

F. Rey Sánchez
S. Sánchez Iglesias
F.J. Samino Aguado
M.J. Lorenzo Bragado
A. Pérez Urdániz

Departamento de Psiquiatría.
Hospital Clínico Universitario.
Salamanca

Fluvoxamina: tratamiento
farmacológico alternativo en la
anorexia nerviosa

*Fluvoxamine: an alternative
pharmacological treatment in
anorexia nervosa*

RESUMEN

Presentamos un avance del trabajo que estamos realizando respecto al tratamiento de la anorexia nerviosa con Inhibidores de la recaptación de serotonina, concretamente la fluvoxamina, ante la hipótesis (cada vez más afianzada) de la implicación o imbricación de la serotonina (5-HT) en los trastornos alimentarios.

Exponemos datos epidemiológicos de nueve pacientes -dos varones y siete hembras- y los resultados obtenidos en ocho de los mismos a los que se les ha administrado entre 100-150 mg de fluvoxamina/día. Una de las pacientes fue separada de la muestra al presentar intolerancia a dicho fármaco.

PALABRAS CLAVE

Anorexia nerviosa; Fluvoxamina; Serotonina.

ABSTRACT

An advance of a research project going under way is presented in relation with the treatment of Anorexia Nervosa with Serotonine Reuptake inhibitors, concretely Fluvoxamine, in order to explore the hypothesis, increasingly accepted, of the implications of serotonine (5-HT) in the ethiology of eating disorders.

We show epidemiologic data of 9 patients, 2 male and 7 female, and the results obtained in 8 of them treated with doses of Fluvoxamine between 100 and 150 mg/24 h. One patient had to be excluded from the study because intolerance to Fluvoxamine.

KEY WORDS

Anorexia nervosa; Fluvoxamine; Serotonine.

112 INTRODUCCIÓN

La preocupación por los efectos derivados de una disminución -no voluntaria- en la ingesta alimentaria ha estado presente a lo largo de toda la historia de la Medicina. Así, Galeno en el siglo II de nuestra era hace referencia a un cuadro de desnutrición severa en el cual el paciente es incapaz de ingerir alimento alguno. Durante la Edad Media se describen cierto número de casos en los cuales están presentes síntomas tales como amenorrea, hirsutismo, emanciación o desnutrición importante; pero nosotros interpretamos que dichos síntomas no pertenecen al campo de la anorexia nerviosa (AN) sino que más bien constituyen el cuadro denominado *Media*, dado que la persona que presentaba dicha sintomatología era porque se sometía a ayunos voluntarios prolongados (anacoretas, residentes en cenobios) y que extrapolado a nuestro tiempo lo encontramos en deportistas de élite del área de gimnasia rítmica y "top-models", con el consiguiente riesgo de iniciar una AN. Recientemente hemos observado un caso de AN como consecuencia del contagio en el medio escolar del seguimiento de regímenes de adelgazamiento.

La primera descripción del cuadro de la AN es realizada por Morton (citado por Bliss y cols.) a finales del siglo XVII, si bien la denominó "*tisis nerviosa*". Dado lo didáctico de esta descripción, la exponemos: "Joven de 18 años de edad que acostumbra a quedarse en su estudio por la noche horas y horas "volcada" sobre sus libros, así como exponiéndose a las inclemencias del tiempo tanto durante el día como en la noche. No recuerdo haber visto nada semejante a lo largo de mi experiencia, a nada vivo tan consumido. Parecía un esqueleto cubierto de piel, no obstante, no tenía fiebre sino frío en todo el cuerpo, sólo su apetito había disminuido y presentaba digestión difícil".

En 1873 Lasègue introduce el término de *anorexia histérica*. Ese mismo año Güll en Inglaterra efectúa la distinción entre el cuadro de anorexia histérica y el de anorexia nerviosa (o aepsia histérica). Un año después Dejèrine describe un cuadro similar, denominándolo *anorexia mental* y preconiza que el tratamiento del mismo debía ser realizado fuera del contexto familiar.

