



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA SOCIOHUMANÍSTICA

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Revisión sistemática sobre investigaciones en modelos
animales de anorexia basada en la actividad (ABA)

Autor (a): Cortez Orellana, Paúl Alejandro

Director (a): Cisneros Vidal, María Aranzazu

LOJA – ECUADOR

2020



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2020

Aprobación del director del trabajo de titulación

Loja, julio de 2020

Magister.

Marco Antonio Jiménez Gaona

Coordinador de la Titulación de Psicología

Ciudad.-

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado: “Revisión sistemática sobre investigaciones en modelos animales de anorexia basada en la actividad (ABA)”, realizado por Paúl Alejandro Cortez Orellana, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo. Así mismo, doy fe que dicho trabajo de titulación ha sido revisado por la herramienta antiplagio institucional.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Firma:

María Aranzazu Cisneros Vidal

C.I: 1711464246

Declaración de autoría y cesión de derechos

“Yo, Paúl Alejandro Cortez Orellana, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

- Ser autor del Trabajo de Titulación denominado: Revisión sistemática sobre investigaciones en modelos animales de anorexia basada en la actividad (ABA), específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Capítulo 1. Marco teórico de la anorexia y el modelo de anorexia basada en la actividad (ABA), Capítulo 2. Metodología de la investigación, Capítulo 3. Resultados obtenidos, Capítulo 4. Discusión, y por último, Conclusiones y Recomendaciones, siendo Mgtr. María Aranzazu Cisneros Vidal, directora del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.
- Que mi obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.
- Autorizo a la Universidad Técnica Particular de Loja para que pueda hacer uso de mi obra con fines netamente académicos, ya sea de forma impresa, digital y/o electrónica o por cualquier medio conocido o por conocerse, sirviendo el presente instrumento como la fe de mi completo consentimiento; y, para que sea ingresada al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Autor: Paúl Alejandro Cortez Orellana

C.I.: 1105169047

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios por darme lo más preciado en este mundo, a mis padres que los amo, que me aman, que son la razón de mi vida y que siempre me han apoyado, enseñado y guiado con amor; a mi hermano que siempre me ha apoyado y cuidado desde niños; y a mis abuelitos que desde pequeño han compartido su sabiduría y cariño conmigo como un hijo más.

Agradecimiento

Agradezco a Dios por permitirme culminar esta etapa del camino, y a mis padres, hermano y abuelitos por darme la posibilidad de ser mejor persona.

Así mismo, agradezco a la titulación de psicología de la Universidad Técnica Particular de Loja, y a su personal docente, por brindarme no solo los conocimientos teóricos, sino por formar en mí un profundo sentimiento de responsabilidad profesional.

Por último, agradezco a la Mgtr. María Aranzazu Cisneros por guiarme y acompañarme en este proceso, y sobre todo por compartir su conocimiento con paciencia y amistad.

Índice de contenidos

Carátula	I
Aprobación del director del trabajo de titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenidos	VII
Índice de Tablas.....	VIII
Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción	3
Capítulo uno	5
Marco teórico	5
1.1. Trastorno alimenticio.....	5
1.1.1. Definición, edad y prevalencia	5
1.2. Tipos de trastornos alimenticios.....	7
1.2.1. Anorexia nerviosa	7
1.2.2. Bulimia nerviosa	9
1.3. Fundamentos neurobiológicos de la anorexia	11
1.4. Tipos de terapia para la anorexia nerviosa	12
1.5. Comorbilidad.....	14
1.6. Alimentación saludable	16
1.7. Influencia de la anorexia sobre la estructura y función cerebral	17
1.7.1. Hiperactividad.....	17
1.7.2. Aprendizaje y memoria	18
1.8. Modelos animales.....	22
1.8.1. Generalidades	22
1.8.2. Antecedentes.....	23
1.8.3. Líneas de investigación en modelos animales	25
1.8.4. Modelos animales que más relación guardan con los seres humanos.....	32
1.9. Modelo de anorexia basada en la actividad (ABA).....	40
1.9.1. Historia	40
1.9.2. Subespecies de roedores más utilizadas en el modelo de anorexia basada en la actividad	44
1.9.3. Protocolo estándar del modelo	46
1.9.4. Comparación con otros modelos.....	53
1.9.5. Variaciones del modelo animal ABA	57

1.9.6.	Limitaciones del modelo animal ABA	61
1.9.7.	Diseño experimental del modelo ABA.....	63
Capítulo dos.....		66
Metodología		66
2.1.	Objetivos.....	66
2.1.1.	Objetivo general.....	66
2.1.2.	Objetivos específicos	66
2.2.	Selección de los estudios.....	66
2.3.	Codificación de los estudios.....	67
Capítulo tres		68
Resultados.....		68
3.1.	Alteraciones cerebrales estructurales	70
3.2.	Alteraciones cerebrales funcionales.....	72
3.3.	Alteraciones cognitivas y conductuales.....	75
3.4.	Alteraciones endócrinas.....	77
3.5.	Alteraciones metabólico-intestinales	79
3.6.	Pruebas farmacológicas.....	81
3.7.	Prueba de vulnerabilidad – resistencia - tratamiento.....	84
3.8.	Apoyo al modelo de anorexia basada en la actividad.....	87
Capítulo cuatro.....		90
Discusión		90
Conclusiones		96
Recomendaciones		98
Referencias.....		100

Índice de Tablas

Tabla 1.	<i>Modelos animales más utilizados en psicología</i>	34
Tabla 2.	<i>Teorías obtenidas a raíz del uso del modelo ABA</i>	68
Tabla 3.	<i>Clasificación de resultados</i>	70

Resumen

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno alimenticio que afecta a una gran parte de la población, con un alto índice de recaída, aún sin un tratamiento específico y con consecuencias que pueden causar la muerte.

Con el fin de dilucidar ciertas interrogantes sobre AN, se desarrolló en la década de 1960 el modelo animal de anorexia basada en la actividad (ABA), el cual al combinar restricción alimenticia y acceso ilimitado a una rueda de ejercicio, reproduce casi por completo las características de este trastorno.

Es por la importancia que tiene ABA para el estudio de la AN que este trabajo tuvo como objetivo determinar los resultados obtenidos de las diversas investigaciones en modelos animales de ABA, mediante una revisión sistemática de la literatura existente.

Se realizó un análisis de los resultados obtenidos de 44 artículos científicos que utilizaron el modelo ABA en los últimos 5 años, encontrándose que la AN inducida por ABA produce diversas alteraciones cerebrales, cognitivas, conductuales, endócrinas y metabólico-intestinales, así como también que este modelo es una herramienta irremplazable para probar fármacos y tratamientos alternativos.

Palabras Claves: Restricción alimenticia, anorexia basada en la actividad, modelos animales

Abstract

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder that affects a large part of the population, with a high rate of relapse, even without specific treatment, and with potentially life-threatening consequences.

In order to elucidate certain questions about AN, the animal model of activity-based anorexia (ABA) was developed in the 1960s. By combining dietary restriction and unlimited access to an exercise wheel, it almost completely reproduces the characteristics of this disorder.

It is because of the importance of this model for the study of AN that this work aimed to determine the results obtained from the various investigations into animal models of ABA, by means of a systematic review of the existing literature.

An analysis of the results obtained from 44 scientific articles using the ABA model in the last 5 years was made, finding that ABA-induced AN produces diverse cerebral, cognitive, behavioral, endocrine and metabolic-intestinal disorders, as well as that this model is an irreplaceable tool for testing alternative drugs and treatments.

