



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Trastornos de la Conducta Alimentaria y tratamiento: Factores nutricionales y clínicos implicados

Xandra Romero Casas

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Trastornos de la Conducta Alimentaria y tratamiento: Factores nutricionales y clínicos implicados

Memoria de tesis doctoral presentada por
Xandra Romero Casas para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por el **Dr. Fernando Fernández Aranda**

Catedrático UB y Coordinador Unidad Trastornos Alimentación.

Departamento Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona.

Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat (Barcelona)

Co-dirigida por la **Dra. Zaida Palmira Agüera Imbernón**

Profesora Asociada e Investigadora Post-Doctoral

*Departamento de Enfermería, de Salud Pública, Salud Mental y Materno-infantil, Escuela de Enfermería,
Universidad de Barcelona*

Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, Departamento de Psiquiatría, Hospital

Universitario de Bellvitge-IDIBELL y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y

Nutrición (CIBERobn), Instituto de Salud Carlos III, Hospitalet del Llobregat (Barcelona)

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional, Facultad de Medicina y
Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Febrero, 2021

AUTORITZACIÓ DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

El Dr. **Fernando Fernández Aranda** con DNI [REDACTED] y la Dra. **Zaida Palmira Agüera Imbernón** con DNI [REDACTED], del Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona

AUTORIZAN

Como directores de la alumna **Xandra Romero Casas** con DNI [REDACTED] la presentación de la tesis doctoral **Trastornos de la Conducta Alimentaria y tratamiento: Factores nutricionales y clínicos implicados**

Visto bueno

del **director o directora**

Visto bueno

del **director o directora**

Nombre y apellidos:

Fernando Fernández Aranda

Nombre y apellidos:

Zaida Palmira Agüera Imbernón

Barcelona, 24 de diciembre de 2020

A todos mis pacientes.

La normalidad es un camino pavimentado:

Es cómodo para caminar,

Pero no crecen flores en él.

- Vincent Van Gogh -

A mis padres.

No hay necesidad de apresurarse.

No hay necesidad de brillar.

No es necesario ser nadie más que uno mismo.

- Virginia Woolf -

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis. Al Dr. Fernando Fernández-Aranda por brindarme una oportunidad única, por contagiarme la pasión por el estudio de los TCA cuando no la encontraba en otras áreas de la nutrición clínica. Por animarme a realizar esta tesis y guiarme en este proceso. A la Dra. Zaida Agüera Imbernon, por estar. Por ser compañera, maestra y por apoyarme incondicionalmente siempre. Tengo claro que este trabajo no hubiese llegado a su fin sin su constante sostén. Siempre serás mi modelo de referencia.

A los compañeros del equipo de investigadores de la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, especialmente a Bea, Cristina, Moha y Sarah. Aunque por poco tiempo, me siento muy afortunada de haber coincidido con vosotros. Gracias también a la Dra. Roser Granero por sus valiosas aportaciones en metodología y estadística así como a las Dras. Isabel Sánchez y Nadine Riesco.

A mis padres. Gracias por ser como sois. Gracias por acompañarme siempre en cada uno de los caminos que he decidido recorrer. Gracias Ama por estar siempre, por tu amor incondicional. Gracias Papá por la libertad; a los dos por creer siempre en mí.

A la familia que uno elige. Gracias Tania, Jesu y Lore por ser la mejor familia que pude encontrar en Barcelona pero, sobretodo, gracias por seguir siéndolo. Esta tesis tiene un inevitable sabor a vosotras. A Ana, por ser la hermana que me hubiese gustado tener, por tu apoyo y tus ánimos siempre. Gracias a la nutrición, por acercarme a todas.

A Jorge. Gracias por romper mis esquemas y por enseñarme otros caminos. Gracias por empujarme a seguir y alcanzar mis metas. Estoy segura de que alcanzaremos muchas más juntos.

A mis pacientes, por enseñarme tanto cada día, por ayudarme a comprender y hacer mejor mi trabajo. Gracias a todos por ser el *nutriente* que alimenta esta tesis.

FINANCIACIÓN

Agradecemos al Programa CERCA / Generalitat de Catalunya por su soporte institucional. Los estudios que componen esta tesis se han realizado gracias a la ayuda del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición M.P. (CIBERObn), iniciativa del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Financiación indirecta del Fondo de Investigación Sanitaria, ISCIII (PI11/00210; PI14/00290 y PI17/01167); Ministerio de Economía y Competitividad (PSI201-6870-R); PERIS (Generalitat de Catalunya, SLT006/17/00246); y cofinanciado por fondos FEDER/ European Regional Development Fund (ERDF) “una manera de hacer Europa”.

INDICE

1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	15
1.1. Definición y clasificación diagnóstica de los trastornos de la conducta alimentaria....	15
1.2 Complicaciones médicas de los TCA	22
1.3 Epidemiología de los TCA.....	23
1.4. Comorbilidad psiquiátrica en TCA.....	25
1.5 Etiología y factores de riesgo de los TCA	26
1.6 Composición corporal en los TCA	35
1.7 Adicción a la comida y TCA	38
1.8 Tratamiento en los TCA.....	42
2. <i>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</i>	51
2.1 Hipótesis	51
2.2 Objetivos.....	51
3. <i>RESULTADOS</i>	53
3.1 Estudio 1: Changes in Body Composition in Anorexia Nervosa: Predictors of Recovery and Treatment Outcome.....	53
3.2 Estudio 2: Short-Term Treatment Outcomes and Dropout Risk in Men and Women with Eating Disorders.....	70
3.3 Estudio 3: Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder?.....	80
4. <i>DISCUSIÓN</i>	92
4.1. Limitaciones y fortalezas	96
4.2. Futuras líneas de investigación	97
5. <i>RESUMEN Y CONCLUSIONES</i>	98
6. <i>REFERENCIAS</i>	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa</i>	16
Tabla 2. <i>Subtipos diagnósticos de anorexia nerviosa</i>	16
Tabla 3. <i>Criterios diagnósticos de bulimia nerviosa</i>	18
Tabla 4. <i>Criterios diagnósticos para trastorno por atracón</i>	19

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Distribución de diagnósticos TCA según el DSM-5 y entrecruzamiento diagnóstico</i>	22
<i>Figura 2. Factores de riesgo de TCA</i>	27
<i>Figura 3. Modelo etiopatogénico de los trastornos alimentarios de tipo restrictivo</i>	34
<i>Figura 4. Modelo etiopatogénico de los trastornos alimentarios del espectro bulímico</i>	35
<i>Figura 5. La adicción a la comida como constructo transdiagnóstico</i>	41
<i>Figura 6. Indicadores de riesgo médico elevado y otras razones para considerar el ingreso hospitalario</i>	48

GLOSARIO

AC: Adicción a la comida

ACT: Agua corporal total

AN-BP: Anorexia nerviosa, subtipo bulímico-purgativo

AN: Anorexia nerviosa

AN-R: Anorexia nerviosa, subtipo restrictivo

AO: Anticonceptivos orales

BIA: Análisis de bioimpedancia eléctrica

BN: Bulimia nerviosa

BWLT: Terapia conductual de pérdida de peso (body weight loss therapy, en inglés)

CB: Cirugía Bariátrica

CC: Composición corporal

DMO: Densidad mineral ósea

DEXA: Absorcimetría de rayos X de energía dual

DSM IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4a edición, texto revisado

DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5a edición

EDI-2: Eating Disorder Inventory-2 / Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria-2

FBT: Tratamiento basado en la familia

GPC : Guía de práctica clínica

GWAS: Genome-wide association studies

IMC: Índice de masa corporal

MME: Masa muscular esquelética

MM: Masa muscular

MG: Masas grasa

MLG: Masa libre de grasa

NICE: Instituto Nacional de Excelencia Clínica

OSFED: otros trastornos de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos especificados (Other Specified Feeding and Eating Disorders)

OB: Obesidad

RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised / Inventario de Síntomas-90-Revisado
TA: Trastorno por atracón / Trastorno de atracones
TCA: trastornos de la conducta alimentaria
TCC: Terapia cognitivo-conductual
TCC-M: Terapia cognitivo-conductual mejorada
TDAH: Trastorno por déficit de atención/ hiperactividad
TEA: Trastorno del espectro autista
TIP: Terapia interpersonal
TOC: Trastorno obsesivo compulsivo
WMH: Who World Mental Health
YFAS: Yale Food Addiction Scale / Escala de Adicción a la Comida de Yale

ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS:

Esta Tesis presentada para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Barcelona, está formada por un compendio de 3 artículos independientes pero interrelacionados y que constan a su vez de 3 objetivos principales:

- 1) Agüera Z, **Romero X**, Arcelus J, Sánchez I, Riesco N, Jiménez-Murcia S, et al. Changes in Body Composition in Anorexia Nervosa: Predictors of Recovery and Treatment Outcome. PLoS ONE. 2015;10(11):e0143012.

DOI: [10.1371 / journal.pone.0143012](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143012)

Presenta un factor de impacto total (IF) de 2,76 (JRC 2019), Q2 (27/71), Área: Multidisciplinary Sciences.

El objetivo principal de este estudio fue identificar predictores de cambios de la composición corporal (CC) durante el tratamiento, así como predictores del resultado del tratamiento.

- 2) Agüera Z, Sánchez I, Granero R, Riesco N, Steward T, Martín-Romera V, Jiménez-Murcia S, **Romero X**, Caroleo M, Segura-García C, Menchon JM, Fernández-Aranda F. Short-Term Treatment Outcomes and Dropout Risk in Men and Women with Eating Disorders. Eur Eat Disord Rev. 2017;25(4):293-301.

DOI: [10.1002/erv.2519](https://doi.org/10.1002/erv.2519)

Presenta un factor de impacto total (IF) de 3,56 (JRC 2019), Q1 (21/131), Área: Clinical Psychology.

El objetivo principal de este estudio fue analizar los predictores clínicos del resultado del tratamiento en hombres y mujeres con trastornos alimentarios (TCA) en términos de la personalidad y la psicopatología alimentaria.

- 3) **Romero X**, Agüera Z, Granero R, Sánchez I, Riesco N, Jiménez-Murcia S, et al. Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder? *Eur Eat Disord Rev.* 2019;27(6):700-11.

DOI: [10.1002/erv.2705](https://doi.org/10.1002/erv.2705)

Presenta un factor de impacto total (IF) de 3,56 (JRC 2019), Q1 (21/131), Área: Clinical Psychology.

El objetivo principal de este estudio fue examinar si el constructo de la adicción a la comida (AC) se asociaba a una mayor gravedad de los TCA y, por lo tanto, su capacidad predictiva del resultado del tratamiento.

RESUMEN DE LA TESIS:

Trastornos de la Conducta Alimentaria y tratamiento: Factores nutricionales y clínicos implicados

Introducción: Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) representan un grupo de trastornos mentales de etiología multifactorial que se asocian con alteraciones graves en los comportamientos alimentarios y en el funcionamiento psicosocial de la persona que lo padece. Por ello, el enfoque terapéutico histórico aborda la interacción de múltiples factores que contribuyen a la etiopatogenia de estos trastornos, así como a la eficacia terapéutica de los TCA, de modo que los esfuerzos para desarrollar estrategias y programas de tratamiento efectivos se deben basar en una variedad de aspectos. Uno de estos aspectos es la evaluación de los aspectos antropométricos, como la composición corporal (CC), que resulta imprescindible en los contextos patológicos en los que la valoración nutricional permite diagnosticar alteraciones que influyen en la morbimortalidad y condicionan la planificación terapéutica. Otro de estos aspectos es el sexo / género y su rol en el desarrollo, mantenimiento y resultado clínico de estos trastornos. Ya que, a pesar de que los hombres y las mujeres con TCA comparten características clínicas similares, se han descrito algunas particularidades de género que deben estudiarse más profundamente. Y, en último lugar, a la luz de investigaciones recientes, es importante valorar el efecto que el constructo adictivo tiene sobre el pronóstico de los TCA, especialmente en aquellos donde los comportamientos alimentarios son de tipo compulsivo predominantemente.

Objetivos: Los objetivos principales de esta tesis fueron identificar los correlatos clínicos, nutricionales, antropométricos y psicopatológicos de eficacia terapéutica en pacientes con TCA.

Material y métodos: Se realizaron 3 estudios que contribuyen a un mejor conocimiento de estos posibles predictores de tratamiento. Entre ellos, se estudió el papel que la CC, la personalidad o la presencia de una posible adicción a la comida, podrían desempeñar en el resultado del tratamiento de pacientes con TCA, de ambos sexos.

Resultados: Los hallazgos más importantes que se extraen de estos trabajos confirman que factores como la CC, el estado nutricional, los rasgos de personalidad o una posible adicción a la comida se asocian al pronóstico y resultado al tratamiento de pacientes con TCA. Específicamente en pacientes con anorexia nerviosa, los mejores predictores de cambio y recuperación de la CC fueron los parámetros basales. Sin embargo, estos no parecen influir directamente en el resultado del tratamiento. Resaltando así, la relevancia clínica que puede tener una extensa evaluación antropométrica en el momento del diagnóstico para tener un posible indicador de resultado clínico.

Por otro lado, las diferencias de sexo resultan ser un factor clave para la elección y diseño de la intervención terapéutica, pues parece que los varones que completan el tratamiento habitual, se recuperan mejor del TCA que las mujeres, aunque los varones con bulimia nerviosa presentan mayores tasas de abandono del tratamiento. Y por último, en aquellos casos de TCA en los que exista conducta alimentaria de tipo compulsivo (atracones), resulta interesante analizar la presencia de adicción a la comida en el momento del diagnóstico, puesto que este contexto adictivo es significativo de una mayor psicopatología y gravedad de la sintomatología alimentaria y, por tanto, peor resultado clínico.

Conclusiones: Los resultados de este trabajo ponen de manifiesto la importancia que tienen ciertos factores como el estado nutricional, la adicción a la comida, determinados rasgos de personalidad y el género en la etiopatogenia, expresión sintomatológica, gravedad, clasificación fenotípica, tratamiento y pronóstico en pacientes a lo largo de todo el espectro de los TCA.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y clasificación diagnóstica de los trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) representan un grupo de trastornos mentales caracterizados por una alteración definida del patrón de ingesta de los alimentos o de la conducta sobre el control del peso, produciendo un deterioro físico y psicosocial que origina una malnutrición que afecta a todo el organismo y al funcionamiento cerebral, perpetuando el trastorno mental y el funcionamiento psicosocial alterado del individuo y su entorno (1–4) .

Los TCA son considerados como las entidades psiquiátricas crónicas de mayor incidencia que afectan principalmente a mujeres jóvenes, siendo más comunes que la diabetes tipo 2 en la infancia y la adolescencia (5,6) y cuya etiología implica múltiples y distintos factores y que se asocian con elevados índices de morbilidad (7) y mortalidad (8).

1.1.1. Clasificación diagnóstica de los TCA

Las clasificaciones diagnósticas de los TCA o los renombrados trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos según la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM-5) (4), incluyen los diagnósticos de anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), trastorno por atracones (TA), y otros trastornos de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos especificados (Other Specified Feeding and Eating Disorders [OSFED]), entre otros.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para anorexia nerviosa

Criterios de anorexia nerviosa según el DSM-5

- A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.

- B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.

- C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del peso corporal bajo actual.

Tabla 1. Subtipos diagnósticos de anorexia nerviosa

Anorexia nerviosa subtipo restrictivo (AN-R): Durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo.

Anorexia nerviosa subtipo bulímico/purgativo (AN-BP): Durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas) con finalidad compensatoria.

En remisión parcial: Si después de cumplir con todos los criterios para la AN, el criterio A (bajo peso corporal) no se ha cumplido durante un período prolongado, pero el Criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o engordar o un comportamiento que interfiere con el

aumento de peso) o el Criterio C (alteraciones en la autopercepción del peso y forma) todavía se cumplen.

En remisión total: Después de que se cumplieron previamente los criterios completos para la AN, ninguno de los criterios se cumplió durante un período prolongado de tiempo.

La gravedad del trastorno se define a través del índice de masa corporal (IMC; peso (kg) / talla (m²)), según los siguientes parámetros:

Leve: $IMC \geq 17 \text{ kg/m}^2$

Moderado: $IMC 16-16,99 \text{ kg/m}^2$

Grave: $IMC 15-15,99 \text{ kg/m}^2$

Extremo: $IMC < 15 \text{ kg/m}^2$

Tabla 2. Criterios diagnósticos de bulimia nerviosa

Criterios de bulimia nerviosa según el DSM-5

- A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
 - 1. Ingestión, en un periodo determinado (p. ej., dentro de un período de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas.
 - 2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere).
- B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo.
- C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses.
- D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal.
- E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa.

En remisión parcial: Después de que se cumplieron previamente los criterios completos para la BN, algunos, pero no todos, se cumplieron durante un período prolongado de tiempo.

En remisión total: Después de que se cumplieron previamente los criterios completos para la BN, ninguno de los criterios se cumplió durante un período prolongado de tiempo.

La gravedad se basa en la frecuencia semanal de conductas compensatorias inapropiadas, aunque puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional.

Leve: *Un promedio de 1-3 conductas compensatorias inapropiadas semanales.*

Moderado: *Un promedio de 4-7 conductas compensatorias inapropiadas semanales.*

Grave: *Un promedio de 8-13 conductas compensatorias inapropiadas semanales.*

Extremo: *Un promedio de 14 conductas compensatorias inapropiadas semanales.*

Tabla 3. *Criterios diagnósticos para trastorno por atracón*

Criterios de Trastorno por Atracón según el DSM-5

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:

1. Ingestión, en un periodo determinado (p. ej., en un período de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas.
2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere).

B. Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los hechos siguientes:

1. Comer mucho más rápidamente de lo normal.
2. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno.
3. Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente.
4. Comer solo debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se

ingiere.

5. Sentirse luego a disgusto con uno mismo, deprimido o muy avergonzado.

C. Malestar intenso respecto a los atracones.

D. Los atracones producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses.

E. El atracón no se asocia a la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio.

En remisión parcial: Después de que se cumplieron previamente los criterios completos para el TA, el atracón ocurre con una frecuencia promedio de menos de un episodio por semana durante un período prolongado de tiempo.

En remisión total: Después de que se cumplieron previamente los criterios completos para el TA, ninguno de los criterios se cumplió durante un período prolongado de tiempo.

La gravedad se especifica de la misma forma que en la BN, pero en vez de contabilizar las conductas compensatorias inapropiadas, lo que se valora es el número de atracones a la semana.

Además de estos tres trastornos específicos, en el DSM-5 se incluyen también otros trastornos como el de OSFED que incluye aquella sintomatología en la que, a pesar de presentar síntomas característicos de un TCA, no se cumplen todos los criterios ni para AN, ni BN ni TA.

En la categoría de OSFED se enumeran diversas presentaciones:

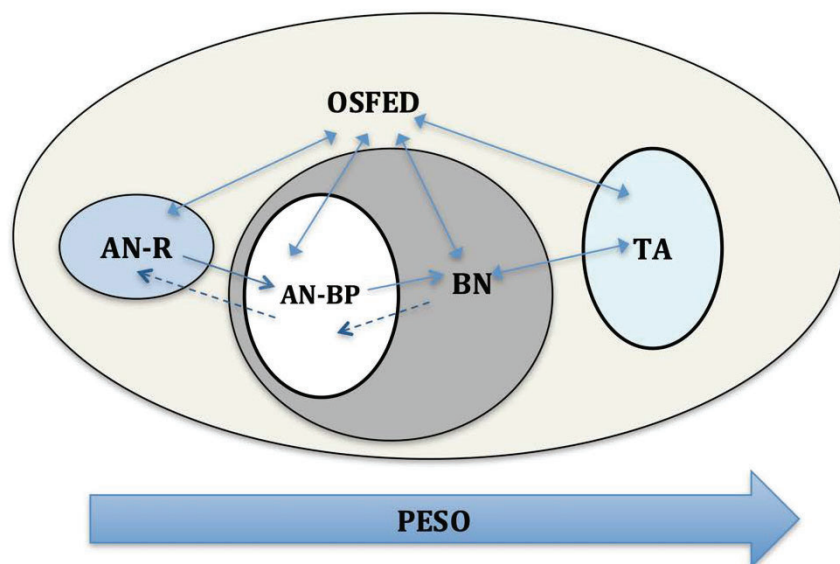
1. Anorexia nerviosa atípica.
2. Bulimia nerviosa de frecuencia baja y/o duración limitada.
3. Trastorno de atracones de frecuencia baja y/o duración limitada.
4. Trastorno por purgas.
5. Síndrome de ingestión nocturna de alimentos.

Otra particularidad de los TCA es que existe un solapamiento significativo entre los distintos trastornos, es decir, aunque el diagnóstico inicial sea uno, es probable que, con el paso del tiempo los síntomas del trastorno cambien y, finalmente, se cumplan los criterios para otro trastorno (9,10).

Dado que es la combinación distinta de síntomas o comportamientos lo que determina el diagnóstico, y adquirir o perder un síntoma puede dar lugar a la transición a una nueva categoría diagnóstica, este proceso es conocido como transición diagnóstica o entrecruzamiento diagnóstico (11,12). Ya que el peso y los síntomas tienden a fluctuar regularmente, y que el diagnóstico se realiza sobre la base de síntomas positivos durante solo tres meses, algunas personas pueden experimentar cruces diagnósticos recurrentes con el tiempo (13). Así, más de la mitad de las pacientes con AN (44-60 %) pueden entrecruzarse entre subtipos restrictivos y purgativos a través del tiempo; el 34% pueden entrecruzarse con BN (9) o pueden evolucionar hacia un OSFED (14); otros tantos evolucionan de una BN hacia un TA o un OSFED, mientras que sólo una pequeña parte de las pacientes con BN (14%) desarrollan AN (9,11,14).

En esta línea, Chamay-Weber et al. (15) sostienen que el diagnóstico completo es el punto final del proceso continuo a lo largo del cual existen diferentes niveles parciales y subclínicos que se diferencian únicamente por la gravedad de los síntomas.

Figura 1. Distribución de diagnósticos TCA según el DSM-V y entrecruzamiento diagnóstico



1.2 Complicaciones médicas de los TCA

Los TCA son condiciones psiquiátricas con profundas consecuencias médicas.

Estas alteraciones o comorbilidades derivadas de los TCA también surgen como resultado del metabolismo neurotransmisor alterado o los cambios endocrinos que resultan de la privación y alteración de la ingesta calórica (16). Dichas consecuencias físicas, son fruto de la pérdida de peso y la desnutrición en la AN, así como con los comportamientos de purga que caracterizan la BN y la sobreingestas repetidas de elevada densidad energética propias del TA (16,17).

Entre las muchas secuelas físicas adversas de los TCA, destacan las alteraciones gastrointestinales, cardíacas, pulmonares, hematológicas, endocrinas, neurológicas, dermatológicas y especialmente musculoesqueléticas de la AN y que pueden verse afectadas de forma permanente durante el curso de la enfermedad (18).

En la BN, las complicaciones más graves incluyen la alteración de electrolitos y ácidos y los cambios que se producen como resultado de estos, y que suelen estar asociados a los comportamientos purgativos. Con el vómito autoinducido, las complicaciones se pueden dividir en los efectos adversos locales del vómito y las anomalías electrolíticas que pueden producirse a medida que este comportamiento se vuelve más extremo (18).

El vómito excesivo puede conducir a un reflujo persistente de ácido gástrico que conduce a disfagia y dispepsia. Asimismo, sucede el agrandamiento de la glándula parótida.

El otro modo principal de purga, es el abuso de laxantes que origina hipocalcemia. Esta conducta se asocia inicialmente con una acidosis metabólica hiperclorémica, que finalmente evoluciona a un estado de alcalosis metabólica tras la disminución de volumen ocurrida de forma crónica. Además de las anormalidades electrolíticas, el abuso de laxantes causa también alteraciones gastrointestinales locales, que incluyen prolapso rectal, diarrea, hemorroides, hematoquecia y síndrome del colon catártico (16).

El TA, se asocia con importantes causas de morbilidad médica y con numerosas enfermedades asociadas con la obesidad, que pueden conferir riesgos médicos adicionales (19). Los últimos estudios relacionan el TA con distintos trastornos metabólicos, tales como diabetes, hipertensión, dislipidemias, problemas / trastornos del sueño y afecciones de dolor y síndrome metabólico (19,20). El comportamiento de sobreingestas compulsivas, también se asocia con asma y síntomas y trastornos gastrointestinales, y entre las mujeres, con disfunción menstrual, complicaciones del embarazo, hipertensión intracraneal y síndrome de ovario poliquístico (21). Asimismo, Wassenaar, Friedman, y Mehler (19), también sugieren que estas afecciones pueden ocurrir independientemente de la obesidad y los trastornos psiquiátricos concurrentes, lo que explicaría que el propio TA confiera factores de riesgo adicionales en prácticamente todos los sistemas del cuerpo ocasionando consecuencias devastadoras tanto en la calidad como en la duración de la vida (19).

En definitiva, y especialmente a medida que los TCA se vuelven más graves y crónicos, pueden llegar a comprometer la funcionalidad de la mayoría de los sistemas corporales (16,17,22).

1.3 Epidemiología de los TCA

Los estudios epidemiológicos aportan información sobre la incidencia de los trastornos y su frecuencia a lo largo del tiempo. En este sentido, y por varias razones que se describen más adelante, resulta difícil estimar la prevalencia e incidencia en población general (23).

Si bien es cierto que ha aumentado el interés de su estudio en las tres últimas décadas, tanto por su creciente incidencia como por la gravedad de la sintomatología asociada y resistencia al tratamiento, constituyen hoy, a tercera enfermedad crónica entre la población femenina adolescente y juvenil en las sociedades desarrolladas y occidentalizadas (24).

Aunque la mayoría de los TCA tienen su inicio entre los 10 y los 20 años de edad (25), lo cierto es que los trastornos de la conducta alimentaria se presentan en edades cada vez más tempranas, descendiendo en 12 meses la edad de aparición en la última década y, a la vez, apareciendo de forma más tardía (26). No en vano, la progresión de los TCA ha llegado a ser etiquetada de “epidémica” en las sociedades avanzadas (24).

En España, no se realizaron estudios epidemiológicos en TCA hasta mediados de los años 90. A partir de esta fecha, el número de estudios de prevalencia de TCA en España se ha equiparado con el resto de Europa, así como las cifras de prevalencia obtenidas en los diferentes estudios epidemiológicos españoles (24). Sin embargo, la mayoría de los estudios hasta la fecha han investigado exclusivamente AN y BN o se han basado en muestras clínicas o registros de pacientes que no son representativos de individuos con TCA en la población general. Además, la mayoría de los estudios se han centrado en población adulta, a pesar de que la adolescencia es un período crítico de desarrollo del trastorno (23).

A la vez, resulta difícil establecer tasas consensuadas de prevalencia e incidencia, respecto a los TCA, por cuestiones metodológicas: por un lado, la prevalencia clínica de los TCA parece estar subestimada debido a distintos factores, entre ellos que muchos pacientes no acuden a servicios de salud en busca de tratamiento ya que tienden a esconder y negar su enfermedad (23). Por otra parte, es probable que los cambios en los nuevos criterios diagnósticos para los TCA hayan producido alteraciones en las tasas observadas de prevalencia (27). En este sentido, era conocido que el riesgo acumulado a lo largo de la vida, en la década de los 80, de AN, BN y TA se aproximaba al 4,6% (28), mientras que la nueva categorización según el DSM-5, lo aproxima al 10% (29). La prevalencia a lo largo de la vida de la AN, entre las mujeres, según el DSM-5, podría ser de hasta el 4%, y de la BN del 2%. En la encuesta internacional "WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative" (30), la prevalencia de los TA fue del 2% (7,31). Otros estudios destacan que el TA es el TCA más prevalente con tasas de hasta el 3.5% (32).

En el caso de los hombres, los estudios muestran que AN o BN constituyen entre el 5% y el 10% de todos los casos con TCA (33). Otros estudios, basados en muestras poblacionales, indican cifras de prevalencia del 0,9% (34), específicamente del 0,3% para la AN, del 0,5% para la BN, del 0,3% para OSFED (35) y del 2% para el TA (36). Sin embargo, estas tasas de prevalencia aumentan considerablemente si consideramos solo población juvenil. En esta línea, un estudio reciente encontró que una cuarta parte de los pacientes pre-adolescentes que cumplían los criterios de TCA eran varones (33). La prevalencia en población masculina adolescente muestra que el 1,2 % desarrolla AN o BN (en comparación con el 5,7% de las mujeres adolescentes), mientras que el TA es el diagnóstico más común en esta población, con una estimación de alrededor del 2% (frente a alrededor del 3,5% de las mujeres) (37).

Especial mención merece la investigación relacionada con la prevalencia de los TCA en población de mediana edad (> 40 años) y que, según los criterios del DSM-5, es de alrededor del 3,5% en mujeres mayores y alrededor del 1% al 2% en hombres mayores. Algunos autores (38,39), hacen referencia a nuevos términos como "trastornos alimentarios perimenopáusicos" y "trastornos alimentarios orientados a la musculatura" que evidencian el impacto del proceso de envejecimiento y las diferencias específicas de sexo (40).

Asimismo, la edad “atípica” para el desarrollo de los TCA parece intensificar el estigma de en esta población de mediana edad, lo que finalmente dificulta el reconocimiento de los mismos y favorece que las cifras de prevalencia en esta muestra estén subestimadas (40).

En términos de mortalidad, las personas con TCA tienen tasas significativamente elevadas en comparación a otros trastornos mentales (8). Asimismo, las personas con AN presentan mayor incidencia de recaída y mayor tasa de mortalidad en comparación con personas diagnosticadas con otros TCA (41). Las tasas de mortalidad estandarizadas fueron 5,86 para AN y 1,93 para BN (8).

1.4. Comorbilidad psiquiátrica en TCA

La comorbilidad psiquiátrica es elevada en pacientes con TCA (42) siendo los trastornos del estado de ánimo, los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de ansiedad, los diagnósticos psiquiátricos comórbidos que se dan con mayor frecuencia en TCA (28,42–45). Concretamente, el 71% de los pacientes con TCA padecen al menos, otro trastorno del Eje I, siendo los más frecuentes el trastorno de ansiedad (53%), y especialmente el trastorno de ansiedad generalizada (42).

Respecto al tipo de TCA, los resultados de muestras representativas de la población sugieren que la prevalencia, a lo largo de la vida, de cualquier trastorno psiquiátrico adicional está entre el 55 y el 80% para la AN, el 85 y el 95% para la BN y el 80 y 90% para el TA (28,46,47). En relación a las diferencias de género, los niveles más altos de comorbilidad se han encontrado en mujeres con TA y hombres con BN (42).

Asimismo, las investigaciones más recientes sugieren que tener un diagnóstico psiquiátrico previo al TCA, se asocia con una mayor psicopatología y duración de la enfermedad, por lo que la información sobre el momento de los diagnósticos resulta relevante (48).

Las personas con trastorno bipolar tienen un mayor riesgo de desarrollar TCA o sintomatología alimentaria en comparación con la población general. Asimismo, las patologías alimentarias caracterizadas por sintomatología de atracones y / o purgas son las que más comúnmente desarrollan un trastorno bipolar (49).

También se han asociado con TCA los trastornos por abuso de alcohol y/o sustancias donde la mayor prevalencia se observa en mujeres, principalmente caucásicas y también con sintomatología de atracones y purgas (43,50).

Dentro de los trastornos afectivos el trastorno depresivo mayor y la distimia se encuentran entre los trastornos comórbidos más frecuentes en personas con BN y AN con prevalencias que oscilan entre el 20% y el 83% (44,51). En personas con TCA, la presencia añadida de depresión mayor se ha asociado con el subtipo diagnóstico, mayor abuso de sustancias y alcohol, intentos de suicidio así como mayor frecuencia de comportamientos purgativos (51).

Asimismo, un dato relevante en cuanto a la evaluación diagnóstica es que, el 67% de las personas sitúa la aparición de ambos trastornos (TCA y depresión mayor) dentro de la misma ventana temporal de 3 años (44).

Los estudios sobre la comorbilidad de TCA y los principales trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH), también indican una asociación frecuente, aunque las tasas de prevalencia de TCA en TDAH y TEA, y viceversa, sean heterogéneas (52,53). Según esta reciente revisión sistemática (52), el 4,7% de los pacientes con ciertos diagnósticos de TCA (AN, BN o TA) recibieron un diagnóstico de TEA y, parece que, el TEA comórbido se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes con AN.

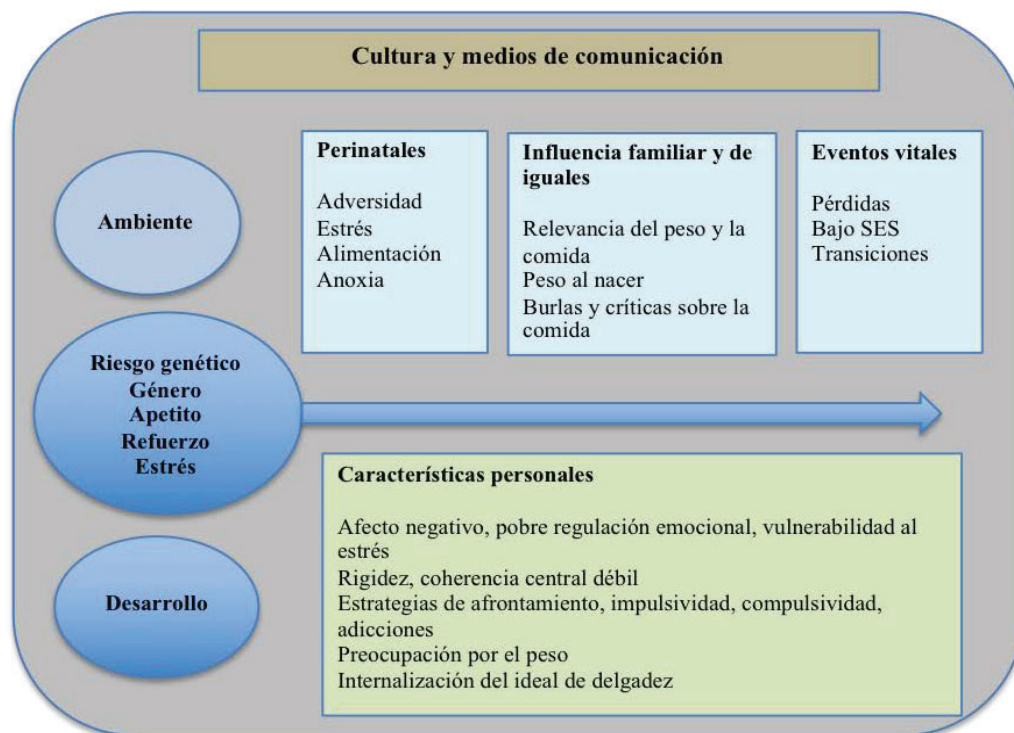
Asimismo, en dicha revisión, la prevalencia del TDAH en los TCA osciló entre el 1,6% y el 18% (52) mientras que otros autores (53) han encontrado tasas de prevalencia del 3,1% además de otros datos interesantes como que, las personas con TDAH presentan una prevalencia significativamente mayor de TCA que las personas sin TDAH del mismo modo que se observa mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres (53).

El TDAH suele ser comórbido con conductas alimentarias alteradas, particularmente con fenotipos relacionados con atracones, en comparación con conductas restrictivas (52,53). En la misma línea, otros autores han encontrado que los síntomas de hiperactividad del TDAH van asociados a una mayor impulsividad y severidad y probablemente a un peor pronóstico en pacientes con TCA (54).

1.5 Etiología y factores de riesgo de los TCA

Al igual que en otros trastornos psiquiátricos, la etiología de los TCA es multifactorial e incluye una combinación de vulnerabilidades genéticas, biológicas, socioculturales, psicológicas y neuropsicológicas que interactúan en cada individuo (55–58)

Figura 2. Factores de riesgo de TCA. Adaptado de Treasure



1.5.1 Factores de riesgo genéticos y biológicos

Respecto a los factores de riesgo genéticos y biológicos, el factor que con más fuerza predice el desarrollo de un TCA es pertenecer al sexo femenino, aunque se desconoce hasta que punto es debido a motivos biológicos o socioculturales (58).

Factores genéticos

Se han identificado diferentes genes y se han desarrollado hipótesis para explicar su valor etiopatogénico en los TCA, así como la interacción de los cambios del componente genético con las variables ambientales (59,60) y su influencia probablemente mediada por variables psicológicas (61) y por la pubertad (62). Pero, aún así, es necesario esclarecer los mecanismos por los que suceden la contribución genética en este complejo proceso (63).

Estudios con gemelos y estudios de familias sugieren que la heredabilidad en los TCA se encuentra entre el 48 y el 88%, lo que significa un riesgo aproximadamente diez veces mayor en familiares de primer grado (56,64). Los estudios de genética molecular han explorado el papel de las alteraciones en la secuencia de ácido desoxirribonucleico y/o en la expresión de

genes que podrían contribuir a la patogénesis de las alteraciones de la conducta alimentaria y los síntomas asociados (65). Desde la perspectiva de la genética, los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos y la regulación del peso corporal son los temas más estudiados. Un hallazgo interesante es que parece ser que el gen FTO, que predispone a la obesidad, podría tener un papel relevante en la AN y la BN (66). Los hallazgos en determinados cromosomas (67) y polimorfismos, como el CYP2D6 (68), también demuestran que no se debe subestimar el peso de los factores genéticos en la génesis de los TCA.

Los estudios más recientes de la asociación “*Genome-wide association studies*” (GWAS), han descubierto que varios locus genéticos están involucrados en el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos así como un sorprendente grado de superposición genética entre ellos (69). Estos estudios han revelado una elevada correlación genética entre el Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y la AN (69) así como una asociación genética más fuerte con el TDAH para los TCA no restrictivos que para aquellos restrictivos como la AN, destacando una correlación positiva con las medidas de la sintomatología general y alimentaria de los TCA, concretamente con las subescalas Impulso hacia la delgadez y la insatisfacción corporal (53).

La anorexia nerviosa es un fenotipo hereditario complejo que tiene grandes y significativas correlaciones genéticas positivas tanto con los fenotipos psiquiátricos (esquizofrenia, neuroticismo, logro educativo) como con los rasgos metabólicos (colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (70). En la misma línea, otro estudio de secuenciación y genotipado de 152 genes candidatos, sugirió una asociación novedosa de un gen EPHX2 que influye en el metabolismo del colesterol con la susceptibilidad a AN (71). También se ha identificado un locus significativo en todo el genoma en el cromosoma 12 (rs4622308) en una región que albergaba un locus de diabetes tipo 1 y trastorno autoinmune previo (70).

Todo ello sugiere la necesidad de una reconceptualización de este trastorno (70,71).

Por otro lado, la adolescencia es un periodo especialmente crítico en el desarrollo y la reorganización del cerebro que suele coincidir con el inicio de la mayoría de casos de los TCA. Por lo tanto, la malnutrición durante esta etapa es especialmente peligrosa y puede incidir en el posterior curso de la enfermedad (72). Estudios transversales y longitudinales han mostrado que un inicio puberal precoz, así como un avanzado desarrollo puberal, incrementan el riesgo de padecer un TCA (73).

La ganancia de peso tras el inicio de la menarquía y los demás cambios físicos aumentan la preocupación por la alimentación, la imagen corporal y las dietas y contribuyen al riesgo de desarrollar un TCA (74).

Es destacable la acción de las hormonas esteroideas en las conductas alimentarias y en la ansiedad, así como en la alteración organizacional de los rasgos psicológicos y

comportamentales y en los cambios físicos, como el aumento de la cantidad de grasa corporal en las niñas(62). Esta nueva estructura corporal en las niñas se opone a lo establecido como un ideal de belleza para las mujeres, exponiéndolas a la presión por ser delgada en sus relaciones interpersonales, lo que contribuye a una menor satisfacción con la imagen corporal (75).

Se estima que, durante la adolescencia, las variaciones genéticas son responsables del 50% al 85% de los factores de riesgo de síntomas de TCA (62,76) y de preocupación con el peso y la forma del cuerpo (77), indicando con ello que estos factores tienen una importancia mucho mayor en la determinación de la etiología de los TCA, que los factores ambientales. No obstante, esto no excluiría la participación de los factores socio-culturales en este proceso (63).