Literalmente, el término anorexia significa pérdida de apetito y una idea generalizada es la de que las anoréxicas y/o anoréxicos no presentan sensación de hambre, no obstante, Garfinkel opina que los pacientes

con AN padecen "punzadas de hambre" de manera frecuente e intensa las cuales desaparecen con la ingestión de ± 200 cal/día.

El rechazo de la ingestión de alimentos puede ir asociado a otros trastornos psiquiátricos tales como depresión, esquizofrenia, histeria, trastorno obsesivo-compulsivo o hipocondría.

Las alteraciones alimentarias graves -fundamentalmente la reducción de la ingesta- suele ser característica en sociedades de nivel socioeconómico elevado, pues en países de nivel económico bajo la AN es poco frecuente. Así se observa que en países orientales donde la obesidad ha sido secularmente considerada signo de riqueza y poder, la anorexia es poco frecuente.

Vandereycken señala dos formas de AN:

1) *AN tipo restrictivo* en la que se da reducción de la ingesta.

2) *AN tipo bulímico* en la que existe bulimia, vómitos, toma de laxantes y realización exagerada de ejercicio físico.

Respecto a la frecuencia de la anorexia nerviosa, es variable de unos autores a otros, y así para Nylander se daría en 1/250 adolescentes femeninas, para Crisp y cols. en 1/200 chicas de 15 años o menos y en 1/100 mayores de 15 años. Para dichos autores sería más frecuente en clases socioeconómicamente altas o medias. Según el DSM-III-R la prevalencia de la AN fluctuaría entre 1/100 y 1/800 mujeres con edades comprendidas entre los 12 y 18 años, con una predominancia del sexo femenino de alrededor del 95%.

ETIOPATOGENIA

Recientemente, la CIE-10 recoge que, aunque la etiología de la AN sigue sin conocerse, cada vez es mayor la evidencia respecto a la existencia de factores biológicos y socioculturales que al interactuar entre sí contribuyen a la aparición de dicho trastorno. Además participarían mecanismos psicológicos y cierta vulnerabilidad de la personalidad. Seguidamente recogemos conceptos etiológicos reseñados por diversos autores, algunos de ellos muy próximos a nosotros, con la consiguiente influencia de sus criterios. Así nos encontramos con que Mendiguchía señala que la AN es considerada como enfermedad psicósomática por bastantes estudiosos del tema a partir de Congreso celebrado en Gotingen en 1965. López-Ibor Aliño (1972)

Tabla 1 Distribución según edad de aparición

Edad (años)	Número	Porcentaje
10	1	11,11
11	1	11,11
12	4	44,44
13	1	11,11
14	1	11,11
15	1	11,11

Edad media: $12,33 \pm 1,5$.

y Chinchilla Moreno (1978) la consideraban como equivalente depresivo y proponían tratamiento con antidepressivos. Prieto Aguirre (1976) engloba la AN dentro de los trastornos afectivos que pueden presentarse en la edad juvenil junto con los cuadros depresivos existenciales, depresiones dismorfofóbicas y dispicofóbicas. Hudson y cols. señalan que los trastornos alimenticios (o alimentarios) pueden ser variantes de trastornos afectivos.

Dichas apreciaciones o criterios unidos a los emitidos por López-Ibor Aliño (1988), Van Praag (1989) y Sánchez-Avendaño y cols. respecto a la participación de la serotonina tanto en los trastornos afectivos como en determinadas áreas de conducta (entre ellas la conducta alimentaria), permiten pensar que en un deficiente control tanto de matiz cualitativo como cuantitativo determinaría la aparición de AN y conllevaría un déficit de 5-HIAA en L.C.R. Hergoz y cols. han encontrado dicha disminución en un grupo de pacientes afectos de AN con episodios bulímicos. Por consiguiente, los fármacos serotoninérgicos (SSRI) pueden mejorar dichos cuadros. Apoyándose en estos conceptos o teorías, Pérez Urdániz y cols. ensayaron la aplicación de fluvoxamina en la AN con excelentes resultados, motivando que en la actualidad mantengamos dicho tratamiento farmacológico abierto, presentando el número de casos recogidos en la muestra con inicio de un programa más amplio.