Keywords: Food restriction, activity-based anorexia, animal models

Introducción

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno alimenticio que se caracteriza por una disminución considerable del peso de al menos el 15% del esperado para la edad, causado por la realización de dietas que restringen casi en su totalidad el consumo de alimentos y acompañadas frecuentemente por comportamientos purgativos, siendo los más comunes el vómito o el ejercicio físico desmesurado (Kaim, 2017).

En Ecuador, un poco más de sesenta y un mil ecuatorianos padecieron de AN en el 2017 y miles más de bulimia nerviosa, llegando a afectar en conjunto a cerca del 0.36% de toda la población ecuatoriana. Así mismo, los datos indican que los trastornos alimenticios se presentan con mayor frecuencia entre los jóvenes de 15 a 34 años de edad, y son las mujeres quienes mayoritariamente los padecen (Ritchie y Roser, 2018).

Ante esta problemática, se desarrollaron muchas herramientas para entender esta enfermedad y desarrollar tratamientos eficaces que acompañen el proceso psicoterapéutico, siendo el modelo animal de anorexia basada en la actividad (ABA), que combina restricción alimenticia con acceso ilimitado a una rueda para ejercicio, el que mejor ha reproducido los síntomas de la AN y que más reconocimiento tiene por la comunidad científica (Epling *et al.*, 1983).

Por el impacto que tiene este modelo en la ayuda contra la anorexia nerviosa es que el objetivo general del presente trabajo es determinar los resultados obtenidos de las diversas investigaciones en modelos animales de anorexia basada en la actividad (ABA), mediante una revisión sistemática de la literatura existente.

La metodología que se empleó corresponde a la de una revisión sistemática, la cual cuenta con criterios específicos para la búsqueda bibliográfica como son el tipo de publicación, el periodo de búsqueda y las palabras clave; así como también la codificación de variables relacionadas.

Por otro lado, este trabajo de fin de titulación se distribuye en 4 capítulos; el primero corresponde al marco teórico que sirve como base para conocer las características, antecedentes y demás aspectos importantes sobre el modelo ABA y la enfermedad que

representa; el segundo contiene los objetivos, tanto general como específicos, que guiaron el presente, así como también la metodología detallada que se utilizó; el tercero muestra las distintas teorías que se puede inferir, los resultados obtenidos de los artículos revisados y las proyecciones que puede tener este modelo; y el cuarto capítulo contiene la discusión en base a los resultados encontrados.

Para finalizar, se proyectan las conclusiones y recomendaciones pertinentes para esta investigación, la cual va a ayudar a tener un mejor entendimiento de lo que es la anorexia nerviosa, así como también va a ayudar a difundir la peligrosidad de los trastornos alimenticios y los grandes beneficios del uso de los modelos animales en esta área, especialmente del modelo de anorexia basada en la actividad.

Capítulo uno

Marco teórico

1.1. Trastorno alimenticio

1.1.1. Definición, edad y prevalencia

Los trastornos alimenticios (TA) son aquellas conductas desordenadas que se suscitan al momento de ingerir alimentos o en la forma de hacerlo, las cuales se originan por una desproporcionada preocupación por el peso de uno mismo o por la forma en que se percibe el propio cuerpo (Kaim, 2017). Los individuos que padecen este tipo de trastornos intentan mantener en secreto sus conductas alimenticias y tienen muy poca predisposición a recurrir a un psicólogo, lo cual puede producir severas complicaciones médicas (Toomey y DiMartini, 2000).

Si bien es cierto, el conocimiento que se posee acerca de la etiología de estos trastornos aún es limitada y confusa, se cree que el estudio de la interacción entre los factores biológicos, psicológicos y socioculturales es la clave para develar las causas de estas conductas alimenticias; así, los factores biológicos hacen referencia a la herencia que se transmite de un individuo a otro mediante los genes (Toomey y DiMartini, 2000), así como también a aquellos rasgos metabólicos, neurológicos, químicos y fisiológicos del organismo, que si bien no se ha establecido su papel exclusivo como precursores de los trastornos alimenticios, no se ha podido negar su participación en el desarrollo de TA, ya sea como causas o consecuencias del mismo (Fernández y Mena, 2010).

Por otra parte, los factores psicológicos guardan estrecha relación con la psique de la persona, su autoconcepto y la identidad que ésta ha formado de sí misma; siendo estas últimas las que se encuentran distorsionadas en el transcurso del trastorno alimenticio. La consecución de logro y la imagen externa del cuerpo se entrelazan con la valía personal; y la rigurosa disciplina en la ingesta de alimento se traduce como una desesperada acción para tratar de hacer frente a los sentimientos de impotencia y preocupación que tienen por el peso y la forma del cuerpo (Toomey y DiMartini, 2000).

Complementario a esto, Fernández y Mena (2010) han observado que antes de padecer algún trastorno de alimentación, por lo general los pacientes tienen dificultades para aceptar su vida adulta, crean expectativas inalcanzables de sí mismas y de quienes los rodean, presentan dificultades para establecer y mantener relaciones interpersonales, son poco asertivas, perfeccionistas, rígidas y extremistas en la evaluación de las dificultades de su vida cotidiana, que aunque muchas de las veces exitosas, sienten un constante estado de incapacidad o ineptitud; sumado a todo esto, un alto nivel de ansiedad predispone a estos individuos a formar un repertorio de comportamientos riesgosos para afrontar los conflictos.

Por último, los factores socioculturales se refieren al intento de ejercer un control en la cantidad de comida que se ingiere, para de esta manera reducir las medidas del cuerpo y entrar en la moda o rango que permite la sociedad, sin considerar otras formas de adaptación. Este rango o expectativa social exige al individuo, sobre todo a las mujeres, estar delgado, así como también ser independiente y valorar los logros individuales; entrando estos últimos en conflicto con la necesidad que tiene la persona de relacionarse con los demás (Toomey y DiMartini, 2000; Kaim, 2017).

De forma general, las estadísticas muestran que en el año 2017, cerca de 15.87 millones de personas alrededor del mundo sufrieron un trastorno alimenticio (anorexia nerviosa o bulimia nerviosa), y alrededor de la quinta parte de ellos padecieron de anorexia nerviosa (AN), siendo 326 muertes el saldo fatal por causas directas de la anorexia o la bulimia. Los datos revelan que en un lapso de 10 años el padecimiento de este tipo de trastorno ha aumentado en un par de millones desde el 2007 (Ritchie y Roser, 2018).

En lo que respecta al Ecuador, un poco más de sesenta y un mil ecuatorianos padecieron de AN en el 2017 y miles más de bulimia nerviosa, llegando a afectar en conjunto a cerca del 0.36% de toda la población ecuatoriana. Es preocupante saber que los trastornos alimenticios se presentan con mayor frecuencia entre los jóvenes de 15 a 34 años de edad, y que son las mujeres quienes mayoritariamente los padecen. En Ecuador, el 0.56% de los jóvenes de 15 a 19 años y el 0.87% de los de 20 a 24 años padecían algún trastorno alimenticio en 2017, siendo los adultos jóvenes de 25 a 29 años quienes mayormente lo

presentaban con un 0.91% de su población total. Además de esto, en nuestro país se ha podido encontrar que son las mujeres quienes más padecen de trastornos alimenticios con un 0.55% de su población, mientras que en hombres la proporción es casi tres veces menor con un 0.17% (Ritchie y Roser, 2018).