Algunos autores encontraron grandes efectos del medio ambiente compartido (40%) y no compartido (54%) entre los/las adolescentes sobre el riesgo de padecer síntomas de TCA, mientras que los efectos genéticos representaron sólo el 6% (76). Por otra parte, hubo un aumento significativo de la contribución genética (46%) a la edad de 14 años que se mantuvo constante hasta los 18 años (76). Esto parece sugerir que con la activación de las hormonas ováricas (estradiol sobre todo) en el inicio de la pubertad, y que también regula la transcripción de genes entre los neurotransmisores que controlan el apetito y el estado de ánimo, como la serotonina, puede influir en la predisposición genética de los TCA donde efectivamente, varios autores registran un aumento de los factores genéticos en relación con esta etapa (62,76–78).

1.5.2 Factores de riesgo socioculturales y familiares

Presiones socio-culturales sobre el peso y la figura

Los estudios epidemiológicos, transculturales y longitudinales subrayan la importancia del ideal occidental de la delgadez en el desarrollo de los TCA. Este ideal de belleza afecta no sólo a las mujeres de culturas occidentales, sino también a inmigrantes que residen en países occidentales y a las minorías étnicas de esos países.

Se ha descrito que, además, esta población, parece componer un grupo de riesgo para la aparición de TCA de acuerdo con el proceso de aculturación mediado a través de los medios de comunicación globales (79–81). La interiorización de este ideal de belleza y la resultante preocupación por el peso, así como la insatisfacción por la imagen corporal, constituyen predictores significativos para el desarrollo de un TCA (82,83). En la insatisfacción corporal influyen las comparaciones del aspecto físico y el IMC, pero también se ha demostrado que el nivel de exposición a los medios de comunicación es decisivo (84).

Las comparaciones negativas entre la silueta corporal propia y la representada por el ideal de belleza repercuten, a su vez, negativamente en la autoestima. Si además se reciben críticas o burlas, en relación a la figura y el peso, el riesgo de desarrollar alteraciones de la conducta alimentaria aumenta (85). Es necesario tener en cuenta que, en la adolescencia, la opinión del grupo de iguales tiene un gran peso en la construcción de la identidad y, por lo tanto, el deseo de ser aceptado por los iguales fomenta que se interiorice el ideal cultural de la delgadez y se persiga este objetivo (82). Durante esta etapa, los intentos por perder peso pueden llevar a un mayor riesgo de patología alimentaria que se refuerza aún más por el mal uso de los sitios web y las redes sociales (86).

Las influencias de los estilos parentales

Hoy en día es conocido que, aunque los factores familiares inciden en la génesis y el mantenimiento de los TCA, no son su única causa (87). Sin embargo, un factor de riesgo es la historia previa de TCA o sintomatología alimentaria en algún miembro de la familia (57). Los padres que presentan una mayor insatisfacción corporal y búsqueda de la delgadez suelen proyectar estos ideales en sus hijos y fomentar en ellos el deseo de estar delgados, además de criticar más su apariencia física y controlar en mayor medida su peso (88,89). Las críticas parentales pueden llevar a una insatisfacción de la imagen corporal y a conductas alimentarias problemáticas, así como a altos niveles de auto-exigencia (90).

Otro factor de riesgo parece ser también los estilos de ingesta en la infancia (91). En este sentido, la investigación también sugiere que la restricción dietética y el estigma del peso pueden constituir etapas prodrómicas y ser fuertes predictores del desarrollo de TCA (92,93). Si bien existe una gran variabilidad en los comportamientos de la dieta, la mayoría de las personas con TCA reconocen los intentos de dieta autoimpuesta en la infancia o adolescencia (93). Si estos comportamientos no son supervisados y controlados pueden conducir a emociones negativas que aumentan el riesgo de atracones y el uso de comportamientos compensatorios inapropiados, lo que aumenta la preocupación por el impacto de los esfuerzos contra la obesidad en la población pediátrica que conduce a TCA (93).

1.5.3 Factores psicológicos y neuropsicológicos

Los factores psicológicos también representan una fuente de vulnerabilidad para el desarrollo de un TCA. Los factores psicológicos que han sido muy estudiados en relación a los TCA son la autoestima y el perfeccionismo, así como otros rasgos de personalidad. La baja autoestima se debe principalmente a la autoevaluación basada en el peso y la insatisfacción corporal (94).

El perfeccionismo, que conlleva miedo a cometer errores y la creencia de que sólo a través de la perfección se conseguirá la aceptación social, está también muy ligado a una baja autoestima y genera afecto negativo (95,96).

Los rasgos de personalidad, constituyen factores de vulnerabilidad o protección para el desarrollo de un TCA (97) y también son un importante predictor de resultado de tratamiento (98).

Varios estudios han indicado que los rasgos específicos de la personalidad, principalmente una elevada evitación del daño así como la baja autodirección y cooperación, están relacionadas con los TCA en general y, específicamente, la BN y AN-BP a menudo se han asociado con una búsqueda de sensaciones elevada (98), al contrario, en AN destacan tres rasgos de base neurobiológica: ansiedad, insensibilidad a la recompensa, conciencia interoceptiva alterada e inflexibilidad y rigidez cognitiva, todos relacionados entre sí y contribuyendo, conjuntamente a la desregulación del apetito y la alimentación patológica en la AN (99) .

La mayoría de estos estudios evaluaron los rasgos de personalidad en los pacientes durante la enfermedad. Por lo tanto, dichos rasgos de personalidad podrían ser un reflejo de los efectos adversos de la conducta alimentaria alterada (97). Sin embargo, algunos estudios que han evaluado los rasgos de personalidad pre y post tratamiento, encuentran que los rasgos de temperamento como la evitación del daño y la dependencia a la recompensa y los rasgos de carácter como autodirección y auto trascendencia cambiaron tras una terapia psicológica en pacientes con BN (100). En este sentido, la terapia parece influir en los cambios de algunos rasgos de personalidad que parecen estar relacionados principalmente con una mejora general de la patología alimentaria (100). Sin embargo, y dado que otros rasgos de personalidad a menudo persisten desde un grado leve a moderado tras la recuperación en AN, se ha planteado un enfoque terapéutico diseñado específicamente para incidir sobre aquellos rasgos específicos de personalidad (99).

La cognición social y el funcionamiento socioemocional también parecen estar alterados en los individuos con TCA. Esto indica que las personas de todo el espectro de TCA tienen más dificultades para identificar y describir sus emociones que las personas sin TCA (101). Asimismo, estas dificultades en la regulación emocional, se han identificado como un factor de riesgo transdiagnóstico para el desarrollo y mantenimiento de numerosas formas de psicopatología incluidos los TCA (102–104).

Como consecuencia, parece que las personas con TCA, especialmente en AN y BN presentan dificultades en la comprensión de las relaciones interpersonales y muestran una tendencia a atribuir emociones negativas a dichas interacciones (101,105,106). En este sentido, un reciente metaanálisis ha encontrado que, las mujeres con AN o BN muestran un mayor sesgo de atención o interferencia de atención hacia rostros amenazantes en comparación con los controles, también que los pacientes con AN, BN o TA tienen una menor reactividad de la

frecuencia cardíaca en respuesta al estrés interpersonal en comparación con controles y que expresan un mayor efecto negativo antes y después de la exposición al estrés interpersonal en comparación con los controles (107).

De manera relacionada, la capacidad de inferir los estados emocionales de otros, también está alterada en AN y BN pero parece mejorar con la recuperación (101). El reconocimiento de las emociones faciales también parece estar alterado en la AN (pero no en la BN), y se ha observado una mayor supresión emocional en AN y BN en comparación con los controles (101).

Así, estos hallazgos ponen de relieve un procesamiento cognitivo-emocional anormal de los estímulos sociales y la reactividad neurofisiológica al estrés interpersonal en las personas que padecen un TCA, es decir, que experimentan una mayor sensibilidad a las amenazas sociales y una mayor afectividad negativa en respuesta al estrés interpersonal (107) y además, dadas las dificultades para reconocer las propias emociones, no es de extrañar que las personas con TCA muestren problemas generalizados para decodificar los estados emocionales de los demás (101).

En este sentido, las vulnerabilidades en el procesamiento social y emocional pueden aumentar la potencia de las presiones sociales durante la adolescencia, una etapa crítica del desarrollo (108).

En adolescentes de ambos sexos, las habilidades de regulación de las emociones se han relacionado con la alimentación desordenada y la insatisfacción corporal (109–111) aunque otros autores (108) sugieren que pueden ser en parte una consecuencia de la inanición, pero las vulnerabilidades heredadas también pueden contribuir a estos rasgos y, por lo tanto, el desarrollo de un TCA puede influir en la forma de regular las emociones en ausencia de estrategias de regulación emocional más adaptativas (112–117). Wolz et al. (118) encontraron que las dificultades de regulación emocional difieren en función del subtipo de TCA y median la relación entre dos rasgos de personalidad específicos (alta evitación de daños y baja autodirección) y la gravedad del TCA (118). Por lo que los rasgos de personalidad de alta evitación de daños y baja autodirección pueden aumentar la vulnerabilidad de la patología de TCA indirectamente, a través de dificultades de regulación de las emociones (118).

Varios estudios han explorado las características neuropsicológicas de las personas con un TCA, encontrando diversas alteraciones. Las personas con TCA presentan dificultades en la toma de decisiones, ya que se ha visto que la preocupación por la alimentación y el peso, como también los síntomas de depresión y ansiedad, repercuten negativamente en esta función ejecutiva(119). En la AN esta dificultad parece estar más asociada a alteraciones en las funciones de memoria, mientras que en la BN es posible que se deba a una alteración de la sensibilidad al refuerzo y al castigo (120).

La flexibilidad cognitiva en pacientes con TCA también se ve alterada, aunque más en las personas adultas que en niños y adolescentes, lo que sugiere que estas dificultades podrían ser adquiridas y una consecuencia de la malnutrición (121,122).

Recientemente, se ha observado que en AN, la empatía cognitiva reducida y el perfil de empatía afectiva intacta, es similar a la que se encuentra en otras condiciones psiquiátricas y del neurodesarrollo, como el TEA (123).

En cuanto al efecto del tratamiento, el aumento de peso parece estar asociado con una mayor velocidad de procesamiento en niños y adolescentes con anorexia nerviosa (AN) aunque no está claro si las funciones cognitivas pueden mejorar después del aumento de peso en adultos con AN (124). Por lo que las últimas revisiones recomiendan realizar una distinción clara entre niños, adolescentes y adultos en cuanto a la evaluación del rendimiento cognitivo en pacientes con AN (124).

Figura 3. Modelo etiopatogénico de los trastornos alimentarios de tipo restrictivo. Adaptado de Treasure et al.

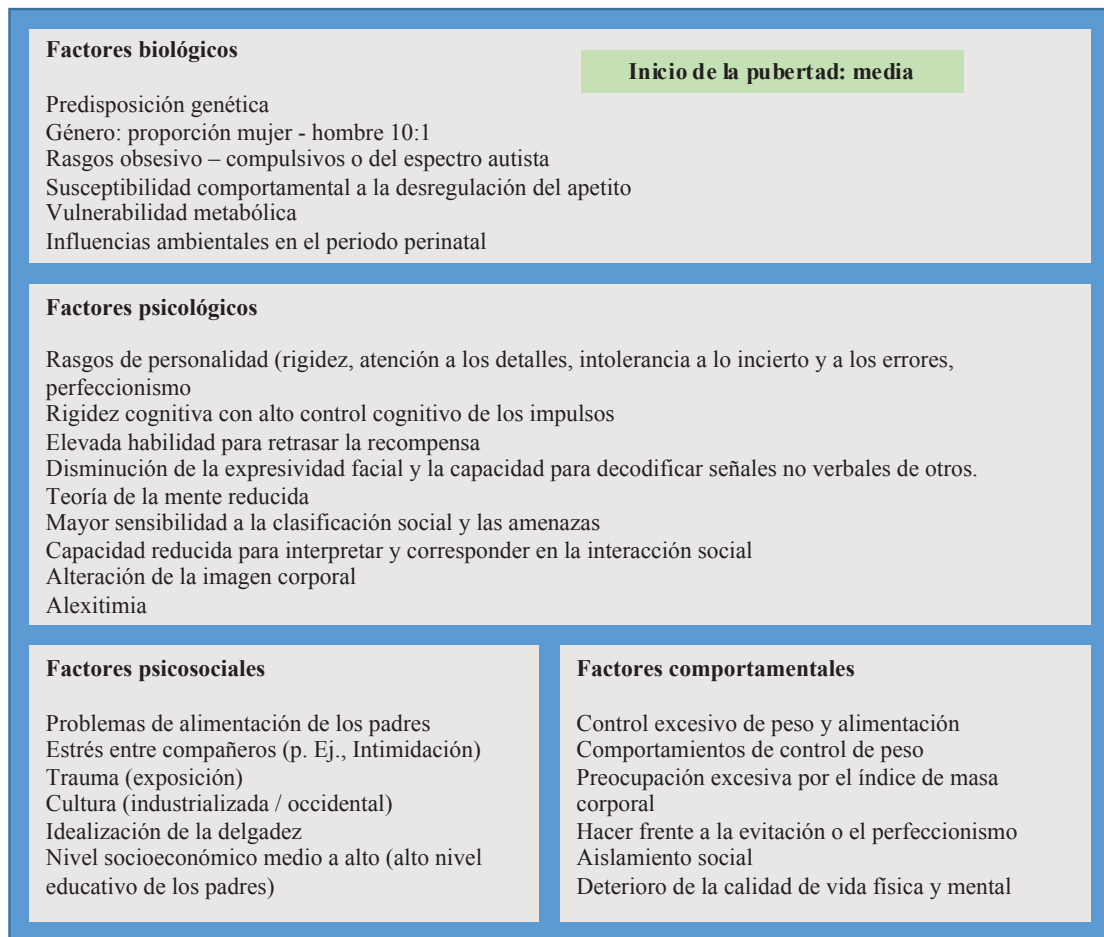
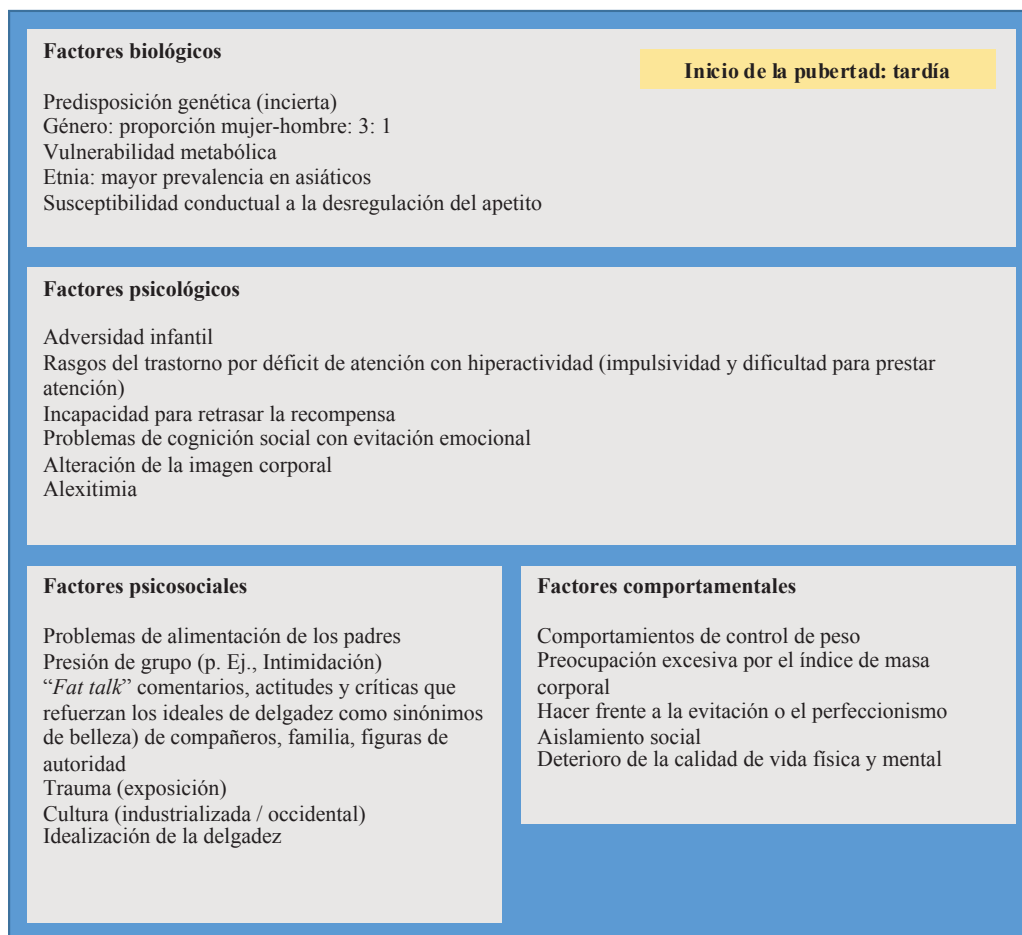


Figura 4. Modelo etiopatogénico d los trastornos alimentarios del espectro bulímico. Adaptado de Treasure et al.



1.6 Composición corporal en los TCA

La composición corporal (CC) es aquella rama de la biología humana que se ocupa de la cuantificación *in vivo* de los componentes corporales, las relaciones cuantitativas entre los componentes y los cambios cuantitativos en los mismos relacionados con factores influyentes (126). La CC se considera una medición precisa del estado nutricional y el riesgo para la salud (127,128), por lo que su estudio resulta imprescindible para comprender los efectos que la dieta, el ejercicio físico, la enfermedad y el crecimiento físico, entre otros factores del entorno, presentan sobre nuestro organismo (126). Asimismo, su evaluación resulta imprescindible en aquellos contextos patológicos en los que la valoración nutricional y la estimación de los compartimentos del organismo permiten diagnosticar alteraciones que influyen en la morbimortalidad y pueden condicionar la planificación terapéutica (126).

Para llevar a cabo un adecuado análisis de la CC es necesario delimitar la composición del cuerpo humano en función de sus diferentes componentes, fraccionamiento del que resultarán distintos modelos de composición corporal o modelos compartimentales (126). Así, Behnke et al. (129) proponen un modelo de análisis de la CC basado en la aplicación del principio de Arquímedes, en el cual el peso corporal estaba representado por 2 componentes fundamentales, la masa grasa (MG) y la masa libre de grasa (MLG). A partir de este modelo bicompartimental tendrá lugar el desarrollo de otro nuevo por Keys et al. (130). Estos autores dividieron el organismo en 4 componentes básicos: la MG, la masa muscular (MM), la masa ósea y la masa residual. El cuarto nivel conocido como histológico o tisular contempla los componentes principales de CC que son MG, el agua corporal total (ACT) y la MLG [compuesta de masa ósea y MM] (126,131).

1.6.1 Antropometría como método para evaluar la composición corporal

Existe un amplio abanico de técnicas disponibles para llevar a cabo una adecuada determinación de la CC de los sujetos cuyo grado de especificidad será variable de unas a otras; en tanto que mientras unas permiten evaluar con exclusividad la composición de un determinado sector corporal, otras permitirán conocer las características y constitución de más de un componente orgánico. Tras estas mediciones y la aplicación posterior de ecuaciones de regresión múltiple, podremos inferir la composición y porcentajes de los compartimentos graso y magro, estimando con ello de forma indirecta la densidad corporal de los sujetos (126).

Concretamente en pacientes con TCA, la CC se puede evaluar con antropometría, análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) y absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) como el modelo de evaluación de referencia. El BIA ha demostrado ser uno de los más útiles en la práctica clínica, aunque en pacientes gravemente desnutridos (IMC <15.0 kg / m²) puede no ser lo suficientemente preciso (132). El ángulo de fase es una de las mediciones de BIA que en pacientes con bajo peso corporal, incluidos individuos sanos, podría ser un marcador útil de cambios cualitativos (132). El uso de BIA brinda a los médicos e investigadores la ventaja de monitorear el aumento de peso compartimental, idealmente logrando una proporción aproximada de los distintos compartimentos. Sin embargo, esta información debe ser interpretada con precaución por clínicos calificados que entiendan esta técnica y sus limitaciones (132).

Desde una aproximación clínica, además de definir el estado de 'enfermedad' en los TCA, el estado nutricional está altamente correlacionado con la mortalidad y la morbilidad, incluida la osteoporosis (133–136), infertilidad (137) y complicaciones cardíacas (138,139). El límite entre la salud y la enfermedad en los TCA en términos de CC es crucial para el reconocimiento

y el tratamiento, pero es difícil de definir. Además, los enfoques para la medición e interpretación de la CC en pacientes adultos y adolescentes mayores difieren en su uso en niños debido a los efectos confusos del crecimiento y el estado puberal (140).

Al igual que con otras enfermedades en las que el estado nutricional alterado es fundamental para el estado de la enfermedad, la evaluación clínica de la CC tiende a basarse en el IMC. El IMC es una herramienta de detección muy valiosa para la obesidad (141), para la cual tiene una alta especificidad, pero poca sensibilidad (142), y para la desnutrición crónica de proteínas y energía (143) y los TCA (144), aunque se desconocen su especificidad y sensibilidad para detectar la desnutrición. Sin embargo, al igual que muchas herramientas útiles de detección, su valor se vuelve menos claro cuando se observan estados de enfermedad extremos y graves. Su validez como medida de la CC ha sido cuestionada en pacientes adultos con TCA (145) y en pacientes pediátricos en general (146). Las limitaciones del IMC o medidas equivalentes de la CC residen en su poca capacidad para discriminar el bajo peso de la grasa corporal inadecuada (147).

Se sabe que el IMC es un mal predictor del peso corporal absoluto pues no es capaz de diferenciar las contribuciones relativas de la MG y la MLG al peso (148). Además, el cambio en el IMC con el aumento de peso no predice cambios en la MG ni en la MLG en pacientes con AN, lo que hace que la información obtenida del uso del IMC en la práctica clínica sea de valor limitado (149).

En este sentido y debido a la nueva categorización diagnóstica de los TCA, las investigaciones más recientes demuestran que los TCA están presentes en todas las categorías de IMC (150,151). El IMC de las personas con AN es inferior al IMC de las personas con BN, que es inferior al IMC de las personas con TA. Sin embargo, los TCA restrictivos también ocurren entre individuos con sobrepeso y los individuos con BN y TA pueden tener peso normal, sobrepeso u obesidad lo cual dificulta, en ocasiones, un diagnóstico adecuado (30,152,153).

La distinción entre MG y MLG puede, al menos teóricamente, tener importantes implicaciones clínicas en relación con el peso objetivo y el resultado en pacientes con TCA. Las limitaciones del IMC solo se hacen evidentes, por ejemplo, cuando se trata de predecir la reanudación de la menstruación (154,155). Los estudios en adultos, utilizando modelos de CC más complejos que el IMC, han intentado descifrar la relación entre la MG y la función endocrina normal (156–160). Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la MLG puede ser tan o más importante que la MG en el desarrollo de osteoporosis en la AN (161).

El IMC o el peso equivalente para los índices de estatura son las medidas más utilizadas de CC en los TCA de inicio temprano y en la adolescencia pero igual que sucede en adultos, su limitación en la evaluación los estados de enfermedad es su incapacidad para discriminar los

componentes grasos y la MLG del peso corporal (147). Los pacientes con AN pueden presentar una MG y una MLG bajas (132).

Una de las más recientes revisiones sobre este tema (162) sugiere que, en general, hay evidencia sólida que indica que los pacientes con AN después de la restauración de peso que experimentan una restauración de la menstruación tienen un porcentaje de MG promedio más alto que aquellos que continúan teniendo amenorrea (162). Así, varios estudios confirmaron que el porcentaje de MG es un predictor de restauración de la menstruación (162–165). Además, algunos estudios han demostrado que las pacientes adultas con AN presentan un aumento desproporcionado de la adiposidad central (166) (167). Sin embargo, parece que esta distribución anormal de MG se normaliza con el tiempo siempre que se mantenga la recuperación de peso (167).

En relación a las pacientes con BN y TA, mientras las primeras presentan, habitualmente, un IMC dentro de los valores del normopeso (20 – 25 kg/m²) (28,168), las segundas suelen presentar elevadas tasas de sobrepeso y obesidad (169–171). Sin embargo, se ha descrito que la prevalencia de sobrepeso/obesidad en estas pacientes aumenta a medida que aumentan los años de duración del trastorno (172,173), lo que puede explicar los hallazgos de una prevalencia del 70% de sobrepeso y obesidad en pacientes con BN o TA (28,30). No obstante, la CC, más que la categorización del peso corporal, parece ser importante para evaluar el riesgo de complicaciones de salud física (174).

Los hallazgos sobre la densidad mineral ósea (DMO) en BN han sido controvertidos; mientras un metaanálisis han encontrado que la DMO de algunas zonas como la columna vertebral es más baja en sujetos con BN en comparación con sus controles homólogos, lo que confirma la asociación entre la DMO baja en pacientes con BN (175), otros estudios de revisión no encontraron diferencias en la DMO entre BN en comparación con los controles sanos (176) salvo en aquellos subgrupos de BN con antecedentes de amenorrea e historia previa de AN (177). La información sobre la DMO en mujeres con TA es escasa (176).

1.7 Adicción a la comida y TCA

La **adicción a la comida** (AC) es, hasta la fecha, un constructo controvertido que en los últimos años está recibiendo un creciente interés en el ámbito científico (178). Gran parte del interés se debe a que podría ser una forma de comprender el impacto de factores psicológicos en el desarrollo de sobrepeso y obesidad, un problema cada vez más relevante en nuestra sociedad actual y que requiere de tratamientos más efectivos (179–181).

1.7.1 Historia y concepto de la AC

El concepto de AC postula que las personas experimentan síntomas adictivos (comportamientos y cogniciones) relacionados con el consumo de cierto tipo de alimentos (generalmente altamente procesados, con una marcada palatabilidad e hipercalóricos) (182,183). La AC se ha relacionado con otros trastornos adictivos, debido al paralelismo neuroquímico (184,185), específicamente, en términos de participación del sistema de recompensa dopaminérgico y la activación de mecanismos de recompensa (186,187). Estas evidencias, sugieren que la AC podría evaluarse considerando los patrones de comportamiento y sintomatología observados en otras adicciones (188).

La cuestión sobre si algunas personas que luchan por controlar su ingesta de alimentos pueden considerarse adictos a la comida, ha sido objeto de considerable interés y debate en los últimos años, impulsado en gran parte por las principales preocupaciones de salud asociadas con el aumento dramático del peso corporal y las tasas de obesidad en Estados Unidos, Europa y otras regiones con economías desarrolladas (189). Por otro lado, cabe destacar que la AC no ha sido formalmente reconocida como entidad diagnóstica en el DSM-5 (4), sin embargo, la evidencia científica parece avalar su existencia dentro del espectro de la obesidad y el comportamiento alimentario alterado (190). De hecho, la controversia alcanza, incluso, la semántica del concepto. Esto es, el debate radica en si la AC implica una adicción comportamental, es decir, si se trata de “adicción a la conducta de comer” y, por lo tanto, similar a otras adicciones comportamentales o al trastorno de juego, el único trastorno clasificado como “no relacionado con sustancias”, en el DSM-5, considerándose un trastorno adictivo, porque la conducta patológica de juego activa circuitos cerebrales de recompensa similares a los activados a través de drogas de abuso (4) o si por el contrario, la AC es en cambio una enfermedad neurobiológica, acorde con los trastornos por uso de sustancias (191). En tal caso, se defiende la existencia de alimentos más adictivos, especialmente aquellos más palatables, como los alimentos procesados ricos en grasas o azúcares (192,193).

En este sentido, los estudios que han analizado este constructo mediante resonancia magnética, han encontrado patrones similares de activación neuronal que están implicados en el comportamiento alimentario de tipo adictivo y la dependencia de sustancias como una activación elevada en los circuitos de recompensa en respuesta a señales alimentarias (incluidos anuncios de comida rápida) (194) y activación reducida de regiones inhibitoras en respuesta a la ingesta de alimentos (195).

1.7.2 Herramientas de medida de la adicción a la comida

La *Yale Food Addiction Scale* (YFAS), ha sido el primer instrumento estandarizado y validado para evaluar conductas adictivas hacia cierto tipos de alimentos (196). Se trata de una escala de 27 ítems que evalúa siete síntomas de AC, equiparables a los criterios de dependencia a sustancias del DSM-IV-TR (5), además de valorar si existe deterioro o malestar clínicamente significativo. Los últimos dos ítems de la escala están diseñados para explorar qué alimentos son los que resultan problemáticos en este contexto. Todos los ítems hacen referencia a conductas, pensamientos o sentimientos relacionados con la comida en el último año. Cuando se cumplen tres criterios o más, además de presentar deterioro o malestar clínicamente significativo, se puede establecer la presencia de AC.

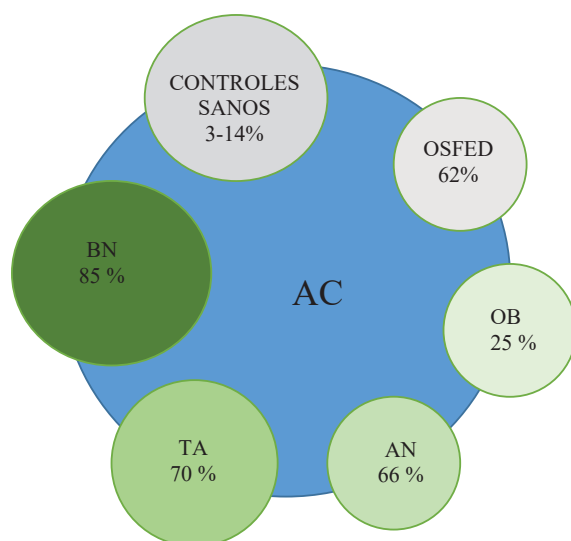
Recientemente se ha adaptado este instrumento a los cambios en la forma de entender los trastornos adictivos que propone el DSM-5 (185). Esta última versión, la YFAS versión 2.0, ha sido validada en español y ha demostrado también tener una buena consistencia interna y validez convergente discriminante e incremental (197).

Mientras que con la escala original se miden siete síntomas de dependencia, en la versión del YFAS 2.0 se valoran once síntomas indicadores de adicción, dado que el DSM-5 incorpora nuevos síntomas como el “craving”. Además, la YFAS 2.0 permite establecer distintos grados de gravedad de la AC: leve (dos o tres síntomas), moderada (cuatro o cinco síntomas) y grave (seis o más síntomas). El umbral para diagnosticar AC según la YFAS 2.0 es inferior al de la escala original (dos síntomas en vez de tres), lo que conlleva un aumento en la prevalencia de AC. Aún así, ambas escalas están asociadas de forma similar con un IMC elevado, conductas de atracón y fluctuaciones del peso (185).

1.7.3 Adicción a la comida y TCA: aproximación clínica

La AC medida a través del YFAS, es más prevalente en sujetos con obesidad (rango de 18 a 24%) e incluso mayor en pacientes con TCA, especialmente entre aquellos con sintomatología de atracones como TA y BN (rango de 70% a 95%, respectivamente) (190,198–200). Al tener en cuenta el género, la AC parece ser más prevalente en mujeres que en hombres, entre aquellos sujetos con obesidad, población sana y adicciones conductuales (201–203), pero no en población con TCA (197,199), donde la AC parece tener una prevalencia similar en ambos géneros (178).

Figura 5. La adicción a la comida como constructo transdiagnóstico



En pacientes con TCA parece que el comportamiento alimentario similar a la adicción se superpone fuertemente con los atracones (204). Por ello, la AC también se ha asociado con una mayor gravedad de la sintomatología alimentaria, especialmente con mayores niveles de sobrevaloración de peso e insatisfacción corporal y una mayor frecuencia de atracones (205,206). Tanto es así que, algunos estudios han encontrado que las puntuaciones de AC parecen predecir, incluso mejor que otros instrumentos que miden psicopatología alimentaria, la frecuencia de atracones (199,207–210).

Asimismo, la AC también se asocia con mayor psicopatología general (197,198,209,211) en relación a rasgos de personalidad más disfuncionales, como urgencia negativa e impulsividad (118,202). Además, varios estudios recientes han encontrado una asociación positiva de AC con deficiencias neuropsicológicas en relación a la toma de decisiones y el sesgo de atención a la comida (212,213).

Por lo tanto, teniendo en cuenta la literatura publicada hasta la fecha, la AC parece reflejar una condición transdiagnóstica (178,197,201,211).

La literatura que analiza la AC y la respuesta al tratamiento en pacientes con TCA, ha observado que una mayor AC, según la puntuación del YFAS, se asocia con un peor resultado del tratamiento en el caso de los TCA, específicamente en la BN (200). Sin embargo, otro estudio que aplicó el entrenamiento de inhibición específica de alimentos en pacientes con TA encontró que esta intervención mejoró el control inhibitorio hacia estímulos alimentarios con

alto contenido calórico en estos pacientes, pero no fue capaz de producir cambios en la AC (214).

Respecto a pacientes obesos sin diagnóstico de TCA, ya se ha mencionado la alta prevalencia de AC (215). A diferencia de otras los pacientes con TCA los obesos con AC presentan rasgos de personalidad más funcionales como por ejemplo, niveles más bajos de evitación del daño y autotranscendencia, y más altos en cooperación y autodirección, de forma similar que en grupos de control sanos (216).

Sin embargo, en pacientes obesos candidatos a Cirugía Bariátrica (CB), la presencia de AC predice una reducción de peso menos efectiva durante la intervención dietética previa a la cirugía (217) y tras el postoperatorio (218) y curiosamente, la pérdida de peso inducida por la cirugía parece conducir a la remisión de la AC (215) Lo que sugiere que, en obesos sin comorbilidad de TCA, el IMC podría estar jugando un papel importante en esta relación (215). Así, parece que los niveles de adiposidad visceral podrían ser un mediador de la relación entre la conexión de la ínsula media dorsal (región de la ínsula relevante para el comportamiento alimentario) y el deseo de comer mediante la interrupción en la ínsula de las señales homeostáticas corporales que pueden aumentar externamente impulsadas por episodios de deseo de consumo de alimentos (215).

Dadas las características de esta población, para el cual no deberían abordarse rasgos de personalidad disfuncionales de sintomatología grave o psicopatología del TCA, se podría plantear la hipótesis de que los cambios nutricionales que tendrían un impacto positivo en una reducción del IMC también podrían ser beneficiosos para la reducción de la AC a través de la reducción de los episodios de deseo de consumo de alimentos (215).

1.8 Tratamiento en los TCA

Dada la importancia clínica de la sintomatología de los TCA, durante las últimas décadas se ha realizado un gran esfuerzo sostenido para diseñar y evaluar tratamientos psicológicos y médicos eficaces y rigurosos (219). Sin embargo, aunque la comparación de distintas guías de tratamiento internacionales ha demostrado notables puntos en común, también se han encontrado diferencias significativas (219).

El tratamiento efectivo basado en evidencia de los trastornos alimentarios es un proceso complejo que se basa no solo en el uso de psicofármacos, sino que debe incluir también el asesoramiento nutricional, la psicoterapia y el tratamiento de las complicaciones médicas, cuando se presenten (220,221). No obstante, la medicación tiene un papel limitado en el tratamiento de los TCA.

1.8.1 Tratamiento farmacológico

Debido al amplio espectro de trastornos psiquiátricos comórbidos con los TCA y, teniendo en cuenta su posible efecto en la conducta alimentaria, se han estudiado muchos agentes psicofarmacológicos, incluidos antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, antihistamínicos y otros compuestos (220).

Dentro del tratamiento farmacológico de los TCA, únicas opciones de tratamiento psicofarmacológico con aprobación en algunos países incluyen fluoxetina para BN y lisdexanfetamina para TA (222,223). Aunque recientes investigaciones han revelado que el tratamiento con fluoxetina parece tener sólo una eficacia insignificante para promover la remisión de la BN (125) mientras que otros autores, destacan una evidencia para recomendar la intervención clínica con los antidepresivos tricíclicos que muestran una relación riesgo-beneficio moderada (220).

No obstante, dada la alta comorbilidad y las correlaciones genéticas con otros trastornos psiquiátricos, parece posible que puedan ser efectivos nuevos medicamentos (223).

Sin embargo, para la AN, la evidencia existente que respalda los beneficios de los medicamentos es limitada. Los antipsicóticos de segunda generación, particularmente la olanzapina, parecen demostrar algún beneficio para el aumento de peso en la AN, aunque no se recomiendan como un tratamiento independiente (220,222). La evidencia para otros antipsicóticos atípicos es contradictoria (220).

No obstante, otro apartado del tratamiento farmacológico en AN se centra en la salud ósea debido a que las secuelas sobre la densidad mineral ósea (DMO) en AN son irreversibles (125). Las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) sugieren considerar dosis fisiológicas incrementales de estrógeno transdérmico en niñas con AN crónica y una edad ósea menor de 15 años para imitar los aumentos de estrógeno en la pubertad y prevenir la osteoporosis posterior (125,224). Para mujeres adultas con AN, la evidencia sugiere que la administración de bifosfonatos es efectiva para aumentar la DMO (224).

Asimismo, la administración de anticonceptivos orales (AO) parece no producir aumentos significativos de la DMO; no obstante, el uso de AO durante toda la vida se ha asociado con una mayor DMO espinal (224).

Por lo tanto, aunque la farmacoterapia ha establecido su utilidad en la BN y TA, es necesaria

una mayor investigación sobre los medicamentos para el tratamiento particularmente de la AN (222).

1.8.2 Tratamiento psicológico-multidisciplinar

El soporte psicológico es el tratamiento de primera línea y va dirigido a abordar la sintomatología del TCA y las comorbilidades psiquiátricas que se presentan (225).

Las pautas de tratamiento para los TCA son controvertidas en cuanto a la duración óptima de la atención psicológica. Los estudios que han investigado sobre ello han encontrado que los resultados del tratamiento de los TCA no están relacionados con la duración del tratamiento. En este sentido, el cambio del IMC como indicador de la recuperación del peso no se ha correlacionado con la duración del tratamiento en los casos de AN y el tratamiento breve no se ha asociado con cambios en los atracones o los comportamientos purgativos (225).

A pesar de que la AN en adultos todavía tiene un pronóstico relativamente pobre (226,227) y se ha descrito como "uno de los trastornos psiquiátricos más difíciles de tratar" (228), la guía recientemente publicada NICE (Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidado) para los TCA recomienda la terapia cognitiva conductual (TCC) centrada en el TCA para adultos con AN (229). Lo mismo indican la mayoría de estudios realizados por unidades de investigación altamente especializadas, que sugieren que la TCC para los TCA puede ser efectiva. Sin embargo, la tasa de abandono es alta y la evidencia de las unidades clínicas que no son de investigación es escasa (230).

La TCC invita a los pacientes a participar plenamente en el tratamiento, a través de la formulación y autocontrol de los síntomas. Y es, precisamente, esta participación más activa en el tratamiento lo que resulta beneficioso en pacientes adultos que usualmente son más independientes que los pacientes adolescentes con AN (231).

Sin embargo, en los últimos años, el mejor conocimiento de los mecanismos involucrados en el mantenimiento de la psicopatología del TCA ha llevado al desarrollo de una forma "mejorada" de la TCC, denominada terapia cognitivo-conductual mejorada (TCC-M) propuesta por de Fairburn (232) y diseñada para tratar todos los tipos diagnósticos de TCA. La efectividad relativa de la TCC-M con respecto a otros tratamientos disponibles, en entornos ambulatorios, es viable y prometedor para adultos y adolescentes con AN. También están surgiendo resultados alentadores de la TCC-M para pacientes hospitalizados, particularmente en adolescentes, y ahora se ofrecen servicios clínicos que ofrecen TCC-M en diferentes niveles de atención (233). Sin embargo, su especificidad requiere más evidencia (234,235).

Del mismo modo, se ha utilizado la TCC-AN para la prevención de recaídas en los pacientes que adquirieron suficiente peso a través del tratamiento hospitalario (236). En particular, se ha observado que los tratamientos que tratan con elementos psicológicos como la TCC y la psicoterapia interpersonal (TIP), una psicoterapia breve ideada inicialmente para el tratamiento ambulatorio de adultos con depresión mayor, tienen un efecto duradero (231).

A la luz de las revisiones recientes y según indica la Guía de práctica clínica (GPC) del *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZCP) (235) la terapia familiar y una forma específica de terapia familiar denominada 'tratamiento basado en la familia' (FBT) sigue siendo el tratamiento mejor estudiado para los jóvenes con AN (menores de 18 años), y se ha asociado con resultados positivos persistentes en el plano físico y psicológico (237–239); sin embargo, las opiniones son mixtas (240–242). Una de estas revisiones (240) encontró que, aunque la FBT no era superior al tratamiento individual al final del tratamiento, parecía haber beneficios significativos a los 6-12 meses de seguimiento (235).