No obstante, somos conscientes -a pesar de lo expresado anteriormente- de que la teoría de los neurotransmisores no es algo incuestionable pues el control alimentario es de carácter multifactorial al comprender factores neurobiológicos, metabólicos, psicosociales y ambientales. Cabranes y cols. refieren que en la actualidad existen intentos de precisar cuál es en realidad el efecto de los neurotransmisores, investi-

gando y/o identificando los sistemas neurobioquímicos implicados en la selección de los alimentos.

Seguidamente exponemos datos descriptivos hallados en la muestra. Si bien dado el número reducido de la misma no tienen gran valor estadístico, sí los consideramos bastante orientativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos el siguiente trabajo como avance del estudio que se está realizando en la Unidad de Psiquiatría Infantil del Hospital Clínico de Salamanca acerca del tratamiento con fluvoxamina de la AN.

Características de la muestra

La componen nueve pacientes, siete hembras (77,78%) y dos varones (22,22%) con diagnóstico de AN según los criterios DSM-III-R:

a) Rechazo contundente a mantener el peso corporal por encima del valor mínimo normal considerando la edad y la talla. Pérdida de peso hasta un 15% por debajo del peso teórico o fracaso para conseguir el aumento de peso esperado en el período de crecimiento, resultando un peso corporal un 15% por debajo del peso teórico.

b) Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso corporal.

c) Alteración en la percepción del peso, talla o silueta corporal: la persona se queja de que se encuentra obesa aun estando emanciada o cree que alguna parte de su cuerpo resulta desproporcionada, incluso estando por debajo del peso normal.

d) En las mujeres, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos (amenorrea primaria o secundaria). Se considera que una mujer sufre amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamiento hormonal como pudiera ser la administración de estrógenos.

La proporción hembras/varones discrepa de la que da el DSM-III-R (95% mujeres). En otros grupos de pacientes con AN hemos observado también el aumento de la existencia de AN en varones, y en proporción prácticamente similar a la de nuestra muestra actual, es decir, alrededor del 20%.

En la tabla 1 se recoge la distribución por edades de la muestra. La edad media es de $12,33 \pm 1,5$ años y los valores máximo y mínimo 15 y 10 respectivamente.

Tabla 2 Antecedentes psiquiátricos familiares

	Número	Porcentaje
Depresión	3	33,33
Trastorno por ansiedad	2	22,22
Trastorno personalidad	1	11,11
No presenta	4	44,44

Tabla 4 Lugar en la fratria

	Número	Porcentaje
Primero	6	66,67
Segundo	3	33,33

Tabla 6 Distribución según nivel socioeconómico

	Número	Porcentaje
Alto	2	22,22
Medio	7	77,78
Bajo	0	0

En lo referente a los antecedentes psiquiátricos personales, es destacable que no existen en ninguno de los casos estudiados.

Dentro de los antecedentes psiquiátricos familiares (Tabla 2), es importante la existencia de trastornos depresivos y trastornos de ansiedad (presunta implicación de la serotonina en ambos trastornos). El caso de trastorno de personalidad (figura materna) coincidió con la paciente caso nº 9 de la muestra, que presentó la evolución más tórpida.

En la tabla 3 aparece la distribución de la muestra según el número de hermanos que componen la familia.

Si atendemos al lugar ocupado en la fratria por el enfermo (Tabla 4), observamos que existe un claro predominio de los primogénitos.

Nuestras observaciones coinciden con lo observado por otros autores al señalar la presencia de la AN en sujetos con C.I. normal-alto o superior, como se recoge en la tabla 5.

La tabla 6 hace referencia al nivel socioeconómico de las familias, predominando el nivel medio o alto.

Desde nuestro criterio, es importante la sintomatología acompañante (Tabla 7), sobre todo la de tipo afectivo por la presunta relación, ya comentada anteriormente

Tabla 3 Distribución según número de hermanos

	Número	Porcentaje
Uno	1	11,11
Dos	5	55,56
Tres	2	22,22
Cuatro	0	0
Cinco	1	11,11

Tabla 5 Distribución según nivel intelectual

	Número	Porcentaje
Superior	2	22,22
Normal-alto	7	77,78
Límite	0	0
Deficiente	0	0

Tabla 7 Sintomatología acompañante

	Número	Porcentaje
Síntomas afectivos	5	55,56
Cambios característicos	3	33,33
Sin síntomas acompañantes	1	11,11

entre trastornos afectivos y AN. En seis casos existía sobrepeso en edades anteriores ("gorditas", "más bien fuertes"), y el menosprecio o desprecio por dichas figuras muy bien pudo ser el desencadenante de la AN.