Como se ha podido apreciar, los trastornos alimenticios hacen referencias a todas aquellas conductas alteradas relacionadas con la ingesta de alimentos, que buscan tomar el control de la cantidad y tipo de alimentos consumidos respondiendo de esta manera a un sentimiento de temor al aumento de peso, baja autoestima, pérdida del autoconcepto y de repulsión hacia la forma del cuerpo. Dichas conductas pueden ser originadas por factores genéticos, psicológicos y socioculturales que interactúan entre sí para aumentar en mayor medida la posibilidad de sufrir un trastorno alimenticio, llegando incluso a provocar la muerte de la persona si esta no es detectada y tratada a tiempo.

1.2. Tipos de trastornos alimenticios

1.2.1. Anorexia nerviosa

Anorexia significa de forma literal “pérdida del apetito”, aunque realmente es mínimo el número de individuos que sufriendo de este trastorno experimentan esta pérdida, sino más bien esto se puede dar cuando la enfermedad ha estado presente por un largo periodo de tiempo (Toomey y DiMartini, 2000). La anorexia nerviosa (AN) está caracterizada por una disminución considerable del peso de al menos el 15% del esperado, causado por la realización de dietas que restringen casi en su totalidad el consumo de alimentos y acompañadas frecuentemente por comportamientos purgativos, siendo los más comunes el vómito o el ejercicio físico desmesurado (Kaim, 2017).

Generalmente, estas conductas poco adaptativas son una respuesta de la persona ante el profundo sentimiento de temor a incrementar de peso, el cual irónicamente en vez de disminuir conjuntamente con el peso, aumenta según este disminuye. Con la privación a la cual se somete la persona, van apareciendo síntomas tales como fuerte inquietud por la

comida, almacenándola, robándola o comiendo en exceso; así como también se produce la aparición de trastornos del sueño, disminución casi total de la libido y de la concentración, somnolencia y aislamiento social (Toomey y DiMartini, 2000).

Aunque actualmente, se ha podido registrar un aumento considerable de casos de anorexia entre individuos del sexo masculino y niños, las mujeres en especial las adolescentes siguen siendo la población que más casos presenta de anorexia (Requena, 2012), los cuales se asocia con la vivencia de acontecimientos estresantes, siendo estos un solo episodio o convirtiéndose en una condición crónica o intermitente en la vida. Así mismo, cuando no se toma las medidas necesarias, este trastorno puede causar la muerte, siendo esta 10% más frecuente en la anorexia que por otros tipos de trastornos alimenticios y dándose por inanición, suicidio o desequilibrio de electrolitos (Toomey y DiMartini, 2000).

Para Requena (2012) la baja autoestima y la autoexigencia desmedida, la inseguridad provocada por los cambios físicos y psicológicos propios de la adolescencia, la influencia de la sociedad mediante los estándares de belleza, la interdependencia, la rigidez y la sobreprotección en las relaciones familiares son algunos de los factores que podrían predisponer a un individuo a padecer de anorexia nerviosa.

Si bien es cierto, las personas con AN siguen una disciplina sumamente estricta para superar el deseo de comer, algunas de las veces no pueden controlarse y esto da como resultado conductas de ingesta excesiva y vómito, lo cual da lugar a un tipo diferente de anorexia que es la de ingesta excesiva/purga. Este tipo de anorexia nerviosa se presenta en mayor medida en aquellos pacientes que han padecido de AN por un rango de tiempo más extenso, siendo necesaria una atención terapéutica constante, ya que los sentimientos de padecimiento emocional son intensos y dificultan el pronóstico favorable de una recuperación (Toomey y DiMartini, 2000).

Por otro lado, la anorexia nerviosa de tipo restrictiva es la más común y se da por el control excesivo en la restricción de alimentos, siendo dicho control el reflejo directo del

sentido de competencia y valía personal del individuo, ya que al mantener su estricto régimen siente orgullo y disciplina en contraposición a los sentimientos de culpa y remordimiento al fracasar, convirtiéndola a sus propios ojos en una persona inaceptable (Toomey y DiMartini, 2000; Kaim, 2017).

A manera de resumen se puede decir que la anorexia nerviosa es un trastorno alimenticio que se caracteriza por una pérdida excesiva de peso, originada por el miedo a engordar, la cual por lo general es derivada de una dieta extrema si es anorexia restrictiva o debido al uso de laxantes, vómitos auto-inducidos o cualquier otra medida compensatoria que le sigue a las comidas cuando los individuos no pueden controlar las ganas de comer, denominándose anorexia excesiva. A pesar de todo, los pacientes con AN no consideran que tienen un problema, ni experimentan un sufrimiento sensato ante su estado físico o emocional.

1.2.2. *Bulimia nerviosa*

El término bulimia significa de forma literal “hambre de buey” y hace referencia a una enfermedad caracterizada por un impulso excesivo e incontrolable de ingerir grandes cantidades de alimentos en lapsos cortos de tiempo y con dificultad para determinar la saciedad, seguidos de un ayuno prolongado o vómitos compensatorios, todo esto debido a la persistente preocupación que tienen por su aspecto físico y por el constante malestar que les produce los sentimientos de depresión, ansiedad, culpa y recriminación por haber perdido el control (Toomey y DiMartini, 2000; Kaim, 2017).

Las conductas poco adaptativas de consumo excesivo son compensadas mediante el vómito, uso excesivo de laxantes o diuréticos, dietas extremas o ejercicio desmesurado, para de esta forma evitar el incremento de peso y disminuir los sentimientos negativos causados por la falta de control. El ejercicio es usado con mayor frecuencia por los pacientes que padecen de bulimia de tipo sin purga, esto acompañado de ayunos prolongados y frecuentes, con los cuales mantienen su peso estable (Toomey y DiMartini, 2000).

Por lo general, la bulimia afecta en su mayoría a individuos del sexo femenino de edades entre los 15 y 30 años de edad, aunque también se presenta en hombres, siendo 9 a 1 la proporción de mujeres y hombres con bulimia respectivamente, y posiblemente derivada de ciertos acontecimientos que causan estrés al individuo o por dificultades para mantener una dieta (Jarne *et al.*, 2006; Toomey y DiMartini, 2000).

Por la complejidad de este trastorno es difícil identificar a simple vista a las personas con bulimia, ya que estas buscan ocultar a los demás sus conductas alimenticias poco adaptativas, eligiendo momentos de soledad para comer desenfrenadamente; si a esto se suma el hecho de que en apariencia los pacientes bulímicos mantienen un peso normal y un desenvolvimiento regular en casa, escuela o trabajo es de esperarse que su detección sea más tardada, llegando a producir en algunos casos la muerte por deshidratación, desequilibrio electrolítico causado por vómitos autoprovocados, o la intoxicación resultante del empleo frecuente de purgantes (Toomey y DiMartini, 2000).

Por esto, es importante mencionar que algunos indicadores que facilitan la identificación de personas con bulimia son la presencia de malformación en los dedos producto de la inducción al vómito, la falta de masticación de los alimentos o muy escasa masticación, la precipitación al momento de comer, las variaciones bruscas de peso, el daño gradual de los dientes y los sentimientos de culpa luego de haber comido (Kaim, 2017).

Como se ha podido observar, la facilidad que presentan los bulímicos de ceder ante sus impulsos los hacen proclives a padecer de alcoholismo, dependencia de sustancias, conductas de robo, ideación e intento suicida y autolesiones (Toomey y DiMartini, 2000).

