peso en determinados pacientes, además de presentar posibles beneficios en la reducción de la ansiedad asociada a la alimentación y la mejora del estado afectivo general. El aripiprazol, por su parte, ha demostrado un perfil favorable de tolerabilidad y cierta capacidad para disminuir la rigidez cognitiva y los pensamientos obsesivos, lo que puede contribuir indirectamente a una mayor flexibilidad en los patrones de conducta alimentaria.

Estas diferencias intracласe sugieren que no todos los antipsicóticos ejercen los mismos efectos ni tienen igual aplicabilidad clínica en la AN, por lo que resulta fundamental desarrollar estudios que analicen la heterogeneidad de respuesta según el subtipo clínico de AN, el perfil psicopatológico del paciente, la duración del trastorno, y la existencia de comorbilidades como el trastorno obsesivo-compulsivo o los trastornos afectivos.

En este contexto, cabe destacar que uno de los hallazgos más consistentes de esta revisión es la necesidad urgente de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) que permitan validar, bajo condiciones experimentales rigurosas, la eficacia y seguridad de los fármacos más prometedores. Hasta la fecha, la escasez de estudios con diseño metodológico robusto y seguimiento a largo plazo ha dificultado la extracción de conclusiones definitivas, limitando la posibilidad de establecer indicaciones claras para el uso de psicofármacos en esta población vulnerable.

Una clase farmacológica que ha recibido menor atención en la investigación de la AN, pero que podría ser especialmente útil en subgrupos específicos de pacientes, es la de los estabilizadores del ánimo. En particular, se ha identificado evidencia que sugiere que la lamotrigina podría desempeñar un papel coadyuvante relevante, especialmente en pacientes con disregulación emocional significativa y alta impulsividad. Estas características, que suelen asociarse a formas más graves y refractarias de AN, podrían beneficiar-

se de la acción estabilizadora de la lamotrigina sobre el estado de ánimo y la impulsividad. Aunque los estudios sobre este fármaco en AN son aún escasos, los datos preliminares invitan a continuar investigando su potencial como parte de una estrategia farmacológica multimodal.

La revisión también ha incluido aproximaciones innovadoras y menos ortodoxas, que aunque todavía están en etapas preliminares de investigación, ofrecen indicios prometedores. Uno de los enfoques más destacados es la combinación de dieta cetogénica con infusiones de ketamina, basada en el trabajo reciente de Scolnick et al. Este tratamiento experimental ha mostrado efectos positivos especialmente en la reducción de las llamadas “voces anoréxicas”, es decir, las cogniciones internalizadas y distorsionadas propias del trastorno. Aunque los estudios piloto cuentan con muestras pequeñas y diseños abiertos, la mejora rápida y sostenida en algunos indicadores subjetivos —como la percepción del control sobre la conducta alimentaria y la disminución del impulso restrictivo— abre la puerta a nuevas hipótesis sobre el impacto de la ketamina en circuitos cerebrales implicados en la rumiación obsesiva y la anhedonia, elementos nucleares en la psicopatología de la AN.

En esta misma línea de innovación, se ha identificado el uso experimental de metreleptina, un análogo recombinante de la hormona leptina. Esta sustancia ha mostrado efectos potencialmente beneficiosos en múltiples dominios clínicos: mejoría del juicio cognitivo, aumento del apetito, disminución de la hiperactividad motora, y un modesto pero significativo aumento de peso corporal. Teniendo en cuenta que la AN se caracteriza por niveles extremadamente bajos de leptina, lo cual afecta múltiples ejes neuroendocrinos, el tratamiento con metreleptina podría tener un mecanismo fisiopatológico directo, restaurando procesos homeostáticos alterados por la malnutrición crónica. No obstante, la evidencia actual aún es insuficiente para recomendar su uso clínico generalizado, y se necesitan ECA con muestras más amplias para confirmar su utilidad.