La exploración analítica (incluida la hormonal) dio resultados dentro de la normalidad.

Método

La supuesta implicación o participación de la serotonina en cuadros psiquiátricos tales como los trastornos afectivos o control de impulsos, así como la observación realizada por Pérez Urdániz y cols. respecto a la evolución favorable de AN tratadas con inhibidores de la recaptación de la serotonina (SSRI) determinó la aplicación, en todos los pacientes recogidos en la muestra, de fluvoxamina en dosis de 100-150 mg/día. Se excluyó un caso al presentar intolerancia a la medicación (gastralgias acompañadas de vómitos y cefalalgias). En esta paciente, el tratamiento aplicado fue ADT (clorimipramina), con evolución favorable.

Tabla 8 Evolución de peso y talla

	Peso (Kg)/talla (m) inicial	Peso (Kg)/talla (m) 3 meses	Peso (Kg)/talla (m) 9 meses	Peso (Kg)/talla (m) 18 meses	Peso (Kg)/talla (m) 24 meses
Caso 1	33,5/1,45	34,2/1,49	39,0/1,52	41,2/1,53	45,0/1,54
Caso 2	Intolerancia	Intolerancia	Intolerancia	Intolerancia	Intolerancia
Caso 3	30,0/1,45	31,3/1,45	36,8/1,47	42,8/1,50	****/****
Caso 4	30,0/1,47	34,3/1,47	37,9/1,49	35,5/1,51	44,4/1,53
Caso 5	50,5/1,74	51,3/1,74	59,7/1,74	Alta	Alta
Caso 6	31,0/1,51	38,3/1,51	43,9/****	Alta	Alta
Caso 7	31,2/1,48	28,9/1,48	35,9/1,49	59,7/1,49	****/****
Caso 8	41,5/1,45	42,1/1,45	43,5/1,45	****/****	****/****
Caso 9	32,4/1,52	32,8/1,53	35,4/1,54	38,1/1,55	42,3/1,57

La fluvoxamina o 5-metoxi 4'(trifluorometil) valerofenona-0-(2-aminoetil) oxima, pertenece al grupo químico de los 2-amino etiloximéteres de las aril-alquilcetonas. En estructura, por consiguiente, difiere de los ADT. Su especificidad y potencia como SSRI está principalmente determinada por la existencia del radical trifluorometil en posición "para" en el anillo fenoxi.

En un estudio realizado por Bradford (1984) comprueba que la concentración de fluvoxamina para conseguir una inhibición del 50% en la captación de 5HT o serotonina fue de 0,3 µM/1, muy inferior a la concentración necesaria para inhibir la captación de noradrenalina (41 µM/1) y de dopamina (47 µM/1). Dicho estudio demuestra por consiguiente el escaso efecto inhibitor de la fluvoxamina en la captación presináptica de catecolaminas, por consiguiente la fluvoxamina carece de actividad antiserotoninérgica y está prácticamente desprovista de acción sobre los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos. Esto podría justificar la menor presentación clínica de efectos secundarios.

Este compuesto (fluvoxamina) se absorbe prácticamente de forma total y la concentración plasmática máxima se alcanza entre las dos y ocho horas posteriores. La concentración plasmática estable se logra a los 10 días de iniciado el tratamiento.

Deseamos manifestar que la mayoría de los ensayos clínicos con fluvoxamina se han efectuado en pacientes deprimidos y en menor proporción en los pacientes obsesivo-compulsivo-fóbicos, trastornos de ansiedad y distimia. Ha sido observada la reducción rápida de ideas autolíticas.