En conclusión, la bulimia nerviosa es un trastorno alimenticio que es causado por un incontrolable impulso de comer y un deficiente reflejo de saciedad por parte de quienes lo padecen. Estas comilonas desmedidas provocan sentimientos de descontrol, reproche y culpa; así como también el surgimiento de un miedo irracional a aumentar de peso, por lo cual buscan compensar estas conductas inadaptativas con otras como es el caso de uso de

diuréticos, laxantes, vómitos y toda clase de sustancias que les ayuden a recuperar su sentimiento de control.

1.3. Fundamentos neurobiológicos de la anorexia

La anorexia nerviosa es un trastorno que ha sido objeto de diversos estudios a lo largo del tiempo, tanto en sus manifestaciones conductuales como en su aspecto biológico. En lo que respecta a este último, se ha podido observar que existen alteraciones en el flujo sanguíneo de la corteza insular que se asocia directamente con el hambre. De igual manera, se ha podido apreciar una reducción del flujo en el hipotálamo, la ínsula y en la corteza orbitofrontal lo que demuestra una variación cerebral inducida por este trastorno alimenticio (Treasure, 2004).

Por su parte, Oltra *et al.* (2012) mencionan que estas alteraciones se encuentran presentes incluso antes del inicio de la enfermedad por lo que serían un factor que predispone al individuo a padecer de anorexia, en especial aquellas que afectan el funcionamiento del córtex prefrontal que sería el responsable del comportamiento obsesivo compulsivo, y del córtex parietal derecho.

Autores como Nickel *et al.* (2019) han encontrado que debido a la desnutrición, deshidratación y desregulación homeostática y hormonal durante la anorexia, se produce una reducción en la curvatura media absoluta del cerebro, lo cual sugiere que hay una disminución del plegamiento cortical y la profundidad del surco especialmente en las zonas temporales; de igual manera se ha observado un aumento en la circunvolución precentral izquierda.

En lo que respecta a la parte funcional, se ha evidenciado que existe una mayor activación en el hemisferio cerebral izquierdo, la zona límbica izquierda, la ínsula izquierda y en las zonas frontotemporales de los pacientes con anorexia al momento de observar un bocadillo dulce o ante la posibilidad de ingerir una bebida con alto contenido calórico en comparación con quienes no padecen de esta enfermedad, sin embargo estos estudios no establecieron a ciencia cierta si estos cambios y alteraciones se deben al hambre, a una

respuesta homeostática por el bajo peso o por una respuesta emocional aversiva hacia los alimentos considerados dañinos para la figura (Nozoe *et al.*, 1995; Ellison *et al.*, 1998; Treasure, 2004).

Por último, autores como Murray *et al.* (2018) han observado deficiencias tanto a nivel funcional como estructural de la amígdala, la corteza cingulada anterior dorsal, la ínsula, el hipocampo y la corteza prefrontal ventromedial que son zonas asociadas con el desarrollo y mantenimiento especialmente del miedo que es una característica fundamental de la anorexia nerviosa.

En definitiva, la anorexia nerviosa es un trastorno que causa varias alteraciones tanto a nivel estructural como funcional en el cerebro, siendo algunas de las estructuras afectas la corteza insular, el hipotálamo, la corteza órbito-frontal, el córtex prefrontal, el córtex parietal derecho, la profundidad de la curvatura media absoluta del cerebro en zonas temporales y la circunvolución precentral izquierda. De igual manera, las funciones cerebrales presentan un incremento en el hemisferio izquierdo y en zonas más específicas de este como es la zona límbica u otras partes como las zonas frontotemporales.

1.4. Tipos de terapia para la anorexia nerviosa

Para Toomey y DiMartini (2000) existen dos tipos de tratamiento para la anorexia nerviosa, las cuales son el ingreso del paciente a hospitalización y el método de equipos multidisciplinarios.

En caso de que se presenten síntomas como la pérdida excesiva y rápida de peso, hipotensión, hipotermia, alteraciones en el estado de conciencia o vómitos, lo más recomendable es recurrir a la hospitalización en lugar de la atención ambulatoria, lo cual además de salvaguardar la vida del paciente permite detener el círculo vicioso de hostilidad familiar en caso de haberla. Esta intervención se desarrolla en cuatro fases: la primera consiste en corregir los síntomas agudos de deshidratación y desequilibrio electrolítico y de ácido-base, la segunda fase es la realimentación progresiva que va aumentando cada 24

horas y depende de la tolerancia del paciente, la tercera fase constituye una apropiada educación en lo que es la alimentación saludable y adecuada, y por último la cuarta fase es la salida del hospital con controles regulares del avance del paciente y el reforzamiento de las enseñanzas en alimentación saludable (Romo, 2015).

Por otra parte, el método de equipos multidisciplinarios es el ideal cuando la gravedad del trastorno no requiere hospitalización y posibilita el tratamiento externo del paciente enfocándose a sus necesidades particulares. Al ser un equipo, todas las acciones, decisiones y servicios que se establezcan para la mejoría del paciente deben ser coordinadas y discutidas entre los miembros, para que de esta manera tengan una mayor eficacia (Toomey y DiMartini, 2000).

Por lo general, los integrantes del grupo suelen ser un médico primario encargado de vigilar el desenvolvimiento clínico del paciente, un psicoterapeuta que se encarga de detectar las causas emocionales que seguramente sirven como base para la enfermedad mediante el trabajo colaborativo con la persona, un experto en nutrición que crea una dieta saludable que se adapte mejor al individuo y si el caso lo requiere, un psiquiatra para prescribir antidepresivos u otra medicación farmacológica que controle los episodios de atracones, purgas y depresión (Toomey y DiMartini, 2000).

La American Psychiatric Association (2006) recomienda que para tratar la anorexia primero se debe restablecer el peso normal del paciente, luego se debe tratar las complicaciones físicas tanto las originadas por la restricción como por la realimentación, seguido se debe buscar el aumento de la motivación para continuar con el tratamiento, luego se debe brindar psicoeducación en temas de nutrición y alimentación adecuada, seguida por una identificación de actitudes y creencias disfuncionales que puedan dar lugar al trastorno, posteriormente se debe brindar tratamiento para los trastornos emocionales que se relacionan con la alimentación, y por último incentivar el apoyo familiar y el uso de terapia familiar (dependiendo del caso), así como también trabajar en la prevención de recaídas.

Adicional a esto, Romo (2015) manifiesta que los objetivos que se debe plantear en un tratamiento son el desarrollo de expectativas realistas sobre el cuerpo y el peso, el establecimiento de un apropiado peso, la disminución de los episodios de descontrol al comer evitando por completo vomitar y usar laxantes, fortalecer la idea de aceptarse a sí mismo, afrontar las adversidades de una forma adaptativa, incrementar el funcionamiento social y determinar las fuentes de motivación que llevarán a aumentar el éxito del tratamiento.

Resumiendo, existen dos formas de tratar la anorexia dependiendo de la condición y gravedad del paciente, las cuales son mediante la hospitalización y mediante un equipo multidisciplinario. Sea cual fuera el método elegido, el tratamiento debe comenzar con la restitución del peso apropiado para la edad y estatura; y conjuntamente trabajar en las creencias y actitudes que comienzan y mantienen esta condición. Es importante puntualizar que de los tratamientos utilizados, los que mejores resultados parecen dar son aquellos de carácter directivo, enfocados a las necesidades individuales, que brindan apoyo total y que tienen una buena estructuración, pero de fácil entendimiento para el paciente.