El tratamiento de primera línea para la BN y el TA en adultos es la TCC individual y grupal (243,244) con la excepción de la TIP que se ha descrito como igualmente efectiva, aunque más lenta en lograr efectos positivos (245). Sin embargo, los estudios de TCC tradicional para BN informan de tasas de abstinencia de alrededor del 50% entre los que completaron el tratamiento. A pesar de que los últimos 25 años han traído innovación en la práctica y accesibilidad de la TCC, la falta de participación en el tratamiento y las elevadas tasas de abandono siguen siendo problemáticas (245).

Recientemente, se ha producido un aumento progresivo durante los últimos años del peso corporal en los pacientes con BN alcanzando en ocasiones, los rangos de sobrepeso u obesidad. Los autores argumentan que ante el aumento de la obesidad en todo el mundo, la aparición de sobrepeso u obesidad en personas con BN no debería ser inesperada (172). Tanto es así que muchos pacientes que se presentan para el tratamiento de la obesidad tienen un problema con los atracones recurrentes similares a los observados entre los pacientes con BN (246–248). La combinación de obesidad y atracones puede volverlos vulnerables a los enfoques de tratamiento que enfatizan la dieta restrictiva y, por lo tanto, potencialmente exacerbar su problema con los atracones. Se desconoce el mejor enfoque para el manejo de las personas con obesidad y BN.

El tratamiento de la obesidad es un desafío en pacientes con TCA. Por ello, la evaluación del resultado de uno u otro planteamiento terapéutico para BN y TA asociados a sobrepeso u obesidad carece actualmente de evidencia suficiente debido a la menor cantidad de ensayos en el TA. Las intervenciones psicológicas, en particular la TCC, son efectivas para la reducción del atracón en TA o BN, pero el manejo conductual de la pérdida de peso también es efectivo a corto plazo (249,250) pero no a más largo plazo (251). La terapia conductual de pérdida de peso (BWL, por sus siglas en inglés) muestra la efectividad para la reducción de la ingesta

compulsiva y la pérdida de peso a corto plazo pero no parece funcionar a largo plazo, es decir, no se mantiene la pérdida de peso (250,252–254).

Otros estudios sugieren que, además de la TCC, la TIP parece ser otro de los tratamientos más efectivos para la reducción del atracón a corto y largo plazo para pacientes con TA (250).

1.8.3 Tratamiento nutricional

A pesar de que numerosas guías como la APA y el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (255) recomiendan la rehabilitación nutricional de los TCA (41), lo cierto es que se carece de pautas basadas en evidencia sobre nutrición y práctica dietética en el manejo de los TCA, al igual que información detallada sobre cómo implementar las recomendaciones existentes en la práctica diaria (256).

Los objetivos del tratamiento nutricional de los TCA difieren según diferentes particularidades en función del subtipo de TCA, la edad y la situación clínica en que se encuentre el paciente, tal y como se expone a continuación (257). Sin embargo, el tratamiento nutricional va más allá de la rehabilitación nutricional para alcanzar y mantener un peso corporal saludable (41). Otros indicadores de recuperación abarcan la normalización de los patrones de alimentación a través del consumo de una dieta variada que incluya todos los grupos de alimentos en cantidades adecuadas y que no involucre conductas compensatorias. También incluye la percepción y respuesta normalizadas al hambre y la saciedad, así como una relación cómoda con el cuerpo y una imagen corporal normalizada y la corrección del mal funcionamiento biológico y psicológico relacionado con la nutrición (41,257).

Anorexia Nerviosa

Objetivos terapéuticos en AN

Según la mayoría de las guías internacionales, la restauración de un peso corporal saludable es uno de los objetivos centrales en el tratamiento de la AN. Se ha demostrado que el aumento de peso durante el tratamiento hospitalario o ambulatorio y el mantenimiento del aumento de peso después del alta del tratamiento son factores pronósticos importantes para la evolución a corto y largo plazo de la AN (258).

Sin embargo, en un estudio de comparación de guías clínicas basadas en evidencia de cuatro países europeos (Alemania, España, Países Bajos y Reino Unido) con respecto al tratamiento de la AN, no hubo consenso sobre la intensidad / contexto terapéutico, así como tampoco

consenso y falta de evidencia sobre rehabilitación nutricional y restauración del peso corporal, asimismo, la mayoría de ellas no distingue entre adolescentes y adultos (258).

Tratamiento de ingreso hospitalario de la AN

Las guías de práctica clínica varían en las recomendaciones, pero existe cierto consenso en que la atención hospitalaria es más necesaria para las personas con AN (235,259) y generalmente está indicado en aquellos pacientes que son fisiológica o psicológicamente inestables o presentan presencia de anomalías en los signos vitales (bradicardia, hipotensión, frecuencia cardíaca y presión arterial ortostática e hipotermia), falta de respuesta a niveles más bajos de atención, tendencias suicidas, u otros síntomas psiquiátricos graves) (260). La desnutrición severa, definida como $IMC < 15 \text{ kg} / \text{m}^2$ en adultos o $< 70\%$ de la media del IMC en adolescentes, también puede justificar la hospitalización (257).

Figura 6. Indicadores de riesgo médico elevado y otras razones para considerar el ingreso hospitalario. Adaptado de Zipfel et al.

<p>Peso</p> <ul style="list-style-type: none">• IMC < 14 kg/m² o pérdida de peso rápida en adultos• < 75% del peso esperado o pérdida de peso rápida en adolescentes <p>Estado Médico</p> <ul style="list-style-type: none">• Frecuencia cardíaca < 50rpm• Arritmia• Taquicardia postural (aumento >20 rpm)• Presión sanguínea <80/50 mmHg• Hipotensión postural >20 mmHg• QTc > 450 ms• Temperatura corporal <35,5 °C• Hipokalemia <3,0 mmol/L• Neutropenia• Hipofosfatemia <0,5 mmol/L <p>Indicadores adicionales</p> <ul style="list-style-type: none">• Severidad de atracones/purgas (p. ej. Varias veces/día)• Fallo de respuesta al tratamiento ambulatorio o en HD• Comorbilidad psiquiátrica grave• Riesgo de suicidio
--

Tratamiento ambulatorio de la AN

La hospitalización parcial generalmente se ofrece a personas que están médicamente estables pero que necesitan un nivel de intensidad de tratamiento más alto que el que se ofrece en entornos ambulatorios (262,263) como por ejemplo comidas supervisadas, terapia individual y grupal y diversas formas de actividades recreativas (260,264).

Este tipo de contexto terapéutico ha demostrado mejoras sustanciales en la recuperación de peso en la AN (263) al tiempo que permite una mayor autonomía personal y la continuación de las actividades de la vida que están asociadas con la atención ambulatoria (260).

De este modo, este tipo de atención proporciona un puente entre el tratamiento hospitalario para pacientes hospitalizados y los servicios ambulatorios tradicionales (263).

El soporte nutricional en la AN

Aunque en general existe alguna diferencia respecto a las tasas recomendadas de aumento de peso (219,257); parece haber un acuerdo en la cantidad de aumento de peso recomendado por semana en entornos hospitalarios y ambulatorios, y este es de entre 0,5-1,5 y 0,2-0,5 kg, respectivamente (219).

Respecto a las ingestas diarias de energía, durante años, se ha recomendado un enfoque con menos calorías para realimentar a los pacientes hospitalizados con AN, comenzando alrededor de 1200 kcal / día para ir aumentándolo lentamente. El propósito de estos enfoques conservadores era minimizar el riesgo de desarrollo del síndrome de realimentación (219,257). Sin embargo, la realimentación con menos calorías también se ha relacionado con un escaso aumento de peso y una estancia hospitalaria prolongada. Por lo que desde hace diez años se están implementando enfoques para la realimentación que comienzan con 1400 kcal / día o más a través de las comidas solamente o alimentación combinada (enteral oral y con sonda nasogástrica) pues se ha demostrado que logran aumentos de peso similares (257).

La evidencia existente, recomienda la nutrición enteral oral sobre la nutrición parenteral, que solo debe utilizarse como última opción (219,257).

Bulimia Nerviosa

La bulimia nerviosa rara vez requiere un ingreso a menos que haya complicaciones médicas como hipopotasemia o alta intención de suicidio (235,259,260,265) por lo que, por lo general hay consenso en recomendar la terapia ambulatoria como tratamiento de primera línea (219).

Objetivos y soporte nutricional en la BN

Muchos efectos físicos y psicológicos de la bulimia nerviosa son causados por la inanición parcial y el ciclo nutricional caótico del paciente. Por lo tanto, la atención debe dirigirse inicialmente a corregir las deficiencias nutricionales y los patrones alimentarios anormales y brindar asesoramiento dietético (266). En este sentido, es importante recalcar que la TCC consigue resulta en reducciones importantes tanto de los atracones como las purgas en pacientes con BN (267).

Algunas guías recomiendan el asesoramiento nutricional de forma individualizada, mientras que otras plantean las intervenciones nutricionales como la planificación de un plan de alimentación estructurado (219).

Cuando los pacientes se encuentran en situación de normopeso, este aspecto se aborda generalmente desde la perspectiva de las distorsiones cognitivas y la insatisfacción con el cuerpo que está objetivamente dentro del rango de peso "saludable" (172).

Sin embargo, existe un pequeño porcentaje que puede presentar un bajo peso (172). La presencia de un IMC más bajo se puede asociar con una historia previa de anorexia nerviosa, el abuso de sustancias o una elevada frecuencia de vómitos. En este colectivo de pacientes con BN y bajo peso, se debe promover la recuperación de un peso y situación nutricional adecuados (243).

No obstante, durante los últimos años, se han comenzado a encontrar tasas crecientes de obesidad entre pacientes con BN lo que podría reflejar que los patrones de edad de prevalencia de BN y / o búsqueda de ayuda estén cambiando, ya que la asociación de BN con obesidad es más fuerte entre los casos de mayor edad (30).

Trastorno por Atracón

El tratamiento ambulatorio es el contexto de tratamiento de primera línea para el TA (219,268).

Objetivos y soporte nutricional en el TA

Dado que la TCC es efectiva para reducir los atracones, uno de los objetivos principales (172) (267) y que el sobrepeso y la obesidad están relacionados con el TA, los objetivos nutricionales principales se basan en reducir significativamente el peso, mantener la pérdida de peso y manejar patologías asociadas (268). Sin embargo, se recomiendan el consejo dietético individualizado y el ejercicio regular como herramientas basadas en un enfoque moderado dirigido a mejorar la salud en lugar de la pérdida de peso y que sean efectivas para ayudar a reajustar la percepción de las señales de apetito y saciedad, y reducir la alimentación como medio de regulación emocional (172).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La distribución de la CC en pacientes con AN se normalizará tras el tratamiento de realimentación, influyendo así en el pronóstico de la AN

Los parámetros de CC actuarán como predictores del resultado del tratamiento en pacientes con AN.

A pesar de las características clínicas similares entre hombres y mujeres con TCA, las diferencias de género tienen influencia sobre los predictores específicos y diferenciales del resultado del tratamiento.

La AC puede actuar como una medida indirecta de la psicopatología del TCA y, por lo tanto, puede estar asociada con un peor resultado del tratamiento en pacientes con conducta alimentaria de atracones (BN y TA).

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo general:

Identificar correlatos clínicos, nutricionales, antropométricos y psicopatológicos de eficacia terapéutica en pacientes con TCA.

2.2.2 Objetivos específicos:

A) Describir la distribución de los parámetros de CC en pacientes con AN durante el tratamiento, medida objetivamente y con control semanal, y analizar la evolución respecto a los valores basales y de seguimiento a un año, y respecto a un grupo control sano en normopeso.

B) Comparar el estado nutricional de los subtipo diagnóstico de AN.

- C) Analizar predictores clínicos y psicológicos de cambio en CC durante el tratamiento.
- D) Identificar predictores clínicos (principalmente parámetros de CC) del resultado del tratamiento y las tasas de abandono.
- E) Comparar el resultado del tratamiento (remisión y riesgo de abandono) en una gran muestra de hombres y mujeres con TCA, en los que se representaron diferentes diagnósticos de TCA.
- F) Evaluar predictores específicos y diferenciales del resultado del tratamiento en hombres y mujeres con TCA.
- G) Analizar si la presencia de AC está asociada con una mayor psicopatología del TCA en los diferentes diagnósticos con atracones (BN y TA)
- H) Analizar si la presencia de AC está asociada con peor resultado del tratamiento en pacientes con trastorno de atracones, después de una intervención ambulatoria de TCC.

3. RESULTADOS

3.1 Estudio 1: Changes in Body Composition in Anorexia Nervosa: Predictors of Recovery and Treatment Outcome

En este estudio se pretende identificar predictores de cambios de la CC durante el tratamiento en distintos subtipos de AN, así como determinar la implicación de estos parámetros en el resultado del tratamiento.

Resumen

La recuperación de los parámetros de composición corporal (CC) se consideran uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de pacientes con anorexia nerviosa (AN). Sin embargo, se sabe poco acerca de las diferencias entre los subtipos diagnósticos de AN [restrictivo (AN-R) y bulímico / purgativo (AN-BP)] y los cambios semanales en la CC durante el tratamiento de realimentación. Por lo tanto, los principales objetivos de nuestro estudio fueron dos: 1) evaluar los cambios en la CC durante el tratamiento nutricional en una muestra de AN y 2) analizar los predictores de cambios de la CC durante el tratamiento, así como los predictores del resultado del tratamiento. La muestra completa estaba compuesta por 261 participantes [118 mujeres adultas con AN (70 AN-R vs. 48 AN-BP) y 143 controles sanos]. La CC se midió semanalmente durante 15 semanas de tratamiento en el hospital de día mediante análisis de impedancia bioeléctrica (BIA). Las medidas de evaluación también incluyeron el Inventario de trastornos alimentarios 2 (EDI-2), así como otros índices clínicos. En general, los resultados mostraron que los pacientes con AN-R y AN-BP difirieron estadísticamente en todas las medidas de la CC en el momento del ingreso. Sin embargo, no se encontró una interacción significativa tiempo \times grupo para casi todos los parámetros de CC. Solo se encontraron interacciones significativas tiempo \times grupo para la tasa metabólica basal (TMB) ($p = .041$) y el índice de masa corporal (IMC) ($p = .035$). Los modelos de regresión múltiple mostraron que los mejores predictores de los cambios pre-post en los parámetros de CC (es decir, masa libre de grasa, masa muscular, agua corporal total e IMC) eran los valores iniciales de los parámetros de CC. Las regresiones logísticas predictivas por pasos mostraron que solo el IMC y la edad se asociaron significativamente con el resultado, pero no con el

porcentaje de grasa corporal. En conclusión, estos datos sugieren que aunque los pacientes con AN tendían a restaurar todos los parámetros de la CC durante el tratamiento nutricional, solo los pacientes con AN-BP obtuvieron los mismos valores de masa grasa que los controles sanos. En pocas palabras, los mejores predictores de los cambios en la CC fueron los valores iniciales de la CC, que, sin embargo, no parecen influir en el resultado del tratamiento.

RESEARCH ARTICLE

Changes in Body Composition in Anorexia Nervosa: Predictors of Recovery and Treatment Outcome

Zaida Agüera^{1,2☯‡}, Xandra Romero^{1☯‡}, Jon Arcelus³, Isabel Sánchez¹, Nadine Riesco¹, Susana Jiménez-Murcia^{1,2,4}, Jana González-Gómez⁵, Roser Granero^{2,6}, Nuria Custal¹, Monica Montserrat-Gil de Bernabé^{1,7}, Salomé Tárrega⁶, Rosa M. Baños^{2,8}, Cristina Botella^{2,9}, Rafael de la Torre^{2,10}, José C. Fernández-García^{2,11}, José M. Fernández-Real^{2,12}, Gema Frühbeck^{2,13}, Javier Gómez-Ambrosi^{2,13}, Francisco J. Tinahones^{2,11}, Ana B. Crujeiras^{2,14}, Felipe F. Casanueva^{2,14}, José M. Menchón^{1,4,15}, Fernando Fernández-Aranda^{1,2,4*}

1 Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, Spain, **2** CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain, **3** Loughborough University Centre for Research into Eating Disorders, Loughborough University, Loughborough, United Kingdom, **4** Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Marqués de Valdecilla Public Foundation-Research Institute (FMV-IFIMAV), Santander, Spain, **6** Department of Psychobiology and Methodology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **7** Dietetics and Nutrition Unit, University Hospital of Bellvitge, Barcelona, Spain, **8** Department of Personality, Evaluation and Psychological Treatment, University of Valencia, Valencia, Spain, **9** Department of Basic Psychology, Clinic and Psychobiology, University Jaume I, Castelló, Spain, **10** Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuroscience Research Program, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain, **11** Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínico Universitario Virgen de Victoria, Málaga, Spain, **12** Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi) Hospital Dr Josep Trueta, Girona, Spain, **13** Department of Endocrinology and Nutrition, Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain, **14** Endocrine Division, Complejo Hospitalario U. de Santiago, Santiago de Compostela, Spain, **15** CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

☯ These authors contributed equally to this work.

‡ ZA and XR are Joint Senior Authors.

* fernandez@bellvitgehospital.cat



OPEN ACCESS

Citation: Agüera Z, Romero X, Arcelus J, Sánchez I, Riesco N, Jiménez-Murcia S, et al. (2015) Changes in Body Composition in Anorexia Nervosa: Predictors of Recovery and Treatment Outcome. PLoS ONE 10(11): e0143012. doi:10.1371/journal.pone.0143012

Editor: Andreas Stengel, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, GERMANY

Received: July 13, 2015

Accepted: October 29, 2015

Published: November 23, 2015

Copyright: © 2015 Agüera et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The study was supported by Instituto de Salud Carlos III [ISCIII; FIS PI11/00210, FIS PI14/00290 and Ministerio de de Economía y Competitividad (PSI2011-28349)] and co-funded by Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER) funds - a way to build Europe. José C. Fernández-García is the recipient of a research contract from Servicio Andaluz de Salud (SAS) (B-0033-2014). CIBERObn and CIBERSAM are both initiatives of ISCIII.

Abstract

The restoration of body composition (BC) parameters is considered to be one of the most important goals in the treatment of patients with anorexia nervosa (AN). However, little is known about differences between AN diagnostic subtypes [restricting (AN-R) and binge/purging (AN-BP)] and weekly changes in BC during refeeding treatment. Therefore, the main objectives of our study were twofold: 1) to assess the changes in BC throughout nutritional treatment in an AN sample and 2) to analyze predictors of BC changes during treatment, as well as predictors of treatment outcome. The whole sample comprised 261 participants [118 adult females with AN (70 AN-R vs. 48 AN-BP), and 143 healthy controls]. BC was measured weekly during 15 weeks of day-hospital treatment using bioelectrical impedance analysis (BIA). Assessment measures also included the Eating Disorders Inventory-2, as well as a number of other clinical indices. Overall, the results showed that AN-R and AN-BP patients statistically differed in all BC measures at admission. However, no significant time×group interaction was found for almost all BC parameters. Significant

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

time×group interactions were only found for basal metabolic rate ($p = .041$) and body mass index (BMI) ($p = .035$). Multiple regression models showed that the best predictors of pre-post changes in BC parameters (namely fat-free mass, muscular mass, total body water and BMI) were the baseline values of BC parameters. *Stepwise* predictive logistic regressions showed that only BMI and age were significantly associated with outcome, but not with the percentage of body fat. In conclusion, these data suggest that although AN patients tended to restore all BC parameters during nutritional treatment, only AN-BP patients obtained the same fat mass values as healthy controls. Put succinctly, the best predictors of changes in BC were baseline BC values, which did not, however, seem to influence treatment outcome.

Introduction

Body composition (BC) is considered an accurate measurement of nutritional status and health risk [1,2]. The main components of BC are fat mass (FM), total body water (TBW) and fat-free mass (FFM) [composed of bone and muscle mass (MM)] [3]. The Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) have reported that, among the general population of women, 20–30% of the total body weight consists of FM [4], and the TBW in healthy adult women accounts for 45%–60% of total body weight [5].

Anorexia nervosa (AN) is a mental disorder that results in extreme body weight loss and high levels of malnutrition due to food restriction [6]. Because of low weight levels, it is not surprising that patients with AN have been found to exhibit multiple metabolic disturbances and a significant decrease in FM and FFM [7], as well as high levels of TBW [8]. Although both NICE and APA treatment guidelines consider the recovery of body weight and the restoration of BC to be one of the most important goals in the treatment of patients with AN, little research has been carried out in this area. The scarce literature on this topic shows rates of FM recovery ranging from 21% to 78% of the total weight gain [7,9–11]. Research in this field has already described that initial weight increases during the refeeding phase is primarily due to increased FM, as FFM increases occur more slowly over time [7,12]. Moreover, some studies have shown that adult female patients with AN present a disproportionate increase of trunk fat after weight gain, resulting in central adiposity [13–15]. However, it seems that this abnormal fat distribution normalizes with time as long as weight recovery is maintained [16]. Additionally, AN patients increase TBW levels during the initial phases of nutritional therapy and this could lead to edema as a consequence [17]. Patients with AN may also experience higher basal metabolic rate (BMR) during refeeding treatment and usually need to eat more calories than healthy individuals to maintain the same healthy weight [18].

When considering AN subtypes, some differences have been found between binge/purging (AN-BP) and restrictive (AN-R) subtypes. Whereas the former presents a greater percentage of FM, the latter has been found to require greater caloric intake to achieve weight restoration [19]. However, 3 to 6 months after achieving healthy weight, both groups tend to normalize their metabolism to the same level as healthy controls [18]. Despite these BC differences, just two studies have assessed AN-R and AN-BP separately [10,20], and these studies present several shortcomings, such as lack of a control group or information about TBW or BMR.

The present study attempts to overcome some of the limitations of previous studies by including a larger and more homogeneous sample of both AN-R and AN-BP patients who were objectively assessed and monitored weekly throughout treatment and for a one-year

follow-up. Furthermore, this is the first study, to our knowledge, that longitudinally investigates the role of BC parameters as predictors of treatment outcome. We expect that the findings of this study could provide useful information in the development of nutritional guidelines and treatments for patients with AN by taking these two disorder subtypes into consideration. Thus, the specific aims of the study were: 1) to assess the impact of diagnostic subtype on the nutritional status (i.e. BC and BMR) of AN patients; 2) to describe the changes of BC distribution and BMR in a large sample of AN patients over time compared to a sample of healthy controls; 3) to analyze clinical and psychological predictors of change in BC during treatment; and 4) to analyze predictors (mainly BC parameters) of treatment outcome and dropout rates.

Materials and Methods

Participants

The final sample included 118 adult females with anorexia nervosa (70 AN-R and 48 AN-BP), and 143 normal eating/weight controls without the history of an eating disorder (HC). Eating disorder (ED) diagnosis was originally made according to DSM-IV-TR criteria [21] and determined by experienced psychologists and psychiatrists. These diagnoses were reanalyzed *post hoc* using DSM-5 criteria [6]. The imbalance between the number of AN subtypes is due to the fact that the sample consisted of patients who were consecutively admitted for assessment and treatment at the Eating Disorders Unit (Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge, Barcelona), between 2008 and 2012.

The AN-R sample had a mean age of 25.43 years (SD = 7.77) and a baseline body mass index (BMI) of 16.71 (SD = 1.03). A majority of the patients were single (80.0%) and had completed high school (41.5%). Approximately 63.5% of the AN-R sample was employed. The AN-BP sample had a mean age of 28.27 years (SD = 8.04) and a baseline BMI of 17.21 (SD = 1.36). 73.9% were single and slightly more than half of them had completed high school (51.2%). 63.4% of the AN-BP sample was employed. The HC sample comprised women who were visiting the hospital for routine blood tests and students who volunteered to take part in the study. The mean age of the HC sample was 25.23 years (SD = 7.11) and had a mean baseline BMI of 20.78 (SD = 1.98). Most of the HC sample was single (73.6%), had completed high school (58.1%) and were employed (49.3%).

From our initial sample of 152 AN patients, the following groups of individuals were excluded from the present analysis: a) patients with incomplete questionnaires (n = 23), b) patients with endocrine disorders such as diabetes mellitus, diabetes insipidus and hypo- or hyperthyroidism (n = 2) and c) males (n = 9) as the number of men with this diagnosis was too small to make meaningful comparisons. The exclusion criteria for the healthy-eating control group were: a) being male, b) being younger than 18, c) presenting a lifetime history of ED and a BMI below 18.5 kg/m² or higher than 25 kg/m² (n = 17).

Assessment

- *Eating Disorders Inventory-2 (EDI-2)*; [22]. This is a reliable and valid 91-item multidimensional self-report questionnaire that assesses cognitive and behavioral characteristics in ED. The EDI-2 retains the eight scales found in the EDI (drive for thinness, bulimia, body dissatisfaction, ineffectiveness, perfectionism, interpersonal distrust, interoceptive awareness, and maturity fears) and adds 27 new items to three scales: asceticism, impulse regulation, and social insecurity. All of these scales are answered on a 6-point Likert scale, and provide standardized subscale scores. It has been validated in a Spanish population [22] with a mean internal consistency of 0.63 (coefficient alpha).

Anthropometrics and body composition analysis

Height was measured by a stadiometer without participants wearing shoes.

- *Tanita BC-420MA*: Body composition was measured by bioelectrical impedance analysis (BIA) (Tanita BC- 420MA, Tanita Corp. Tokyo, Japan). This leg-to-leg body composition analyzer is a simple, accurate, noninvasive and validated method for assessing BC [23] which provides a small alternating voltage of 90 μ A (50/60Hz) via electrodes on metal foot plates. Body weight as well as FM, FFM, MM, TBW, BMR and BMI were calculated for each patient. BC estimates are derived from body fluids making use of proprietary equations based on resistance index, weight, height, age and sex. The manufacturers have kept these equations confidential and they have not been reported in the literature. BIA has been validated against dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) measures and other reference methods [23]. The literature indicates that utilizing BIA is not only efficacious for assessing BC parameters in ED, but also it could be advantageous in the treatment of AN patients [24].

Procedure

All patients were evaluated and diagnosed at the ED Unit at the University Hospital of Bellvitge by experienced psychologists and psychiatrists. Two face-to-face interviews were conducted: the first interview provided information about current ED symptoms, antecedents and other psychopathological data of interest, and the second interview comprised a psychometrical and anthropometric assessment. Additional demographic information including education, occupation, weight history, impulsive behaviors and other relevant clinical variables regarding the eating disorder were obtained by a face-to-face, standardized, structured interview. The same assessment was repeated at the end of the treatment and at a one-year follow-up.

The assessment of BC was obtained weekly, always on the same day of the week and at the same time (between 9:00 a.m. and 9:30 a.m.), using the above-described BIA (Tanita BC-420MA) and according to the principles previously described by Kyle et al. [3].

Treatment

Every patient with AN received the same day-hospital (DH) treatment that combined nutritional, dietary and group cognitive-behavioral therapy (CBT) treatment for patients with AN. This manualized treatment consisted of cognitive-behavioral techniques including stimulus control therapy, exposure and response prevention, cognitive restructuring, problem solving training, social skills, relaxation techniques and relapse prevention. Moreover, individuals received family psychoeducation in a group setting. Patients attended the DH from 9 a.m. to 3 p.m., five days a week (Monday—Friday), for a period of 15 weeks. Food intake was monitored twice during breakfast and lunch (the main food intake of the day).

As part of the DH treatment, weekly weight monitoring was carried out, along with an assessment of eating behavior and cognitions using self-report measures. Patients were re-evaluated at the end of their treatment and categorized into four categories: “full remission”, “partial remission”, “non-remission” and “dropout” (i.e. voluntary treatment discontinuation). These categories were based on treatment outcomes according to DSM-5 criteria [6].

Nutritional treatment

The nutritional guidelines for patients in the DH are established by the Dietetics and Nutrition Unit at the University Hospital of Bellvitge. Caloric requirement is determined according to a basic diet of 2300 kcal/day corresponding to a balanced distribution of macro- and micronutrients, 60% carbohydrate, 25–30% fat and 15% protein. All patients received a progressive diet

split into four phases (starting at 1200 kcal/day initially, and increasing energy intake to 2300 kcal/day) to avoid refeeding syndrome.

Ethics Statement

The followed procedures were agreed upon and approved by the Ethics Committee of our institution (namely the Ethics Committee of Clinical Research at the University Hospital of Bellvitge) in accordance with the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 1983. We obtained signed informed consent from all participants (all patients were adults; no minors were involved in this study).

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out with SPSS20 for Windows (SPSS Inc). Analysis of variance (ANOVA) procedures compared the mean of clinical variables between diagnostic subtypes (AN-R, AN-BP and HC), defining post-hoc multiple contrasts through Bonferroni estimations to measure pairwise comparisons. Pre-post differences (values taken at the start and at the end of treatment) for BC measures were analyzed through a mixed-design ANOVA, defining time (pre- and post-scores) as the intra-factor and group (AN-R and AN-BP) as the inter-factor. Main effects for the time factor were estimated and interpreted in the case of significant time \times group interactions and single effects were estimated-interpreted for non-significant time \times group interactions.

Multiple regression models determined the main predictors of pre-post changes in BC measures in the AN sample. The ENTER procedure was defined to simultaneously include the following potential predictors: BC measures at baseline (i.e. the level of each BC parameter at admission), patients' age, duration of the ED, EDI-2 total score and AN-subtype (0 = restricting, 1 = binge/purging). The global predictive capacity of the models was measured using adjusted- R^2 coefficient.

Finally, logistic regressions assessed the main predictors of therapy outcomes, dropout and remission. Stepwise procedures were defined to automatically select the best discriminative variables, considering the following potential independent variables: BC measures at baseline, patients' age, duration of the ED, EDI-2 total score and AN-subtype (0 = restricting, 1 = binge/purging). The global predictive capacity of the final models was measured using Nagelkerke's- R^2 coefficient.

In cases of multiple comparisons, the Bonferroni correction method has been largely criticized for being too conservative and no standard alternative procedure has been agreed upon. From a practical-clinical perspective, effect sizes are the relevant objective of the analyses (p -values are strongly dependent to sample sizes) and thusly, all the effect sizes for the relationships analyzed in this study have been estimated to correct for the use of multiple group comparisons. For pairwise comparisons (in contrast with the ANOVA procedure), effect sizes were measured through Cohen's d coefficient [25] ($|d| < 0.5$ was considered poor, $|d| > 0.5$ was considered moderate and $|d| > 0.8$ was considered large), with a 95% confidence interval (95%CI) for mean differences (MD) and odds ratio (OR).

Results

Comparison between groups at baseline

[Table 1](#) shows the distribution of the eating behavior and BC measures at baseline, and comparisons for the two diagnosis subtype conditions (AN-R and AN-BP) and HC. AN-BP patients were found to significantly differ from HC participants in all variables, and most of

Table 1. Clinical comparisons between anorexia nervosa subtypes and healthy controls.

	Means			ANOVA						
	AN-R	AN-BP	HC	Group	AN-BP vs AN-R		AN-R vs HC		AN-BP vs HC	
	N = 70	N = 48	N = 143		p	MD	d	MD	d	MD
Age of onset (years-old)	18.27	20.43	—	.169	2.16	0.292				
Duration of the ED (years)	6.56	7.87	—	.372	1.31	0.190				
EDI: Drive for thinness	10.95	15.63	2.50	< .001	4.69*	0.731 [†]	8.45*	1.413 [†]	13.13*	2.727 [†]
EDI: Body dissatisfaction	11.56	14.98	5.10	< .001	3.41*	0.428	6.46*	0.925 [†]	9.88*	1.364 [†]
EDI: Interocep. awareness	8.47	10.63	1.53	< .001	2.16*	0.380	6.94*	1.441 [†]	9.11*	2.286 [†]
EDI: Bulimia	1.47	5.10	0.63	< .001	3.62*	1.056 [†]	0.84	0.439	4.47*	1.359 [†]
EDI: Interpersonal distrust	5.58	5.24	1.83	< .001	-0.34	0.076	3.75*	1.049 [†]	3.42*	0.912 [†]
EDI: Ineffectiveness	9.20	9.78	1.49	< .001	0.58	0.076	7.71*	1.306 [†]	8.29*	1.531 [†]
EDI: Maturity fears	7.62	7.59	3.57	< .001	-0.03	0.006	4.05*	0.870 [†]	4.01*	0.926 [†]
EDI: Perfectionism	6.22	5.76	3.60	< .001	-0.46	0.093	2.62*	0.621 [†]	2.16*	0.529 [†]
EDI: Impulse regulation	5.49	5.97	1.11	< .001	0.48	0.088	4.38*	0.980 [†]	4.86*	1.223 [†]
EDI: Asceticism	5.58	8.05	1.89	< .001	2.47*	0.573 [†]	3.70*	1.095 [†]	6.17*	1.852 [†]
EDI: Social insecurity	6.65	6.85	1.86	< .001	0.19	0.041	4.80*	1.230 [†]	4.99*	1.358 [†]
EDI: Total score	78.80	95.38	25.11	< .001	16.58*	0.398	53.69*	1.564 [†]	70.28*	2.303 [†]
FM%-baseline	8.42	10.50	15.30	< .001	2.08*	0.390	-6.88*	1.367 [†]	-4.80*	0.920 [†]
FFM (kg)-baseline	40.64	39.38	42.95	< .001	-1.26*	0.395	-2.31*	0.658 [†]	-3.57*	1.009 [†]
MM (kg)-baseline	38.57	37.36	40.76	< .001	-1.21*	0.396	-2.20*	0.658 [†]	-3.40*	1.011 [†]
TBW%-baseline	63.66	61.64	54.77	< .001	-2.03*	0.431	8.89*	2.050 [†]	6.86*	1.615 [†]
Bone-baseline	2.08	2.01	2.19	< .001	-0.06*	0.409	-0.11*	0.653 [†]	-0.18*	0.990 [†]
BMR-baseline	1224.9	1184.1	1325.1	< .001	-40.77*	0.438	-100.2*	0.995 [†]	-141.0*	1.360 [†]
BMI -baseline	16.71	17.21	20.78	< .001	0.50*	0.413	-4.07*	2.581 [†]	-3.57*	2.101 [†]

MD: mean difference. *d*: Cohen's-*d* measuring effect size for mean difference.

*Significant mean difference (pairwise comparison, contrast) (.05 level).

[†]Moderate ($|d| \geq 0.50$) to large ($|d| \geq 0.80$) effect size.

—Measure not available for the HC group.

AN-R: anorexia nervosa restricting subtype. AN-BP: anorexia nervosa binge/purging subtype. BMI: body mass index. BMR: basal metabolic rate. ED: eating disorder. FFM: fat-free mass. FM: fat-mass. HC: healthy controls. MM: muscular mass. TBW: total body water.

doi:10.1371/journal.pone.0143012.t001

the effect sizes of these differences were in the high range ($|d| > 0.80$), with the sole exception of perfectionism scale which was moderate ($|d| \geq 0.50$). AN-R patients also differed from controls in all measures, except for the EDI-2 bulimia score, and the effect sizes of mean differences were in the moderate to high range.

Pairwise comparisons between AN-R versus AN-BP subtypes found significant differences for some EDI-2 scales (drive for thinness, body dissatisfaction, interoceptive awareness, bulimia, asceticism and total score), with AN-BP patients obtaining higher EDI-2 scores. Effect sizes for mean differences were in the moderate to high range for EDI-2 drive for thinness, bulimia and asceticism scores. All BC means were also statistically different when comparing AN-R and AN-BP subtypes. AN-BP patients had significantly higher FM and BMI than AN-R patients, though AN-R patients obtained higher mean values in all the remaining BC measures.

Changes in body composition during treatment

[Fig 1](#) shows the evolution of main BC means for AN patients during therapy and at the 12-month follow-up. The incorporation of polynomial contrasts into the ANOVA procedures

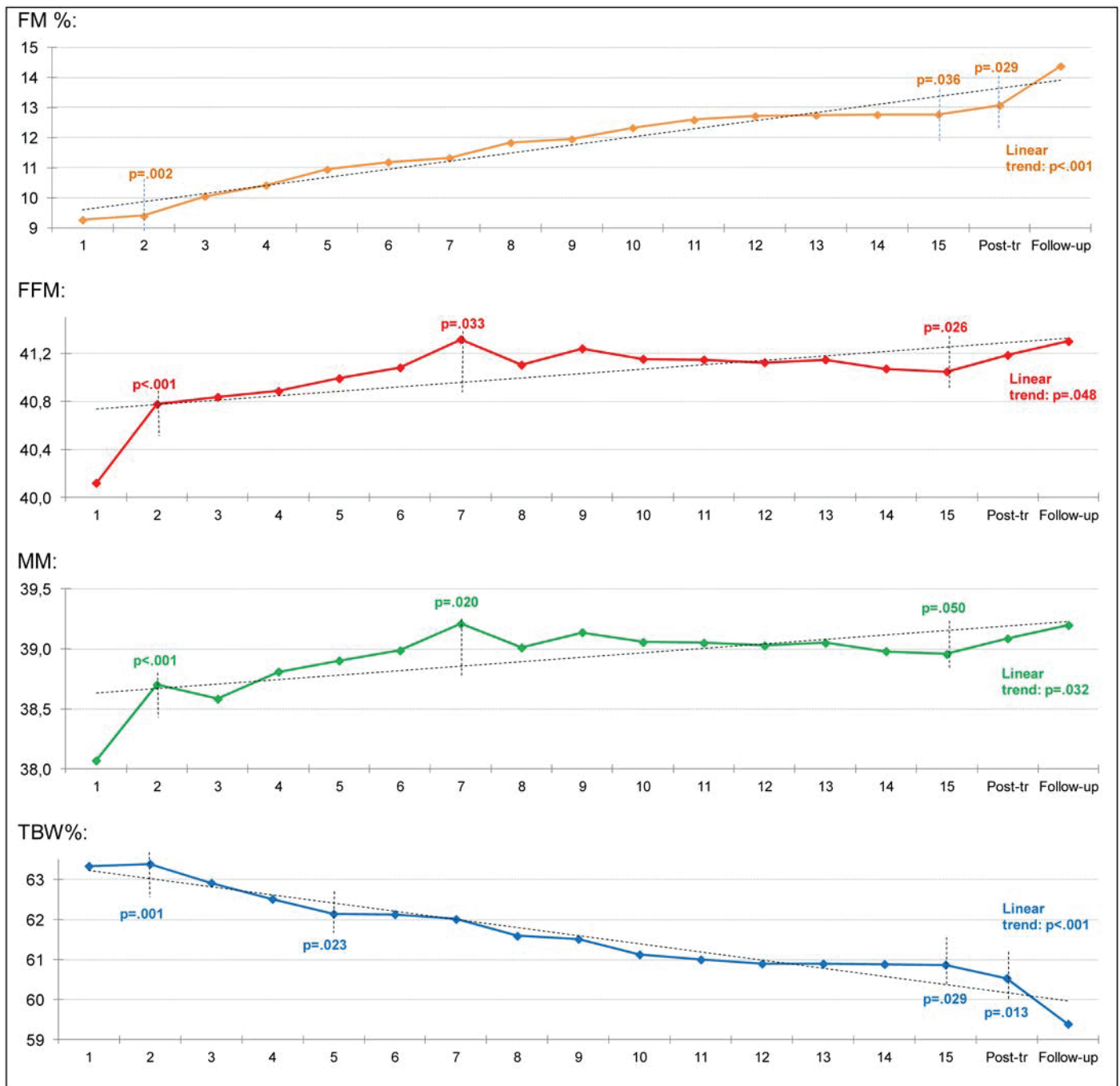


Fig 1. Evolution in body composition in AN patients during treatment. Horizontal dashed-line represents the linear trend and vertical dashed-line indicates a significant change in the slope-trend.

doi:10.1371/journal.pone.0143012.g001

showed a significant linear trend for all these measures, indicating an increase in FM, FFM and MM, and a decrease in TBW. The presence of other significant trends during the process showed that changes were not statistically constant during therapy and follow-up. As seen in Fig 1, FM increased regularly and progressively during every week of treatment, whereas FFM

and MM showed a sharp increase during the first 7 weeks of treatment, but stabilized at mid-treatment.