RESULTADOS

En la tabla 8 se recogen los distintos pesos alcanzados a los 3, 9, 18 y 24 meses. La paciente señalada como caso nº 7 ha presentado episodios bulímicos (ingesta diaria de hasta 9 Kg de fruta), alternando con episodios anoréxicos. En los pacientes numerados con los casos nº 6 y 9 aparición de rituales durante la enfermedad que remitieron con la evolución favorable de la misma. Destacar también la aparición de menstruación en dos pacientes (casos nº 1 y 8) durante el tratamiento y antes de suprimir, por consiguiente, la medicación.

A pesar de la enorme controversia respecto a los datos encontrados y relacionados con la PRL, señalar que las determinaciones de prolactina realizadas arrojaron resultados dentro de la normalidad, en concordancia con lo observado por Vigersky y cols. y Cabranes y cols. entre otros. Si bien autores como Hull y cols. han encontrado niveles bajos de PRL, Travaglini y cols. han hallado niveles altos de PRL.

Cabranes y cols. recomiendan para la determinación de la PRL mantener la cánula para recoger al menos 2-3 muestras sanguíneas y efectuar la media de los valores obtenidos para determinar la concentración basal, puesto que la elevación de la PRL puede deberse incluso al estrés del paciente durante la extracción.

La colesterolemia estaba dentro del rango de la normalidad, aunque en nivel alto.

En lo referente al pronóstico (de todos los pacientes tratados en la Unidad de Psiquiatría Infantil, incluida la muestra actual) lo consideramos favorable, siendo mejor aún en los varones que en las chicas. Queremos señalar que la APA en una reciente publicación (Febrero

116 1993) recoge que en la revisión de varios trabajos referidos a pacientes con AN cuatro años después de iniciado el cuadro, cerca de un 44% de los mismos se habían recuperado (restaurado el 15% del peso recomendado para la altura y establecida menstruación regular), un 24% mostraban pobres o escasos resultados (no restauración del 15% del peso y menstruación ausente o irregular), un 28% presentaba resultados intermedios (entre el grupo de buenos y pobres resultados) y alrededor de un 5% habían fallecido tempranamente por parada cardíaca o suicidio. El peor pronóstico se asocia con un bajo peso inicial, presencia de vómitos, fracaso en el tratamiento y premorbididad en las relaciones familiares. El mejor pronóstico lo presentan los pacientes que sólo necesitan tratamiento ambulatorio. Será conveniente, por tanto, que los pacientes con AN participen largo tiempo en programas de tratamiento para prevenir recaídas, principalmente aquéllos con enfermedad severa.

La actitud adoptada por nosotros a este respecto consiste en revisiones periódicas anuales varios años después de ser dada de alta la paciente.

DISCUSIÓN

Por los resultados expuestos consideramos a la fluvoxamina como fármaco de indudable eficacia en el tratamiento de la AN. Solamente una paciente (caso nº

7) hubo de ser ingresada en una ocasión durante el tratamiento, el resto de pacientes siguió tratamiento ambulatorio. No obstante, dos pacientes (casos nº 1 y 9) antes de iniciar el tratamiento con fluvoxamina (estando siendo tratados con tricíclicos) habían necesitado dos internamientos hospitalarios cada uno de ellos, y como anécdota recogemos que en la paciente nº 9, durante el tratamiento con ADT, en dos ocasiones y debido a la acentuación del estreñimiento se produjeron escóbalos (o impactación fecal) que debieron ser extraídos manualmente por cirujanos, circunstancia que no volvió a repetirse durante el tratamiento con fluvoxamina.

En la tabla 8 se observa la evolución hacia el normopeso; deseamos manifestar además que, a los pocos meses de iniciado el tratamiento, apreciamos en la mayoría de las pacientes remisión del trastorno perceptivo de esquema corporal.