1.5. Comorbilidad

Actualmente se sabe que al redor del 70% de los casos de trastornos alimenticios están acompañados de diversas enfermedades (Andrés *et al.*, 2020), que además de prolongar y dificultar el tratamiento, afectan la personalidad, la estabilidad emocional o la salud en general de los individuos. Como ejemplo se ha podido observar que las personas anoréxicas de tipo restrictivo padecen casi toda su vida de trastornos de ansiedad y de personalidad tipo C, siendo estos últimos mayoritariamente trastornos de la personalidad evasiva y obsesivos compulsivos. De igual manera se ha podido encontrar que las personas que padecen de bulimia o de anorexia de tipo excesiva/purga también sufren de trastornos como depresión, ansiedad, dependencia de drogas, trastornos de personalidad tipo B y C, trastornos disociativos e ideación o intento suicida (Toomey y DiMartini, 2000).

De igual manera, Jarne *et al.* (2006) mencionan que la anorexia muchas de las veces se presenta conjuntamente con trastornos de ansiedad relacionados con el miedo a aumentar de peso y a comer, un análisis desfavorable del cuerpo y una disminución del autoestima, las cuales aumentan a medida que se presentan complicaciones físicas e injerencias médicas; de igual manera se ha podido apreciar la aparición de trastornos afectivos como son la depresión y todos sus síntomas característicos.

Asimismo, al analizar las conductas alimenticias y la forma de pensamiento de los pacientes con anorexia se puede encontrar rasgos obsesivos en su personalidad, los cuales se manifiestan en el constante escrutinio de su cuerpo, de su peso o en la minuciosa atención que prestan a las comidas que ingieren, a las calorías y sus estrictos regímenes de restricción, los cuales van acompañados de ideas intrusivas que aumentan la ansiedad; a su vez, para disminuir esta ansiedad, los individuos confeccionan elaborados rituales que aumentan el sentimiento de control sobre la comida, su peso y por ende sobre su vida (Jarne *et al.*, 2006).

Estudios más actuales como el de Sagiv y Gvion (2020) confirman la presencia de mayor comorbilidad de anorexia con síntomas depresivos y la presencia de conductas autolesivas no suicidas, ideación e intento suicida. De igual manera lo hacen Monteleone *et al.* (2019) quienes mencionan que la anorexia debe caracterizarse no solo por los típicos síntomas del trastorno alimenticio, sino también por el gran espectro psicopatológico con el que viene acompañado, siendo estos principalmente síntomas depresivos, seguidos de alienación personal, déficits interoceptivos, problemas de estrés postrauma, impulsividad hacia la delgadez, baja autoestima y trastornos de ansiedad.

Como se ha podido apreciar, son varios los trastornos que acompañan a la anorexia que pueden ser afectivos, de la personalidad o de la salud en general. Los que principalmente se puede apreciar son trastornos de ansiedad, depresión, distimia, abusos de sustancias, ideación o intento suicida, miedo desproporcionado, aislamiento, tristeza, culpabilidad, letargo, baja autoestima, desesperanza, déficits interoceptivos, impulsividad, trastornos disociativos y trastornos de personalidad tipo B y C.

1.6. Alimentación saludable

A pesar de la cantidad de alimentos que se encuentra en mercados, tiendas o despensas, el ser humano moderno lleva un estilo de vida que no permite alimentarse de forma adecuada, prefiriendo comida “chatarra”, comida que ha sido cocida hace semanas o meses y que se conserva con químicos o comidas saturadas de azúcar y grasa carentes casi por completo de vitaminas, minerales o fibras que ayudan al correcto funcionamiento del cuerpo y de la mente. Parece ser, que las personas han confundido el concepto de bienestar alimenticio con la cantidad de comida que ingieren por día, lo cual no podría estar más equivocado, ya que lo que se busca es la calidad del alimento antes que el exceso, así como también la práctica de ejercicio regular y la ingesta de proteínas, frutas y legumbres de forma equilibrada para gozar de salud y vitalidad (Fernández y Mena, 2010).

Para Requena (2012) lo ideal en la recuperación de la anorexia es la restitución del peso apropiado de la persona, y la mejor forma de hacerlo, conjuntamente con otros profesionales en el ámbito médico y psicológico, es la implementación de la dietoterapia que consiste en la modificación de los hábitos alimenticios basándose en las necesidades y características personales de cada individuo, teniendo siempre en consideración que este tipo de dieta terapéutica nunca deberá perjudicar al paciente, ni ser imprudente en lo que respecta a la modificación violenta de los hábitos alimenticios, ni menos aún confeccionar un listado de alimentos que puede o no puede ingerir, sino más bien que sea una guía para la alimentación adecuada.

De forma análoga, Ramos (1985) menciona que las recomendaciones de alimentación saludable que se brinda a todas las personas no son apropiadas para quienes están recuperándose de un trastorno alimenticio, debido a que sus requerimientos nutricionales son muy distintos a los de la población en general, y además de considerarse la fisiopatología de su cuadro clínico, también debe tenerse en cuenta sus características genéticas, neuroendócrinas, etapa del desarrollo, masa corporal, factores ambientales y su capacidad de adaptarse a las nuevas conductas alimenticias.

1.7. Influencia de la anorexia sobre la estructura y función cerebral

1.7.1. Hiperactividad

A lo largo del tiempo se ha creído que los pacientes con anorexia nerviosa realizan ejercicio de forma desmesurada debido a que desean controlar su peso, incrementando la quema de calorías y a su vez haciendo que la disminución de peso sea más rápida y eficiente que solo con la restricción de alimentos. Aunque resulte lógica esta interpretación, en los últimos años se ha comenzado a indagar acerca de la idea de que la actividad física que se observa en el transcurso de la anorexia no es una decisión voluntaria del individuo, sino más bien el resultado de la disminución de la alimentación y la desnutrición consiguiente (Toro, 2004); en este estado se experimenta el aumento desmesurado del ejercicio físico, la cual adquiere un carácter compulsivo y tiene como objeto la disminución del apetito, lo cual aumenta aún más el estado de desnutrición llevando al individuo a un círculo vicioso e interminable (Nardone y Valteroni, 2018).

Al considerar esto, es evidente la necesidad de intervenir en las conductas de ejercicio excesivo, ya que se ha demostrado que no es suficiente el restablecimiento de la ingesta de alimentos, esto debido a que hay pacientes que incluso en el estado agudo de la enfermedad aceptan aumentar la cantidad de alimentos ingeridos pero no disminuir el ejercicio realizado, lo que proporciona una idea de que aún no se ha alcanzado el bienestar total del paciente (Nardone y Valteroni, 2018).

Una explicación biológica del mantenimiento del ejercicio físico excesivo durante la anorexia es la brindada por Pierce y Epling (1996) que dice que los receptores *mu* y la betaendorfina son los responsables de dicho mantenimiento; de igual manera el ejercicio en sí sería el precursor de la producción de ciertos opioides como la dimorfina que contribuye a la anorexia afectando los receptores Kappa. Además de esto, menciona que al interactuar los sistemas opioide y dopaminérgico se produce un efecto de mantenimiento de la anorexia

basada en la actividad, esto debido a que la dopamina regularía el valor del ejercicio en periodos de restricción de alimentos.