Table 2 shows the means for the BC measures at baseline and at the end of treatment, and the comparison of the pre-post mean changes. No significant time×group interaction was obtained for FM, FFM, MM, TBW and bone mass, indicating that mean changes were statistically equal for both diagnostic conditions (AN-R and AN-BP). A significant mean increase was observed for this set of variables at the end of therapy, with the exception of total body water, which registered a significant mean decrease. As per BMR and BMI, a time×group significance was obtained, indicating that pre-post mean changes were different for the two diagnostic conditions: this pre-post mean increase was higher for binge/purging subtype compared to restricting subtype. Effect sizes for the mean changes shown in Table 2 were only in the moderate to high range for FM, TBW, BMR and BMI.

Table 3 shows the means for BC measures at the end of treatment for the AN groups and the means for the HC group. Pairwise comparison between AN-R and HC showed significant differences in all BC measures (effect sizes were moderate to high for FM, TBW, BMR and BMI), with the AN-R sample presenting lower FM, BMR, BMI and higher TBW than the HC group. Comparing AN-BP to HC conditions, all BC means significantly differed (with the exception of FM): AN-BP patients, at the end of the treatment, still had lower FFM, MM, bone mass, BMR and BMI values and higher TBW than the HC sample (effect sizes for significant mean differences were moderate to high). Post-hoc comparisons for AN-BP and AN-R only obtained significant results for FM (higher for binge/purging subtype), total body water (higher for restricting subtype) and BMI (higher for binge/purging patients). Effect sizes for these three statistical differences were in the moderate range.

S1 Fig (see “Supporting Information”) shows the evolution of BC means for AN patients at pre-treatment, post-treatment and one-year follow-up, and the comparison with the HC group.

Table 2. Changes in body composition for AN patients.

	Mean				Inter. time×gr. p	Factor: Time (difference pre-post)				
	AN-R (N = 70)		AN-BP (N = 48)			Sign. p	Mean differ.	95%CI Mean difference	Cohen's d	
	Pre	Post	Pre	Post						
FM%	8.22	11.86	10.15	15.03	.119	< .001	4.26*	3.47; 5.04	0.689 [†]	
FFM (kg)	40.68	41.42	39.39	40.82	.081	< .001	1.09*	0.70; 1.47	0.344	
MM (kg)	38.60	39.31	37.37	38.74	.076	< .001	1.04*	0.67; 1.41	0.345	
TBW%	63.51	60.74	61.71	58.30	.259	< .001	-3.09*	-3.65; -2.53	0.598 [†]	
Bone	2.08	2.11	2.01	2.08	.178	< .001	0.05*	0.03; 0.07	0.336	
BMR	1224.5	1249.8	1182.6	1229.6	.041	< .001 ^R	25.30 ^{*R}	12.24 ^R ; 38.36 ^R	0.273	
						< .001 ^P	47.02 ^{*P}	30.84 ^P ; 63.21 ^P	0.506 [†]	
BMI	16.71	17.69	17.21	18.62	.035	< .001 ^R	0.98 ^{*R}	0.72 ^R ; 1.23 ^R	0.806 [†]	
						< .001 ^P	1.41 ^{*P}	1.10 ^P ; 1.72 ^P	0.973 [†]	

*Significant mean difference (pairwise comparison, contrast) (.05 level).

[†]Moderate (|d|≥0.50) to large (|d|≥0.80) effect size.

^RPre-post (at the start and at the end of treatment) comparison for AN- restricting.

^PPre-post comparison for AN-binge/purging.

AN-R: anorexia nervosa restricting subtype. AN-BP: anorexia nervosa binge/purging subtype. BMI: body mass index. BMR: basal metabolic rate. FFM: fat-free mass. FM: fat mass. MM: muscular mass. TBW: total body water.

doi:10.1371/journal.pone.0143012.t002

Table 3. Comparisons between body composition at the end of treatment in AN patients and controls.

	Mean			ANOVA						
	AN-R	AN-BP	HC	Group	AN-R vs AN-BP		AN-R vs HC		AN-BP vs HC	
	N = 70	N = 48	N = 143	p	MD	d	MD	d	MD	d
FM%	11.86	15.03	15.30	< .001	3.18*	0.583 [†]	3.45*	0.661 [†]	0.27	0.052
FFM (kg)	41.42	40.82	42.95	< .001	-0.60	0.209	1.53*	0.435	2.13*	0.659 [†]
MM (kg)	39.31	38.74	40.76	< .001	-0.56	0.206	1.46*	0.436	2.02*	0.657 [†]
TBW%	60.74	58.30	54.77	< .001	-2.52*	0.590 [†]	-6.25*	1.434 [†]	-3.73*	0.999 [†]
Bone	2.11	2.08	2.19	< .001	-0.04	0.257	0.07*	0.420	0.11*	0.689 [†]
BMR	1249.8	1229.6	1325.0	< .001	-20.37	0.230	75.10*	0.731 [†]	95.46*	0.977 [†]
BMI	17.69	18.62	20.78	< .001	0.93*	0.643 [†]	3.09*	1.819 [†]	2.16*	1.224 [†]

MD: mean difference. *d*: Cohen's-*d* measuring effect size for mean difference.

*Significant mean difference (pairwise comparison, contrast) (.05 level).

[†]Moderate ($|d| \geq 0.50$) to large ($|d| \geq 0.80$) effect size.

AN-R: Anorexia nervosa restricting. AN-BP: Anorexia nervosa binge/purging. BMI: body mass index. BMR: basal metabolic rate. FFM: fat-free mass. FM: fat mass. HC: healthy controls. MM: muscular mass. TBW: total body water.

doi:10.1371/journal.pone.0143012.t003

Predictors of changes in body composition

Table 4 shows the results of multiple regression models assessing what the best predictors of pre-post changes (from the start to the end of therapy) in BC were. These models included BC measures at baseline, for example the model for FM change included the FM value at the moment of admission. No significant predictors emerged for FM and BMR. For FFM, MM, TBW and BMI, the only significant predictors of pre-post changes were these same BC measures at baseline.

Body composition as a predictor of treatment outcome and dropout rates

No statistical differences due to AN subtype were found for the risk of dropout, total, partial or non-remission in the AN group ($\chi^2 = 4.595$, $df = 3$, $p = .204$). Most of the AN-R sample presented full (40%) or partial remission (15.7%), while 20% showed non-remission. Similarly, in the AN-BP sample, 43.8% presented full remission, 27.1% partial remission and 8.3% non-remission. Dropout rates were similar between AN-R (24.3%) and AN-BP patients (20.8%).

Table 5 shows the *stepwise* predictive logistic regressions for therapy outcome. This model contains the best predictors (statistically significant independent variables) of dropout and remission (full or partial+full) during therapy, while also considering the patients' baseline state. No BC parameter emerged as a predictor of treatment outcome. The best predictor of dropout during therapy was age, (the younger the AN patient, the higher the risk of dropout). BMI was the best discriminative variable of "full remission" outcome (the higher BMI at baseline, the higher the probability of full remission). The probability of partial or full remission was higher for patients who were older and had high BMI.

Discussion

The first main finding of the present study was that both AN-R and AN-BP patients showed altered BC compared to healthy controls, which is consistent with the findings of other authors [7,10,11,14]. Furthermore, AN-R and AN-BP patients showed differences in all the BC parameters measured. In line with a prior study [20], AN-R patients had a lower percentage of FM

Table 4. Predictors of pre-post changes in body composition for AN patients.

	Fat mass (adjusted R ² = .051)					Fat-free mass (adjusted R ² = .037)				
	B	SE	Beta	p	95%CI(B)	B	SE	Beta	p	95%CI(B)
Intercept	7.706	1.973	—	< .001	3.755 11.657	5.367	2.423	—	.030	0.534 10.201
BC-baseline	-.053	0.080	-.086	.512	-0.213 0.107	-.114	0.055	-.256	.042	-0.224 -0.004
Age (years-old)	-.090	0.064	-.226	.165	-0.218 0.038	.026	0.024	.159	.281	-0.022 0.075
Duration ED (years)	-.068	0.074	-.145	.361	-0.216 0.080	-.032	0.026	-.174	.220	-0.083 0.019
EDI-total score	-.006	0.010	-.076	.579	-0.026 0.014	.005	0.004	.178	.161	-0.002 0.013
AN-subtype (purging)	1.20	0.930	.182	.204	-0.668 3.057	-.098	0.341	-.036	.775	-0.777 0.582
	Muscular mass (adjusted R ² = .035)					Total body water (adjusted R ² = .028)				
	B	SE	Beta	p	95%CI(B)	B	SE	Beta	p	95%CI(B)
Intercept	5.060	2.299	—	.031	0.474 9.646	-13.03	3.774	—	.001	-20.56 -5.500
BC-baseline	-.113	0.055	-.253	.045	-0.222 -0.003	.255	0.055	.507	< .001	0.146 0.364
Age (years-old)	.025	0.023	.158	.284	-0.021 0.071	.006	0.041	.019	.884	-0.075 0.087
Duration ED (years)	-.030	0.024	-.174	.221	-0.079 0.019	-.007	0.043	-.022	.865	-0.093 0.079
EDI-total score	.005	0.004	.170	.180	-0.002 0.012	-.002	0.006	-.041	.720	-0.015 0.010
AN-subtype (purging)	-.085	0.324	-.033	.794	-0.731 0.562	.672	0.562	.135	.236	-0.449 1.793
	Basal metabolic rate (adjusted R ² = .046)					Body mass index (adjusted R ² = .036)				
	B	SE	Beta	p	95%CI(B)	B	SE	Beta	p	95%CI(B)
Intercept	177.6	83.37	—	.037	11.2 343.9	3.840	1.467	—	.011	0.920 6.760
BC-baseline	-.119	0.060	-.274	.052	-0.239 0.001	-.179	0.083	-.241	.034	-0.344 -0.014
Age (years-old)	.615	0.770	.125	.427	-0.921 2.151	.019	0.016	.159	.227	-0.012 0.050
Duration ED (years)	-1.127	0.751	-.210	.138	-2.624 0.371	-.020	0.017	-.151	.238	-0.054 0.014
EDI-total score	.065	0.113	.072	.565	-0.160 0.290	.000	0.002	.021	.857	-0.004 0.005
AN-subtype (purging)	1.16	9.948	.015	.907	-18.681 21.008	.007	0.213	.004	.976	-0.417 0.430

Multiple regression models (ENTER procedure). Bold: significant parameter. BC measures: measure of each body composition parameter at admission. ED: eating disorder.

doi:10.1371/journal.pone.0143012.t004

than AN-BP, but a greater percentage of FFM, MM and TBW. This could be explained by the high levels of physical activity found among those with AN-R [26]. Patients with compulsive exercising have a lower frequency of binge eating, vomiting, and laxative abuse than non-exercisers [27], and the fact that AN-BP patients have more prevalence of binge eating episodes may also explain why these patients had more FM than restrictive ones.

Table 5. Significant predictors of treatment outcome for AN patients.

Criterion (outcome)	Predictors	B	SE	Wald ₍₁₎	p	OR	95%CI (OR)
Dropout (Nag-R ² = .071)	Intercept	0.676	0.853	0.628	0.428	1.966	—
	Age (years-old)	-0.075	0.034	4.814	.028	0.928	0.868 0.992
Full remission (Nag-R ² = .098)	Intercept	-9.005	3.121	8.322	.004	.000	—
	BMI at baseline	0.510	0.183	7.802	.005	1.665	1.164 2.381
Partial or Full remission (Nag-R ² = .171)	Intercept	-11.056	3.275	11.394	.001	.000	—
	Age (years-old)	0.064	0.028	5.437	.020	1.068	1.010 1.126
	BMI at baseline	0.585	0.181	10.429	.001	1.796	1.259 2.562

Logistic regression models (STEPWISE procedure). Nag-R²: Nagelkerke's-pseudo-R². BMI: body mass index.

doi:10.1371/journal.pone.0143012.t005

Also, AN-R patients showed higher BMR than AN-BP. This is in line with other authors [19] reporting that AN-R requires higher caloric intake than AN-BP to maintain a stable weight. Accordingly, a previous study revealed that a history of bulimic symptoms in AN patients may lead to lower caloric requirements [28]. Thus, these data highlight the differences in energy-metabolism efficiency between diagnostic subtypes.

Body composition changes and weight recovery in AN

Our hypothesis that BC in AN patients would be normalized after the refeeding treatment was partially supported by the present findings. Changes in all BC parameters were observed throughout the nutritional therapy, but only patients with AN-BP reached the same percentage of FM as the control group after treatment, which may be an integral part of recovery. However, all the BC parameters obtained after therapy were close to published 50 percentile values in healthy women [4]. These changes were large for FM, FFM and TBW, and were maintained after one-year follow-up. Otherwise, all the differences between AN-BP and AN-R patients at admission were non-existent at the end of treatment, with the exceptions of FM, BMI and TBW. Furthermore, we observed an interaction between the magnitude of the change in BMR and diagnostic subtype, with BMR increases in AN-BP patients being greater than in AN-R patients. This may be due to AN-BP patients presenting lower BMR at admission than restricting patients. Contrary to a previous study [18], our results did not show that AN patients became hypermetabolic during re-nutrition treatment. Similarly, Bossu et al [29] found that constitutionally lean women (without AN) presented lower BMR than normal-weight women, suggesting an adaptive role for BMR.

An intriguing finding was that FM constantly and progressively increased during every week of treatment, while FFM and the MM showed a rapid increase during the first 7 weeks of treatment, but stabilized at mid-treatment. These results are consistent with a prior study indicating that, in patients with a very low BMI and an initial FM of 4 kg, FFM initially increases more than FM [30]. However, our results are not consistent with other authors [7,12] indicating a greater initial increase of FM and only a progressive, minor gain of FFM during the same period of treatment. These discrepancies might be due to differences in the malnourished state of patients at admission, as proposed Yamashita et al. [30]. Regarding body water, our results failed to find an increase in TBW during the first weeks of refeeding, as Krahn et al [17] reported. In contrast, our results showed that following the second week of nutritional therapy, TBW levels decreased progressively. Overall, the present study has the strength that it is the first to consecutively measure the BC of a large sample of adult AN patients on a weekly basis, unlike in other studies in which BC assessment is performed, at most, at four points during the whole course of treatment.

Body composition as a predictor of changes in psychopathology

In terms of BC improvement (measured through pre–post differences), we found that the baseline values of BC parameters were the best predictors of change for most of the anthropometric parameters. In this sense, presenting lower levels of FFM, MM and BMI and higher TBW at baseline were associated with greater positive changes in these parameters. However, contrary to previous studies [2,31], our results did not find associations between clinical variables, such as age or duration of the disorder, and changes in BC. These discrepancies could be due to the fact that most differences were found comparing adolescents to adults, but in our case, all the participants were adults with AN. Finally, our findings were not able to uncover a positive association between eating disorder psychopathology and changes in BC. These results are in

agreement with those published by El Ghoch et al. [15], who suggested that changes in BC were not associated with distress, body image or eating disorder psychopathology.

Body composition as a predictor of treatment outcome and dropout rates

Treatment outcome for AN-R patients was similar overall to AN-BP patients. In terms of predictors, our findings suggest that higher BMI as well as older age were positively associated with better treatment outcomes. Accordingly, a low BMI at the beginning of treatment has been identified as one of the most important risk factors for poor prognosis in AN [32]. However, contrary to our hypothesis, our findings were not able to uncover a direct association between low FM and poor clinical outcome in AN patients [18]. One possible explanation may be that low FM is a predictor of poor prognosis only when the patients are very severe and present extremely low values of FM. In our sample, patients were in DH treatment and therefore, they were less severely affected by the disorder and less resistant to treatment than individuals receiving in-patient treatment.

The present study should be evaluated within the context of several limitations. First, we only included adult female AN patients from Spain. Hence, we do not know whether our results are generalizable to adolescent ED patients, males or individuals from other ethnic backgrounds. Second, the BC analyzer we used does not enable the measurement of regional BC and thus does not allow us to assess whether our sample presented central adiposity after refeeding treatment. Finally, the present study failed to consider hormones strongly related to metabolism (mainly leptin) and FM. Since a positive correlation between leptin levels and FM has been well-documented [33], and an association between a lower presence of leptin in AN patients with disease duration has been found [34], finding hormonal changes, such as an increase in leptin being associated with FM recovery, could be expected. It would be of interest to study these associations in order to elucidate the specific role of these hormones in the timing of body composition restoration. Therefore, future studies should aim to collect this information and to replicate this study while assessing hormones and using a segmental BC analyzer to assess adiposity distribution.

In spite of these limitations, the current study also features several strengths. This study has addressed, for the first time, the BC of both AN-R and AN-BP patients using weekly monitoring and a one-year follow-up. The second strength is the availability of a large sample of healthy controls for comparison. Furthermore, this is the first study assessing BC predictors of outcome, and analyzing predictors of change in BC compartments during refeeding treatment, which, to our knowledge, has not been attempted before.

The findings from the present study may help to shape appropriate nutritional guidelines and treatment programs for patients with AN. As the review by Saladino [24] suggests, the assessment of BC changes during the treatment of AN patients might allow for the development of individualized nutritional diets for each patient. Even though our results showed differences between AN-R and AN-BP in BC distribution at admission, it seems that both AN-R and AN-BP patients would benefit equally from the same nutritional treatment. Given the high mortality rate found in AN [35], it is imperative to study BC to develop nutritional guidelines and cost-effective methods of treatment.

Conclusions

In conclusion, our findings confirm the progressive improvement in all BC parameters in adult AN patients during DH nutritional treatment. Both AN-R and AN-BP patients showed differences in BC distribution at admission, but these differences do not appear to influence BC recovery, with the exception of BMR. It is also noteworthy that the best predictors of BC

changes were baseline BC values. Curiously, no BC parameter was found to be a predictor of outcome, only higher baseline BMI and older age were associated with better treatment outcomes and lower risk of dropout.

Supporting Information

S1 Fig. Body composition in AN compared with healthy controls.
(TIF)

Acknowledgments

We thank Trevor Steward for assistance with revising the English, and for his comments that greatly improved the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ZA XR JA RMB CB RT JCF-G JMF-R GF JG-A FJT ABC FFC JMM FF-A. Performed the experiments: ZA XR IS NR NC SJ-M JG-G MM-GB. Analyzed the data: RG ST. Wrote the paper: ZA XR JA. Revised, completed and improved the first draft of the manuscript: JA RMB CB RT JCF-G JMF-R GF JG-A FJT ABC FFC JMM FF-A. Provided extensive feedback on the written manuscript: JA RMB CB RT JCF-G JMF-R GF JG-A FJT ABC FFC JMM FF-A. Most of the co-authors are members of a research network within the Spanish Ministry of Health (CIBERobn), and the study was designed as a joint project: ZA RMB CB RT JCF-G JMF-R GF JG-A FJT ABC FFC JMM FF-A.

References

- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36: 286–94. doi: [10.1038/ijo.2011.100](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.100)
- De Alvaro MTG, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Martínez G, Martos-Moreno GA, Hawkins F, et al. Regional fat distribution in adolescents with anorexia nervosa: effect of duration of malnutrition and weight recovery. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 473–9. doi: [10.1530/EJE-07-0459](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0459) PMID: [17893262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893262/)
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004; 23: 1226–43. PMID: [15380917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380917/)
- Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001; 17: 534–41. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448570>. PMID: [11448570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11448570/)
- Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C, Cianci R, Denoth F, Salvadori S, et al. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol*. 2003; 40 Suppl 1: S203–6. doi: [10.1007/s00592-003-0066-2](https://doi.org/10.1007/s00592-003-0066-2) PMID: [14618473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14618473/)
- APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Polito A, Cuzzolaro M, Raguzzini A, Censi L, Ferro-Luzzi A. Body composition changes in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52: 655–62. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756122>. PMID: [9756122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9756122/)
- Dempsey DT, Crosby LO, Lusk E, Oberlander JL, Pertschuk MJ, Mullen JL. Total body water and total body potassium in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40: 260–9. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6465060>. PMID: [6465060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6465060/)
- Orphanidou CI, McCargar LJ, Birmingham CL, Belzberg AS. Changes in body composition and fat distribution after short-term weight gain in patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 1034–41. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094890>. PMID: [9094890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9094890/)
- Probst M, Goris M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body composition of anorexia nervosa patients assessed by underwater weighing and skinfold-thickness measurements before and after weight gain. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 190–7. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157313>. PMID: [11157313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157313/)

11. Scalfi L, Polito A, Bianchi L, Marra M, Caldara A, Nicolai E, et al. Body composition changes in patients with anorexia nervosa after complete weight recovery. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 15–20. doi: [10.1038/sj.ejcn.1601290](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601290) PMID: [11840175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840175/)
12. Mika C, Herpertz-Dahlmann B, Heer M, Holtkamp K. Improvement of nutritional status as assessed by multifrequency BIA during 15 weeks of refeeding in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Nutr.* 2004; 134: 3026–30. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514270>. PMID: [15514270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514270/)
13. Mayer L, Walsh BT, Pierson RN, Heymsfield SB, Gallagher D, Wang J, et al. Body fat redistribution after weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1286–91. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941877>. PMID: [15941877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941877/)
14. Iketani T, Kiriike N, Nagata T, Yamagami S. Altered body fat distribution after recovery of weight in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1999; 26: 275–82. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441242>. PMID: [10441242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441242/)
15. El Ghoch M, Milanese C, Calugi S, Pellegrini M, Battistini NC, Dalle Grave R. Body composition, eating disorder psychopathology, and psychological distress in anorexia nervosa: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 771–8. doi: [10.3945/ajcn.113.078816](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.078816) PMID: [24500157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500157/)
16. El Ghoch M, Calugi S, Lamborghini S, Dalle Grave R. Anorexia nervosa and body fat distribution: a systematic review. *Nutrients.* 2014; 6: 3895–912. doi: [10.3390/nu6093895](https://doi.org/10.3390/nu6093895) PMID: [25251296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251296/)
17. Krahn DD, Rock C, Dechert RE, Nairn KK, Hasse SA. Changes in resting energy expenditure and body composition in anorexia nervosa patients during refeeding. *J Am Diet Assoc.* 1993; 93: 434–8. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454812>. PMID: [8454812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8454812/)
18. Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih P-AB, Kaye WH. Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry.* 2013; 13: 290. doi: [10.1186/1471-244X-13-290](https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-290) PMID: [24200367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24200367/)
19. Kaye WH, Gwirtsman HE, Obarzanek E, George T, Jimerson DC, Ebert MH. Caloric intake necessary for weight maintenance in anorexia nervosa: nonbulimics require greater caloric intake than bulimics. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44: 435–43. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3766430>. PMID: [3766430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3766430/)
20. Probst M, Goris M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body composition in female anorexia nervosa patients. *Br J Nutr.* 1996; 76: 639–47. PMID: [8957999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957999/)
21. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
22. Garner DM. Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria (EDI-2)-Manual. Madrid: TEA; 1998.
23. Browning LM, Dixon AK, Aitken W, Prentice AM, Jebb A. Measuring Abdominal Adipose Tissue : Comparison of Simpler Methods with MRI. *Obes Facts.* 2011; 4: 9–15. doi: [10.1159/000324546](https://doi.org/10.1159/000324546) PMID: [21372606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21372606/)
24. Saladino CF. The efficacy of Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) in monitoring body composition changes during treatment of restrictive eating disorder patients. *J Eat Disord.* 2014; 2: 34. doi: [10.1186/s40337-014-0034-y](https://doi.org/10.1186/s40337-014-0034-y) PMID: [25485109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485109/)
25. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.; 1988.
26. Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. Compulsive exercise to control shape or weight in eating disorders: prevalence, associated features, and treatment outcome. *Compr Psychiatry.* 2008; 49: 346–52. doi: [10.1016/j.comppsy.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.12.007) PMID: [18555054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555054/)
27. Brewerton TD, Stelfox EJ, Hibbs N, Hodges EL, Cochrane CE. Comparison of eating disorder patients with and without compulsive exercising. *Int J Eat Disord.* 1995; 17: 413–6. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620482>. PMID: [7620482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7620482/)
28. Salisbury JJ, Levine AS, Crow SJ, Mitchell JE. Refeeding, metabolic rate, and weight gain in anorexia nervosa: a review. *Int J Eat Disord.* 1995; 17: 337–45. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620473>. PMID: [7620473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7620473/)
29. Bossu C, Galusca B, Normand S, Germain N, Collet P, Frere D, et al. Energy expenditure adjusted for body composition differentiates constitutional thinness from both normal subjects and anorexia nervosa. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E132–7. PMID: [16912058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16912058/)
30. Yamashita S, Kawai K, Yamanaka T, Inoo T, Yokoyama H, Morita C, et al. BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2010; 43: 365–71. doi: [10.1002/eat.20700](https://doi.org/10.1002/eat.20700) PMID: [19459214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19459214/)
31. Misra M, Soyka LA, Miller KK, Grinspoon S, Levitsky LL, Klibanski A. Regional body composition in adolescents with anorexia nervosa and changes with weight recovery. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 1361–7. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791610>. PMID: [12791610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12791610/)

32. Löwe B, Zipfel S, Buchholz C, Dupont Y, Reas DL, Herzog W. Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med.* 2001; 31: 881–90. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459385>. PMID: [11459385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11459385/)
33. Bruni V, Dei M, Morelli C, Schettino MT, Balzi D, Nuvolone D. Body Composition Variables and Leptin Levels in Functional Hypothalamic Amenorrhea and Amenorrhea Related to Eating Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* Elsevier Inc.; 2011; 24: 347–352. doi: [10.1016/j.jpag.2011.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.06.004)
34. Terra X, Auguet T, Agüera Z, Quesada IM, Orellana-Gavaldà JM, Aguilar C, et al. Adipocytokine levels in women with anorexia nervosa. Relationship with weight restoration and disease duration. *Int J Eat Disord.* 2013; 46: 855–61. doi: [10.1002/eat.22166](https://doi.org/10.1002/eat.22166) PMID: [23881663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881663/)
35. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 724–31. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2011.74](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.74) PMID: [21727255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727255/)

3.2 Estudio 2: Short-Term Treatment Outcomes and Dropout Risk in Men and Women with Eating Disorders.





Principalmente en este estudio se busca analizar los predictores clínicos del resultado del tratamiento y determinar similitudes y diferencias entre hombres y mujeres con TCA, en términos de la personalidad y la psicopatología alimentaria.

Resumen

Este estudio comparó los resultados del tratamiento entre hombres y mujeres con trastornos alimentarios (TCA) y analizó los predictores clínicos del resultado del tratamiento. Nuestra muestra consistió en 131 hombres y 131 mujeres pacientes con TCA que se sometieron a tratamiento con terapia cognitivo-conductual (TCC). La gravedad, la personalidad y la psicopatología del TCA se evaluaron utilizando instrumentos estándar. Encontramos que el riesgo de abandono fue mayor para los hombres con BN que para las mujeres con BN, y que los hombres con BN y OSFED tenían más probabilidades de obtener una remisión completa en comparación con sus contrapartes femeninas. Los modelos predictivos del resultado del tratamiento indicaron que las puntuaciones más altas en la búsqueda de novedades era un factor compartido asociado con un mayor riesgo de abandono y no obtener la remisión completa tanto para hombres como para mujeres con TCA. Sin embargo, solo en los hombres, la edad más joven y las puntuaciones más bajas en la dependencia de la recompensa predijeron un mayor abandono. Por el contrario, las puntuaciones de persistencia más altas fueron predictores de remisión completa. Este estudio refuerza la efectividad del uso de la TCC ambulatoria como tratamiento habitual para los hombres con TCA. No obstante, hacer mayor hincapié en las estrategias dirigidas a cuestiones específicas de género podría mejorar los resultados.

RESEARCH ARTICLE

Short-Term Treatment Outcomes and Dropout Risk in Men and Women with Eating Disorders

Zaida Agüera^{1,2*,†} , Isabel Sánchez^{2†}, Roser Granero^{1,3}, Nadine Riesco², Trevor Steward^{1,2} , Virginia Martín-Romera⁴, Susana Jiménez-Murcia^{1,2,5}, Xandra Romero², Mariarita Caroleo⁶, Cristina Segura-García^{6,7} , José Manuel Menchon^{2,5,8} & Fernando Fernández-Aranda^{1,2,5*} 

¹CIBER Fisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain

²Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge – IDIBELL, Barcelona, Spain

³Departament de Psicobiologia i Metodologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Departament de Psicologia Clínica i Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Department of Health Sciences, University Magna Graecia, Catanzaro, Italy

⁷Ambulatory for Clinical Research and Treatment of Eating Disorders, University Hospital Mater Domini, Catanzaro, Italy

⁸CIBER Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Salud Carlos III, Barcelona, Spain

Abstract

This study compared treatment outcomes between men and women with eating disorders (EDs) and analysed clinical predictors of treatment outcome. Our sample consisted of 131 male and 131 female ED patients who underwent cognitive behavioural therapy treatment. ED severity, personality and psychopathology were assessed using standard instruments. We found that the risk of dropout was higher for men with bulimia nervosa (BN) than for women with BN and that men with BN and other specified feeding and EDs were more likely to obtain full remission in comparison with their female counterparts. Predictive models of treatment outcome indicated that higher scores in novelty seeking were a shared factor associated with higher risk of dropout and not obtaining full remission for both men and women with ED. However, only in men, younger age and lower scores in reward dependence predicted higher dropout. Contrastingly, higher persistence scores were predictors of full remission. This study reinforces the effectiveness of using outpatient cognitive behavioural therapy as treatment as usual for men with ED. Nonetheless, placing greater emphasis on strategies targeting gender-specific issues could enhance outcomes. Copyright © 2017 John Wiley & Sons, Ltd and Eating Disorders Association.

Received 11 January 2017; Revised 17 March 2017; Accepted 20 March 2017

Keywords

cognitive behavioural therapy; dropout; eating disorders; gender; treatment outcome

*Correspondence

Fernando Fernández-Aranda, PhD, FAED, Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge – IDIBELL and CIBEROBN, c/ Feixa Llarga s/n, 08907 Barcelona, Spain. Zaida Agüera, PhD, Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge – IDIBELL and CIBEROBN, c/ Feixa Llarga s/n, 08907 Barcelona, Spain.

Email: fendo@wanadoo.es; zaguera@bellvitgehospital.cat

[†]Shared first authorship.

Published online 4 May 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/erv.2519

Introduction

Clinical and epidemiological studies on eating disorders (EDs) have highlighted the lower prevalence of men with these disorders in comparison with women (approximately one man for every nine women with EDs; Fernández-Aranda & Jiménez-Murcia, 2014; Ulfvebrand, Birgegård, Norring, Högdahl, & von Hausswolff-Juhlin, 2015). However, these data could be underestimated because EDs are often considered as a 'female phenomenon', and this stigma might lead to men with ED being underdiagnosed and to seeking treatment with less frequency (Griffiths et al., 2015; Strother, Lemberg, Stanford, & Turberville,

2012). This could explain why this topic has received relatively little attention from researchers and why the few studies focusing on ED in men and treatment outcome have had such small sample sizes (Fernández-Aranda & Jiménez-Murcia, 2014; Thapliyal & Hay, 2014).

Although men and women with ED share similar clinical characteristics, some gender particularities have been described. Regarding personality traits, several studies have revealed lower levels of harm avoidance, reward dependence, cooperativeness and higher scores in novelty seeking in men with ED than women with the same disorder (Fernández-Aranda et al., 2004; Núñez-Navarro et al., 2012; Woodside et al., 2004). Men with

ED also show less concern about weight and body concerns (Núñez-Navarro et al., 2012; Shingleton, Thompson-Brenner, Thompson, Pratt, & Franko, 2015; Shu et al., 2015), as well as greater general psychopathology (Weltzin et al., 2005). However, these characteristics may be reflective of sociocultural gender differences, as these differential patterns are similar to those described between men and women in healthy, non-ED populations (Fernández-Aranda & Jiménez-Murcia, 2014; Núñez-Navarro et al., 2012). Despite this, some specific features of men with ED have been observed. Within these, it should be noted that men with ED more frequently identify as being gay, use distinct compensatory behaviours (e.g. men present higher frequency of vomiting episodes but less laxative abuse than women), are more likely to have a history of premorbid overweight or obesity, later age of ED onset, carry out more physical activity and have a higher mortality risk than ED women (Fernández-Aranda et al., 2004; Gueguen et al., 2012; Mitchison & Mond, 2015; Núñez-Navarro et al., 2012).

In addition, if there is a paucity of literature focusing on the clinical features of ED men, studies comparing treatment outcome between men and women with ED are even scarcer (Linardon, de la Piedad Garcia, & Brennan, 2017; Nazar et al., 2017). To date, treatment approaches are often based on therapies developed for women with ED, and male-specific treatment guidelines are not available. The few published studies on treatment in men with ED have focused mainly on anorexia nervosa (AN) patients undergoing residential or inpatient treatment (Weltzin, Bean, Klosterman, Lee, & Welk-Richards, 2015), and relatively, little attention has been paid to men with other ED diagnoses, such as bulimia nervosa (BN), binge eating disorder (BED) or EDs not otherwise specified, undergoing outpatient group treatment (Fernández-Aranda & Jiménez-Murcia, 2014). The few studies assessing treatment outcome in men with AN reported better outcomes for men than for women (Bean et al., 2008; Strober et al., 2006). Studies focusing on treatment outcome in men with BN or EDs not otherwise specified reveal contradictory findings. Although some studies found similar outcomes for men and women with BN, as well as a similar risk of dropout (Fernández-Aranda et al., 2009b; Weltzin et al., 2015), Støving, Andries, Brixen, Bilenberg and Hørder (2011) identified better outcomes for men than for women. However, all these studies were limited in sample size (samples of 5, 8 or 19 men with BN, respectively).

Taking into account all the aforementioned gaps in the literature, mainly contradictory findings and studies where men represented a negligible portion of the sample, it is not possible to generalize results or define a clear hypothesis about treatment outcome in men with ED. Therefore, the aims of the present study were twofold: (1) to compare treatment outcome (remission and risk of dropout) in a large sample of men and women with EDs, in which different ED diagnoses, defined according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) criteria (APA, 2013), were represented and (2) to assess specific and differential predictors of treatment outcome in men and women with ED. The results of this study may contribute to advancements in the knowledge on whether men with ED

equally benefit from treatment as usual [cognitive behavioural therapy (CBT)] as women.

Material and methods

Participants

Our sample comprised every male patient, over 18 years of age, who was consecutively admitted for treatment at the Eating Disorders Unit at Bellvitge University Hospital between 1998 and 2015. From a total sample of 157 men who were diagnosed with an ED, 26 were excluded from the study because they refused treatment (final sample $n = 131$ men with ED). This group of men with ED was compared with 131 female ED patients, matched for age and DSM-5 diagnosis. Patients were matched using SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Each case from the male ED group was paired to a randomly selected female ED patient from a larger pool of female ED cases from our Unit. No statistical differences were found comparing selected and unselected women for this study sample in sociodemographic variables, baseline state or treatment outcome.

All patients admitted before May of 2013 were originally diagnosed using the DSM-IV-TR (APA, 2000). Diagnoses were made by means of a semistructured clinical interview (Fernández-Aranda & Turón, 1998), based on the validated Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2002), and conducted by experienced clinical psychologists and psychiatrists. Diagnoses were reanalyzed *post hoc* using DSM-5 criteria (APA, 2013). According to DSM-5 criteria, the final sample was composed of 56 restrictive anorexia nervosa patients, 22 binge-purging AN patients, 80 BN, 28 BED and 76 other specified feeding and eating disorders (OSFED) patients. Each group was equally made up of men and women. Patients were excluded from the analysis if they presented medical or nutritional complications and/or severe comorbid psychopathology (i.e. suicide attempts) requiring hospitalized inpatient treatment. Nonresponder patients (mainly severe AN patients who did not regain weight during the treatment) were hospitalized. These patients were only included in the study after their inpatient treatment and only if they continued treatment at the day hospital.

In accordance with the Declaration of Helsinki, the present study was approved by the Ethics Committee of our institution (The Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital), and all the participants provided signed informed consent.

Measures

Eating Disorder Inventory-2 (Garner, 1991)

This is a reliable and valid 91-item multidimensional self-report questionnaire that assesses different cognitive and behavioural characteristics of EDs: drive for thinness, body dissatisfaction, bulimia, ineffectiveness, perfectionism, interpersonal distrust, interoceptive awareness, maturity fears, asceticism, impulse regulation and social insecurity. This instrument was validated in a Spanish population (Garner, 1998). Internal consistency was excellent in our sample ($\alpha = .95$).

Symptom Checklist-90 Items-Revised (Derogatis, 1994)

This is a 90-item questionnaire widely used for assessing self-reported psychological distress and psychopathology. The test is scored on nine primary symptom dimensions: somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation and psychoticism; and three global indices: Global Severity Index, Positive Symptom Total and Positive Symptom Distress Index. This instrument was validated in a Spanish population (Derogatis, 2002). Internal consistency was excellent in our sample ($\alpha = .98$).

Temperament and Character Inventory-Revised (Cloninger, 1999)

The Temperament and Character Inventory-Revised is a 240-item questionnaire with a 5-point Likert scale format. This questionnaire is a reliable and valid measure of four temperaments (harm avoidance, novelty seeking, reward dependence and persistence) and three character dimensions (self-directedness, cooperativeness and self-transcendence) of personality. This questionnaire has been validated in a Spanish adult population (Gutiérrez-Zotes et al., 2004). Cronbach's alpha for the current sample was good ($\alpha = .79$ for 'novelty seeking') to excellent ($\alpha = .89$ for 'harm avoidance', 'persistence' and 'self-directedness'; Table S1).

Motivational scale

Motivational state was assessed through a visual analogue scale, including five different questions that evaluated the subjective severity of the disorder, perceived need for treatment, evaluated social impairment of daily tasks, evaluated the level of worry the patient had over their disorder (self-concern) and evaluated the extent of which the patient thought their relatives were worried (family concern). The scales ranged from 0 to 8, with 8 being the maximum score indicating *worry and motivation for change*. This scale has previously been described and applied in ED patients (Casanovas et al., 2007).

Treatment

Every patient with AN (both men and women) received the same day hospital treatment that covered nutritional dietary patterns and psychological-psychiatric aspects, based on a CBT programme previously described elsewhere (Fernández-Aranda & Turón, 1998), with demonstrated effectiveness (Agüera et al., 2015). Patients attended the day hospital from 9 a.m. to 3 p.m., five days a week (Monday–Friday), for a period of 15 weeks. Food intake was monitored twice during breakfast and lunch (the main food intake of the day).

Treatment for the other ED diagnoses, such as BN, OSFED and BED, consisted of 16 weekly manualized outpatient group therapy sessions lasting 90 minutes each (Fernández-Aranda & Turón, 1998) and based on Fairburn, Marcus and Wilson's (1993) model. This programme and accompanying material have already been manualized and published in Spanish (Fernández-Aranda & Turón, 1998) with demonstrated effectiveness (Agüera et al., 2013). Men and women were also treated in different groups. Following the guidelines of previous studies, men were treated in a setting of 'male-only' group therapy (Fernández-Aranda et al., 2009b; Weltzin et al., 2012), where several male-specific

topics were emphasized [e.g. stigmatization, sexual orientation and concern about sex drive (libido) decrease due to a lowering of testosterone levels], as described elsewhere (Fernández-Aranda & Jiménez-Murcia, 2014; Fernández-Aranda et al., 2009b).

Patients were re-evaluated at discharge and categorized into three categories: 'full remission', 'partial remission' and 'nonremission'. Voluntary treatment discontinuation was categorized as 'dropout' (i.e. not attending treatment for three consecutive sessions was considered dropout). These categories were based on the consensus judgement of the senior clinical staff who considered all aspects of the patient's treatment outcome, such as normalization of nutritional dietary patterns, frequency of binge episodes and compensatory behaviours (such as self-induced vomiting or laxative and diuretics misuse), weight restoration, improvement in attitudes regarding weight and shape, and ED cognitions. To assess clinical significance of response to treatment, the therapists had access to objective primary measures, such as weight recovery and the number of binge or purging episodes per week, based on entries from a food diary. Following the guidelines of treatment outcome according to DSM-5 criteria (APA, 2013), the working definition of a 'full remission' outcome was a total absence of symptoms meeting diagnostic criteria for at least four consecutive weeks, 'partial remission' was defined as substantial symptomatic improvement but the continued presence of residual symptoms for at least four consecutive weeks and the patients who presented poor outcomes were defined as 'nonremission'. These categories were previously used to assess treatment outcome in other published studies (Agüera et al., 2013, 2015; Custal et al., 2014; Sauchelli et al., 2016; Steward et al., 2016).