Por último manifestar que a pesar de haber mencionado sólo el tratamiento farmacológico, opinamos que el tratamiento de la AN debe ser integral: farmacológico, psicoterapéutico (individual y familiar) y conductual.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos mostrar nuestro agradecimiento a D^a Felisa Rodríguez Zurdo por la amabilidad y deferencia mostrada en los controles de peso y talla.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ajuriaguerra J de. *Manual de Psiquiatría Infantil*, 4^a. Edición. Masson, Barcelona 1991.
- 2 American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 3^a edición revisada. Ed. Masson. Barcelona, 1988.
- 3 American Psychiatric Association (APA) Practice guideline for eating disorders. *Am J Psychiatry* 1993; **150**(2):207-228.
- 4 Bliss EL, Branch C. *Anorexia nervosa: Its history psychology and biology*. Nueva York. Paul Horber, 1960.
- 5 Bradford LD. Preclinical pharmacology of fluvoxamine. *Proceedings of the International Symposium on fluvoxamine*. Amsterdam, Sept 1983;13-17.
- 6 Cabranes JA, Santos JL, Almoguera I y cols. Anorexia nervosa, un estado de hiperactividad dopaminérgica. *Endocrinología* 1985; **32**:4-10.
- 7 Cabranes JA, Rarabash A, Arias J, Ponce de León C. Alteraciones neuroendocrinas en los trastornos de la alimentación. *Monografías de psiquiatría*. Año V, 1 Enero-Febrero 1993.
- 8 Chinchilla Moreno A. *La anorexia nerviosa como equivalente depresivo*. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca, 1978.
- 9 CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Ed. Meditor y López-Ibor Aliño, JJ. Madrid, 1982.
- 10 Crisp AH, Palmer RL, Kelney RS. How common is anorexia nervosa? A prevalence study. *Brit J Psychiatry* 1976; **128**:549-554.
- 11 Garfinkel PE. Perception of hunger and safety in anorexia nervosa. *Psych Medicine* 1974; **4**:309-315.
- 12 Hergoz DB, Copeland PM. Eating disorders. *N Engl J Med* 1985; **313**:295-303.

- 13 Hudson JI, Pope HG jr. Affective spectrum disorder does antidepressant response identify a family of disorders with a common pathophysiology? *Am J Psychiatry* 1990;147:552-564.
- 14 Hull MGR, Murray MAF, Franks S y cols. Endocrinopathy of weight recovered anorexia nervosa in women presenting with secondary amenorrhea. *J Endocrinology* 1976;64:43.
- 15 López-Ibor Aliño JJ. *Los equivalentes depresivos*. Ed. Montalvo. Madrid, 1980.
- 16 López-Ibor Aliño JJ. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Brit J Psychiatry* 1988;153(3):26-39.
- 17 Mendiguchía Quijada FJ. *Psiquiatría Infanto-Juvenil*. Ed. del Castillo. Madrid, 1980.
- 18 Nylander I. The feeling of being fat dieting in a school populations. An epidemiologic interview investigation. *Act Sociomed Scandinavica* 1971;3:17-26.
- 19 Pérez Urdániz A, Rey Sánchez F, Ortega Esteban MA, Larrode Pellicer C. *Tratamiento de la anorexia nerviosa con Fluvoxamina*. Ponencia XVIII Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría. Salamanca, junio 1990.
- 20 Prieto Aguirre JF. *Las melancolías del hombre actual*. Discurso de recepción en la Real Academia de Medicina de Salamanca, 1976.
- 21 Sánchez Avendaño M, Chinchilla Moreno A, de la Calle Maldonado L. *Tratamiento psicofarmacológicos de la Anorexia y Bulimia nerviosa*. Ponencia del XVIII Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría. Salamanca, junio 1990.
- 22 Toro i Trallero J, Vilardell E. *Anorexia nervosa*. Ed. Martínez Roca, 1987.
- 23 Travaglini P, Beck-Peccoz P, Ferrari C y cols. Some aspects of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinology* 1976;81:252-262.
- 24 Vandereycken W, Castro J, Vanderlinden J. *Anorexia y bulimia*. Ed. Martínez Roca, 1991.
- 25 Van Praag MH. ¿Cuán importante es la serotonina en la depresión? *Actas del 2º Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*. Madrid 1989. Aran Ediciones, 1989.
- 26 Vigersky RA, Loriaña DL, Anderson AE y cols. Anorexia nervosa: behavioural and hipotalamic aspects. *Clin Endocrinol Metab* 1976;5:512-525.