Adicional a esto, Chen *et al.* (2017b) mencionan que al imponer a animales a una restricción de alimentos estos presentaban con el tiempo una restricción alimenticia voluntaria al preferir hacer ejercicio antes que comer durante el periodo en el cual se les presentaba la comida; dicho comportamiento parece ser provocado por niveles elevados de NR2B-NMDAR en la sinapsis, mientras que los niveles altos de NR2A-NMDAR parecen ser un factor de resistencia para la hiperactividad producida durante la restricción de alimentos.

Por último, mediante el uso de un modelo de anorexia basada en la actividad (ABA) Lambert (1993) encontró que las ratas sometidas a restricción alimenticia incrementan su actividad a niveles extremos para disminuir los efectos nocivos de la caída de temperatura, similares a las observadas en la anorexia humana; sin embargo Guisinger (2003) mediante la observación de ratas con el mismo modelo propone que el aumento drástico de la actividad es una respuesta adaptativa que facilita la migración para buscar comida en momentos de hambre.

En conclusión, la hiperactividad observada en la anorexia es un mecanismo que además de facilitar la disminución de peso, parece ser que busca la regulación homeostática de la falta de alimentos al reducir la necesidad de alimentarse; además de esto, la hiperactividad reduce los efectos nocivos de la caída de temperatura corporal y facilita la migración para buscar alimentos. A nivel cerebral, se ha observado que existe una alteración en los receptores μ y la betaendorfina, la producción de ciertos opioides, la interacción de los sistemas opioide y dopaminérgico y niveles elevados de NR2B-NMDAR en la sinapsis producidos por el ejercicio desmedido y que sirven además como factores de mantenimiento para la enfermedad.

1.7.2. Aprendizaje y memoria

La memoria es un proceso psicológico que permite el aprendizaje de información mediante tres pasos interrelacionados, el primero de ellos es la codificación que es el procesamiento de la información que se recibe por medio de los sentidos, la cual se transforma en un código determinado que facilita su almacenamiento duradero; el segundo paso es el almacenamiento o consolidación en el que se elabora y conserva un registro provisional o duradero de la información, la cual se encuentra totalmente organizada y facilita que aún más información sea consolidada; por último, el tercer paso es la recuperación de la información aprendida, la cual puede ser evocada para realizar una representación consciente o para realizar una conducta aprendida (González *et al.*, 2013).

El estudio de la memoria, al igual que otros procesos psicológicos, es extenso y difícil de resumir, así como también lo es la clasificación de la misma por sus distintos criterios o circuitos cerebrales involucrados en la formación de recuerdos. A pesar de esto, se puede encontrar que la memoria es clasificada según un criterio categórico en memoria implícita y explícita, un criterio temporal-cuantitativo en memoria inmediata, a corto plazo y a largo plazo, así como también por su sede neural que puede ser dependiente o independiente del hipocampo; además de esto y en términos muy generales se puede decir que la memoria se divide en memoria inmediata perceptiva, memoria a corto plazo y de trabajo, y memoria a largo plazo, esta última dividida en memoria y aprendizaje explícito o relacional y memoria y aprendizaje implícito (Redolar, 2014).

En lo que respecta a la anorexia parece ser que las personas que sufren de este trastorno presentan una inflexibilidad para cambiar las conductas desadaptativas, esto debido a que existe una reducción en el aprendizaje de retroalimentación (Foerde y Steinglass, 2017), la cual hace referencia al aprendizaje de conductas dependiendo del resultado o consecuencia que tenga dicha conducta (Murray *et al.*, 2018); además se ha planteado que esta inflexibilidad se debe a problemas para diferenciar entre retroalimentación positiva y negativa debido a patrones anormales en regiones estriadas dorsales y ventrales del cerebro (Wagner *et al.*, 2007); y que incluso después de la restitución del peso apropiado dichas

alteraciones en el aprendizaje de retroalimentación, especialmente en la velocidad y precisión, se mantienen (Foerde y Steinglass, 2017; Ritschel *et al.*, 2017).

Adicional a esto, Bischoff-Grethe *et al.* (2013) observaron que los pacientes con anorexia nerviosa mostraban una reacción desproporcionada a la pérdida en relación al triunfo, así como también una alta sensibilidad a la crítica, al fracaso, a los errores y una mayor exageración a las consecuencias negativas en general, lo cual se debe a una alteración funcional de las zonas posteriores del estriado ejecutivo y sensoriomotor. De igual manera, Olivo *et al.* (2019) observaron que hay una hiperactividad tanto en el núcleo caudado como en la corteza cingulada cognitiva de personas con anorexia nerviosa durante el castigo, en comparación con personas que no padecen de esta enfermedad, lo cual sería indicativo de que durante el transcurso de la enfermedad se da una asociación de estímulo-aprendizaje en consecuencia a un resultado negativo.

Asimismo, Paulukat *et al.* (2016) mencionan que durante la restricción de alimentos existe una disminución de 17β -estradiol (E2) que está estrechamente relacionado con alteraciones de la memoria tanto en ratas como en seres humanos con anorexia, y que reduce la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos.

Si bien es cierto, el número de investigaciones acerca de la relación memoria-anorexia como tal son limitadas, se pueden encontrar varios autores que indican la razón del mantenimiento de la sintomatología de dicha enfermedad, algunos de ellos son Sun *et al.* (2017) que hablan acerca de la alteración en los sistemas de recompensa, los cuales están integrados por el circuito corticostriatal, que abarca el estriado ventral y el núcleo accumbens, y por áreas prefrontales como la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal ventromedial; áreas que se ven mayormente afectadas por una deficiencia de testosterona que comúnmente es observada durante la anorexia (Misra y Klibanski, 2016).

Además de esto, se considera que el núcleo caudado, que es un área estriada, provoca conductas compulsivas, las cuales no pueden ser mitigadas por la corteza orbitofrontal, que

es un área prefrontal, debido a que también se ve afectada durante la anorexia, al igual que otras áreas prefrontales que se involucran en la toma de decisiones (Sun *et al.*, 2017).

Continuando con los mecanismos de mantenimiento de la anorexia, se puede encontrar que otro de ellos es la habituación del comportamiento, la cual implica que al pasar el tiempo la conducta inadaptativa se vuelve independiente del resultado, y pasa a ser controlada por regiones del cerebro como son el cuerpo estriado dorsal, integrado por los ganglios basales, caudado y putamen, así como también por la corteza dorsolateral (Robbins *et al.*, 2012); si a esto se suma el hecho de que existen personas con una capacidad innata para desarrollar hábitos o para extinguirlos, así como también poseen una menor capacidad para controlar ciertos desafíos de la vida, esto origina un aumento en la resistencia del trastorno a diversos tratamientos (Walsh, 2013).

De igual manera, la disfunción en los sistemas de dopamina son un factor clave en el mantenimiento de la anorexia, ya que son estas neuronas del cerebro medio, específicamente ubicadas en el área tegmental ventral, las encargadas de controlar las conductas alimenticias y el peso corporal, vinculándose directamente con el refuerzo y motivación resultantes de la comida (Volkow *et al.*, 2011).

En pocas palabras, aunque los estudios que indagan acerca de la relación de la memoria con la anorexia son escasos, se ha podido observar que los pacientes con este trastorno presentan dificultades en el aprendizaje de retroalimentación y alteraciones de la memoria en general, esto debido a una disminución de 17β -estradiol (E2), así como también una reacción desproporcionada a la pérdida en relación al triunfo, exageración a las consecuencias negativas, sobreestimulación en la corteza cingulada debido al castigo y a la confusión entre retroalimentación positiva y negativa, lo cual podría ejercer un efecto de aprendizaje de ciertas conductas inadaptativas.