Una conclusión transversal que permea todos los hallazgos de esta revisión es la enorme variabilidad en los resultados obtenidos por los diferentes estudios. Esta inconsistencia podría deberse a múltiples factores: diseños metodológicos heterogéneos, muestras reducidas, variabilidad en los criterios diagnósticos y de inclusión, así como diferencias en los contextos clínicos donde se realizaron las intervenciones. Además, la naturaleza misma de la AN —caracterizada por su cronicidad, su evolución fluctuante, y su fuerte componente psicológico y conductual— dificulta la estandarización de las intervenciones y complica la evaluación de resultados clínicamente significativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michele Fornaro, Anna Maria Mondin, Martina Billeci, Andrea Fusco, Michele De Prisco, Claudio Caiazza, Fausta Micanti, Raffaella Calati, André Férrer Carvalho, Andrea de Bartolomeis, Psychopharmacology of eating disorders: Systematic review and meta-analysis

- of randomized controlled trials, *Journal of Affective Disorders*, Volume 338, 2023, Pages 526-545, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.06.068>
2. Arija-Val Victoria, Santi-Cano María José, Novalbos-Ruiz José Pedro, Canals Josefa, Rodríguez-Martín Amelia. Caracterización, epidemiología y tendencias de los trastornos de la conducta alimentaria. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2022 [citado 2024 Abr 19] ; 39(spe2): 8-15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112022000500003&lng=es. Epub 31-Oct-2022. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.04173>.
 3. American Psychological Association [APA]. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychological Association. <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
 4. Godoy Sánchez Laura Evangelina, Albrecht Román Wilian René, Mesquita Ramírez Mirta Noemí. Comorbilidades psiquiátricas de la anorexia y bulimia nerviosa en pediatría. *Rev. Nac. (Itauguá)* [Internet]. Junio de 2019 [consultado el 19 de abril de 2024]; 11(1): 17-26. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742019000100017&lng=en. <https://doi.org/10.18004/rdn2019.0011.01.017-026>.
 5. Himmerich H, Kan C, Au K, Treasure J. Pharmacological treatment of eating disorders, comorbid mental health problems, malnutrition and physical health consequences. *Pharmacol Ther.* 2021 Jan;217:107667.
 6. Blanchet C, Guillaume S, Bat-Pitault F, Carles ME, Clarke J, Dodin V, Duriez P, Gerardin P, Hanachi-Guidoum M, Iceta S, et al. Medicación en AN: una descripción multidisciplinaria de metanálisis y revisiones sistemáticas. *Revista de Medicina Clínica*. 2019; 8(2):278. <https://doi.org/10.3390/jcm8020278>
 7. Leblé N, Radon L, Rabot M, Godart N. Manifestations dépressives au cours de l'anorexie mentale : données de la littérature et implications pour une utilisation adaptée des antidépresseurs [Depressive symptoms during anorexia nervosa: State of the art and consequences for an appropriate use of antidepressants]. *Encephale*. 2017 Feb;43(1):62-68. French.
 8. Marvanova M, Gramith K. Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa. *Ment Health Clin.* 2018 Apr 26;8(3):127-137. doi: 10.9740/mhc.2018.05.127. PMID: 29955558; PMCID: PMC6007635.
 9. Carrillo Márquez Melisa, Martínez Sánchez Juliana, Salazar Ana María, Vallejo Martínez Carolina, Valderrama Felipe, Rojas-Gualdrón Diego Fernando. Eficacia y seguridad de antipsicóticos y antidepresivos en el tratamiento de la anorexia nerviosa: revisión sistemática. *rev.colomb.psiquiatr.* [Internet]. Septiembre de 2022 [consultado el 15 de abril de 2024]; 51(3): 227-235. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502022000300227&lng=en. Publicación electrónica el 25 de noviembre de 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.11.009>.
 10. Frank GW, Shott ME, DeGuzman MC. Recent advances in understanding anorexia nervosa. *F1000Res.* 2019 Apr 17;8:F1000 Faculty Rev-504. doi: 10.12688/f1000research.17789.1. PMID: 31069054; PMCID: PMC6480957.
 11. Bermúdez DLV, Chacón SMA, Rojas SDM. Actualización en trastornos de conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa. *Revista Médica Sinergia.* 2021;6(08):1-11.
 12. Morales López María José. Anorexia nerviosa en población pediátrica. *Medicina. pierna.* Costa Rica [Internet]. Diciembre de 2019 [consultado el 15 de abril de 2024]; 36(2): 46-55. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000200046&lng=en.
 13. Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of Anorexia Nervosa-New Evidence-Based Guidelines. *J Clin Med.* 2019 Jan 29;8(2):153..
 14. Steinglass JE, Berner LA, Attia E. Cognitive Neuroscience of Eating Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2019 Mar;42(1):75-91.
 15. Frank GW, Shott ME, DeGuzman MC. Recent advances in understanding anorexia nervosa. *F1000Res.* 2019 Apr 17;8:F1000 Faculty Rev-504
 16. Gaete P. Verónica, López C. Carolina. Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes. Una mirada integral. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2020 Oct [citado 2024 Abr 16] ; 91(5): 784-793. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000500784&lng=es.
 17. Graell Berna, M. . (2020). Trastornos de alimentación en la infancia y adolescencia. Nuevas perspectivas para nuevos tiempos. *Revista De Psiquiatría Infanto-Juvenil*, 37(3), 3-7.
 18. Himmerich H, Lewis YD, Conti C, Mutwalli H, Karwautz A, Sjögren JM, Uribe Isaza MM, Tyszkiewicz-Nwafor M, Aigner M, McElroy SL, Treasure J, Kasper S; WFSBP Task Force on Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2023 Apr 24:1-64
 19. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococchi T, Vicini M, Guastamacchia E, Triggiani V. Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(4):316-324. doi: 10.2174/1871530318666180213111637. PMID: 29437020.
 20. Gómez Candela Carmen, Palma Milla Samara, Miján de la Torre Alberto, Rodríguez Ortega Pilar, Matía Martín Pilar, Loria Kohen Viviana et al . Resumen ejecutivo "Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa". *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2018 [citado 2024 Jun 03] ; 35(spe1): 1-10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext

- t&pid=S0212-16112018000400001&lng=es. Epub 21-Sep-2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1745>.
21. Chiu HP, Huang MW, Tsai SY, Hsu CY. A retrospective study of pharmacological treatment in anorexia nervosa: 6-month and 12-month follow-up. *BMC Psychiatry*. 2023 Feb 27;23(1):126. doi: 10.1186/s12888-023-04604-3. PMID: 36849970; PMCID: PMC9972618.
 22. Bauschka M, Watters A, Blalock D, Farooq A, Mehler P, Gibson D. Atypical antipsychotic use does not impact weight gain for individuals with extreme anorexia nervosa: a retrospective case-control study. *J Eat Disord*. 2023 Dec 6;11(1):215. doi: 10.1186/s40337-023-00941-6. PMID: 38057934; PMCID: PMC10699020.
 23. Frank B, Arnold S, Jaite C, Correll CU. Antipsychotic effects on anthropometric outcomes in anorexia nervosa: a retrospective chart review of hospitalized children and adolescents. *J Eat Disord*. 2023 Sep 6;11(1):151. doi: 10.1186/s40337-023-00862-4. PMID: 37674209; PMCID: PMC10481458.
 24. Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, Wang Y, Wu P, Schreyer C, Wildes J, Yilmaz Z, Guarda AS, Kaplan AS, Marcus MD. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):449-456.
 25. Frank GK, Shott ME, Hagman JO, Schiel MA, DeGuzman MC, Rossi B. The partial dopamine D2 receptor agonist aripiprazole is associated with weight gain in adolescent anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2017 Apr;50(4):447-450.
 26. Scolnick, B.; Zupec-Kania, B.; Calabrese, L.; Aoki, C.; Hildebrandt, T. Remisión de la anorexia nervosa crónica con dieta cetogénica y ketamina: informe de un caso. *Frente. Psiquiatría* 2020 , 11 , 763.
 27. Calabrese L, Scolnick B, Zupec-Kania B, Beckwith C, Costello K, Frank GW. Ketogenic diet and ketamine infusion treatment to target chronic persistent eating disorder psychopathology in anorexia nervosa: a pilot study. *Eat Weight Disord*. 2022 Dec;27(8):3751-3757. doi: 10.1007/s40519-022-01455-x. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997954; PMCID: PMC9803738.
 28. Johanna Louise Keeler, Janet Treasure, Hubertus Himmerich, Madeline Brendle, Claire Moore, Reid Robison, Informe de caso: Ketamina intramuscular o esketamina intranasal como tratamiento en cuatro pacientes con trastorno depresivo mayor y anorexia nervosa comórbida , *Frontiers in Psychiatry* , 10.3389/fpsyt. 2023.1181447 , 14 , (2023) .
 29. Milos, G., Antel, J., Kaufmann, LK. et al. Tratamiento a corto plazo con metreleptina en pacientes con anorexia nerviosa: rápida aparición de efectos cognitivos, emocionales y conductuales beneficiosos. *Transl Psiquiatría* 10 , 303 (2020).
 30. Trunko ME, Schwartz TA, Berner LA, Cusack A, Nakamura T, Bailer UF, Chen JY, Kaye WH. A pilot open series of lamotrigine in DBT-treated eating disorders characterized by significant affective dysregulation and poor impulse control. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2017 Oct 8;4:21.
 31. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, v Welch, M Losos, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet] [citado el 04 junio 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 32. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Page et al., 2021) *BMJ* 2021;372:n71.