As a complementary therapy outcome, the Reliable Change Index (RCI) defined by Jacobson and Truax (1991) was used. This definition is obtained for each participant by dividing the pretherapy and post-therapy change by the standard error of the difference between the two scores or measures. This measure constitutes a dimensional score into the theoretical range of $-\infty$ to $+\infty$. On the basis that RCI values larger than 1.96 would be unlikely to occur ($p < .05$) without real therapy changes, it is usual to obtain a binary classification of low RCI ($RCI < 1.96$, interpreted as lack of improvement after the therapy) versus high RCI ($RCI \geq 1.96$, interpreted as improvement after treatment). In this study, the RCI scores were generated for three measures: body mass index (BMI), the frequency of binges and the frequency of vomits. To consider improvement after treatment based on the RCI, the ED subtype was considered: (1) for AN, therapy improvement was considered for participants who achieved $RCI \geq 1.96$ in BMI; (2) for BN, therapy improvement was considered for $RCI \geq 1.96$ in both, the frequency of vomits and binges; (3) for BED, therapy improvement was considered for $RCI \geq 1.96$ in the frequency of binges; and (4) for OSFED, therapy improvement was considered for $RCI \geq 1.96$ in any of the three indexes (BMI, binges or vomits).

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out with SPSS 20 (SPSS Inc.) for Windows. Comparison between men and women at baseline for categorical variables was carried out with chi-squared (χ^2) tests procedure and with t tests for quantitative variables. Multinomial

logistic regressions compared CBT outcome between men and women, including the Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2) total score as covariate. Given that men and women with EDs showed significant differences in ED severity (EDI-2 total score; Table 1), the statistical analyses were adjusted for this variable in order to guarantee that the results were not best explained for the differences in ED severity. Separate models were obtained for ED diagnoses (AN, BN, BED and OSFED).

Survival analysis stratified by diagnosis modelled the time until the dropout during the therapy. In this analysis, the Kaplan–Meier (KM) estimated the cumulate $S(t)$ probability that a patient survives without dropping out longer than a time t . Comparison of survival functions between men and women was carried out through Cox regression adjusted for the covariate EDI-2 total score.

Stepwise logistic regression in two-step blocks generated predictive models for the primary therapy outcomes *dropout* and *full remission*, separately for women and men. Models were not adjusted for diagnosis because of the low frequency for the outcomes considered in this study. In the first step, diagnosis was entered and set. The second step automatically selected through stepwise procedure the best significant predictors, defining the patients' chronological age, onset of the ED, BMI, ED severity (EDI-2 total score), global psychopathological state (Symptom Checklist-90 Items-Revised global indexes) and personality (Temperament and Character Inventory-Revised scores) in the list of potential predictors. The goodness of fit for the final selected models was assessed by the Hosmer–Lemeshow test ($p > .05$ was considered adequate fit), the global predictive capacity with the Nagelkerke's pseudo- R^2 coefficient and the global discriminative capacity with the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve.

Results

Descriptive for the sample at baseline

Table 1 includes a description of the sample at baseline (before the beginning of treatment), with sociodemographic and ED-related variables. No statistical differences between men and women were found, except for in the frequency of laxative use (higher mean for women, 2.18 weekly vs 0.61; $p = .011$) and in overall ED severity (higher means on the EDI-2 total score for women, 97.6 vs 74.8; $p < .001$).

Table S1 includes the frequency distribution of the psychometric scales, internal consistency (Cronbach's alpha coefficients) in the own sample, and a comparison by gender. Regarding motivational state, our results just showed statistical differences in social impairment of daily tasks and in self-concern, with women with ED presenting higher scores on these two dimensions [5.17 (SD = 2.28) vs 4.34 (SD = 2.76); $p = .011$ and 6.46 (SD = 1.84) vs 5.87 (SD = 2.23); $p = .026$, respectively].

Comparison of treatment outcomes between men and women

Of the patients who completed therapy, the percentage of subjects who obtain full remission was 56.25%. A total of 31.77% reached partial remission and 11.98% nonremission. Table 2 includes the distribution of therapy outcomes for the total sample (including the participants who dropped out, as an intent-to-treat analysis) stratified by gender and ED diagnosis [Table S2 contains the distribution stratified by sex, ED diagnosis and therapy type (day hospital versus outpatient therapy) as well as the distribution for therapy outcome classification based on the RCI criterion]. A first multinomial regression model indicated that the interaction

Table 1 Sample description at baseline

Categorical variables	Women; n=131		Men; n=131		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)		
Civil status						
Single	102	77.9	98	74.8%	1.41	.493
Married - partner	25	19.1%	25	19.1%		
Divorced - separated	4	3.1%	8	6.1%		
Education level					2.626	.269
Primary	46	35.1%	58	44.3%		
Secondary	64	48.9%	52	39.7%		
University	21	16.0%	21	16.0%		
Employment status					1.14	.286
Unemployed	45	34.4%	37	28.2%		
Employed	86	65.6%	94	71.8%		
Quantitative variables	Mean	SD	Mean	SD	t	p
Age (years-old)	27.21	9.11	26.72	9.18	0.43	.670
Age of onset (years-old)	20.25	7.60	20.64	8.98	0.35	.725
Disorder duration (years)	6.73	6.38	6.27	6.04	0.43	.669
Body mass index (kg/m ²)	22.07	6.88	23.49	7.99	1.50	.135
Frequency vomits (per week)	4.17	7.22	4.28	8.43	0.12	.908
Frequency binges (per week)	3.38	5.58	3.07	5.99	0.43	.669
Frequency laxatives (per week)	2.18	6.35	0.61	2.44	2.55	.011
EDI-2: total score	97.55	33.30	74.83	39.99	4.77	<.001

Note. SD: standard deviation. Bold: significant comparison (.05).

Table 2 Comparison of treatment outcome between men and women with eating disorders

	Anorexia nervosa				Bulimia nervosa				Binge eating disorder				OSFED			
	Women		Men		Women		Men		Women		Men		Women		Men	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Dropout	5	12.8%	8	20.5%	3	7.5%	16	40.0%	3	21.4%	3	21.4%	20	52.6%	12	31.6%
Non remission (NR)	3	7.7%	5	12.8%	8	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	6	15.8%	1	2.6%
Partial remission (PR)	4	10.3%	9	23.1%	21	52.5%	5	12.5%	4	28.6%	3	21.4%	7	18.4%	8	21.1%
Full remission (FR)	27	69.2%	17	43.6%	8	20.0%	19	47.5%	7	50.0%	8	57.1%	5	13.2%	17	44.7%
<i>LR-χ² (df=3); p</i>	4.49	.213			36.19	<.001			0.40	.821			169.5	.008		
Parameter estimations	B	SE	Wald	<i>p</i>	B	SE	Wald	<i>p</i>	B	SE	Wald	<i>p</i>	B	SE	Wald	<i>p</i>
<i>Dropout versus NR</i>	0.38	1.03	0.14	.710	---	---	---	---	---	---	---	---	1.18	1.15	1.05	.306
<i>Dropout versus PR</i>	0.47	0.96	0.24	.624	3.47	0.89	15.23	<.001	0.31	1.41	0.05	.828	-0.55	0.69	0.64	.423
<i>Dropout versus FR</i>	1.37	0.74	3.41	.065	0.22	0.84	0.07	.792	-0.40	1.18	0.12	.734	-1.73	0.64	7.25	.007
<i>NR versus PR</i>	-0.08	1.11	0.01	.939	---	---	---	---	---	---	---	---	1.73	1.24	1.96	.162
<i>NR vs FR</i>	-0.98	0.92	1.15	.283	---	---	---	---	---	---	---	---	2.91	1.20	5.83	.016
<i>PR vs FR</i>	-0.90	0.82	1.19	.276	3.25	0.85	14.57	<.001	0.71	1.18	0.36	.550	1.18	0.79	2.24	.135

Note. Results obtained in multinomial regression adjusted for ED severity (EDI-2 total score). OSFED: other specified feeding or eating disorder. $LR(\chi^2)$: likelihood ratio chi-square test; *df*: degrees of freedom. Bold: significant comparison (.05).

between sex-by-CBT type was statistically nonsignificant (likelihood ratio chi-squared $LR-\chi^2 = 1.67$, $p = .664$), allowing the estimation of main effects considering simultaneously the day hospital and outpatient subsamples. However, because the interaction sex-by-ED diagnosis was significant ($LR-\chi^2 = 29.1$, $p = .001$), the comparison between men and women was obtained separately for each ED group (AN, BN, BED and OSFED). After adjusting for ED severity (EDI-2 total score), we found statistical differences between men and women for the patients diagnosed with BN ($LR-\chi^2 = 36.2$, $p < .001$, with the risk of dropout and full remission higher for men compared with women) and OSFED ($LR-\chi^2 = 169.5$, $p = .008$, with the risk of dropout higher for women and the risk of full remission higher for men).

Results were quite similar considering the RCI therapy outcome criterion (Table S3): differences between men and women also emerged for BN and OSFED subsamples.

Figure 1 includes the KM plot for the survival time to the dropout during the therapy. The *x*-axis represents the time (in weeks) when treatment began to the end of the intervention. The *y*-axis corresponds to the proportion of patients' surviving

without dropping out. At time zero, 100% of the patients are alive without an event (i.e. no dropout was registered). A solid line displays the events, that is, a register of each dropout. After adjusting for ED severity (EDI-2 total score), we found no statistical differences between men and women in the cumulate survival functions within the AN, BED and OSFED subsamples. Statistical differences were found for BN subsample, in the sense that rate to dropout was higher for men compared with women (specifically, the KM plots indicate that for men and women, all the dropouts occurred during the first 8 weeks, the first half of the treatment programme, but dropouts for women occurred at a lower rate than men).

Predictive models for primary treatment outcomes: dropout and full remission

Table S4 contains the distribution of the potential predictors of the main therapy outcomes considered in the study, separately for men and women: dropout, full remission, low RCI and high RCI. Table S5 contains the distribution of preclinical to

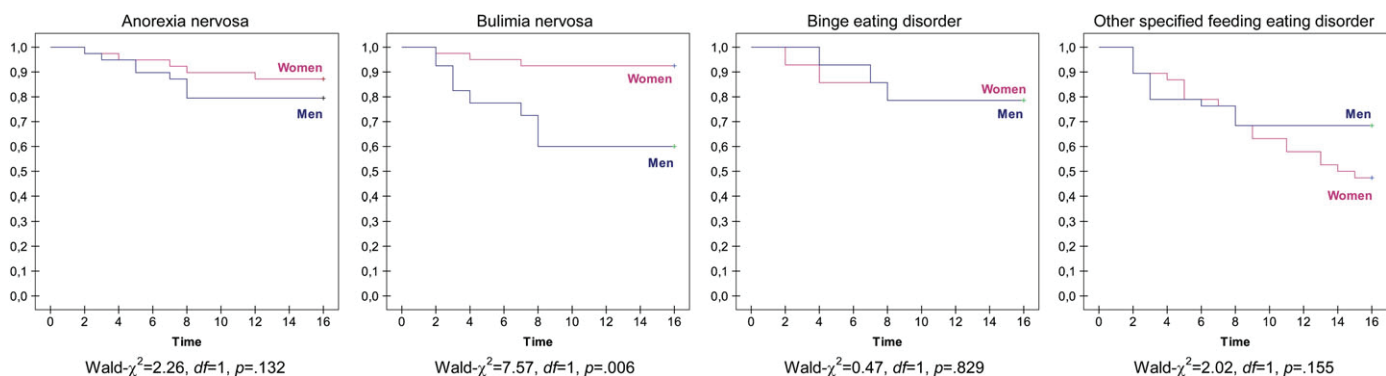


Figure 1. Cumulate survival functions of the rate of dropout. Note: Comparison by sex obtained in Cox regression; adjusted for Eating Disorder Inventory-2 total score. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

postclinical changes in the BMI, the frequency of binges and the frequency of vomits.

Table 3 includes the final binary predictive models of the primary treatment outcomes: dropout and full remission, obtained via stepwise logistic regression procedures (Table S3 includes the means and standard deviations of the potential predictors of these primary outcomes). Results, adjusted for the covariate of ED diagnosis, indicated that higher scores in novelty seeking predicted higher risk of dropout and lower risk of full remission for both women and men. In the male group, higher risk of dropout was also predicted by younger age, and lower levels of reward dependence, whereas higher risk of full remission was predicted by higher scores in persistence. All the models included in Table 3 achieved goodness of fit ($p > .05$ in the Hosmer–Lemeshow tests). Global predictive and discriminative capacity was excellent for the models adjusted for women and very good for the models adjusted for men.

The models for the criterion RCI (Table S6) showed that, adjusted for ED diagnosis, high changes for men were related to low scores in the novelty-seeking trait ($OR = 0.98, p = .049$), whereas no significant predictor was retained for women [the only quasi-significant contributor was high scores in the reward dependence dimension ($OR = 1.03, p = .091$)].

Discussion

In an attempt to gain better insight into the treatment of men with ED, this study evaluated similarities and differences regarding treatment outcomes and dropout rates in men and women with ED (using DSM-5 diagnostic criteria). This study

also examined differential predicting factors between sexes. It aimed to provide information that could be useful in the revision of ED treatment guidelines for men, a minority in the field of ED that must not be overlooked.

Our first main finding was that, although both gender groups obtained positive results from treatment, male ED patients who completed treatment (specifically those with BN and OSFED) presented higher full remission rates than women with the same diagnosis. However, these findings might be explained by the fact that ED females showed statistically significantly higher ED severity than ED males. These findings are in line with prior research (Bean et al., 2008; Støving et al., 2011; Strober et al., 2006), but they are in disagreement with other studies indicating similar outcomes for men and women with ED (Fernández-Aranda et al., 2009b; Gueguen et al., 2012; Weltzin et al., 2015). These inconsistencies may be due to the fact that many previous studies were limited by small sample power when considering men with ED. Also, because most studies have assessed patients in residential or inpatient treatment settings, their findings might be slightly inflated because of increased comorbidity and symptom severity in men who need intensive treatment. Contrastingly, our findings also indicate that men with BN had higher dropout rates in comparison with female BN patients. An intriguing finding, however, was that those male and female patients that managed to reach the halfway point in the treatment programme no longer dropped out. From a clinical perspective, and according to our results, it could be suggested that treatment discontinuation might be associated with a lower level of motivation (less perception of social impairment and less self-concern). Similarly, the fact that

Table 3 Predictive models of therapy outcomes: stepwise logistic regression

	Women						Men						
	B	SE	p	OR	95%CI-OR		B	SE	p	OR	95%CI-OR		
Dropout													
Constant	-3.483	1.948	.074	0.03			1.034	2.199	.638	2.81			
Covariate: ED diagnosis			.001						.298				
AN versus OSFED	-1.965	0.621	.002	0.14	0.04	0.47	-0.655	0.712	.358	0.52	0.13	2.10	
BN versus OSFED	-2.786	0.845	.001	0.06	0.01	0.32	0.701	0.584	.230	2.02	0.64	6.33	
BED versus OSFED	-2.090	1.166	.073	0.12	0.01	1.22	-0.015	0.914	.987	0.99	0.16	5.91	
Novelty seeking	0.036	0.018	.040	1.04	1.00	1.07	-0.070	0.035	.043	0.93	0.87	1.00	
Fitting: H-L; NR ² ; AUC	0.948	0.344	.819				0.042	0.016	.008	1.04	1.01	1.08	
							Reward dependence	-0.045	0.017	.007	0.96	0.92	0.99
							Fitting: H-L; NR ² ; AUC	0.735	0.253	.751			
Full remission													
Constant	1.768	2.056	.390	5.86			0.304	1.564	.846	1.36			
Covariate: ED diagnosis			.001						.393				
AN versus OSFED	3.142	0.732	.001	23.15	5.51	97.24	0.056	0.514	.914	1.06	0.39	2.90	
BN versus OSFED	0.350	0.839	.676	1.42	0.27	7.35	0.464	0.498	.351	1.59	0.60	4.22	
BED versus OSFED	2.890	0.993	.004	17.99	2.57	12.60	1.120	0.698	.108	3.06	0.78	12.03	
Novelty seeking	-0.034	0.018	.047	0.97	0.93	0.99	-0.029	0.013	.022	0.97	0.95	1.00	
Fitting: H-L; NR ² ; AUC	0.507	0.333	.822				Persistence	0.021	0.010	.030	1.02	1.00	1.04
							Fitting: H-L; NR ² ; AUC	0.098	0.119	.716			

Note:

ED, eating disorder; AN, anorexia nervosa; BN, bulimia nervosa; OSFED, other specified feeding or eating disorders; H-L, Hosmer–Lemeshow test; NR², Nagelkerke's pseudo-R² coefficient; AUC, area under the ROC curve.

dropouts for BN men occurred at a higher rate than BN women suggests that low motivation in men might be linked with the stigma surrounding ED as a 'female phenomenon' and therefore it might be a salient barrier for adherence to treatment and reluctance to seek treatment (Griffiths et al., 2015; Strother et al., 2012).

In terms of primary predictors, we found that some clinical and personality characteristics were associated with treatment outcome. Our findings indicated that the trait novelty seeking was strongly associated with treatment outcome in both men and women with ED. Higher scores in novelty seeking (namely, the tendency to be more impulsive, excitable, dramatic and intolerant of routine) were related to higher dropout risk, as well as worse prognosis in both genders. This is in line with prior research showing that greater impulsivity and novelty seeking were associated with a higher risk of therapy failure, treatment resistance, a lower remission rate and dropout in women with ED (Castellini et al., 2012; Fernández-Aranda et al., 2009a; Halmi, 2013). These findings suggest that more impulsive patients, both men and women, would benefit from alternative interventions that successfully reduce impulsivity. Such interventions could potentially enhance treatment adherence and overall therapeutic results (Fernández-Aranda et al., 2015; Giner-Bartolomé et al., 2015). However, if we consider the results obtained using the RCI (clinical significant change) criterion, novelty seeking does not list as predictor of improvement in women with ED. This discrepancy between high RCI and 'full remission' could be justified by the fact that presenting a high RCI does not imply remission, just symptomatological improvement (i.e. a patient with BN who started treatment presenting 21 binges or vomits per week and ended treatment with five binges or vomits per week would present a high RCI, but she would be in the partial remission group instead of the full remission. The same would occur for a patient with AN who started treatment with a very low BMI and regained a significant amount of weight, but not enough to reach a BMI of over 18; then she would be considered as a high RCI but only in partial remission). Moreover, our findings also indicate that both younger age and lower scores in reward dependence were associated with higher dropout risk in the group of men with ED. The lack of treatment adherence in men with these characteristics is not surprising given that patients with low reward dependence have been described as seeking little emotional support, having a poor disposition to being sociable and having difficulty in expressing their feelings and thoughts (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993). Likewise, higher scores in persistence were positively associated with full remission. Being that persistence has been defined as having perseverance despite frustration and fatigue (Cloninger et al., 1993), this finding might explain why more persistent male patients are more likely to carry out treatment promoting changes.

Limitations and strength

The present study should be evaluated within the context of its several limitations. First, we included only adult ED patients from Spain. Hence, we cannot confirm whether our

results are generalizable to adolescent ED patients or to individuals from other ethnic backgrounds. Second, the questionnaires used to assess eating and shape concepts were designed for women; therefore, further evaluations of body image concerns for men are needed to improve the validity and reliability of these scales for men. Third, the present study did not use the same standardized questionnaires at the end of the treatment (as objective measures), which would have contributed to the reliability and objectivity of our longitudinal findings. Fourth, this study is limited by the lack of follow-up data. Hence, the results have to be interpreted cautiously as we only assessed the participants at post-treatment, and there is no way of knowing the extent to which these effects persisted over time. Our findings only allow us to talk about response during treatment or symptomatological remission, but not recovery (i.e. the term 'recovery' requires a long period of abstinence from ED symptomatology, and therefore follow-up data). Future longitudinal studies should aim to collect this information and to replicate this study in order to assess whether there is a differential rate of relapse. Finally, no predictive models were obtained for the risk of dropout and full remission stratified by the diagnosis, because of the very low frequency of these outcomes in some diagnostic subsamples. Future research should also validate the predictors obtained in this work considering ED diagnoses separately.

Notwithstanding these limitations, the current study has also several strengths. For the first time, we have addressed treatment response and dropout rates across a large sample of men with ED, including different DSM-5 diagnoses. The results also add to a growing body of research examining predictors of treatment outcome in ED patients receiving CBT therapy. As far as we know, this is the first study assessing predictors of treatment outcome in ED men. Past studies of treatment outcome in men with ED have included many ED diagnoses, although limited sample size in these cases did not allow for analysing specific predictive models of outcomes.

Conclusions

In conclusion, our findings indicate that, even though outpatient CBT treatment for ED appears to be effective for both genders, male patients who complete the therapy (specifically those with BN or OSFED) benefit more from this type of intervention than female patients with the same diagnosis (Støving et al., 2011). Furthermore, lower scores in novelty seeking appeared to be related to overall improvement and to a lesser risk of dropout in both men and women with ED. Also, specific predictors of poor outcome were found just in men, namely, being younger and obtaining lower scores in persistence and reward dependence. In light of our results, this study reinforces arguments of continuing to use gender-based treatment as usual for men with ED (Greenberg & Schoen, 2008). That said, placing greater emphasis on strategies that promote motivation, treatment adherence, persistence and reward dependence, as well as decreasing impulsivity, could potentially enhance results in this group. Also, the concept of stigmatization should be addressed in the first sessions of therapy to lessen refusal of treatment.

Acknowledgements

This work was supported by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [grant number FIS P114/00290 and European Regional Development Fund (ERDF)—‘a way to Build Europe’] and by a

grant of the Ministerio de Economía y Competitividad (grant number PSI2015-68701-R). Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) and Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental (CIBERSAM) are both initiatives of ISCIII.

REFERENCES

- Agüera, Z., Riesco, N., Jiménez-Murcia, S., Islam, M. A., Granero, R., Vicente, E., et al. (2013). Cognitive behaviour therapy response and dropout rate across purging and nonpurging bulimia nervosa and binge eating disorder: DSM-5 implications. *BMC Psychiatry*, 13, 285 <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-285>.
- Agüera, Z., Romero, X., Arcelus, J., Sánchez, I., Riesco, N., Jiménez-Murcia, S., et al. (2015). Changes in body composition in anorexia nervosa: Predictors of recovery and treatment outcome. *PLoS One*, 10(11), e0143012.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bean, P., Welk, R., Hallinan, P., Cornella-Carlson, T., Weisensel, N., & Weltzin, T. E. (2008). The effects of a multidisciplinary approach to treatment in the recovery of males and females diagnosed with anorexia nervosa in the presence and absence of co-morbid obsessive compulsive disorders. *Journal of Groups in Addiction & Recovery*, 3(3–4), 305–321 <https://doi.org/10.1080/15560350802424969>.
- Casnovas, C., Fernández-Aranda, F., Granero, R., Krug, I., Jiménez-Murcia, S., Bulik, C. M., et al. (2007). Motivation to change in eating disorders: Clinical and therapeutic implications. *European Eating Disorders Review*, 15(6), 449–456.
- Castellini, G., Mannucci, E., Lo Sauro, C., Benni, L., Lazzaretti, L., Ravaldi, C., et al. (2012). Different moderators of cognitive-behavioral therapy on subjective and objective binge eating in bulimia nervosa and binge eating disorder: A three-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(1), 11–20 <https://doi.org/10.1159/000329358>.
- Cloninger, C. R. (1999). *The Temperament and Character Inventory—Revised*. St Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975–990.
- Custal, N., Arcelus, J., Agüera, Z., Bove, F., Wales, J., Granero, R., et al. (2014). Treatment outcome of patients with comorbid type 1 diabetes and eating disorders. *BMC Psychiatry*, 14, 140 <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-140>.
- Derogatis, L. R. (1994). *SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring and Procedures Manual—II for the revised version*. Towson, MD: Clinical Psychometric Research.
- Derogatis, L. R. (2002). *SCL-90-R. Cuestionario de 90 síntomas—Manual*. Madrid: TEA Editorial.
- Fairburn, C. G., Marcus, M., & Wilson, G. (1993). Cognitive-behavioral therapy for binge eating and bulimia nervosa: A comprehensive treatment manual. In C. G. Fairburn, & G. T. Wilson (Eds.), *Binge eating: Nature, assessment and treatment* (, pp. 361–404). New York: Guilford Press.
- Fernández-Aranda, F., Aitken, A., Badía, A., Giménez, L., Solano, R., Collier, D., et al. (2004). Personality and psychopathological traits of males with an eating disorder. *European Eating Disorders Review*, 12(6), 367–374 <https://doi.org/10.1002/erv.603>.
- Fernández-Aranda, F., Álvarez-Moya, E. M., Martínez-Viana, C., Sánchez, I., Granero, R., Penelo, E., et al. (2009a). Predictors of early change in bulimia nervosa after a brief psychoeducational therapy. *Appetite*, 52(3), 805–808 <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.03.013>.
- Fernández-Aranda, F., & Jiménez-Murcia, S. (2014). Evidence-guided treatment for males with eating disorders. In I. Dancyger, & V. Fornari (Eds.), *Evidence based treatments for eating disorders: Children, adolescents and adults* (, pp. 203–218). New York: Nova Publishers.
- Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Santamaría, J. J., Giner-Bartolomé, C., Mestre-Bach, G., Granero, R., et al. (2015). The use of videogames as complementary therapeutic tool for cognitive behavioral therapy in bulimia nervosa patients. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 18(12), 744–751 <https://doi.org/10.1089/cyber.2015.0265>.
- Fernández-Aranda, F., Krug, I., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Núñez, A., Penelo, E., et al. (2009b). Male eating disorders and therapy: A controlled pilot study with one year follow-up. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(3), 479–486 <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2009.06.004>.
- Fernández-Aranda, F., & Turón, V. (1998). *Trastornos alimentarios. Guía básica de tratamiento en anorexia y bulimia*. Barcelona: Masson.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Garner, D. M. (1991). *Eating Disorder Inventory-2*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Garner, D. M. (1998). *Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria (EDI-2)—Manual*. Madrid: TEA.
- Giner-Bartolomé, C., Fagundo, A. B., Sánchez, I., Jiménez-Murcia, S., Santamaría, J. J., Ladouceur, R., et al. (2015). Can an intervention based on a serious videogame prior to cognitive behavioral therapy be helpful in bulimia nervosa? A clinical case study. *Frontiers in Psychology*, 6(July), 1–9 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00982>.
- Greenberg, S. T., & Schoen, E. G. (2008). Males and eating disorders: Gender-based therapy for eating disorder recovery. *Professional Psychology: Research and Practice*, 39(4), 464–471 <https://doi.org/10.1037/0735-7028.39.4.464>.
- Griffiths, S., Mond, J. M., Li, Z., Gunatilake, S., Murray, S. B., Sheffield, J., et al. (2015). Self-stigma of seeking treatment and being male predict an increased likelihood of having an undiagnosed eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 48(6), 775–778 <https://doi.org/10.1002/eat.22413>.
- Gueguen, J., Godart, N., Chambry, J., Brun-Eberentz, A., Foulon, C., Divac, S. M., et al. (2012). Severe anorexia nervosa in men: Comparison with severe AN in women and analysis of mortality. *International Journal of Eating Disorders*, 45(4), 537–545 <https://doi.org/10.1002/eat.20987>.
- Gutiérrez-Zotes, J. A., Bayón, C., Montserrat, C., Valero, J., Labad, A., & Cloninger, C. R. (2004). Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32(1), 8–15.
- Halmi, K. A. (2013). Perplexities of treatment resistance in eating disorders. *BMC Psychiatry*, 13, 292 <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-292>.
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12–19.
- Linardon, J., de la Piedad García, X., & Brennan, L. (2017). Predictors, moderators, and mediators of treatment outcome following manualised cognitive-behavioural therapy for eating disorders: A systematic review. *European Eating Disorders Review*, 25(1), 3–12 <https://doi.org/10.1002/erv.2492>.
- Mitchison, D., & Mond, J. (2015). Epidemiology of eating disorders, eating disordered behaviour, and body image disturbance in males: A narrative review. *Journal of Eating Disorders*, 3(1), 20 <https://doi.org/10.1186/s40337-015-0058-y>.
- Nazar, B. P., Gregor, L. K., Albano, G., Marchica, A., Coco, G. Lo, Cardi, V., & Treasure, J. (2017). Early response to treatment in eating disorders: a systematic review and a diagnostic test accuracy meta-analysis. *European Eating Disorders Review*, 25(2), 67–79 <https://doi.org/10.1002/erv.2495>.
- Núñez-Navarro, A., Agüera, Z., Krug, I., Jiménez-Murcia, S., Sánchez, I., Araguz, N., et al. (2012). Do men with eating disorders differ from women in clinics, psychopathology and personality? *European Eating Disorders Review*, 20(1), 23–31 <https://doi.org/10.1002/erv.1146>.
- Sauchelli, S., Jiménez-Murcia, S., Sánchez, I., Riesco, N., Custal, N., Fernández-García, J. C., et al. (2016). Orexin and sleep quality in anorexia nervosa: Clinical relevance and influence on treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 65, 102–108 <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.12.014>.
- Shingleton, R., Thompson-brenner, H., Thompson, D. R., Pratt, E. M., & Franko, D. L. (2015). Gender differences in clinical trials of binge eating disorder: An analysis of aggregated data. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(2), 382–386 <https://doi.org/10.1037/a0038849>.
- Shu, C. Y., Limburg, K., Harris, C., McCormack, J., Hoiles, K. J., Hamilton, M. J., et al. (2015). Clinical presentation of eating disorders in young males at a tertiary setting. *Journal of Eating Disorders*, 3, 39 <https://doi.org/10.1186/s40337-015-0075-x>.
- Steward, T., Mestre-Bach, G., Agüera, Z., Granero, R., Martín-Romera, V., Sánchez, I., et al. (2016). Enduring changes in decision making in patients with full remission from anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 24(6), 523–527 <https://doi.org/10.1002/erv.2472>.
- Støving, R. K., Andries, A., Brixen, K., Bilenberg, N., & Hørdler, K. (2011). Gender differences in outcome of eating disorders: A retrospective cohort study. *Psychiatry Research*, 186, 362–366 <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.005>.

- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., Teplinsky, C., & DeAntonio, M. (2006). Are there gender differences in core symptoms, temperament, and short-term prospective outcome in anorexia nervosa? *The International Journal of Eating Disorders*, *39*(7), 570–575 <https://doi.org/10.1002/eat.20293>.
- Strother, E., Lemberg, R., Stanford, S. C., & Turberville, D. (2012). Eating disorders in men: Underdiagnosed, undertreated, and misunderstood. *Eating Disorders*, *20*(5), 346–355 <https://doi.org/10.1080/10640266.2012.715512>.
- Thapliyal, P., & Hay, P. J. (2014). Treatment experiences of males with an eating disorder: A systematic review of qualitative studies. *Translational Developmental Psychiatry*, *1*, 1–9 <https://doi.org/10.3402/tdp.v2.25552>.
- Ulfvebrand, S., Birgegård, A., Norring, C., Högdahl, L., & von Hausswolff-Juhlin, Y. (2015). Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Research*, *230*(2), 294–299 <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.008>.
- Weltzin, T. E., Bean, P., Klosterman, E., Lee, H.-J., & Welk-Richards, R. (2015). Sex differences in the effects of residential treatment on the quality of life of eating disorder patients. *Eating and Weight Disorders*, *20*(3), 301–310 <https://doi.org/10.1007/s40519-014-0162-z>.
- Weltzin, T. E., Cornella-Carlson, T., Fitzpatrick, M. E., Kennington, B., Bean, P., & Jefferies, C. (2012). Treatment issues and outcomes for males with eating disorders. *Eating Disorders*, *20*(5), 444–459 <https://doi.org/10.1080/10640266.2012.715527>.
- Weltzin, T. E., Weisensel, N., Franczyk, D., Burnett, K., Klitz, C., & Bean, P. (2005). Eating disorders in men: Update. *The Journal of Men's Health & Gender*, *2*(2), 186–193 <https://doi.org/10.1016/j.jmhg.2005.04.008>.
- Woodside, D. B., Bulik, C. M., Thornton, L., Klump, K. L., Tozzi, F., Fichter, M. M., et al. (2004). Personality in men with eating disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *57*(3), 273–278.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

3.3 Estudio 3: Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder?

El objetivo principal de este estudio es examinar si el constructo de la AC se asocia a una mayor gravedad de los TCA y, por lo tanto, analizar su capacidad predictiva del resultado terapéutico.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo examinar si la adicción a la comida (AC) se asoció con una mayor gravedad tanto en los trastornos por atracón (TA) como en la bulimia nerviosa (BN) y, por lo tanto, determinar si la AC era predictiva del resultado del tratamiento.

En el estudio participaron 71 pacientes adultos con BN y TA (42 y 29 respectivamente). La adicción a la comida se evaluó mediante la escala de adicción a la comida de Yale.

Los resultados confirmaron una alta prevalencia de AC en pacientes con TA (alrededor del 87%) y también su asociación con una mayor gravedad del trastorno (es decir, relacionada con una mayor psicopatología alimentaria y una mayor frecuencia de episodios de atracones). Aunque la AC no apareció como un predictor del resultado del tratamiento en términos generales, cuando los subtipos diagnósticos se consideraron por separado, la AC se asoció con un mal pronóstico en el grupo de TA. En este sentido, AC apareció como un mediador en la relación entre la gravedad del TCA y el resultado del tratamiento.

Nuestros hallazgos sugieren que la AC puede actuar como un indicador de la gravedad del TCA y sería un predictor del resultado del tratamiento en el TA, pero no en la BN.

BRIEF REPORT

Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder?

Xandra Romero^{1,2} | Zaida Agüera^{2,3,4}  | Roser Granero^{3,5} | Isabel Sánchez^{2,3} | Nadine Riesco^{2,3} | Susana Jiménez-Murcia^{1,2,3} | Montserrat Gisbert-Rodríguez² | Jéssica Sánchez-González^{1,2} | Gemma Casalé²  | Isabel Baenas² | Jose M. Menchon^{1,2,6} | Ashley N. Gearhardt⁷  | Carlos Dieguez^{3,8} | Fernando Fernández-Aranda^{1,2,3} 

¹Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, Spain

³CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto Salud Carlos III, Barcelona, Spain

⁴Department of Public Health, Mental Health and Maternal-Child Nursing, School of Nursing, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶CIBER Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Salud Carlos III, Barcelona, Spain

⁷Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

⁸Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain

Correspondence

Fernando Fernández-Aranda, PhD, FAED, Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge, c/Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.
Email: fendo@wanadoo.es

Zaida Agüera, PhD, CIBEROBN and Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge, c/Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.
Email: zaguera@bellvitgehospital.cat

Funding information

European Regional Development Fund, Grant/Award Number: ERDF; Generalitat de Catalunya, Grant/Award Numbers: CERCA programme and SLT006/17/00077; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Numbers: CIBERSAM, CIBERObn, PI14/00290 and PI17/01167; Ministerio de Economía y Competitividad, Grant/Award Numbers: PSI2015-68701-R, PSI2015-68701-R; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Grant/Award Number: PR338/17; Delegación del

Abstract

Objectives: The study aimed to examine whether food addiction (FA) was associated with greater severity in both binge eating disorders (BED) and bulimia nervosa and, therefore, to determine if FA was predictive of treatment outcome.

Method: Seventy-one adult patients with bulimia nervosa and BED (42 and 29, respectively) participated in the study. FA was assessed by means of the Yale Food Addiction Scale.

Results: The results confirmed a high prevalence of FA in patients with binge disorders (around 87%) and also its association with a greater severity of the disorder (i.e., related to an increased eating psychopathology and greater frequency of binge eating episodes). Although FA did not appear as a predictor of treatment outcome in general terms, when the diagnostic subtypes were considered separately, FA was associated with poor prognosis in the BED group. In this vein, FA appeared as a mediator in the relationship between ED severity and treatment outcome.

Discussions: Our findings suggest that FA may act as an indicator of ED severity, and it would be a predictor of treatment outcome in BED but not in BN.

Xandra Romero and Zaida Agüera shared first authorship.

Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Grant/Award Number: 2017I067

KEYWORDS

binge eating disorder, bulimia nervosa, eating disorders, food addiction, treatment outcome

1 | INTRODUCTION

Food addiction (FA) is a controversial construct that has not been recognized as a diagnostic entity so far. However, FA is receiving an increased interest and a growing body of research in the last years (Fernández-Aranda, 2018). The concept of FA posits that individuals experience addictive-like symptoms related to the consumption of high-calorie/palatable foods (Bonder, Davis, Kuk, & Loxton, 2018; Davis, 2016; Meule, von Rezori, & Blechert, 2014; such as preoccupation with obtaining a desired food, excessive consumption of unhealthy foods despite adverse health consequences, craving, impaired control, tolerance, withdrawal, and distress/dysfunction; Fletcher & Kenny, 2018; Gordon, Ariel-Donges, Bauman, & Merlo, 2018), and with biological–hormonal maintaining factors (Novelle & Diéguez, 2018; Peters et al., 2018). It has been related to other addictive disorders due to the parallels in the neurochemistry (Gearhardt 2016; Jiménez-Murcia et al., 2017; Tomasi et al., 2015), specifically in terms of participation of the dopaminergic reward system and the activation of positive reinforcement mechanisms (Carter & Davis, 2011; Racine, Hagan, & Schell, 2019; Volkow, Wang, Fowler, Tomasi, & Baler, 2012). This evidence suggests that FA could be evaluated by considering the behavioural and symptomatology patterns observed in other addictions, as captured in the Yale Food Addiction Scale (YFAS; Gearhardt, Corbin, & Brownell, 2009). Nevertheless, the debate about FA vs. eating addiction vs. nonaddiction remains open (Meule, 2019). Although some researchers have postulated for an integration of FA into substance use disorders (Gordon et al., 2018), others argue that it would be within behavioural addictions (Albayrak, Wölfle, & Hebebrand, 2012). On the other hand, other studies even doubt about the existence of underlying addictive processes and postulate the loss of control overeating as a core symptom of the eating disorder (ED; Fletcher & Kenny, 2018).

Despite FA has not yet been formally recognized by the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-5; APA, 2013), it has emerged as a clinical entity recognized within the spectrum of obesity and abnormal eating behaviour (Wiss & Brewerton, 2017). Recent studies have shown a high prevalence of FA among patients with obesity and/or with an ED, especially among those with binge eating symptomatology (Granero et al., 2014; Granero et al., 2018; Wiss &

Brewerton, 2017). Thus, studies on ED have found a high prevalence of FA in patients with bulimia nervosa (BN; de Vries & Meule, 2016; Granero et al., 2018; Meule et al., 2014) and binge eating disorder (BED; Gearhardt, Boswell, & White, 2014; Penzenstadler et al. 2018; Smith and Robbins 2013), reaching rates ranging from 70% to 90% (Granero et al., 2014). In addition, FA has also been associated with higher eating-related severity and psychopathology (Granero et al., 2014; Imperatori et al., 2014), especially with greater levels of weight/shape overvaluation and body dissatisfaction, an increased frequency of binge eating episodes (Burrrows, Hides, Brown, Dayas, & Kay-Lambkin, 2017; Burrrows, Kay-Lambkin, Pursey, Skinner, & Dayas, 2018), as well as with more dysfunctional personality traits (Wolz et al., 2016) and emotional regulation deficits (Carlson et al., 2018).

The literature analysing FA and response to treatment is very scarce, and results are not yet conclusive. The few studies assessing the relationship between FA and treatment outcome in ED have focused on brief interventions for patients with BN (Hilker et al., 2016) or on a food-specific inhibition training for patients with BED (Giel, Speer, Schag, Leehr, & Zipfel, 2017). In this vein, Hilker et al. (2016) found that severity of FA was a short-term predictor of abstinence from bingeing/purging episodes after a brief psychoeducational therapy among patients with BN (Hilker et al., 2016). However, other study applying food-specific inhibition training in patients with BED found that this intervention improved the inhibitory control towards high-caloric food stimuli, but it was not able to produce changes in food craving or FA in these patients (Giel et al., 2017). Additionally, the findings regarding FA and weight loss interventions in patients with obesity are still controversial. Although some authors found that FA may act as a predictor of less weight loss after a low-calorie dietetic intervention (Guerrero Pérez et al., 2018), others have shown that the presence of FA before surgery was not associated with presurgical body mass index (BMI) neither postoperative weight loss (Ivezaj, Wiedemann, & Grilo, 2017). Furthermore, some studies have revealed that the weight loss induced by a low-calorie diet (Guzzardi et al., 2018) or by bariatric surgery (Murray, Twardy, Geliebter, & Avena, 2019; Pepino, Stein, Eagon and Klein, 2014; Sevinçer, Konuk, Bozkurt and Coşkun, 2016) induced remission of FA symptoms and improved several dietary behaviours associated with FA.