Adicional a esto, se puede puntualizar que ciertas alteraciones en los sistemas de recompensa, sistemas de dopamina, rasgos obsesivos compulsivos, la habituación del

comportamiento, la capacidad innata para desarrollar hábitos y una menor capacidad para controlar los desafíos de la vida son los principales factores que mantienen la anorexia nerviosa.

1.8. Modelos animales

1.8.1. Generalidades

Un modelo animal es una técnica de investigación mediante la cual se emplea un espécimen animal que posea una alta semejanza en cuanto a las características del ser humano u otras especies animales, con el fin de investigar las causas, esencia y formas de tratamiento de las distintas enfermedades, tanto humanas como animales. Si bien es cierto, el avance tecnológico proporciona nuevas técnicas como la simulación por ordenador, el estudio mediante bacterias, o los cultivos de tejidos; estas no pueden reemplazar el uso de animales de laboratorio, debido a que la comprensión del complejo mundo que es el cuerpo humano necesita de un análisis preciso del organismo vivo para obtener respuestas fiables y extrapolables al ser humano, ya que ahí es donde radica la importancia de estos modelos, posibilitando observar la fisiología y la patología que afecta al hombre en animales, siempre intentando conservar una práctica ética en la manipulación del organismo vivo con el cual se está investigando (Montero *et al.*, 2008).

Así mismo, Escorihuela y Fernández-Teruel (1998) mencionan que los modelos animales en psicopatología y psicofarmacología, también llamados análogos al ser humano, buscan simular casi por completo los procesos psicológicos y conductuales catalogados como normales, así como también aquellos que se consideran anormales a nivel psicopatológico y neuropatológico, proporcionando de esta manera información para el estudio y manipulación de los mecanismos que los conforman, además de brindar la oportunidad de desarrollar formas de tratamiento, ya sean farmacológicos o no, para extrapolarlos al ser humano.

Un ejemplo destacado de modelo animal es el de anorexia basada en la actividad (ABA) que emplea mayoritariamente ratones y ratas debido a que por su genoma manipulable, bajo número de cepas, facilidad de crianza, manipulación y alojamiento permiten un estudio accesible y confiable de conductas y procesos tanto normales como anormales; sumado a esto los equipos especializados que se usan para este modelo hacen de este una herramienta indispensable para el estudio de la causa y efecto de la conducta (Klenotich y Dulawa , 2012).

Resumiendo, un modelo animal es una herramienta de investigación que permite analizar las conductas y estructuras biológicas normales y anormales de animales que caracterizan una enfermedad o trastorno, para así determinar sus causas, consecuencias y tratamiento extrapolables al ser humano.

1.8.2. Antecedentes

Desde el inicio de la humanidad, los seres humanos al igual que otras especies, han procurado encontrar el remedio para sus dolencias y enfermedades mediante el empleo de técnicas al principio sencillas como frotar o lamer las laceraciones, usando fango o plantas que producían calma a los dolores, e incluso mediante la observación de los animales, que al ser cazados y abiertos brindaban al hombre una imagen tangible de sus partes y órganos internos, los cuales con el tiempo sirvieron de referencia para desentrañar los misterios de su propio cuerpo (Boada *et al.*, 2011).

Así bien, los avances en la investigación anatómica y funcional del cuerpo mediante el uso de animales fue aumentando en las diversas civilizaciones antiguas como Grecia, Alejandría e incluso el Imperio Romano, donde grandes sabios de la época como Acmaeon de Crotona, Hipócrates, Aristóteles, Herófilo, Erasístratos, Cratevas, Galeno y muchos otros dieron respuesta a grandes interrogantes como la función del nervio óptico, la deglución, las diferencias en el funcionamiento de los nervios y los tendones, los nervios sensitivos y motores, el desarrollo de antídotos para venenos mortales, el develamiento del sistema

cardíaco y pulmonar; todo esto mediante el uso de animales domésticos como perros, caballos e incluso animales salvajes como leones, elefantes y monos de Berbería (Giráldez y Martín, 2008).

Si bien es cierto, muchos de los hallazgos hechos durante estas primeras etapas contenían errores, dieron inicio a la búsqueda del conocimiento, el cual tuvo un detenimiento abrupto durante la edad media, ya sea por la caída del Imperio Romano, las invasiones de pueblos Barbaros, la aparición del Cristianismo o la difusión del Islam por el sur de Europa, pero que en todo caso se retomó durante el Renacimiento con la práctica de autopsias y el posterior registro mediante dibujos muy exactos de las partes del cuerpo tanto de seres humanos como de animales, lo que llevo a que se difundiera por todo el mundo la importancia del uso de animales para la investigación (Míguez *et al.*, 2016).

Durante esta etapa se hicieron grandes hallazgos y correcciones como por ejemplo el concerniente a la absorción intestinal o el realizado por William Harvey al funcionamiento del sistema cardiovascular que originó los primeros intentos de Richard Lower para realizar una transfusión sanguínea, demostrando la posibilidad de la aplicación terapeuta de los hallazgos. Durante el siglo XIX la cantidad de avances en el campo biológico y biomédico son abundantes, esto debido a que se comenzó a fundar distintas instituciones que tenía como único propósito la investigación biológica, como es el caso de la Escuela de Veterinaria de Alfort en Francia; de igual manera en este siglo se puede ver los avances de grandes exponentes como es el caso de Edward Jenner que desarrolló la vacuna para la viruela basándose en estudios con vacas de donde proviene el nombre; asimismo se encuentra a Ivan Pavlov quién desarrollo la teoría de los reflejos condicionados mediante el uso de perros, y a Louis Pasteur quien trabajo en vacunas de ántrax en ovejas, de cólera en gallinas y de rabia en perros, por mencionar algunos (Giráldez y Martín, 2008).

Ya en el siglo XX las técnicas usadas en el pasado siglo se fueron perfeccionando gracias a los avances tecnológicos que han permitido ir aún más profundo, pero con este incremento extraordinario de investigaciones viene la necesidad de emplear un mayor

número de especímenes animales, lo cual vio una solución al momento de implementar el uso de efectivos sedantes que permiten una investigación indolora y más humanitaria; a esto se suma el método del órgano aislado desarrollado a inicios de siglo por Magnus y que posteriormente sirvió como la base para los primeros trasplantes de órganos efectuados por Alexis Carrel a finales de la primera década del siglo XX; de igual manera, otro avance notable es el realizado por el holandés Willem Einthoven quien recibió el Premio Nobel en 1924 por ser el precursor, mediante el estudio de biopotenciales de órganos internos, del electrocardiograma (Boada *et al.*, 2011).

En resumen, el uso de animales para el mejoramiento de la calidad de vida de los seres humanos se remonta desde los albores del hombre como tal, y aunque ha tenido un largo recorrido desde los métodos de observación e imitación más sencillos, pasando por un incremento en el interés de las estructuras internas de animales y del cuerpo humano, hoy en día las sofisticadas técnicas de experimentación cuentan con objetivos no solo científicos, sino además de prácticas éticas en la conservación y manipulación de los animales utilizados.

1.8.3. Líneas de investigación en modelos animales

Casi la totalidad de los modelos animales tienen como objetivo la investigación de las causas y la búsqueda de nuevas maneras de tratar las enfermedades que afectan a la especie humana, con excepción de aquellos modelos que son empleados en la búsqueda de curas para enfermedades de especies animales no humanas, y que comprenden una de las principales fuentes de alimentación para el hombre (Montero *et al.*, 2008).