Thus, on the basis of the available evidence abovementioned, we hypothesized that FA may act as an indirect measure of ED psychopathology and, therefore, it may be associated with poorer treatment outcome in patients with binge disorder, namely BN or BED. Therefore, and taking into account all the aforementioned gaps in the literature, the specific aims of the study were (a) to analyse whether the presence of FA is associated with greater ED psychopathology in the different binge diagnoses (BN and BED) and (b) to analyse whether the presence of FA is associated with poor treatment outcome in patients with binge disorder, namely BN and BED, after an outpatient cognitive-behavioural therapy (CBT) intervention.

2 | METHODS

2.1 | Participants and procedure

Sample composed of 71 adult patients diagnosed with binge disorders (42 BN and 29 BED), who were consecutive referrals to the Eating Disorders Unit at Bellvitge University Hospital in Barcelona. ED diagnoses were made by means of a face-to-face semistructured clinical interview (Fernández-Aranda & Turón, 1998) that has been updated based on the validated SCID-5 interview (First, Williams, Karg, & Spitzer, 2015) and conducted by experienced clinical psychologists and psychiatrists. The inclusion criteria for the sample were as follows: (a) 18 years and older, (b) diagnosed with BN or BED according to DSM-5 criteria; (DSM-5; APA, 2013), and (c) have completed a structured outpatient CBT group. Patients who dropped out the treatment were excluded from the present study (no statistical differences were found in the comparison between patients who completed and dropped out the CBT intervention, nor for the presence of a FA positive screening score [$P = .100$], nor for the FA severity level [$p = .443$], nor for the ED severity level [$p = .519$], nor for the age of onset of the ED [$p = .279$], nor for the duration of the disorder [$P = .235$], and neither for the disorder subtype [$p = .766$]).

The present study was approved by the Ethics Committee of our institution (the Ethics Committee of Clinical Research of the Bellvitge University Hospital), and all research was conducted in accordance with the latest version of the Helsinki Declaration. Signed informed consent was provided by all participants.

2.2 | Assessment

Information about current ED symptoms, antecedents, and other psychopathological data of interest, as well as

other relevant sociodemographic and clinical variables, were obtained by a face-to-face, standardized, structured interview. Additionally, the following commonly applied questionnaires in the field of EDs were employed:

- Eating Disorders Inventory-2 (EDI-2; Garner, 1991). The Spanish validation of this questionnaire has been used (Garner, 1998) to assess psychological and behavioural characteristics of the ED. The internal consistency (coefficient alpha) for the current sample was excellent ($\alpha = .94$).
- YFAS (Gearhardt et al., 2009; Spanish validation (Granero et al., 2014). This is a 25-item self-report instrument that was designed to assess FA according to the seven symptoms of substance dependence listed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision. When at least three criteria and significant clinical impairment are reported, a diagnosis of FA is given. Moreover, a symptom count, indicating FA severity, can be measured to provide a score between 1 and 7. The internal consistency of our sample was good ($\alpha = .84$).

2.3 | Treatment

Treatment for BN and BED consisted of 16 weekly outpatient group therapy conducted by experienced psychologist. Patients with BN and BED were placed in separated therapy groups, but both treatment groups were based on the same CBT programme. The treatment protocol was manualized and published in Spanish (Fernández-Aranda & Turón, 1998). Its effectiveness has been described previously (Agüera et al., 2013).

Patients were reassessed at discharge and categorized into the following three categories: full remission, partial remission, and nonremission. These categories were based on the consensus judgment of the senior clinical staff who considered all aspects of the patient's treatment outcome, such as frequency of binge episodes and compensatory behaviours (such as self-induced vomiting or laxative and diuretics misuse), and improvement in ED cognitions. To assess clinical significance of response to treatment, the therapists had access to objective primary measures, such as the number of bingeing/purging episodes per week, based on entries from a food diary. According to DSM-5 criteria (APA, 2013), the working definition of full remission was a total absence of symptoms meeting diagnostic criteria for at least four consecutive weeks, partial remission was defined as substantial symptomatic improvement but with residual symptoms, and the patients who presented poor outcomes were

defined as nonremission. These categories were previously used to assess treatment outcome in threshold ED in other published studies (Agüera et al., 2015; Agüera et al., 2017; Custal et al., 2014; Sauchelli et al., 2016; Steward et al., 2016).

2.4 | Statistical analysis

Statistical analysis was carried out with Stata16 for windows. Partial correlations adjusted by sex and age estimated the association between the FA severity level with the other eating clinical variables (EDI-2 scores, BMI and frequency of binge eating episodes). In this analysis and due the strong association between statistical significance for the R-coefficients and sample size (low-poor coefficients tend to achieve statistical significance estimated into large samples, whereas high coefficients tend to nonstatistical significant into samples with a few number of participants), effect size was considered low-poor for $|R| > .10$, moderate-medium for $|R| > .24$ and large-high for $|R| > .37$ (these thresholds corresponds to Cohen's *d* of 0.20, 0.50, and 0.80, respectively (Rosnow & Rosenthal, 1996).

Logistic regression assessed the contribution of the participant's age, the diagnostic subtype (BED vs. BN), the ED severity (EDI-2 total score), and the presence of FA (present vs. absent) on the likelihood of a CBT poor treatment outcome (defined as nonremission). Fitting of the model was valued with the Hosmer–Lemeshow test (goodness-of-fit was considered for $p > .05$); global predictive capacity was measured with the Nagelkerke's pseudo- R^2 coefficient, and global discriminative ability with the area under the ROC curve (AUC; effect size for $AUC < .65$ was interpreted as low-poor, for $.65 < AUC < .70$ moderate-medium, and for $AUC > .70$ large-high; Steyerberg et al., 2001).

Path analysis procedures modelled as a case of structural equation modelling (SEM) estimated the underlying mechanism (including mediational links, direct, and indirect effects) between the participants' age, the diagnostic subtype, the FA severity, and the ED severity on the likelihood of the CBT treatment outcome. In this work, the maximum-likelihood estimation method of parameter estimation was defined and fitting was tested through standard statistical measures: the chi-square test (χ^2), the root mean square error of approximation (RMSEA), Bentler's Comparative Fit Index (CFI), the Tucker–Lewis Index (TLI), and the standardized root mean square residual (SRMR). Adequate goodness-of-fit was considered for (Barrett, 2007): $P > .05$ in the (χ^2), $RMSEA < .08$, $TLI > .90$, $CFI > .90$, and $SRMR < .10$. The global predictive capacity of the model was measured by the coefficient of

determination (CD). The model was obtained for the women subsample ($n = 61$) because the low frequency of men in the sample did not allow fitting.

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of the sample

Most of the participants were women ($n = 62$, 87.3%) and single ($n = 41$, 57.5%). Participants in the BN group were younger (mean = 30.6 years old, $SD = 10.0$) compared with participants with BED (mean = 39.3 years old, $SD = 9.9$; $p = .001$), and the onset of the ED was also at an early age in the BN group (mean = 19.1 years old [$SD = 6.6$] versus mean = 25.2 years old [$SD = 11.3$], $p = .006$). No differences between the groups emerged for the duration of the disorder (mean = 11.3 years [$SD = 10.7$] versus mean = 15.3 years [$SD = 9.8$], $p = .111$). Table S1 includes the description for all the measures of the study and the comparison between the ED subtypes (BN vs. BED).

3.2 | Comparison of the FA measures between sexes

All men in the study met clinical criteria, according to YFAS, for a positive screening score in the FA measure, and $n = 54$ (87.1%) women also reported positive screening. However, the comparison of the difference was statistically nonsignificant ($p = .128$, but this result must be interpreted with caution due the small sample size), but effect size was into the moderate-medium range ($|d| = 0.54$). Furthermore, the number of total DSM criteria for FA was higher for women (mean = 5.7, $SD = 1.3$) compared with men (mean = 5.1, $SD = 1.2$; although the mean difference was statistically nonsignificant [$p = .182$], the effect size was into the moderate-medium range [$|d| = 0.51$]).

3.3 | Association of the FA severity with ED measures

Table S2 includes the association between FA severity (number of FA criteria) and the EDI-2 scales (bulimia and impulse regulation scales and the total score), BMI, and frequency of binge eating episodes (partial correlations adjusted by sex and age). When considering the total sample, a positive correlation between the FA and the number of weekly binge eating episodes and the ED psychopathology (measured by EDI-2) was found. Into the BN group, FA level positively correlated with ED psychopathology (specifically with EDI-2 bulimia and total scores), BMI, and weekly frequency of binge eating

episodes. For patients with BED, FA severity also positively correlated with the ED psychopathology and with the weekly frequency of binge eating episodes.

3.4 | Baseline FA and therapy outcome among the ED subtypes

Table 1 displayed the percentage of patients with or without FA at baseline according to each therapy outcome category (full remission, partial remission, and nonremission) among the ED subtypes (Figure 1 includes the bar chart with the linear showing linear/quadratic

TABLE 1 Association between FA at baseline and treatment outcome among ED subtypes

Food addiction→	Total sample				BN				BED			
	No n = 8	Yes n = 63	p	d	No n = 5	Yes n = 37	p	d	No n = 3	Yes n = 26	p	d
Full remission	62.5%	57.1%	.882	0.11	40.0%	40.5%	.826	0.01	100%	80.8%	.444	0.69*
Partial remiss.	25.0%	33.3%		0.18	40.0%	48.6%		0.17	0%	11.5%		0.51*
Nonremission	12.5%	9.5%		0.10	20.0%	10.8%		0.26	0%	7.7%		0.41

Note. Bold: effect size into the moderate-medium ($|d| > 0.50$) to large-high range ($|d| > 0.80$).

Abbreviations: BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; BED, binge eating disorder; |d|: Cohen's *d* coefficient (absolute value) ED, eating disorder; FA, food addiction.

*Significant comparison (.05 level).

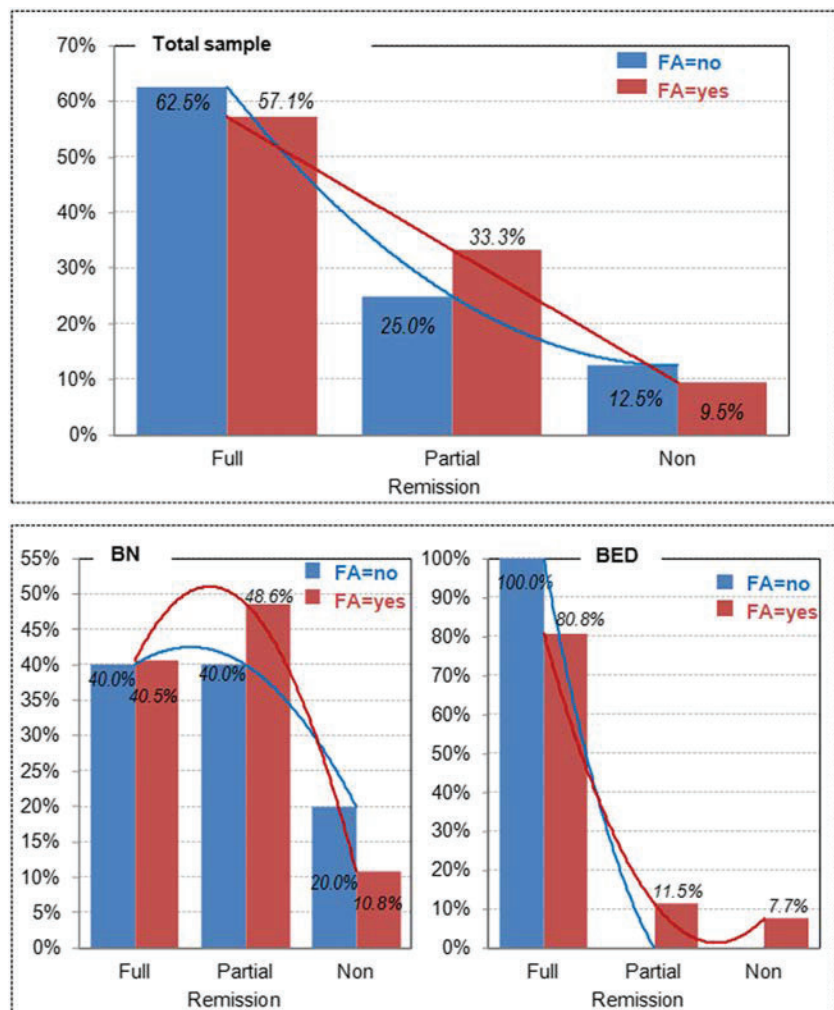


FIGURE 1 Bar-chart for the percentage of participants in each therapy outcome condition (full remission, partial remission, and nonremission; $n = 71$). Note. FA, food addiction; BN, bulimia nervosa; BED, binge eating disorder. Blue colour line, linear/quadratic trend for the FA = no condition. Red colour line, linear/quadratic trend for FA = yes condition [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

trends). Whereas no differences between the groups were obtained in the resulting therapy outcome categories when considering the total sample and the BN subsample, there were significant differences obtained in the BED group. Namely, the participants with BED with baseline positive FA presented poorer treatment outcome than those with baseline negative FA (80.8% vs. 100% full remission, respectively).

3.5 | Predictive model of the therapy outcome

Table 2 contains the final logistic regression, when considered the whole sample (BN and BED), for the criterion therapy outcome “nonremission,” considering as predictors the participants’ age, diagnostic type, ED psychopathology (measured by means of EDI-2 total score), and presence of FA (positive vs. negative screening score). No significant interaction was found between the FA and the age ($p = 0.347$), suggesting that the effect of the FA on the therapy outcome was equal independent of the participants’ age. The results of the model including the interaction parameter show that the risk of a poor therapy outcome is increased for older patients and those with a higher ED psychopathology at baseline. No predictive capacity on the therapy result was obtained for the diagnostic subtype and the FA. The model achieved good

fitting (Hosmer–Lemeshow: $p = .715$), large-high predictive capacity ($R^2 = .225$) and large-high discriminative ability (AUC = 0.833).

3.6 | Pathways analysis (SEM)

Figure 2 contains the path diagram with the standardized coefficients obtained in the SEM (complete results are in Table S3). The model only retained the significant coefficients, and adequate goodness-of-fit was obtained: $\chi^2 = 1.27$ ($p = .259$), RMSEA = 0.067, CFI = 0.993, TLI = 0.935, and SRMR = 0.031. The results of the model showed that BED diagnosis and lower ED severity achieved direct effect on the CBT outcome, increasing the likelihood of full remission. Two mediational links also emerged: (a) older age was related to both lower ED severity levels and presence of BED diagnosis, which increased the risk of good outcome, and (b) lower FA severity were related to lower levels in the ED severity, which increased the odds of full remission. The global predictive capacity of the SEM was CD = 0.366.

4 | DISCUSSION

Although the interest in studying the association between FA and ED has increased drastically in the last few years, most of the published studies have used cross-sectional

TABLE 2 Predictive capacity of FA level on the poor outcome (nonremission): Logistic regression ($n = 71$)

	Coefficients						Fitting		
	B	SE	<i>p</i>	OR	95% CI (OR)		R^2	AUC	H-L
Age (years)	0.106	0.049	.013*	1.11	1.01	1.22	.225	.833	.715
Diagnosis (0 = BN; 1 = BED)	−1.651	1.007	.073	0.19	0.03	1.38			
ED severity (EDI-2 total)	0.022	0.013	.045*	1.02	1.01	1.05			
FA (0 = negative; 1 = positive)	−2.070	1.465	.164	0.13	0.01	2.23			
Interaction FA-by-age	Parameter excluded due the non-significant result: $p = .347$								

Abbreviations: AUC, area under ROC curve; BED, binge eating disorder; BN, bulimia nervosa; ED, eating disorder; FA, food addiction; H-L, Hosmer–Lemeshow test (p value); R^2 , Nagelkerke’s pseudo R^2 .

*Significant parameter (.05 level).

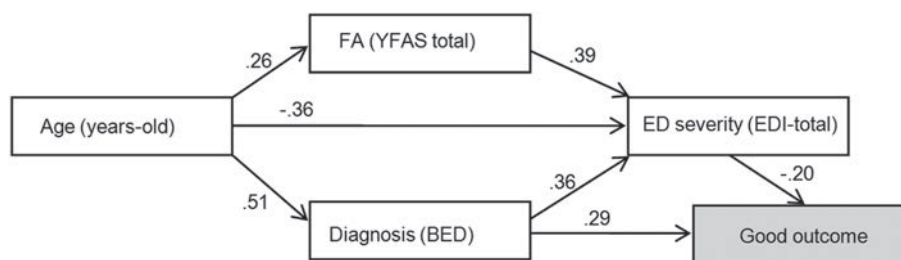


FIGURE 2 Structural equation modeling (SEM): path analysis obtained for the dependent variable “full remission”

designs (Fernandez-Aranda, Karwautz, & Treasure, 2018). One of the few studies analysing FA as a possible predictor of treatment outcome in patients with bulimic symptoms was carried out after a brief psychoeducational intervention (Hilker et al., 2016), and only the short-term effect was assessed. Hence, to our knowledge, this is the first study that attempted to address whether the presence of FA is associated with greater ED psychopathology and treatment outcome after a completed CBT outpatient programme.

First, as expected, this study confirmed previous findings on the high prevalence of FA in patients with BN (de Vries & Meule, 2016; Meule et al., 2014) and BED (Gearhardt et al., 2014; Smith & Robbins, 2013; Penzenstadler et al., 2018). Similar to previous studies (Granero et al., 2014), we found that about 87% of female patients with bulimic symptoms scored positive in the YFAS (Granero et al., 2014; Wiss & Brewerton, 2017). Males with ED even had higher rates of FA than their female counterparts. These results are in disagreement with another study that indicated a higher prevalence of FA in women than in men (Hauck, Weiß, Schulte, Meule, & Ellrott, 2017). This inconsistency might be explained by the fact that our study assessed patients with ED, whereas the study of Hauck et al. (2017) analysed FA in the general population. Therefore, our findings may be slightly inflated because of increased severity of eating-related symptoms in males with EDs. However, these results should be interpreted with caution due to the small sample size of the males with ED's.

Second, the main finding of our study confirms the association between FA and the ED psychopathology. Patients with FA, both BN and BED, scored higher in the EDI-2 questionnaire and presented more weekly frequency of binge eating behaviours. These results are in line with previous literature that reported a direct association between FA, bingeing ED subtype and with greater eating and psychopathological severity (Granero et al., 2014). Some authors have even suggested that FA may be solely a marker of severity especially associated with factors such as more frequent binge eating episodes (Burrows et al., 2017; Burrows et al., 2018; Imperatori et al., 2014) and that FA does not independently measure addictive mechanisms (Granero et al., 2014; Hilker et al., 2016; Ivezaj, Wiedemann, Lydecker, & Grilo, 2018). In addition, our results were not able to find significant differences between the presence of FA and BMI in ED, solely in those with BN. Hence, as suggested in previous studies (Villarejo et al., 2014), BMI may be a consequence of disinhibited eating behaviour rather than a factor related to FA itself. In ED patients, FA may not predict disordered eating behaviour indiscriminately, but it might be

specifically linked to disinhibited eating (Burgess, Turan, Lokken, Morse, & Boggiano, 2014).

Third, and partially supporting our hypothesis, our findings showed a direct association between the presence of FA and a poor clinical outcome in BED but not in BN or in the sample of ED as a whole. We found that the presence of FA in the subsample of patients with BED was associated with a lower likelihood of achieving full remission. Overall, patients with BED tend to show a better prognosis than patients with BN (Agüera et al., 2013; Linardon, Kothe, & Fuller-Tyszkiewicz, 2019). However, this finding suggests that the presence of FA in patients with BED might be acting as a maintenance factor for binge eating episodes, possibly due to its effect on the impaired reward system characteristic of addictive processes. The extent to which patients with BED can benefit from approaches and interventions based on an addictive model should be elucidated in further studies.

In terms of clinical predictors, our results showed an association between ED psychopathology and CBT outcome: The higher the ED psychopathology, the lower the probability of ED symptomatological remission. These results are in accordance with previous literature (Dakanalis, Colmegna, Riva, & Clerici, 2017; Lammers, Vroling, Ouwens, Engels, & van Strien, 2015; Vroling, Wiersma, Lammers, & Noorthoorn, 2016; Wagner et al., 2015) reporting that ED psychopathology, such as binge eating episodes and shape/weight concerns, are significant predictors of dropout, and high levels of body dissatisfaction are associated with poor outcomes. In addition, our results also showed that age played an important role in the prognosis of these disorders. In line with previous studies, our results evidenced that younger patients presented with higher ED psychopathology (Agüera et al., 2017). Contrastingly, our findings indicated an association between older age and higher YFAS scores. These results are not in line with a previous research reporting that the younger population exhibited a higher prevalence of FA (Hauck et al., 2017). However, these discrepancies may be due to the fact that the study of Hauck et al. (2017) analysed people in the general population, whereas we assessed patients with binge disorders. Therefore, in our sample, older patients with binge disorders may be those with a longer duration of the disorder and increased FA symptomology (Hauck et al., 2017).

Finally, one of the most striking findings of our study was that FA per se was not directly associated with the response to treatment. These findings are not in accordance with a prior study reporting that FA severity is a short-term predictor of abstinence from bingeing/purging

episodes in patients with BN after a brief group treatment (Hilker et al., 2016). However, although we were not able to find a direct effect of FA on the treatment outcome, FA seems to act as a mediator in the relationship between ED psychopathology (measured by the total EDI-2 score) and treatment outcome. In this sense, FA may act as a marker of the severity of the ED and, therefore, is the severity of the disorder (increased and impaired by the FA), rather than the presence of FA for itself, which acts as a predictor of nonremission.

4.1 | Limitations and strengths

Some limitations must be taken into account when interpreting the results of this study. First, we used the first version of YFAS (Gearhardt et al., 2009) that was developed to operationalize indicators of addictive-like eating, originally based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision criteria for substance-use disorders. However, it would be useful to replicate the results using the updated version of this scale (i.e., YFAS 2.0). The YFAS 2.0 was developed to reflect changes to diagnostic criteria in the DSM-5 (Gearhardt, Corbin, & Brownell, 2016). Second, the limited sample size and especially the lack of males in the sample do not allow us to generalize the results. Third, the present study did not use the same standardized questionnaires at the end of the treatment (as objective measures), which would have contributed to the reliability and objectivity of our longitudinal findings. Finally, we were not able to analyse the presence of FA before the disorder, so we cannot confirm that FA came prior to the ED and, therefore, acts as a risk factor for the severity of the ED or, on the contrary, a greater severity of the disease causes greater FA presence, as a marker of severity.

Notwithstanding these limitations, the current study also has several strengths that should be noted. As far as we know, this is the first study assessing whether FA may act as a possible predictor of treatment outcome in patients with BN and BED. Also, the findings derived from this study might improve our ability to better understand the influence of FA in the prognosis of these patients and thereby aid in tailoring the best treatment alternatives.

5 | CLINICAL IMPLICATIONS

In the light of these findings, FA might be interpreted as a severity index of the ED indirectly associated with treatment outcome. Therefore, it would be necessary to determine which therapeutic tools might be effective for the treatment of FA, especially in patients with BED. In this

sense, further studies are needed to assess the extent to which patients with BED can benefit from other approaches and interventions based on the addictive model to improve treatment outcomes (Meule, 2019). However, it is a controversial point because, despite the neurobiological and clinical similarities between FA and addictive disorders, the consumption of food (unlike alcohol, substances, or gambling) is necessary for life, making it impossible to design a treatment based on total abstinence.

6 | CONCLUSIONS

In conclusion, our findings confirm the high presence of FA in a clinical sample of EDs, concretely in bingeing ED subtypes. Our results also indicate that high FA levels were associated with greater ED psychopathology in patients with BED and BN. The presence of FA was found as a predictor of treatment outcome just in the case of BED but not in BN. Finally, the results suggest that FA may act as a marker of severity and, therefore, also as a mediator between ED severity and treatment outcome, especially for patients with BED.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

FUNDING INFORMATION

We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support. This research was supported by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; grant numbers: PI14/00290 and PI17/01167), by Ministerio de Economía y Competitividad (grant number: PSI2015-68701-R), by Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2017I067), by Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (grant number: PR338/17), by PERIS (Generalitat de Catalunya, SLT006/17/00077), and cofunded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe. CIBERObn and CIBERSAM are both initiatives of ISCIII.

The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

ORCID

Zaida Agüera  <https://orcid.org/0000-0003-4453-4939>

Gemma Casalé  <https://orcid.org/0000-0003-0765-4675>

Ashley N. Gearhardt  <https://orcid.org/0000-0003-3843-5731>

Fernando Fernández-Aranda  <https://orcid.org/0000-0002-2968-9898>

REFERENCES

- Agras, W. S., Crow, S. J., Halmi, K. A., Mitchell, J. E., Wilson, G. T., & Kraemer, H. C. (2000). Outcome predictors for the cognitive behavior treatment of bulimia nervosa: Data from a multisite study. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(8), 1302–1308. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1302>
- Agüera, Z., Riesco, N., Jiménez-Murcia, S., Islam, M. A., Granero, R., Vicente, E., ... Fernández-Aranda, F. (2013). Cognitive behaviour therapy response and dropout rate across purging and nonpurging bulimia nervosa and binge eating disorder: DSM-5 implications. *BMC Psychiatry*, *13*, 285. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-285>
- Agüera, Z., Romero, X., Arcelus, J., Sánchez, I., Riesco, N., Jiménez-Murcia, S., ... Fernández-Aranda, F. (2015). Changes in body composition in anorexia nervosa: Predictors of recovery and treatment outcome. *PLoS ONE*, *10*(11), e0143012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143012>
- Agüera, Z., Sánchez, I., Granero, R., Riesco, N., Steward, T., Martín-Romera, V., ... Fernández-Aranda, F. (2017). Short-term treatment outcomes and dropout risk in men and women with eating disorders. *European Eating Disorders Review*, *25*(4), 293–301. <https://doi.org/10.1002/erv.2519>
- Albayrak, Ö., Wölfle, S. M., & Hebebrand, J. (2012). Does food addiction exist? A phenomenological discussion based on the psychiatric classification of substance-related disorders and addiction. *Obesity Facts*, *5*(2), 165–179. <https://doi.org/10.1159/000338310>
- APA (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Barrett, P. (2007). Structural equation modelling: Adjudging model fit. *Personality and Individual Differences*, *42*(5), 815–824. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.09.018>
- Baucom, D. H., & Aiken, P. A. (1981). Effect of depressed mood in eating among obese and nonobese dieting and nondieting persons. *Journal of Personality and Social Psychology*, *41*(3), 577–585.
- Bonder, R., Davis, C., Kuk, J. L., & Loxton, N. J. (2018). Compulsive “grazing” and addictive tendencies towards food. *European Eating Disorders Review*, *26*(6), 569–573. <https://doi.org/10.1002/erv.2642>
- Burgess, E. E., Turan, B., Lokken, K. L., Morse, A., & Boggiano, M. M. (2014). Profiling motives behind hedonic eating. Preliminary validation of the palatable eating motives scale. *Appetite*, *72*, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.09.016>
- Burrows, T., Hides, L., Brown, R., Dayas, C. V., & Kay-Lambkin, F. (2017). Differences in dietary preferences, personality and mental health in Australian adults with and without food addiction. *Nutrients*, *9*(3). <https://doi.org/10.3390/nu9030285>
- Burrows, T., Kay-Lambkin, F., Pursey, K., Skinner, J., & Dayas, C. (2018). Food addiction and associations with mental health symptoms: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association*, *31*(4), 544–572. <https://doi.org/10.1111/jhn.12532>
- Carlson, L., Steward, T., Agüera, Z., Mestre-Bach, G., Magaña, P., Granero, R., ... Fernández-Aranda, F. (2018). Associations of food addiction and nonsuicidal self-injury among women with an eating disorder: A common strategy for regulating emotions? *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, *26*(6), 629–637. <https://doi.org/10.1002/erv.2646>
- Carter, J. C., Davis, C. (2011). An addiction model of binge eating disorder. In: *Addiction medicine*, Springer New York, p. 633–647.
- Chao, A., Grilo, C. M., White, M. A., & Sinha, R. (2014). Food cravings, food intake, and weight status in a community-based sample. *Eating Behaviors*, *15*(3), 478–482. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.06.003>
- Chao, A. M., Grilo, C. M., & Sinha, R. (2016). Food cravings, binge eating, and eating disorder psychopathology: Exploring the moderating roles of gender and race. *Eating Behaviors*, *21*, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.12.007>
- Custal, N., Arcelus, J., Agüera, Z., Bove, F. I., Wales, J., Granero, R., ... Fernández-Aranda, F. (2014). Treatment outcome of patients with comorbid type 1 diabetes and eating disorders. *BMC Psychiatry*, *14*, 140. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-140>
- Dakanalis, A., Colmegna, F., Riva, G., & Clerici, M. (2017). Validity and utility of the DSM-5 severity specifier for binge-eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, *50*(8), 917–923. <https://doi.org/10.1002/eat.22696>
- Davis, C. (2016). A commentary on the associations among ‘food addiction’, binge eating disorder, and obesity: Overlapping conditions with idiosyncratic clinical features. *Appetite*. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.001>
- de Vries, S.-K., & Meule, A. (2016). Food addiction and bulimia nervosa: New data based on the yale food addiction scale 2.0. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, *24*(6), 518–522. <https://doi.org/10.1002/erv.2470>
- Derogatis, L. R. (1992). SCL-90-R: Administration, scoring & procedures manual-II for the (revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series. *Clinical Psychometric Research*, 1–16.
- Fernandez-Aranda, F., Karwautz, A., & Treasure, J. (2018). Food addiction: A transdiagnostic construct of increasing interest. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, *26*(6), 536–540. <https://doi.org/10.1002/erv.2645>
- Fernández-Aranda, F., & Turón, V. (1998). *Guía básica de tratamiento en anorexia y bulimia nerviosa. [handbook of anorexia and bulimia nervosa]*.
- First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2015). *Structured clinical interview for DSM-5—Research version (SCID-5 for DSM-5, research version; SCID-5-RV)* (pp. 1–94). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Fletcher, P. C., & Kenny, P. J. (2018). Food addiction: A valid concept? *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *43*(13), 2506–2513. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0203-9>

- Garner, D. M. (1991). *Eating disorder Inventory-2*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Garner, D. M. (1998). *Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria (EDI-2)-Manual*. Madrid: TEA.
- Gearhardt, A. N., Boswell, R. G., & White, M. A. (2014). The association of "food addiction" with disordered eating and body mass index. *Eating Behaviors, 15*(3), 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.05.001>
- Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2009). Preliminary validation of the yale food addiction scale. *Appetite, 52*(2), 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.12.003>
- Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2016). Development of the yale food addiction scale version 2.0. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors, 30*(1), 113–121. <https://doi.org/10.1037/adb0000136>
- Gearhardt, A. N., White, M. A., Masheb, R. M., Morgan, P. T., Crosby, R. D., & Grilo, C. M. (2012). An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders, 45*(5), 657–663. <https://doi.org/10.1002/eat.20957>
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry, 68*(8), 808–816. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>
- Gendall, K. A., Sullivan, P. F., Joyce, P. R., & Bulik, C. M. (1997). Food cravings in women with a history of anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders, 22*(4), 403–409.
- Giel, K. E., Speer, E., Schag, K., Leehr, E. J., & Zipfel, S. (2017). Effects of a food-specific inhibition training in individuals with binge eating disorder—findings from a randomized controlled proof-of-concept study. *Eating and Weight Disorders: EWD, 22*(2), 345–351. <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0371-3>
- Gordon, E. L., Ariel-Donges, A. H., Bauman, V., & Merlo, L. J. (2018). What is the evidence for "food addiction?" A systematic review. *Nutrients, 10*(4). <https://doi.org/10.3390/nu10040477>
- Granero, R., Hilker, I., Agüera, Z., Jiménez-Murcia, S., Sauchelli, S., Islam, M. A., ... Fernández-Aranda, F. (2014). Food addiction in a Spanish sample of eating disorders: DSM-5 diagnostic subtype differentiation and validation data. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, 22*(6), 389–396. <https://doi.org/10.1002/erv.2311>
- Granero, R., Jiménez-Murcia, S., Gearhardt, A. N., Agüera, Z., Aymamí, N., Gómez-Peña, M., ... Fernández-Aranda, F. (2018). Validation of the Spanish version of the yale food addiction scale 2.0 (YFAS 2.0) and clinical correlates in a sample of eating disorder, gambling disorder, and healthy control participants. *Frontiers in Psychiatry, 9*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00208>
- Guerrero Pérez, F., Sánchez-González, J., Sánchez, I., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Simó-Servat, A., ... Fernández-Aranda, F. (2018). Food addiction and preoperative weight loss achievement in patients seeking bariatric surgery. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, 26*(6), 645–656. <https://doi.org/10.1002/erv.2649>
- Guzzardi, M. A., Garelli, S., Agostini, A., Filidei, E., Fanelli, F., Giorgetti, A., ... Pagotto, U. (2018). Food addiction distinguishes an overweight phenotype that can be reversed by low calorie diet. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, 26*(6), 657–670. <https://doi.org/10.1002/erv.2652>
- Hauck, C., Weiß, A., Schulte, E. M., Meule, A., & Ellrott, T. (2017). Prevalence of 'food addiction' as measured with the yale food addiction scale 2.0 in a representative German sample and its association with sex, age and weight categories. *Obesity Facts, 10*(1), 12–24. <https://doi.org/10.1159/000456013>
- Hilker, I., Sánchez, I., Steward, T., Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Gearhardt, A. N., ... Fernández-Aranda, F. (2016). Food addiction in bulimia nervosa: Clinical correlates and association with response to a brief psychoeducational intervention. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, 24*(6), 482–488. <https://doi.org/10.1002/erv.2473>
- Imperatori, C., Innamorati, M., Contardi, A., Continisio, M., Tamburello, S., Lamis, D. A., ... Fabricatore, M. (2014). The association among food addiction, binge eating severity and psychopathology in obese and overweight patients attending low-energy-diet therapy. *Comprehensive Psychiatry, 55*(6), 1358–1362. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.04.023>
- Ivezaj, V., Wiedemann, A. A., & Grilo, C. M. (2017). Food addiction and bariatric surgery: A systematic review of the literature. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 18*(12), 1386–1397. <https://doi.org/10.1111/obr.12600>
- Ivezaj, V., Wiedemann, A. A., Lydecker, J. A., & Grilo, C. M. (2018). Food addiction among Spanish-speaking Latino/as residing in the United States. *Eating Behaviors, 30*, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2018.05.009>
- Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Wolz, I., Baño, M., Mestre-Bach, G., Steward, T., ... Fernández-Aranda, F. (2017). Food addiction in gambling disorder: Frequency and clinical outcomes. *Frontiers in Psychology, 8*, 473. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00473>
- Keser, A., Yüksel, A., Yeşiltepe-Mutlu, G., Bayhan, A., Özsu, E., & Hatun, Ş. (2015). A new insight into food addiction in childhood obesity. *The Turkish Journal of Pediatrics, 57*(3), 219–224.
- Lammers, M. W., Vroling, M. S., Ouwens, M. A., Engels, R. C. M. E., & van Strien, T. (2015). Predictors of outcome for cognitive behaviour therapy in binge eating disorder. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, 23*(3), 219–228. <https://doi.org/10.1002/erv.2356>
- Linardon, J., Kothe, E. J., & Fuller-Tyszkiewicz, M. (2019). Efficacy of psychotherapy for bulimia nervosa and binge-eating disorder on self-esteem improvement: Meta-analysis. *European Eating Disorders Review, 27*(2), 109–123. <https://doi.org/10.1002/erv.2662>
- Meule, A. (2019). A critical examination of the practical implications derived from the food addiction concept. *Current Obesity Reports, 8*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-0326-2>
- Meule, A., von Rezori, V., & Blechert, J. (2014). Food addiction and bulimia nervosa. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, 22*(5), 331–337. <https://doi.org/10.1002/erv.2306>
- Murphy, C. M., Stojek, M. K., & MacKillop, J. (2014). Interrelationships among impulsive personality traits, food addiction, and

- body mass index. *Appetite*, 73, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.10.008>
- Murray, S. M., Twardy, S., Geliebter, A., & Avena, N. M. (2019). A longitudinal preliminary study of addiction-like responses to food and alcohol consumption among individuals undergoing weight loss surgery. *Obesity Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03915-3>
- Novelle, M. G., & Diéguez, C. (2018). Unravelling the role and mechanism of adipokine and gastrointestinal signals in animal models in the nonhomeostatic control of energy homeostasis: Implications for binge eating disorder. *European Eating Disorders Review*, 26(6), 551–568. <https://doi.org/10.1002/erv.2641>
- Obregón, A., Fuentes, J., & Pettinelli, P. (2015). Association between food addiction and nutritional status in Chilean college students. *Revista Médica de Chile*, 143(5), 589–597. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000500006>
- Pedram, P., Wadden, D., Amini, P., Gulliver, W., Randell, E., Cahill, F., ... Sun, G. (2013). Food addiction: Its prevalence and significant association with obesity in the general population. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074832>
- Pursey, K. M., Collins, C. E., Stanwell, P., & Burrows, T. L. (2016). The stability of “food addiction” as assessed by the yale food addiction scale in a non-clinical population over 18-months. *Appetite*, 96, 533–538. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.10.015>
- Pursey, K. M., Stanwell, P., Gearhardt, A. N., Collins, C. E., & Burrows, T. L. (2014). The prevalence of food addiction as assessed by the yale food addiction scale: A systematic review. *Nutrients*, 6(10), 4552–4590. <https://doi.org/10.3390/nu6104552>
- Racine, S. E., Hagan, K. E., & Schell, S. E. (2019). Is all nonhomeostatic eating the same? Examining the latent structure of nonhomeostatic eating processes in women and men. *Psychological Assessment*. <https://doi.org/10.1037/pas0000749>
- Rosnow, R. L., & Rosenthal, R. (1996). Computing contrasts, effect sizes and counterexamples on other people's published data: General procedures for research consumers. *Psychological Methods*, 1, 331–340. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.4.331>
- Schulte, E. M., Avena, N. M., & Gearhardt, A. N. (2015). Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PLoS ONE*, 10(2), e0117959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117959>
- Steward, T., Mestre-Bach, G., Agüera, Z., Granero, R., Martín-Romera, V., Sánchez, I., ... Fernández-Aranda, F. (2016). Enduring changes in decision making in patients with full remission from anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 24(6), 523–527. <https://doi.org/10.1002/erv.2472>
- Steyerberg, E. W., Harrell, F. E., Borsboom, G. J. J. M., Eijkemans, M. J. C., Vergouwe, Y., & Habbema, J. D. F. (2001). Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(8), 774–781. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00341-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00341-9)
- Tomasi, D., Wang, G.-J., Wang, R., Caparelli, E. C., Logan, J., & Volkow, N. D. (2015). Overlapping patterns of brain activation to food and cocaine cues in cocaine abusers: Association to striatal D2/D3 receptors. *Human Brain Mapping*, 36(1), 120–136. <https://doi.org/10.1002/hbm.22617>
- Villarejo, C., Jiménez-Murcia, S., Álvarez-Moya, E., Granero, R., Penelo, E., Treasure, J., ... Fernández-Aranda, F. (2014). Loss of control over eating: A description of the eating disorder/obesity spectrum in women. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 22(1), 25–31. <https://doi.org/10.1002/erv.2267>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Baler, R. (2012). Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 11, 1–24. https://doi.org/10.1007/7854_2011_169
- Vroling, M. S., Wiersma, F. E., Lammers, M. W., & Noordhoorn, E. O. (2016). Predicting dropout from intensive outpatient cognitive behavioural therapy for binge eating disorder using pre-treatment characteristics: A naturalistic study. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 24(6), 494–502. <https://doi.org/10.1002/erv.2474>
- Wagner, G., Penelo, E., Nobis, G., Mayrhofer, A., Wanner, C., Schau, J., ... Karwautz, A. (2015). Predictors for good therapeutic outcome and drop-out in technology assisted guided self-help in the treatment of bulimia nervosa and bulimia like phenotype. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 23(2), 163–169. <https://doi.org/10.1002/erv.2336>
- Weingarten, H. P., & Elston, D. (1991). Food cravings in a college population. *Appetite*, 17(3), 167–175.
- Westwater, M. L., Fletcher, P. C., & Ziauddeen, H. (2016). Sugar addiction: The state of the science. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1229-6>
- Wiss, D. A., & Brewerton, T. D. (2017). Incorporating food addiction into disordered eating: The disordered eating food addiction nutrition guide (DEFANG). *Eating and Weight Disorders: EWD*, 22(1), 49–59. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0344y>
- Witt, A. A., & Lowe, M. R. (2014). Hedonic hunger and binge eating among women with eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 47(3), 273–280. <https://doi.org/10.1002/eat.22171>
- Wolz, I., Hilker, I., Granero, R., Jiménez-Murcia, S., Gearhardt, A. N., Dieguez, C., ... Fernández-Aranda, F. (2016). “Food addiction” in patients with eating disorders is associated with negative urgency and difficulties to focus on long-term goals. *Frontiers in Psychology*, 7, 61. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00061>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Romero X, Agüera Z, Granero R, et al. Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder?. *Eur Eat Disorders Rev*. 2019;27:700-710. <https://doi.org/10.1002/erv.2705>

4. DISCUSIÓN

El objetivo principal de la presente tesis ha sido identificar correlatos clínicos, nutricionales y psicopatológicos en pacientes con TCA y explorar su asociación con la respuesta al tratamiento.

Para un mayor conocimiento de estos aspectos, se han analizado el estado nutricional mediante el análisis de la CC, las diferencias de género y el innovador constructo clínico de la AC. Asimismo, se ha evaluado el papel que todos estos factores, poco estudiados hasta la fecha, podrían desempeñar en el desarrollo, el curso y el resultado del tratamiento de los TCA.

En esta sección se discutirán los principales hallazgos de esta disertación. Las hipótesis esbozadas anteriormente fueron apoyadas por los estudios de la presente tesis, que, de un modo general, aportan una novedosa comprensión de los factores menos estudiados de los TCA y ponen de relieve la importancia que estas variables tienen en la práctica clínica de los TCA en la medida en que reflejan la necesidad de diseñar modelos de evaluación diagnóstica y, posteriormente, intervenciones clínicas más ajustadas e individualizadas.

Los tres estudios de la presente tesis, confirman que atender a variables como la CC, el sexo y el constructo adictivo, proporcionaría pronósticos más ajustados en cada caso, facilitando a los profesionales la emisión de un juicio más objetivo referido a los cambios que pueden sobrevenir durante el curso de la enfermedad, incluyendo su duración, evolución, resultados terapéuticos y posibles recaídas.

En primer lugar, la evaluación de la CC como predictor de cambios y del resultado del tratamiento, resalta la necesidad de monitorizar esta variable para conocer, por un lado, tal y como indican los resultados del Estudio 1, que se alcanzan valores normativos para todos los parámetros de la CC durante el tratamiento de la AN y que, además, resulta un buen pronóstico del mantenimiento de dichos parámetros al cabo de un año. Esto es importante en la medida en que los profesionales podemos prever que el mantenimiento a medio – largo plazo de un estado físico saludable, puede estar relacionado con una mayor remisión de las distorsiones cognitivas relacionadas con los alimentos, así como una mejor relación con la comida y el cuerpo y, en definitiva, un menor riesgo de recaídas.

Los mayores cambios y evolución de la CC en pacientes con AN (Estudio 1), se pueden esperar en aquellos pacientes que muestren en el momento del diagnóstico una desnutrición proteica de mayor gravedad, caracterizada por una CC con niveles más bajos de MLG, MME e IMC y de ACT más altos. Asimismo, un IMC bajo en el momento de la evaluación, parece ser uno de

los factores de riesgo más importantes para el mal pronóstico en la AN (Estudio 1). En pacientes con BN también encontramos asociación entre el IMC y la presencia de AC, sugiriendo un peor manejo clínico para la consecución de una conducta alimentaria más estructurada u ordenada (Estudio3).

Sin embargo, tal como sugieren otros estudios previos (269), estos hallazgos pueden indicar que el IMC sería consecuencia de la alimentación desestructurada propia de la BN y no un factor relacionado con la AC en sí mismo. Por otro lado, en contra de nuestra hipótesis inicial, nuestros resultados mostraron que la presencia de una desnutrición calórica o valores deficitarios de MG en pacientes con AN (**Estudio 1**), no se asocian con un peor resultado clínico.

Por lo tanto, en los casos de TCA en los que la desnutrición calórica o mixta o la malnutrición son un signo clínico significativo para la elección del tipo de tratamiento, así como para la progresión y resultado del mismo, la relevancia de analizar estos parámetros en el momento del diagnóstico así como durante el tratamiento y al alta del mismo, viene marcada por el diseño del Estudio 1, en el que se observa que utilizar un diseño longitudinal en el que se evalúan semanalmente distintos parámetros de la CC de pacientes con distintos subtipos de AN nos permite controlar y poder identificar factores de riesgo y predictores de un mejor resultado de tratamiento.

Finalmente, los resultados sobre las variables de CC de los Estudios 1 y 3 pueden ayudar a elaborar guías nutricionales más específicas así como programas terapéuticos más individualizados basados en los datos de la evaluación del estado nutricional que son claros predictores de mejor y peor resultado de tratamiento.

En segundo lugar, los resultados de esta tesis reflejan la importancia de tener en cuenta las diferencias de género ya que, contrariamente a lo que indican otros estudios (270), parece que existe una mayor prevalencia de AC en pacientes con TCA varones, por lo que es posible que deban desarrollarse intervenciones clínicas basadas en el tratamiento adictivo en los varones con TCA.

Por otro lado, basándonos en los resultados del Estudio 2, las diferencias de género resultan relevantes también en relación al pronóstico y resultado de tratamiento en distintos subtipos diagnósticos, como es el caso de varones con BN y OSFED cuyo pronóstico es más favorable que en mujeres con idénticos diagnósticos pues consiguen tasas de remisión mayores, pero es necesario tener en cuenta que los varones con BN también tienden a interrumpir más sus tratamientos (**Estudio 2**).

En este sentido, cobra importancia la asociación entre el género y los rasgos de personalidad (**Estudio 2**), otra variable sobre la que prestar atención en el momento del diagnóstico para realizar una adecuada elección del tratamiento en varones pues, aunque ya conocemos que ser más impulsivo, tanto en hombres como mujeres con TCA, se relaciona con mayores tasas de abandono terapéutico, nuestros hallazgos también mostraron que puntuaciones más bajas en la dependencia de la recompensa en los varones con TCA (es decir, menor tendencia a buscar el soporte emocional de los otros), también se asocia a mayores interrupciones del tratamiento. Por el contrario, si los varones presentan puntuaciones más altas en persistencia (perseverancia) parecen recuperarse mejor del TCA porque muestran mayor adherencia al tratamiento.

Asimismo, contrariamente a lo que indican otros estudios (270), parece que existe una mayor prevalencia de AC en pacientes varones con TCA. Estos hallazgos apoyan la idea de desarrollar y aplicar intervenciones clínicas basadas en el tratamiento adictivo en los varones con TCA (**Estudio 3**).

La relevancia clínica del género en TCA viene marcada por la exhaustiva evaluación de una muestra de varones con TCA del Estudio 2, donde la investigación hasta ese momento era incompleta en cuanto a datos de pronóstico o resultado de tratamiento en varones con TCA. Sin embargo, nuestros resultados ponen sobre la mesa la cuestión de si varones y mujeres con TCA se beneficiarían de intervenciones terapéuticas diferenciadas. Por ejemplo, abordar ciertos rasgos de personalidad ligados a un mal pronóstico en hombres con TCA, como la elevada impulsividad o las bajas puntuaciones en persistencia y dependencia de la recompensa, justificaría el diseño de herramientas terapéuticas diferenciadas para estos varones, así como lo comentado anteriormente en relación al constructo adictivo de la AC.

Aunque seguir tratando a mujeres y varones con TCA en grupos diferenciados parece ser óptimo, de lo que no cabe duda es que, en términos asistenciales, nuestros datos reflejan la necesidad de que además se realicen campañas para sensibilizar sobre los TCA en varones y actuar sobre el estigma que rodea el TCA como un 'fenómeno femenino'. Ello podría resultar en una menor reticencia de este grupo a buscar tratamiento. Por ejemplo, podría resultar interesante realizar un trabajo psicoeducativo y motivacional previo al tratamiento de los varones con TCA para mejorar la adherencia terapéutica.

En tercer lugar, el componente adictivo de la comida (o del comer), asociada a un diagnóstico de TCA, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un TA (**Estudio 3**), supone un peor resultado del tratamiento puesto que parece ser un factor de mantenimiento de la psicopatología alimentaria, concretamente de las conductas compulsivas como los atracones.

Estos resultados revelan la importancia que tiene identificar la presencia de AC en los distintos subtipos de TCA puesto que, bajo un modelo adictivo, las dimensiones de pérdida de control, emociones negativas relativas al *craving* y la culpabilidad se relacionan con la sintomatología alimentaria y su evolución. Este hecho nos permitiría diseñar enfoques e intervenciones terapéuticas que aborden, desde un modelo adictivo, las conductas impulsivas y compulsivas que presentan estos pacientes y lograr así, no sólo tasas de remisión más altas en pacientes con TA y BN sino, conseguir también mejores resultados en el estado nutricional de estos pacientes entre los cuales, alrededor de un 40% padece obesidad a causa de estas sobreingestas compulsivas.

Por último, otra variable que se ha revelado crucial para la evolución y resultado del tratamiento de estos pacientes ha sido la edad. Así, resulta importante desde el punto de vista clínico tener en cuenta la edad de los/as pacientes en el momento del diagnóstico. Por ejemplo, una mayor edad en pacientes con AN en el momento de la evaluación diagnóstica, junto con un mayor IMC, se relaciona con un mejor pronóstico (**Estudio 1**).

Por el contrario, en pacientes con TA, una edad más avanzada y mayores puntuaciones del YFAS se traducen en peores resultados de tratamiento (Estudio 3). Este hecho, puede deberse a que, en pacientes con AN, la edad de inicio del trastorno es mucho más temprana, por lo que mayor edad en el momento de nuestra evaluación podría estar relacionada indirectamente con mayor duración del trastorno y mayor número de tratamientos previos, de ahí el mejor pronóstico. Asimismo, en la línea de lo sugerido por otros autores (167), durante el proceso de desnutrición de la AN, las mujeres adolescentes y las mujeres adultas, difieren en la pérdida y magnitud de la restauración de la MG, el PC y, por tanto, en el IMC.

Otros autores (162,163) sugieren que un mayor porcentaje de MG al alta hospitalaria se asocia con la reanudación de la menstruación en el seguimiento de 1 año en mujeres adultas con AN con restablecimiento de peso, algo que ocurre de forma más inconsistente en mujeres adolescentes con AN. Sin embargo, en pacientes con TA, dado que las sobreingestas se sostienen en una fuerte base emocional, una mayor edad se podría asociar a una mayor psicopatología general y alimentaria, además de una mayor compulsividad, y por ende, con un peor resultado clínico.

Por último, en los varones con TCA, una edad más joven asociada a rasgos de personalidad concretos, como puntuaciones más bajas en la dependencia de la recompensa, se relaciona con una menor adherencia terapéutica y un mayor riesgo de abandono del tratamiento (**Estudio2**).

4.1. Limitaciones y fortalezas

Los resultados de los estudios expuestos anteriormente deben ser considerados en el contexto de ciertas limitaciones.

En primer lugar, todos los estudios (Estudio 1, 2 y 3) incluyen únicamente pacientes adultos que viven en España; pacientes con AN (Estudio 1), varones y mujeres con todos los diagnósticos de TCA (Estudio 2) y varones y mujeres con BN y TA (Estudio 3).

Por lo tanto, no es posible generalizar los resultados a pacientes adolescentes con TCA o personas de otros orígenes étnicos.

En segundo lugar, los tiempos y metodologías de evaluación de la muestra resultan limitantes tanto en el Estudio 2 como en el Estudio 3 de esta tesis. Ambos estudios (2 y 3) carecen de datos de seguimiento a largo plazo, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela, ya que solo se evalúa a los participantes al final del tratamiento y se desconoce en qué medida la remisión sintomatológica del TCA persiste en el tiempo. Además, en el Estudio 3, no hay datos de la presencia de AC previa al TCA, por lo que no se puede asumir si la AC actúa como un factor de riesgo para el desarrollo del trastorno o, por el contrario, la presencia de AC es un marcador de gravedad.

Tercero, en relación a los instrumentos de medida, en los estudios con varones (Estudios 2 y 3) se utilizaron los mismos cuestionarios de psicopatología alimentaria (EDI-2) que se usan para mujeres, sin embargo, es necesario tener en cuenta que estos cuestionarios fueron diseñados para evaluar a mujeres con TCA y los conceptos de figura, distorsión de la imagen corporal y búsqueda de la delgadez son diferentes para varones y mujeres con esta patología (p. ej. no se evalúa deseo de musculación y sí se hace referencia a la insatisfacción con muslos y caderas, más propio del género femenino).

Finalmente, todas las investigaciones se realizaron en un contexto clínico, con pacientes que acudían a la Unidad de TCA para evaluación y tratamiento, lo que supone ser cautelosos a la hora de generalizar los resultados a toda la población de TCA.

Sin embargo, a pesar de las mencionadas limitaciones, estos estudios también presentan puntos fuertes que cabe destacar. En primer lugar, todos los estudios de esta tesis se suman a un creciente cuerpo de investigaciones que examinan predictores del resultado del tratamiento en pacientes con TCA que reciben terapia TCC. En este sentido, la fortaleza principal de esta tesis es que los estudios que la componen abordan, por primera vez, un amplio abanico de predictores de resultado de tratamiento.

Mediante un diseño longitudinal, se evalúa el cambio del estado nutricional y los predictores de cambio en los compartimientos de CC durante el tratamiento de realimentación en pacientes mujeres con AN (Estudio 1); se analizan predictores del resultado del tratamiento en varones con TCA (Estudio 2) y se evalúa si la AC actúa como un posible predictor del resultado del tratamiento en pacientes con BN y TA (Estudio 3). En segundo lugar, otra fortaleza es la potencia muestral que hemos utilizado en los estudios que componen esta tesis, tanto amplias muestras de mujeres con TCA (Estudio 1, 2 y 3) y de control sin TCA (Estudio 1), como una muestra considerable de varones con TCA (Estudio 2). Esta última resulta especialmente relevante dada su baja prevalencia respecto a las mujeres con el mismo diagnóstico y su menor disposición a acudir a tratamiento (Estudio 2).

Y, finalmente, otra gran fortaleza es la monitorización semanal de la CC a lo largo de todo el tratamiento de TCC (Estudio 1).

4.2. Futuras líneas de investigación

En la literatura reciente ha sido bien documentado que algunas hormonas, principalmente la leptina, están fuertemente relacionadas con el metabolismo y la MG (271). Además, algunos estudios han encontrado asociación entre una menor presencia de leptina en pacientes con AN y la duración de la enfermedad (272). Por ello, sería interesante que futuros estudios analicen si cambios hormonales, como un aumento de la leptina, podría estar asociado con la recuperación de MG en estas pacientes. Sería interesante estudiar estas asociaciones para dilucidar el papel específico de estas hormonas en el momento de la restauración de la CC y la distribución de la adiposidad.

Asimismo, también sería interesante estudiar las diferencias de sexo en relación a la CC para valorar cómo evolucionan los distintos compartimientos corporales durante el tratamiento nutricional.

Las futuras investigaciones podrían encaminarse en adaptar y evaluar las distintas herramientas y cuestionarios para analizar distintos constructos de forma e imagen corporal adaptados al género masculino. Asimismo, dado que nuestros hallazgos sugieren la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas e intervenciones adicionales dirigidas a abordar aspectos como la impulsividad, la adicción a la comida, sería interesante analizar si dichas intervenciones mejoran potencialmente la adherencia al tratamiento y los resultados terapéuticos generales (273,274), como hipotetizamos. En este sentido, creemos que poner mayor énfasis en las estrategias que promueven la motivación, la adherencia al tratamiento, la persistencia y la dependencia de la recompensa, así como la disminución de la impulsividad, podrían mejorar los resultados en estos pacientes. Asimismo, sería interesante estudiar si incluir el abordaje del

concepto de estigmatización en las primeras sesiones de terapia funciona para disminuir el abandono del tratamiento en pacientes varones. Por lo tanto, hacen falta estudios longitudinales que evalúen la eficacia de poner en práctica estas intervenciones psicoeducacionales (que trabajen también el estigma de TCA como algo puramente femenino), motivacionales y dirigidas a manejar la impulsividad.

A la luz de los hallazgos del estudio 3, la AC podría interpretarse como un índice de gravedad del TCA indirectamente asociado con el resultado del tratamiento. Por lo tanto, sería necesario determinar qué herramientas terapéuticas podrían ser efectivas para el tratamiento de la AC cuando coexiste con un diagnóstico de TCA, especialmente en pacientes con TA. En este sentido, las futuras investigaciones podrían evaluar en qué medida los pacientes con TA pueden beneficiarse de otros enfoques e intervenciones basados en el modelo adictivo para mejorar los resultados del tratamiento (204). Sin embargo, es un punto controvertido porque, a pesar de las similitudes neurobiológicas y clínicas entre la AC y los trastornos adictivos, el consumo de alimentos (a diferencia del alcohol, las sustancias o el juego) es necesario para la vida, por lo que es imposible diseñar un tratamiento basado en abstinencia total.

Por ello, se propone una intervención basada en la abstinencia controlada o parcial, al igual que se hace en otro tipo de adicciones como en la adicción al sexo. En la que el objetivo no es que desaparezca la conducta sino controlar la impulsividad/compulsividad de esta.

Los hallazgos derivados del estudio de estas intervenciones podrían mejorar nuestra capacidad para comprender mejor la influencia de la AC en el pronóstico de estos pacientes y, por lo tanto, ayudar a adaptar las mejores alternativas de tratamiento como la indicación actual sobre otros tipos de adicción basados en un modelo de reducción de “riesgos/daños. La reducción de daños es un enfoque pragmático para reducir las consecuencias nocivas de las conductas adictivas al incorporar varias estrategias que van desde el uso más seguro hasta el uso administrado y la abstinencia (275,276).

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los objetivos principales de esta tesis fueron la identificación de determinados correlatos clínicos, psicopatológicos y de personalidad y cómo se asocian con el resultado de tratamiento en pacientes con TCA. Para ello, se realizaron 3 estudios que contribuyen a un mejor conocimiento de estos posibles predictores de tratamiento. Entre ellos, se estudió el papel que determinados factores como el estado nutricional (mediante CC) (Estudio 1), la personalidad o la presencia de una posible AC (Estudio 3), podrían desempeñar en el desarrollo, el curso y el resultado del tratamiento de pacientes con TCA, de ambos sexos (Estudio 2 y 3).

Así, los hallazgos más importantes que se derivan de estos trabajos indican, en primer lugar, que los factores que influyen en los resultados terapéuticos de los pacientes con TCA son, por un lado, el estado previo y evolución del estado nutricional. Así, observamos que, primeramente, la evaluación y seguimiento longitudinal de la CC durante y posteriormente a la TCC, sobretodo, en pacientes con distintos subtipos de AN (Estudio 1), y especialmente el IMC (Estudios 1 y 2), ofrece información valiosa y resalta la relevancia clínica que puede tener una extensa evaluación antropométrica en el momento del diagnóstico, así como el análisis longitudinal de la CC durante el tratamiento de los TCA como indicador de un mejor o peor resultado clínico.

Por otro lado, a la luz de los datos de los estudios 2 y 3, creemos que también es preciso tener en cuenta las diferencias de así como para la elección y diseño de la intervención terapéutica, pues parece que los varones que completan el tratamiento de TCC, se recuperan mejor del TCA que las mujeres, aunque los varones con BN parecen más tendentes a abandonar el tratamiento. Por eso, creemos que detectar y trabajar con herramientas que mejoren la adhesión al tratamiento puede ser interesante. Por ejemplo, de nuestros hallazgos podemos extraer propuestas como utilizar técnicas que reduzcan la impulsividad y mejoren la motivación y la adherencia terapéutica y, en el caso específico de varones con TCA, que aumenten la búsqueda de soporte emocional y reduzcan la estigmatización del trastorno.

También podemos concluir que, en algunos casos de TCA, sobretodo en pacientes con BN y TA, también puede resultar interesante analizar la presencia de AC en el momento del diagnóstico, pues su presencia en los TCA cuya conducta alimentaria es de tipo compulsivo, este contexto adictivo es significativo de una mayor psicopatología y gravedad de la sintomatología alimentaria y, por tanto, peor resultado clínico. Asimismo, y teniendo en cuenta también que existen similitudes con otras formas de comportamiento adictivo, recomendamos, en la misma línea que otros investigadores (277), que en estos pacientes se utilicen estrategias de tratamiento del modelo adictivo.

En conclusión, los resultados expuestos ponen de manifiesto la relevancia que tienen determinados aspectos como el estado nutricional, la AC y el pertenecer a un sexo u otro en la génesis, expresión sintomática, gravedad, comorbilidad, clasificación fenotípica, tratamiento y pronóstico en pacientes con diferentes diagnósticos de TCA.

6. REFERENCIAS

1. Gamero-Villarroel C, Gordillo I, Carrillo JA, García-Herráiz A, Flores I, Jiménez M, et al. BDNF genetic variability modulates psychopathological symptoms in patients with eating disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2014;23(8):669-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292283>
2. Ehrlich S, Burghardt R, Weiss D, Salbach-Andrae H, Craciun EM, Goldhahn K, et al. Glial and neuronal damage markers in patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm* [Internet]. 24 de octubre de 2008;115(6):921-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0033-8>
3. Schneider N, Frieler K, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H. Comparison of body size estimation in adolescents with different types of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2009;17(6):468-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851994>
4. Mittal VA, Walker EF. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Vol. 189, Psychiatry Research. 2011. p. 158-9.
5. del Barrio V. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. En: *Encyclopedia of Applied Psychology, Three-Volume Set*. Elsevier Science Ltd.; 2004. p. 607-14.
6. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: State of the art review [Internet]. Vol. 134, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2014 [citado 17 de diciembre de 2020]. p. 582-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157017/>
7. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2016;29(6):340-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662598>
8. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2011;68(7):724-31. Disponible en:

https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/articlepdf/1107207/yma15002_724_731.pdf

9. Eddy KT, Dorer DJ, Franko DL, Tahilani K, Thompson-Brenner H, Herzog DB. Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2008;165(2):245-50. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3684068?pdf=render>
10. Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Kaplan AS, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005;162(4):732-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800146>
11. Mortimer R. Pride Before a Fall: Shame, Diagnostic Crossover, and Eating Disorders. *J Bioeth Inq* [Internet]. 2019;16(3):365-74. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11673-019-09923-3.pdf>
12. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* [Internet]. 26 de septiembre de 2003;361(9355):407-16. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)12378-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)12378-1/abstract)
13. Milos G, Spindler A, Schnyder U, Fairburn CG. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study. *Br J Psychiatry J Ment Sci* [Internet]. 2005;187:573-8. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/C6847C56E6B56A493A962BACAEEB01DC/S0007125000168825a.pdf/div-class-title-instability-of-eating-disorder-diagnoses-prospective-study-div.pdf>
14. Castellini G, Lo Sauro C, Mannucci E, Ravaldi C, Rotella CM, Faravelli C, et al. Diagnostic crossover and outcome predictors in eating disorders according to DSM-IV and DSM-V proposed criteria: a 6-year follow-up study. *Psychosom Med* [Internet]. 2011;73(3):270-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257978>
15. Chamay-Weber C, Narring F, Michaud P-A. Partial eating disorders among adolescents: a review. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med* [Internet]. 2005;37(5):417-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16227132>

16. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(1):30-7. Disponible en: <https://www.amjmed.com/article/S0002934315005823/pdf>

17. Rothmund Y, Buchwald C, Georgiewa P, Bohner G, Bauknecht H-C, Ballmaier M, et al. Compulsivity predicts fronto striatal activation in severely anorectic individuals. *Neuroscience* [Internet]. 2011;197:242-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952129>

18. Donaldson AA, Gordon CM. Skeletal complications of eating disorders. *Metabolism* [Internet]. 2015;64(9):943-51. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4546560?pdf=render>

19. Wassenaar E, Friedman J, Mehler PS. Medical Complications of Binge Eating Disorder. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2019;42(2):275-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31046929>

20. JE M. Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2016;49((3):319):23.

21. Olguin P, Fuentes M, Gabler G, Guerdjikova AI, Keck PE, McElroy SL. Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eat Weight Disord EWD* [Internet]. 2017;22(1):13-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553016>

22. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment [Internet]. Vol. 2, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2015 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 1099-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514083/>

23. Micali N, Solmi F, Horton NJ, Crosby RD, Eddy KT, Calzo JP, et al. Adolescent Eating Disorders Predict Psychiatric, High-Risk Behaviors and Weight Outcomes in Young Adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 22 de octubre de 2015;54(8):652-659.e1. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856715003482>

24. Peláez Fernández MA, Raich Escursell RM, Labrador Encinas FJ. Trastornos de la conducta alimentaria en España: Revisión de estudios epidemiológicos. *Rev Mex*

- Trastor Aliment [Internet]. 26 de septiembre de 2010;1(1):62-75. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2007-15232010000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Preti A, Girolamo G de, Vilagut G, Alonso J, Graaf R de, Bruffaerts R, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2009;43(14):1125-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427647>
 26. Bueno B, Krug I, Bulik CM, Jiménez-Murcia S, Granero R, Thornton L, et al. Late onset eating disorders in Spain: clinical characteristics and therapeutic implications. *J Clin Psychol* [Internet]. 2014;70(1):1-17. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/65783/1/617695.pdf>
 27. Lindvall Dahlgren C, Wisting L, Rø Ø. Feeding and eating disorders in the DSM-5 era: a systematic review of prevalence rates in non-clinical male and female samples. *J Eat Disord* [Internet]. 2017;5:56. Disponible en: <https://jeatdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40337-017-0186-7>
 28. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007;61(3):348-58. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc1892232?pdf=render>
 29. Schaumberg K, Welch E, Breithaupt L, Hübel C, Baker JH, Munn-Chernoff MA, et al. The Science Behind the Academy for Eating Disorders' Nine Truths About Eating Disorders. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2017;25(6):432-50. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc5711426?pdf=render>
 30. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013;73(9):904-14. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3628997?pdf=render>
 31. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2013;26(6):543-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060914>

32. Guerdjikova AI, Mori N, Casuto LS, McElroy SL. Update on Binge Eating Disorder. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(4):669-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31078199>

33. Vo M, Accurso EC, Goldschmidt AB, Le Grange D. The Impact of DSM-5 on Eating Disorder Diagnoses. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2017;50(5):578-81. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc5867898?pdf=render>

34. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria [Internet]. *GuíaSalud*. 2020. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/guia-de-practica-clinica-sobre-trastornos-de-la-conducta-alimentaria/>

35. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2014;47(6):610-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903034>

36. Mangweth-Matzek B, Rupp CI, Hausmann A, Gusmerotti S, Kemmler G, Biebl W. Eating disorders in men: current features and childhood factors. *Eat Weight Disord EWD* [Internet]. 2010;15(1-2):e15-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571316>

37. Mancini G, Biolcati R, Pupi V, Andrei F, La Grutta S, Lo Baido R, et al. Eating disorders in males: an overview of research over the period 2007-2017. *Riv Psichiatr* [Internet]. 2018;53(4):177-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087488>

38. Mangweth-Matzek B, Hoek HW, Rupp CI, Kemmler G, Pope HG, Kinzl J. The menopausal transition - A possible window of vulnerability for eating pathology. *Int J Eat Disord* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 8 de diciembre de 2020];46(6):609-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847142/>

39. Baker JH, Runfola CD. Eating disorders in midlife women: A perimenopausal eating disorder? [Internet]. Vol. 85, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2016 [citado 8 de diciembre de 2020]. p. 112-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857889/>

40. Mangweth-Matzek B, Hoek HW. Epidemiology and treatment of eating disorders in men and women of middle and older age. *Curr Opin Psychiatry* [Internet].

2017;30(6):446-51. Disponible en:
<https://europepmc.org/articles/pmc5690315?pdf=render>

41. Tholking MM, Mellowspring AC, Eberle SG, Lamb RP, Myers ES, Scribner C, et al. American Dietetic Association: standards of practice and standards of professional performance for registered dietitians (competent, proficient, and expert) in disordered eating and eating disorders (DE and ED). *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2011 [citado 12 de diciembre de 2020];111(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802574/>
42. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015;230(2):294-9. Disponible en: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/2027.42/147040/2/eat22964.pdf>
43. Bahji A, Mazhar MN, Hudson CC, Nadkarni P, MacNeil BA, Hawken E. Prevalence of substance use disorder comorbidity among individuals with eating disorders: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 273, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd; 2019 [citado 8 de diciembre de 2020]. p. 58-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30640052/>
44. Fernandez-Aranda F, Pinheiro AP, Tozzi F, La Via M, Thornton L, Plotnicov K, et al. Symptom profile of major depressive disorder in women with eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. enero de 2007 [citado 8 de diciembre de 2020];41(1):24-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464678/>
45. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. julio de 2011 [citado 17 de diciembre de 2020];68(7):714-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383252/>
46. Duncan AE, Neuman RJ, Kramer J, Kuperman S, Hesselbrock V, Reich T, et al. Are there subgroups of bulimia nervosa based on comorbid psychiatric disorders? *Int J Eat Disord* [Internet]. 1 de enero de 2005 [citado 17 de diciembre de 2020];37(1):19-25. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/eat.20066>

47. Udo T, Grilo CM. Psychiatric and medical correlates of DSM-5 eating disorders in a nationally representative sample of adults in the United States. *Int J Eat Disord* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 17 de diciembre de 2020];52(1):42-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30756422/>
48. Van Alsten SC, Duncan AE. Lifetime patterns of comorbidity in eating disorders: An approach using sequence analysis. *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. 3 de noviembre de 2020 [citado 8 de diciembre de 2020];28(6):709-23. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/erv.2767>
49. McDonald CE, Rossell SL, Phillipou A. The comorbidity of eating disorders in bipolar disorder and associated clinical correlates characterised by emotion dysregulation and impulsivity: A systematic review [Internet]. Vol. 259, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2019 [citado 8 de diciembre de 2020]. p. 228-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446385/>
50. Calero-Elvira A, Krug I, Davis K, López C, Fernández-Aranda F, Treasure J. Meta-analysis on drugs in people with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. julio de 2009 [citado 8 de diciembre de 2020];17(4):243-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475697/>
51. Perez M, Joiner TE, Lewinsohn PM. Is major depressive disorder of dysthymia more strongly associated with bulimia nervosa? *Int J Eat Disord* [Internet]. julio de 2004 [citado 8 de diciembre de 2020];36(1):55-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15185272/>
52. Nickel K, Maier S, Endres D, Joos A, Maier V, Tebartz van Elst L, et al. Systematic Review: Overlap Between Eating, Autism Spectrum, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019;10:708. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00708/pdf>
53. Yao S, Kuja-Halkola R, Martin J, Lu Y, Lichtenstein P, Hübel C, et al. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de octubre de 2019 [citado 6 de diciembre de 2020];86(8):577-86. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6776821/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446385/)

54. Fernández-Aranda F, Agüera Z, Castro R, Jiménez-Murcia S, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, et al. ADHD symptomatology in eating disorders: A secondary psychopathological measure of severity? *BMC Psychiatry* [Internet]. 11 de junio de 2013 [citado 8 de diciembre de 2020];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758944/>

55. Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2009;42(2):97-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951455>

56. Treasure J. Eating disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2012;40(11):607-12.

57. Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, Kraemer HC, Agras WS. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychol Bull* [Internet]. 2004;130(1):19-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717649>

58. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2010;375(9714):583-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931176>

59. Wilksch SM, Wade TD. An investigation of temperament endophenotype candidates for early emergence of the core cognitive component of eating disorders. *Psychol Med* [Internet]. 2009;39(5):811-21. Disponible en: [https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/2328/26081/1/Wilksch Investigation.pdf](https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/2328/26081/1/Wilksch%20Investigation.pdf)

60. Racine SE, Martin SJ. Integrating eating disorder-specific risk factors into the acquired preparedness model of dysregulated eating: A moderated mediation analysis. *Eat Behav* [Internet]. 2017;24:54-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033537>

61. Spanos A, Klump KL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. A longitudinal investigation of the relationship between disordered eating attitudes and behaviors and parent-child conflict: a monozygotic twin differences design. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2010;119(2):293-9. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc2941761?pdf=render>

62. Culbert KM, Burt SA, McGue M, Iacono WG, Klump KL. Puberty and the genetic diathesis of disordered eating attitudes and behaviors. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2009;118(4):788-96. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc2782672?pdf=render>
63. Portela de Santana ML, da Costa Ribeiro Junior H, Mora Giral M, Raich RM. [Epidemiology and risk factors of eating disorder in adolescence: a review]. *Nutr Hosp* [Internet]. 2012;27(2):391-401. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22732960>
64. Hinney A, Volckmar A-L. Genetics of eating disorders. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2013;15(12):423. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202964>
65. Trace SE, Baker JH, Peñas-Lledó E, Bulik CM. The genetics of eating disorders. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2013;9:589-620. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b4be/2f19254fe3e3f6e4743c433fc7b61ed639bf.pdf>
66. Müller TD, Greene BH, Bellodi L, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) in eating disorders: evidence for association of the rs9939609 obesity risk allele with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Obes Facts* [Internet]. 2012;5(3):408-19. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/340057>
67. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2003;33(3):293-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655626>
68. Peñas-Lledó EM, Dorado P, Agüera Z, Gratacós M, Estivill X, Fernández-Aranda F, et al. CYP2D6 polymorphism in patients with eating disorders. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2012;12(2):173-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/tpj201078.pdf>
69. Lee PH, Anttila V, Won H, Feng YCA, Rosenthal J, Zhu Z, et al. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* [Internet]. 12 de diciembre de 2019 [citado 6 de diciembre de 2020];179(7):1469-1482.e11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835028/>

70. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 8 de diciembre de 2020];174(9):850-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494655/>
71. Boraska V, Franklin CS, Floyd JAB, Thornton LM, Huckins LM, Southam L, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 6 de diciembre de 2020];19(10):1085-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24514567/>
72. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Konrad K. Aetiology of anorexia nervosa: from a «psychosomatic family model» to a neuropsychiatric disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2011;261 Suppl:S177-181. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21866370>
73. Klump KL. Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies. *Horm Behav* [Internet]. 2013;64(2):399-410. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3761220?pdf=render>
74. Abraham S, Boyd C, Lal M, Luscombe G, Taylor A. Time since menarche, weight gain and body image awareness among adolescent girls: onset of eating disorders? *J Psychosom Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009;30(2):89-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533487>
75. Bearman SK, Martinez E, Stice E, Presnell K. The Skinny on Body Dissatisfaction: A Longitudinal Study of Adolescent Girls and Boys. *J Youth Adolesc* [Internet]. 2006;35(2):217-29. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc1540456?pdf=render>
76. Klump KL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Changes in genetic and environmental influences on disordered eating across adolescence: a longitudinal twin study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2007;64(12):1409-15. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/articlepdf/482517/yoa70051_1409_1415.pdf

77. Klump KL, Keel PK, Sisk C, Burt SA. Preliminary evidence that estradiol moderates genetic influences on disordered eating attitudes and behaviors during puberty. *Psychol Med* [Internet]. 2010;40(10):1745-53. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc2928391?pdf=render>
78. Klump KL, Fowler N, Mayhall L, Sisk CL, Culbert KM, Burt SA. Estrogen moderates genetic influences on binge eating during puberty: Disruption of normative processes? *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2018;127(5):458-70. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc6060616?pdf=render>
79. Forcano L, Fernández-Aranda F, Alvarez-Moya E, Bulik C, Granero R, Gratacòs M, et al. Suicide attempts in bulimia nervosa: personality and psychopathological correlates. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* [Internet]. 2009;24(2):91-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101125>
80. Rubin B, Gluck ME, Knoll CM, Lorence M, Geliebter A. Comparison of eating disorders and body image disturbances between Eastern and Western countries. *Eat Weight Disord EWD* [Internet]. 2008;13(2):73-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612255>
81. Witcomb GL, Arcelus J, Chen J. Can cognitive dissonance methods developed in the West for combatting the «thin ideal» help slow the rapidly increasing prevalence of eating disorders in non-Western cultures? *Shanghai Arch Psychiatry* [Internet]. 2013;25(6):332-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991176>
82. Keel PK, Forney KJ. Psychosocial risk factors for eating disorders. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2013;46(5):433-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23658086>
83. Stice E, Marti CN, Durant S. Risk factors for onset of eating disorders: evidence of multiple risk pathways from an 8-year prospective study. *Behav Res Ther* [Internet]. 2011;49(10):622-7. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4007152?pdf=render>
84. McLean SA, Paxton SJ, Wertheim EH. Mediators of the relationship between media literacy and body dissatisfaction in early adolescent girls: implications for prevention. *Body Image* [Internet]. 2013;10(3):282-9. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465878>

85. Copeland WE, Bulik CM, Zucker N, Wolke D, Lereya ST, Costello EJ. Does childhood bullying predict eating disorder symptoms? A prospective, longitudinal analysis. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2015;48(8):1141-9. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4715551?pdf=render>
86. Mabe AG, Forney KJ, Keel PK. Do you «like» my photo? Facebook use maintains eating disorder risk. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2014;47(5):516-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035882>
87. le Grange D, Lock J, Loeb K, Nicholls D. Academy for Eating Disorders position paper: the role of the family in eating disorders. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2010;43(1):1-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728372>
88. Agras WS, Bryson S, Hammer LD, Kraemer HC. Childhood risk factors for thin body preoccupation and social pressure to be thin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2007;46(2):171-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242620>
89. Rodgers R, Chabrol H. Parental attitudes, body image disturbance and disordered eating amongst adolescents and young adults: a review. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2009;17(2):137-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130467>
90. Gunnard K, Krug I, Jiménez-Murcia S, Penelo E, Granero R, Treasure J, et al. Relevance of social and self-standards in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2012;20(4):271-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861273>
91. Krug I, Treasure J, Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, Collier D, et al. Associations of individual and family eating patterns during childhood and early adolescence: a multicentre European study of associated eating disorder factors. *Br J Nutr* [Internet]. 2009;101(6):909-18. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge/core/content/view/D909A69E50139C101525E34D4DCE8EB4/S0007114508047752a.pdf/div-class-title-associations-of-individual-and-family-eating-patterns-during->

92. O'Hara L, Tahboub-Schulte S, Thomas J. Weight-related teasing and internalized weight stigma predict abnormal eating attitudes and behaviours in Emirati female university students. *Appetite* [Internet]. 2016;102:44-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774444>
93. Stice E, Ng J, Shaw H. Risk factors and prodromal eating pathology. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2010;51(4):518-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074299>
94. Trottier K, McFarlane T, Olmsted MP, McCabe RE. The Weight Influenced Self-Esteem Questionnaire (WISE-Q): factor structure and psychometric properties. *Body Image* [Internet]. 2013;10(1):112-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23068567>
95. Anderluh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adult women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003;160(2):242-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562569>
96. Stoeber J, Otto K, Dalbert C. Perfectionism and the Big Five: Conscientiousness predicts longitudinal increases in self-oriented perfectionism. *Pers Individ Dif* [Internet]. 2009;47(4):363-8. Disponible en: https://kar.kent.ac.uk/19657/1/Stoeber_%26_Otto_%26_Dalbert_BigFive_2009.pdf
97. Rikani AA, Choudhry Z, Choudhry AM, Ikram H, Asghar MW, Kajal D, et al. A critique of the literature on etiology of eating disorders. *Ann Neurosci* [Internet]. 2013;20(4):157-61. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4117136?pdf=render>
98. Krug I, Root T, Bulik C, Granero R, Penelo E, Jiménez-Murcia S, et al. Redefining phenotypes in eating disorders based on personality: A latent profile analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 15 de agosto de 2011 [citado 6 de diciembre de 2020];188(3):439-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664698/>

99. Kaye WH, Wierenga CE, Knatz S, Liang J, Boutelle K, Hill L, et al. Temperament-based treatment for anorexia nervosa [Internet]. Vol. 23, *European Eating Disorders Review*. John Wiley and Sons Ltd; 2015 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 12-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377622/>

100. Agüera Z, Krug I, Sánchez I, Granero R, Penelo E, Peñas-Lledó E, et al. Personality changes in bulimia nervosa after a cognitive behaviour therapy. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2012;20(5):379-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367847>

101. Westwood H, Kerr-Gaffney J, Stahl D, Tchanturia K. Alexithymia in eating disorders: Systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto Alexithymia Scale [Internet]. Vol. 99, *Journal of Psychosomatic Research*. Elsevier Inc.; 2017 [citado 14 de diciembre de 2020]. p. 66-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712432/>

102. Aldao A, Nolen-Hoeksema S. Specificity of cognitive emotion regulation strategies: a transdiagnostic examination. *Behav Res Ther* [Internet]. 2010;48(10):974-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591413>

103. Hechtman LA, Raila H, Chiao JY, Gruber J. Positive Emotion Regulation and Psychopathology: A Transdiagnostic Cultural Neuroscience Approach. *J Exp Psychopathol* [Internet]. 2013;4(5):502-28. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4011185?pdf=render>

104. Svaldi J, Griepenstroh J, Tuschen-Caffier B, Ehring T. Emotion regulation deficits in eating disorders: a marker of eating pathology or general psychopathology? *Psychiatry Res* [Internet]. 2012;197(1-2):103-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22401969>

105. Rothschild-Yakar L, Eviatar Z, Shamia A, Gur E. Social cognition in eating disorders: encoding and representational processes in bingeing and purging patients. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2011;19(1):75-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20672249>

106. Treasure J, Corfield F, Cardi V. A three-phase model of the social emotional functioning in eating disorders [Internet]. Vol. 20, *European Eating Disorders Review*. *Eur Eat*

- Disord Rev; 2012 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 431-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539368/>
107. Monteleone AM, Treasure J, Kan C, Cardi V. Reactivity to interpersonal stress in patients with eating disorders: A systematic review and meta-analysis of studies using an experimental paradigm [Internet]. Vol. 87, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd; 2018 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 133-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428393/>
108. Treasure J, Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: A summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors [Internet]. Vol. 1, Journal of Eating Disorders. BioMed Central Ltd.; 2013 [citado 6 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999394/>
109. Lavender JM, Anderson DA. Contribution of emotion regulation difficulties to disordered eating and body dissatisfaction in college men. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2010;43(4):352-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437461>
110. Ambwani S, Slane JD, Thomas KM, Hopwood CJ, Grilo CM. Interpersonal dysfunction and affect-regulation difficulties in disordered eating among men and women. *Eat Behav* [Internet]. 2014;15(4):550-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194562>
111. Cooper JL, O'Shea AE, Atkinson MJ, Wade TD. Examination of the difficulties in emotion regulation scale and its relation to disordered eating in a young female sample. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2014 [citado 18 de diciembre de 2020];47(6):630-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24659541/>
112. Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite* [Internet]. 2008;50(1):1-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707947>
113. Fox JRE, Power MJ. Eating disorders and multi-level models of emotion: An integrated model. *Clin Psychol Psychother* [Internet]. 23 de octubre de 2009;16(4):240-67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpp.626>

114. Haynos AF, Fruzzetti AE. Anorexia nervosa as a disorder of emotion dysregulation: Evidence and treatment implications. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 2011;18(3):183-202. Disponible en: <https://psycnet.apa.org/record/2011-21109-001>
115. Brockmeyer T, Holtforth MG, Bents H, Kämmerer A, Herzog W, Friederich H-C. Starvation and emotion regulation in anorexia nervosa. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2012;53(5):496-501. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036318>
116. Naumann E, Tuschen-Caffier B, Voderholzer U, Svaldi J. On the role of sadness in the psychopathology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014;215(3):711-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447647>
117. Leehr EJ, Krohmer K, Schag K, Dresler T, Zipfel S, Giel KE. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity--a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015;49:125-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530255>
118. Wolz I, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Gratz KL, Menchón JM, et al. Emotion regulation in disordered eating: Psychometric properties of the Difficulties in Emotion Regulation Scale among Spanish adults and its interrelations with personality and clinical severity. *Front Psychol* [Internet]. 2015;6:907. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2015.00907/pdf>
119. Matsumoto J, Hirano Y, Numata N, Matzuzawa D, Murano S, Yokote K, et al. Comparison in decision-making between bulimia nervosa, anorexia nervosa, and healthy women: influence of mood status and pathological eating concerns. *J Eat Disord* [Internet]. 2015;3:14. Disponible en: <https://jeatdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40337-015-0050-6>
120. Chan WS, Ahn W-Y, Bates J, Busemeyer J, Guillaume S, Redgrave G, et al. Differential Impairments Underlying Decision Making in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: A Cognitive Modeling Analysis. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2014;47. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/258638278_Differential_Impairments_Underlying_Decision_Making_in_Anorexia_Nervosa_and_Bulimia_Nervosa_A_Cognitive_Modeling_Analysis

121. Lang K, Stahl D, Espie J, Treasure J, Tchanturia K. Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: an exploratory systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2014;47(4):394-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347025>

122. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H-C. Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2014;44(16):3365-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066267>

123. Kerr-Gaffney J, Harrison A, Tchanturia K. Cognitive and affective empathy in eating disorders: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2019 [citado 14 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886590/>

124. Hemmingsen SD, Wesselhoeft R, Lichtenstein MB, Sjögren JM, Støving RK. Cognitive improvement following weight gain in patients with anorexia nervosa: A systematic review [Internet]. *European Eating Disorders Review*. John Wiley and Sons Ltd; 2020 [citado 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044043/>

125. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [citado 11 de diciembre de 2020]. p. 899-911. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171414/>

126. González Jiménez E. [Body composition: assessment and clinical value]. *Endocrinol Y Nutr Organo La Soc Esp Endocrinol Y Nutr* [Internet]. 2013;60(2):69-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704270>

127. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* [Internet]. febrero de 2012 [citado 18 de diciembre de 2020];35(2):383-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179957/>

128. De Álvaro MTG, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Martínez G, Martos-Moreno GÁ, Hawkins F, et al. Regional fat distribution in adolescents with anorexia nervosa: Effect of duration of malnutrition and weight recovery. *Eur J Endocrinol* [Internet]. octubre de

- 2007 [citado 18 de diciembre de 2020];157(4):473-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893262/>
129. Behnke AR, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. Body weight divided by volume as an index of obesity. 1942. *Obes Res* [Internet]. 1995 [citado 18 de diciembre de 2020];3(3):295-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7627779/>
130. KEYS A, BROZEK J. Body fat in adult man. *Physiol Rev* [Internet]. 1 de julio de 1953 [citado 18 de diciembre de 2020];33(3):245-325. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13088292/>
131. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr* [Internet]. 2004 [citado 18 de diciembre de 2020];23(5):1226-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380917/>
132. Cuerda C, Vasiloglou MF, Arhip L. Nutritional Management and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: Anorexia Nervosa. *J Clin Med* [Internet]. 2019;8(7). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/1042/pdf>
133. Treasure J, Fogelman I, Russell GF. Osteopaenia of the lumbar spine and femoral neck in anorexia nervosa. *Scott Med J* [Internet]. julio de 1986 [citado 18 de diciembre de 2020];31(3):206-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798090/>
134. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* [Internet]. 1990;86(3):440-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388792>
135. Brooks A, LeCouteur A, Hepworth J. Accounts of experiences of bulimia: a discourse analytic study. *Int J Eat Disord* [Internet]. 1998;24(2):193-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697018>
136. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1998;139(3):276-83. Disponible en:

<https://pdfs.semanticscholar.org/92b7/4462ea333422f3eb27cd439232faf3f1cb34.pdf>

137. Kohmura H, Miyake A, Aono T, Tanizawa O. Recovery of reproductive function in patients with anorexia nervosa: a 10-year follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1986;22(5-6):293-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3770278>
138. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, Todd GJ, Smeeton NC, Treasure J, et al. QT interval in anorexia nervosa. *Heart* [Internet]. 24 de octubre de 1994;72(1):69-73. Disponible en: <https://heart.bmj.com/content/72/1/69>
139. Swenne I, Larsson PT. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QTc interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatr (Oslo, Norw 1992)* [Internet]. 1999;88(3):304-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229042>
140. Wells LA, Sadowski CA. Bulimia nervosa: an update and treatment recommendations. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2001;13(6):591-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753113>
141. Prentice RL, Aragaki AK, Howard B V, Chlebowski RT, Thomson CA, Van Horn L, et al. Low-Fat Dietary Pattern among Postmenopausal Women Influences Long-Term Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes Outcomes. *J Nutr* [Internet]. 2019;149(9):1565-74. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article-pdf/149/9/1565/29214244/nxz107.pdf>
142. Reilly JJ, Wilson J, Durnin J V. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child* [Internet]. 24 de octubre de 1995;73(4):305-10. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/73/4/305>
143. James WP, Ferro-Luzzi A, Waterlow JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a working party of the International Dietary Energy Consultative Group. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1988;42(12):969-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3148462>
144. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 14 de septiembre de 1994 [citado 17 de diciembre de

2020];272(10):828. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/379036>

145. Hannan WJ, Wrate RM, Cowen SJ, Freeman CPL. Body mass index as an estimate of body fat. *Int J Eat Disord* [Internet]. 24 de octubre de 1995;18(1):91-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-108X%28199507%2918%3A1%3C91%3A%3AAID-EAT2260180110%3E3.0.CO%3B2-M>
146. Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FDJ, Gregory JW. The validity of body mass index for the assessment of adiposity in children with disease states. *Ann Hum Biol* [Internet]. 24 de octubre de 1997;24(3):209-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03014469700004942>
147. Nicholls D, Wells JC, Singhal A, Stanhope R. Body composition in early onset eating disorders. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002;56(9):857-65. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1601403.pdf>
148. Wells JCK. A Hattori chart analysis of body mass index in infants and children. *Int J Obes* [Internet]. 2000 [citado 18 de diciembre de 2020];24(3):325-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10757626/>
149. Trocki O, Wotton MJ, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Value of total body potassium in assessing the nutritional status of children with end-stage liver disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2000;904:400-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865778>
150. Duncan AE, Ziobrowski HN, Nicol G. The Prevalence of Past 12-Month and Lifetime DSM-IV Eating Disorders by BMI Category in US Men and Women. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2017;25(3):165-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127825>
151. Flament MF, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Nguyen HNT, Birmingham M, et al. Weight Status and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents From the Community. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015;54(5):403-411.e2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901777>

152. Lindvall Dahlgren C, Wisting L. Transitioning from DSM-IV to DSM-5: A systematic review of eating disorder prevalence assessment. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2016;49(11):975-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528542>
153. Qian J, Hu Q, Wan Y, Li T, Wu M, Ren Z, et al. Prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry* [Internet]. 24 de octubre de 2013;25(4):212-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4054558/>
154. Sobanski E, Hiltmann WD, Blanz B, Klein M, Schmidt MH. Pelvic ultrasound scanning of the ovaries in adolescent anorectic patients at low weight and after weight recovery. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997;6(4):207-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442999>
155. Falk JR, Halmi KA. Amenorrhea in anorexia nervosa: examination of the critical body weight hypothesis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1982;17(7):799-806. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7115833>
156. Birmingham CL, Jones PJ, Orphanidou C, Bakan R, Cleator IG, Goldner EM, et al. The reliability of bioelectrical impedance analysis for measuring changes in the body composition of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* [Internet]. 1996;19(3):311-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704730>
157. Mazess RB, Barden HS, Ohlrich ES. Skeletal and body-composition effects of anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1990;52(3):438-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2393006>
158. Probst M, Goris M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body composition in female anorexia nervosa patients. *Br J Nutr* [Internet]. 1996;76(5):639-47. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/744AC3180CD8C9A4ED7E2A541257FC76/S0007114596001754a.pdf/div-class-title-body-composition-in-female-anorexia-nervosa-patients-div.pdf>
159. Vaisman N, Corey M, Rossi MF, Goldberg E, Pencharz P. Changes in body composition during refeeding of patients with anorexia nervosa. *J Pediatr* [Internet]. 1988;113(5):925-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183854>

160. Zamboni M, Armellini F, Turcato E, Todisco P, Gallagher D, Dalle Grave R, et al. Body fat distribution before and after weight gain in anorexia nervosa. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* [Internet]. 1997;21(1):33-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/0800357.pdf>
161. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S, et al. Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999;84(6):2049-55. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-pdf/84/6/2049/10406232/jcem2049.pdf>
162. Traboulsi S, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, El Ghoch M. IS BODY FAT PERCENTAGE A GOOD PREDICTOR OF MENSTRUAL RECOVERY IN FEMALES WITH ANOREXIA NERVOSA AFTER WEIGHT RESTORATION? A SYSTEMATIC REVIEW AND EXPLORATORY AND SELECTIVE META-ANALYSIS. *J Popul Ther Clin Pharmacol = J La Ther Des Popul La Pharmacol Clin* [Internet]. 2019;26(2):e25-37. Disponible en: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/download/601/540>
163. El Ghoch M, Calugi S, Chignola E, Bazzani P V, Dalle Grave R. Body fat and menstrual resumption in adult females with anorexia nervosa: a 1-year longitudinal study. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc* [Internet]. 2016;29(5):662-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230963>
164. Pitts S, Blood E, Divasta A, Gordon CM. Percentage body fat by dual-energy X-ray absorptiometry is associated with menstrual recovery in adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med* [Internet]. 2014;54(6):739-41. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4035435?pdf=render>
165. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2006;7(1-2):91-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972186>
166. Mayer L, Walsh BT, Pierson RN, Heymsfield SB, Gallagher D, Wang J, et al. Body fat redistribution after weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 24 de octubre de 2005;81(6):1286-91. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/81/6/1286/4648747>
167. El Ghoch M, Calugi S, Lamburghini S, Dalle Grave R. Anorexia nervosa and body fat distribution: a systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2014;6(9):3895-912. Disponible

en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/6/9/3895/pdf>

168. Probst M, Goris M, Vandereycken W, Pieters G, Vanderlinden J, Van Coppenolle H. Body composition in bulimia nervosa patients compared to healthy females. *Eur J Nutr* [Internet]. agosto de 2004 [citado 18 de diciembre de 2020];43(5):288-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309448/>
169. Bulik CM, Reichborn-Kjennerud T. Medical morbidity in binge eating disorder. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2003;34 Suppl:S39-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900985>
170. Vancampfort D, Vanderlinden J, De Hert M, Soundy A, Adámkova M, Skjaerven LH, et al. A systematic review of physical therapy interventions for patients with anorexia and bulimia nervosa. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2014;36(8):628-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826882>
171. Wilfley DE, Wilson GT, Agras WS. The clinical significance of binge eating disorder. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2003;34 Suppl:S96-106. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900990>
172. Bulik CM, Marcus MD, Zerwas S, Levine MD, La Via M. The changing «weightscape» of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012;169(10):1031-6. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4038540?pdf=render>
173. Villarejo C, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Peñas-Lledó E, Granero R, Penelo E, et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2012;20(3):250-4. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3510304?pdf=render>
174. Hamer M, O'Donovan G, Stensel D, Stamatakis E. Normal-Weight Central Obesity and Risk for Mortality. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;166(12):917-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437799>
175. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. A systematic review and meta-analysis of the association between eating disorders and bone density. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* [Internet]. 2016;27(6):1953-66. Disponible en:

<https://europepmc.org/articles/pmc7047470?pdf=render>

176. Solmi M, Veronese N, Correll CU, Favaro A, Santonastaso P, Caregato L, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and fractures among people with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016;133(5):341-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763350>
177. Naessén S, Carlström K, Glant R, Jacobsson H, Hirschberg AL. Bone mineral density in bulimic women--influence of endocrine factors and previous anorexia. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2006;155(2):245-51. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/downloadpdf/journals/eje/155/2/1550245.pdf>
178. Fernandez-Aranda F, Karwautz A, Treasure J. Food addiction: A transdiagnostic construct of increasing interest [Internet]. Vol. 26, *European Eating Disorders Review*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 536-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338592/>
179. Avena NM, Gold JA, Kroll C, Gold MS. Further developments in the neurobiology of food and addiction: update on the state of the science. *Nutrition* [Internet]. 2012;28(4):341-3. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3304017?pdf=render>
180. Brownell KD, Gold MS. *Food and Addiction: A Comprehensive Handbook*. Oxford University Press; 2013.
181. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev An Off J Int Assoc Study Obes* [Internet]. 2013;14(1):2-18. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4827343?pdf=render>
182. Davis C. A commentary on the associations among 'food addiction', binge eating disorder, and obesity: Overlapping conditions with idiosyncratic clinical features. *Appetite* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 18 de diciembre de 2020];115:3-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816464/>
183. Meule A, Gearhardt AN. Food addiction in the light of DSM-5. *Nutrients* [Internet]. 2014;6(9):3653-71. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/6/9/3653/pdf>

184. Tomasi D, Wang G-J, Wang R, Caparelli EC, Logan J, Volkow ND. Overlapping patterns of brain activation to food and cocaine cues in cocaine abusers: association to striatal D2/D3 receptors. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2015;36(1):120-36. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4306601?pdf=render>
185. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav* [Internet]. 2016;30(1):113-21. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/27e4/e4f5b0a94a3c07e57f14bac1b696d86246ce.pdf>
186. Carter J, Davis C. An Addiction Model of Binge Eating Disorder. En: *Addiction Medicine*. 2010. p. 633-47.
187. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Baler R. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2012;11:1-24. Disponible en: https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc828827/m2/1/high_res_d/1044030.pdf
188. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Food addiction: an examination of the diagnostic criteria for dependence. *J Addict Med* [Internet]. 2009;3(1):1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768996>
189. Fletcher PC, Kenny PJ. Food addiction: a valid concept? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2018;43(13):2506-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41386-018-0203-9.pdf>
190. Wiss DA, Brewerton TD. Incorporating food addiction into disordered eating: the disordered eating food addiction nutrition guide (DEFANG). *Eat Weight Disord EWD* [Internet]. 2017;22(1):49-59. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40519-016-0344-y.pdf>
191. Long CG, Blundell JE, Finlayson G. A Systematic Review of the Application And Correlates of YFAS-Diagnosed «Food Addiction» in Humans: Are Eating-Related «Addictions» a Cause for Concern or Empty Concepts? *Obes Facts* [Internet]. 2015;8(6):386-401. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/442403>

192. Gordon EL, Ariel-Donges AH, Bauman V, Merlo LJ. What Is the Evidence for «Food Addiction?» A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/4/477/pdf>
193. Schulte EM, Potenza MN, Gearhardt AN. A commentary on the “eating addiction” versus “food addiction” perspectives on addictive-like food consumption. *Appetite* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 18 de diciembre de 2020];115:9-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27984189/>
194. Gearhardt AN, Yokum S, Harris JL, Epstein LH, Lumeng JC. Neural response to fast food commercials in adolescents predicts intake. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 6 de diciembre de 2020];111(3):493-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940031/>
195. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. agosto de 2011 [citado 13 de diciembre de 2020];68(8):808-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464344/>
196. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite* [Internet]. 2009;52(2):430-6. Disponible en: https://fastlab.psych.lsa.umich.edu/wp-content/uploads/2014/06/Gearhardtetal_PreliminaryValidationofYaleFoodAddictionScaleforChildren_2013.pdf
197. Granero R, Jiménez-Murcia S, Gearhardt AN, Agüera Z, Aymamí N, Gómez-Peña M, et al. Validation of the Spanish Version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and Clinical Correlates in a Sample of Eating Disorder, Gambling Disorder, and Healthy Control Participants. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018;9:208. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00208/pdf>
198. Granero R, Hilker I, Agüera Z, Jiménez-Murcia S, Sauchelli S, Islam MA, et al. Food addiction in a Spanish sample of eating disorders: DSM-5 diagnostic subtype differentiation and validation data. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2014;22(6):389-96. Disponible en: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/2027.42/109343/1/erv2311.pdf>

199. Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Morgan PT, Crosby RD, Grilo CM. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2012;45(5):657-63. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/eat.20957>
200. Hilker I, Sánchez I, Steward T, Jiménez-Murcia S, Granero R, Gearhardt AN, et al. Food Addiction in Bulimia Nervosa: Clinical Correlates and Association with Response to a Brief Psychoeducational Intervention. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2016;24(6):482-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593963>
201. Jiménez-Murcia S, Granero R, Wolz I, Baño M, Mestre-Bach G, Steward T, et al. Food addiction in gambling disorder: Frequency and clinical outcomes. *Front Psychol* [Internet]. 4 de abril de 2017 [citado 18 de diciembre de 2020];8(MAR). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421009/>
202. Ouellette AS, Rodrigue C, Lemieux S, Tchernof A, Biertho L, Bégin C. An examination of the mechanisms and personality traits underlying food addiction among individuals with severe obesity awaiting bariatric surgery. *Eat Weight Disord* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 18 de diciembre de 2020];22(4):633-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022218/>
203. Pursey KM, Stanwell P, Gearhardt AN, Collins CE, Burrows TL. The prevalence of food addiction as assessed by the yale food addiction scale: A systematic review [Internet]. Vol. 6, *Nutrients*. MDPI AG; 2014 [citado 18 de diciembre de 2020]. p. 4552-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338274/>
204. Meule A. A Critical Examination of the Practical Implications Derived from the Food Addiction Concept. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2019;8(1):11-7. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13679-019-0326-2.pdf>
205. Burrows T, Hides L, Brown R, Dayas C V, Kay-Lambkin F. Differences in Dietary Preferences, Personality and Mental Health in Australian Adults with and without Food Addiction. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/285/pdf>
206. Burrows T, Kay-Lambkin F, Pursey K, Skinner J, Dayas C. Food addiction and associations with mental health symptoms: a systematic review with meta-analysis. *J*

- Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc [Internet]. 2018;31(4):544-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368800>
207. Burmeister JM, Hinman N, Koball A, Hoffmann DA, Carels RA. Food addiction in adults seeking weight loss treatment. Implications for psychosocial health and weight loss. *Appetite* [Internet]. 2013;60(1):103-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017467>
208. Clark SM, Saules KK. Validation of the Yale Food Addiction Scale among a weight-loss surgery population. *Eat Behav* [Internet]. 2013;14(2):216-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557824>
209. Imperatori C, Innamorati M, Contardi A, Continisio M, Tamburello S, Lamis DA, et al. The association among food addiction, binge eating severity and psychopathology in obese and overweight patients attending low-energy-diet therapy. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2014;55(6):1358-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889343>
210. Meule A, von Rezori V, Blechert J. Food addiction and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2014;22(5):331-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995543>
211. Piccinni A, Marazziti D, Cargioli C, Mauri M, Stallone T. Food addiction: Is it a nosological category or a psychopathological dimension? Preliminary results of an Italian study. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2018 [citado 18 de diciembre de 2020];36(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29953402/>
212. Aviram-Friedman R, Astbury N, Ochner CN, Contento I, Geliebter A. Neurobiological evidence for attention bias to food, emotional dysregulation, disinhibition and deficient somatosensory awareness in obesity with binge eating disorder. *Physiol Behav* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 18 de diciembre de 2020];184:122-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128522/>
213. Steward T, Mestre-Bach G, Vitró-Alcaraz C, Lozano-Madrid M, Agüera Z, Fernández-Formoso JA, et al. Food addiction and impaired executive functions in women with obesity. *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 18 de diciembre de 2020];26(6):574-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159982/>

214. Giel KE, Speer E, Schag K, Leehr EJ, Zipfel S. Effects of a food-specific inhibition training in individuals with binge eating disorder-findings from a randomized controlled proof-of-concept study. *Eat Weight Disord EWD* [Internet]. 2017;22(2):345-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271453>
215. Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Paslakis G, Munguia L, Granero R, Sánchez-González J, et al. Food addiction in eating disorders and obesity: Analysis of clusters and implications for treatment. *Nutrients* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 13 de diciembre de 2020];11(11):2633. Disponible en: www.mdpi.com/journal/nutrients
216. Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Paslakis G, Munguia L, Granero R, Sánchez-González J, et al. Food addiction in eating disorders and obesity: Analysis of clusters and implications for treatment. *Nutrients* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 6 de diciembre de 2020];11(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31684127/>
217. Guerrero Pérez F, Sánchez-González J, Sánchez I, Jiménez-Murcia S, Granero R, Simó-Servat A, et al. Food addiction and preoperative weight loss achievement in patients seeking bariatric surgery. *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 18 de diciembre de 2020];26(6):645-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353597/>
218. Miller-Matero LR, Bryce K, Saulino CK, Dykhuis KE, Genaw J, Carlin AM. Problematic eating behaviors predict outcomes after bariatric surgery. *Obes Surg* [Internet]. 7 de febrero de 2018 [citado 18 de diciembre de 2020];28(7):1910-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417489/>
219. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: International comparison [Internet]. Vol. 30, *Current Opinion in Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 423-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777107/>
220. Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. septiembre de 2011 [citado 6 de diciembre de 2020];12(6):400-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21961502/>
221. Royal College of Psychiatrists. PS03/19: Position statement on early intervention for

- eating disorders. 2019.
222. Davis H, Attia E. Pharmacotherapy of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2017;30(6):452-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806268>
 223. Himmerich H, Treasure J. Psychopharmacological advances in eating disorders [Internet]. Vol. 11, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd; 2018 [citado 11 de diciembre de 2020]. p. 95-108. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933969/>
 224. Robinson L, Aldridge V, Clark EM, Misra M, Micali N. Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in Anorexia Nervosa: A systematic review of the literature [Internet]. Vol. 98, *Journal of Psychosomatic Research*. Elsevier Inc.; 2017 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 87-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554377/>
 225. Bell C, Waller G, Shafran R, Delgadillo J. Is there an optimal length of psychological treatment for eating disorder pathology? *Int J Eat Disord* [Internet]. 2017;50(6):687-92. Disponible en: https://eprints.whiterose.ac.uk/110317/1/ED_treatment_length_preprint_2016.pdf
 226. Steinhausen H-C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002;159(8):1284-93. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b644/131dee80a58a74a0de84da77813459ee6db6.pdf>
 227. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2013;122(2):445-57. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3980846?pdf=render>
 228. Halmi KA. The multimodal treatment of eating disorders. *World psychiatry Off J World Psychiatr Assoc* [Internet]. 2005;4(2):69-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633511>
 229. (UK) NGA. Eating Disorders: Recognition and Treatment [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436876/>

230. Frostad S, Danielsen YS, Rekkedal GÅ, Jevne C, Dalle Grave R, Rø Ø, et al. Implementation of enhanced cognitive behaviour therapy (CBT-E) for adults with anorexia nervosa in an outpatient eating-disorder unit at a public hospital. *J Eat Disord* [Internet]. 2018;6:12. Disponible en: <https://jeatdisord.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40337-018-0198-y>
231. Nishizono-Maher A. [Cognitive Behavior Therapy for Eating Disorders]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* [Internet]. 2016;118(8):561-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620474>
232. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, O'Connor ME, Bohn K, Hawker DM, et al. Transdiagnostic cognitive-behavioral therapy for patients with eating disorders: a two-site trial with 60-week follow-up. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2009;166(3):311-9. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc3035831?pdf=render>
233. Dalle Grave R, El Ghoch M, Sartirana M, Calugi S. Cognitive Behavioral Therapy for Anorexia Nervosa: An Update. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2016;18(1):2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689208>
234. Spielmans GI, Benish SG, Marin C, Bowman WM, Menster M, Wheeler AJ. Specificity of psychological treatments for bulimia nervosa and binge eating disorder? A meta-analysis of direct comparisons. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2013;33(3):460-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454220>
235. Hay P, Chinn D, Forbes D, Madden S, Newton R, Sugenor L, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2014;48(11):977-1008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351912>
236. Pike KM, Walsh BT, Vitousek K, Wilson GT, Bauer J. Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003;160(11):2046-9. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bcff/32e1dc764598143c7723154e57465ab6f154.pdf>
237. Keel PK, Haedt A. Evidence-based psychosocial treatments for eating problems and

- eating disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div* 53 [Internet]. 2008;37(1):39-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444053>
238. Eating Disorder prevention, treatment & management: An Evidence Review [Internet]. 2010 [citado 19 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nedc.com.au/assets/NEDC-Publications/NEDC-Evidence-Review-Final.pdf>
239. Watson HJ, Bulik CM. Update on the treatment of anorexia nervosa: Review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions [Internet]. Vol. 43, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2013 [citado 19 de diciembre de 2020]. p. 2477-500. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/update-on-the-treatment-of-anorexia-nervosa-review-of-clinical-trials-practice-guidelines-and-emerging-interventions/5A329A97727E16B16FFD573277430EB0>
240. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2013;46(1):3-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821753>
241. Fisher C, Hetrick S, Rushford N. Family therapy for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;4:CD004780. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/43148794_Family_therapy_for_anorexia_nervosa
242. Strober M. Proposition: family based treatment is overvalued Position: proposer. *Adv Eat Disord* [Internet]. 2 de septiembre de 2014 [citado 19 de diciembre de 2020];2(3):264-84. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21662630.2014.898390>
243. Yager J, Devlin M, Halmi K, Herzog D, Mitchell J, Powers P, et al. Guideline Watch (August 2012): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, 3rd Edition. *Focus (Madison)* [Internet]. 2014;12:416-31. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Joel_Yager/publication/284487879_Guideline_Watch_August_2012_Practice_Guideline_for_the_Treatment_of_Patients_With_Eating_Disorders_3rd_Edition/links/569d822908ae00e5c98ef3a0/Guideline-Watch-August-2012-Practice-Guidel

244. Alliance NG. Eating Disorders: Recognition and Treatment. National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. 2017 [citado 6 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654225/>
245. Watson HJ, Goodman EL, McLagan NB, Joyce T, French E, Willan V, et al. Quality of randomized controlled trials in eating disorder prevention. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2017;50(5):459-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489337>
246. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav* [Internet]. 1982;7(1):47-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7080884>
247. Wilson GT, Nonas CA, Rosenblum GD. Assessment of binge eating in obese patients. *Int J Eat Disord* [Internet]. 1993;13(1):25-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8477274>
248. Darby A, Hay P, Mond J, Rodgers B, Owen C. Disordered eating behaviours and cognitions in young women with obesity: relationship with psychological status. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2007;31(5):876-82. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/0803501.pdf>
249. Hay P. A systematic review of evidence for psychological treatments in eating disorders: 2005-2012. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2013;46(5):462-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23658093>
250. Hay PP, Bacaltchuk J, Stefano S, Kashyap P. Psychological treatments for bulimia nervosa and bingeing. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(4):CD000562. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc7034415?pdf=render>
251. Wilson GT, Wilfley DE, Agras WS, Bryson SW. Psychological treatments of binge eating disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010;67(1):94-101. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/articlepdf/210525/yoa90059_94_101.pdf
252. Berkman ND, Brownley KA, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Morgan LC, et al. Management and Outcomes of Binge-Eating Disorder [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality

- (US); 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338312/>
253. Palavras MA, Hay P, Filho CAD, Claudino A. The Efficacy of Psychological Therapies in Reducing Weight and Binge Eating in People with Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder Who Are Overweight or Obese-A Critical Synthesis and Meta-Analyses. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/299/pdf>
 254. Peat CM, Berkman ND, Lohr KN, Brownley KA, Bann CM, Cullen K, et al. Comparative Effectiveness of Treatments for Binge-Eating Disorder: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc* [Internet]. 2017;25(5):317-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467032>
 255. Guidance on the treatment of anorexia nervosa under the mental health act 1983. [citado 19 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://www.bl.uk/collection-items/guidance-on-the-treatment-of-anorexia-nervosa-under-the-mental-health-act-1983>
 256. Hart S, Russell J, Abraham S. Nutrition and dietetic practice in eating disorder management. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc* [Internet]. 2011;24(2):144-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332833>
 257. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, et al. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa [Internet]. Vol. 49, *International Journal of Eating Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2016 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 293-310. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26661289/>
 258. Herpertz-Dahlmann B, van Elburg A, Castro-Fornieles J, Schmidt U. ESCAP Expert Paper: New developments in the diagnosis and treatment of adolescent anorexia nervosa—a European perspective [Internet]. Vol. 24, *European Child and Adolescent Psychiatry*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2015 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 1153-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26226918/>
 259. Wilson GT, Shafran R. Eating disorders guidelines from NICE. Vol. 365, *Lancet*. Elsevier Limited; 2005. p. 79-81.

260. Hay PJ, Touyz S, Claudino AM, Lujic S, Smith CA, Madden S. Inpatient versus outpatient care, partial hospitalisation and waiting list for people with eating disorders [Internet]. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [citado 6 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663033/>
261. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment [Internet]. Vol. 2, The Lancet Psychiatry. Elsevier Ltd; 2015 [citado 13 de diciembre de 2020]. p. 1099-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514083/>
262. Twohig MP, Bluett EJ, Torgesen JG, Lensegrav-Benson T, Quakenbush-Roberts B. Who Seeks Residential Treatment? A Report of Patient Characteristics, Pathology, and Functioning in Females at a Residential Treatment Facility. *Eat Disord* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 12 de diciembre de 2020];23(1):1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25298220/>
263. Peckmezian T, Paxton SJ. A systematic review of outcomes following residential treatment for eating disorders [Internet]. Vol. 28, European Eating Disorders Review. John Wiley and Sons Ltd; 2020 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 246-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196843/>
264. Friedman K, Ramirez AL, Murray SB, Anderson LK, Cusack A, Boutelle KN, et al. A Narrative Review of Outcome Studies for Residential and Partial Hospital-based Treatment of Eating Disorders [Internet]. Vol. 24, European Eating Disorders Review. John Wiley and Sons Ltd; 2016 [citado 19 de diciembre de 2020]. p. 263-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062687/>
265. Yager J, Michael Devlin CJ, Halmi KA, Herzog DB, Mitchell III JE, Powers P, et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Eating Disorders Third Edition WORK GROUP ON EATING DISORDERS AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION STEERING COMMITTEE ON PRACTICE GUIDELINES AREA AND COMPONENT LIAISONS STAFF [Internet]. 2010 [citado 19 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.appi.org/CustomerService/Pages/Permissions.aspx>.
266. Salvy SJ, McCargar L. Nutritional interventions for individuals with bulimia nervosa [Internet]. Vol. 7, Eating and Weight Disorders. *Eat Weight Disord*; 2002 [citado 12 de diciembre de 2020]. p. 258-67. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588053/>

267. Atwood ME, Friedman A. A systematic review of enhanced cognitive behavioral therapy (CBT-E) for eating disorders [Internet]. Vol. 53, *International Journal of Eating Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [citado 6 de diciembre de 2020]. p. 311-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840285/>
268. Castelnuovo G, Manzoni GM, Villa V, Cesa GL, Pietrabissa G, Molinari E. The STRATOB study: Design of a randomized controlled clinical trial of Cognitive Behavioral Therapy and Brief Strategic Therapy with telecare in patients with obesity and binge-eating disorder referred to residential nutritional rehabilitation. *Trials* [Internet]. 9 de mayo de 2011 [citado 12 de diciembre de 2020];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554734/>
269. Villarejo C, Jiménez-Murcia S, Álvarez-Moya E, Granero R, Penelo E, Treasure J, et al. Loss of control over eating: A description of the eating disorder/obesity spectrum in women. *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. enero de 2014 [citado 19 de diciembre de 2020];22(1):25-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338827/>
270. Hauck C, Weiß A, Schulte EM, Meule A, Ellrott T. Prevalence of «Food Addiction» as Measured with the Yale Food Addiction Scale 2.0 in a Representative German Sample and Its Association with Sex, Age and Weight Categories. *Obes Facts* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 19 de diciembre de 2020];10(1):12-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190017/>
271. Bruni V, Dei M, Morelli C, Schettino MT, Balzi D, Nuvolone D. Body composition variables and leptin levels in functional hypothalamic amenorrhea and amenorrhea related to eating disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2011;24(6):347-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906977>
272. Terra X, Auguet T, Agüera Z, Quesada IM, Orellana-Gavaldà JM, Aguilar C, et al. Adipocytokine levels in women with anorexia nervosa. Relationship with weight restoration and disease duration. *Int J Eat Disord* [Internet]. 2013;46(8):855-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881663>
273. Fernandez-Aranda F, Granero R, Hilker I, Agüera Z, Jimenez-Murcia S, Sauchelli S, et al. OR-29: Food addiction in eating disorders: DSM-5 diagnostic subtype

- differentiation. *J Behav Addict* [Internet]. 24 de octubre de 2015;4(S1):16-7. Disponible en:
<https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=20625871&v=2.1&it=r&id=GAL E%7CA457602720&sid=googleScholar&linkaccess=abs>
274. Giner-Bartolomé C, Fagundo AB, Sánchez I, Jiménez-Murcia S, Santamaría JJ, Ladouceur R, et al. Can an intervention based on a serious videogame prior to cognitive behavioral therapy be helpful in bulimia nervosa? A clinical case study. *Front Psychol* [Internet]. 2015;6:982. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2015.00982/pdf>
275. Marlatt GA, Witkiewitz K. Update on harm-reduction policy and intervention research. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2010;6:591-606. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192791>
276. Drucker E, Anderson K, Haemmig R, Heimer R, Small D, Walley A, et al. Treating Addictions: Harm Reduction in Clinical Care and Prevention. *J Bioeth Inq* [Internet]. 2016;13(2):239-49. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112489>
277. Dimitrijević I, Popović N, Sabljak V, Škodrić-Trifunović V, Dimitrijević N. Food addiction-diagnosis and treatment. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2015;27(1):101-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751444>

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
SOBRE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 9 de Junio de 2011 (Acta 11/11), tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de investigación con nuestra ref. **PR149/11**, titulado:

“NEUROCOGNICIÓN EN CONDICIONES EXTREMAS DE PESO (DE LA OBESIDAD A LA ANOREXIA NERVIOSA): ANÁLISIS DE ENDOFENOTIPOS ESPECÍFICOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO”

Presentado por el Dr. Fernando Fernández Aranda del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL, como investigador principal, ha acordado emitir INFORME FAVORABLE al mencionado proyecto.

Convocatoria FIS 2011


 **Bellvitge**
Hospital
Comitè Ètic d'Investigació
Clínica

Fdo. Dr. Enric Sospedra Martínez
Secretario del CEIC

L'Hospitalet de Llobregat, 9 de Junio de 2011



Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

DECLARACIÓN DIRECTORES DE TESIS DE CÓDIGOS ÉTICOS

El Dr. **Fernando Fernández Aranda** con DNI **46040411T** y la Dra. **Zaida Palmira Agüera Imbernón** con DNI **44180787H**, del Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona

DECLARAN QUE

Como directores de tesis doctoral de la alumna **Xandra Romero Casas** con DNI 78929756-N, nos consta que en el desarrollo de esta tesis doctoral por compendio de artículos titulada **Trastornos de la Conducta Alimentaria y tratamiento: Factores nutricionales y clínicos implicados** se han cumplido los códigos éticos y de buenas prácticas y no tenemos conocimiento de que se haya producido ningún plagio.

Barcelona, a 22 de diciembre de 2020

Firmado **director o directora**

Firmado **director o directora**

FERNANDO
FERNANDEZ
ARANDA - DNI
46040411T

Firmado digitalmente
por FERNANDO
FERNANDEZ ARANDA
- DNI 46040411T
Fecha: 2020.12.28
12:07:39 +01'00'

Nombre y apellidos:

Fernando Fernández Aranda

Nombre y apellidos:

Zaida Palmira Agüera Imbernón



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Medicina
i Ciències de la Salut

[Campus Clínic](#), Casanova, 143. 08036 Barcelona
93 403 52 50 | 93 403 52 51 | 93 403 52 5

DECLARACIÓN PERSONAL DE NO PLAGIO

Yo, D./D^a Xandra Romero Casas, con NIF/NIE 78929756-N, estudiante del Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional, impartido por la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona, en el curso 2019-2020, como autor/a de este documento académico, titulado:

Trastornos de la Conducta Alimentaria y tratamiento: Factores nutricionales y clínicos implicados _____

y presentado como Tesis Doctoral para la obtención del título correspondiente,

DECLARO QUE

este trabajo de Tesis Doctoral es fruto de mi trabajo personal, que no he copiado y que no he empleado ideas, formulaciones, citas integrales o ilustraciones extraídas de cualquier obra, artículo, memoria, etc. (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara, estricta y explícita su origen tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía.

Barcelona, a 17 de Diciembre de 2020