Como es de esperarse, los avances modernos en el desarrollo de nuevos fármacos, así como la investigación fisiológica, toxicológica, psicológica, etológica y muchas otras ciencias que estudian el tratamiento de enfermedades y dolencias han aprovechado a los animales como fuente de información (Cardozo *et al.*, 2007).

De igual manera, Kornetsky (1989) menciona que los aportes que tienen los modelos animales en la ciencia son incontables y abarcan desde el campo médico, biomédico,

fisiológico, psicológico, neurológico, funcional, comportamental y demás áreas de estudio, creciendo y asimilando conocimientos en pos del bienestar colectivo, y aunque existen ciertas variaciones dependiendo del área de investigación los modelos animales se pueden clasificar en homólogos cuando la causa y el síntoma son iguales tanto en el ser humano como en el animal, lo cual solo es posible si se ha definido con exactitud los síndromes y lesiones asociados; asimismo, los modelos pueden ser isomórficos cuando el síntoma es similar pero la causa no es exactamente igual; y por último se observan modelos parciales que se presentan en gran cantidad de investigaciones cuando el modelo usado no imita completamente la enfermedad estudiada, pero posibilita el análisis de aspectos o tratamientos de dicha enfermedad del ser humano.

Complementario a esto, Montero *et al.* (2008) consideran que la mejor forma de clasificar a los modelos animales es en:

- *Modelos inducidos*

Los modelos inducidos consisten, como su nombre lo demuestra, en la inducción de condiciones experimentales que provoquen la aparición de enfermedades humanas en animales, siendo este modelo el único que se supone accede a seleccionar libremente la especie animal de preferencia y que tenga en disponibilidad el investigador; además de esto, se ha constatado que varias de las investigaciones que utilizan este tipo de modelo son también parciales o isomórficos, ya que la etiología de la enfermedad es distinta a la presentada en humanos (Montero *et al.*, 2008).

La forma de inducir dichas enfermedades se puede realizar mediante la manipulación quirúrgica de los especímenes, mediante la administración de dietas modificadas que carecen o tienen un aumento en sus componentes como es el caso empleado para el estudio de la hiperlipidemia, también mediante la administración de sustancias biológicamente activas como por ejemplo el uso de aloxano para inducir diabetes, igualmente mediante la realización de cambios etológicos o modificaciones de

factores sociales o ambientales como es el caso del estudio de ratas asesinas debido al aislamiento, y por último, mediante la manipulación genética que casi siempre se considera otro tipo de modelo animal pero que en realidad es otra forma de inducción (Montero *et al.*, 2008).

- *Modelos generados por modificación genética*

La manipulación genética consiste en la implantación de partes de ADN en el genoma del animal o mediante la supresión de genes específicos, permitiendo la selección de un genotipo específico desde la segunda generación de animales alterados, ya que la primera puede sufrir un resultado imprevisto, tanto en el aspecto científico como en el aspecto de bienestar del animal; sin embargo, los estudios constantes permiten salvaguardar el bienestar del animal y la objetividad del experimento por medio de la mejora de los procedimientos (Montero *et al.*, 2008).

- *Modelos espontáneos*

Los modelos espontáneos son aquellos en los que se utiliza un espécimen que presenta en condiciones naturales una determinada enfermedad producida por una variación genética; sin embargo muchas de las veces estos modelos son isomórficos debido a que solo guardan cierta similitud fenotípica entre humanos y el animal en cuestión; así se puede observar que algunas de las enfermedades espontáneas que se han encontrado son la diabetes tipo I que se manifiesta como diabetes insulino-dependiente en ratas Bio-Breeding, alteraciones de la glándula pituitaria, obesidad, tumores, hipertensión arterial, arteriosclerosis, osteoporosis, inmunodeficiencia, y otras enfermedades más que se presentan con ciertas variaciones en humanos (Montero *et al.*, 2008).

- *Modelos negativos*

Los modelos negativos son todas aquellas investigaciones que utilizan a una especie, cepa o raza de animal que por sus características particulares es inmune a una

determinada enfermedad o que no presenta reacción alguna a un determinado estímulo como es el caso de los conejos, los cuales no son susceptibles a contraer la infección por gonococos y han servido, como todos los modelos negativos, para el estudio de los mecanismos que protegen a sus organismos de estas enfermedades (Montero *et al.*, 2008).

- *Modelos huérfanos*

Los modelos huérfanos se encargan de estudiar los desórdenes funcionales que se presentan en animales no humanos de forma natural pero que todavía no se hayan visto en el hombre; sin embargo cuando dichas enfermedades llegan a presentarse en el ser humano toman la denominación de modelo animal adoptado y van a formar parte de alguno de los tipos de modelos mencionados anteriormente; por ejemplo algunas de las enfermedades estudiadas en modelos huérfanos son la enfermedad de Marek, papilomatosis, la encefalopatía espongiiforme bovina, el virus Visna en la oveja, y el virus de la leucemia felina (Montero *et al.*, 2008).

En el campo de la psicología son varias las ramas de esta ciencia que se nutren de conocimiento mediante el uso de los modelos animales como es el caso de la psicología experimental como tal, la psicología clínica, la psicofarmacología, la neurofarmacología o neurociencia en general, la psicobiología y otras muchas que tienen como objetivo el análisis de los resultados obtenidos para determinar causas, síntomas y tratamientos de trastornos psicológicos, así como también el estudio de conductas normales y anormales (Escorihuela y Fernández-Teruel, 1998).

Actualmente, los modelos animales se pueden emplear en casi la totalidad de estudios psicológicos, siendo los más investigados con estos modelos los trastornos afectivos especialmente la ansiedad, depresión y estrés; de igual manera los modelos de esquizofrenia, manía, procesos y déficits cognitivos mediante el uso de tareas de aprendizaje, los modelos relacionados con la ingesta que estudian principalmente la anorexia, bulimia y obesidad; así

como también los modelos destinados a la investigación de abuso de sustancias, agresión, trastornos del sueño, conductas sexuales, apego y déficit de atención e hiperactividad por mencionar algunos (Escorihuela y Fernández-Teruel, 1998).

Autores como Laborda (2009) agregan a la lista de trastornos más estudiados con modelos animales al miedo, que se investiga para el desarrollo de tratamientos de fobias y menciona que la utilización de todos y cada uno de estos modelos brinda información no solo de los síntomas o la conducta conocida, sino también de la etiología, los factores de mantenimiento y los procedimientos más efectivos para la intervención de los trastornos psicológicos y conductuales.

Como se vio en el apartado de antecedentes, el siglo pasado estuvo lleno de grandes avances en el uso de modelos animales para el estudio tanto de enfermedades fisiológicas como psicológicas y comportamentales, dejando como algunos de los mayores exponentes en el estudio psicológico con animales a figuras de renombre tales como Iván Pávlov que fue pionero en la investigación de neurosis inducida en laboratorio mediante la utilización de perros, que si bien es cierto se derivó de su conocido estudio del reflejo condicionado, Pávlov notó durante este experimento que si se presentaban los estímulos cada vez más similares de forma que sea impredecible saber para el perro que estímulo podría venir acompañado de la comida, este reaccionaba de forma agresiva y errática; lo mismo sucedió cuando se realizó este experimento en niños llegando a observarse conductas iguales e incluso se constató los efectos similares que producía un tratamiento con bromo para mitigar la neurosis resultante (Pávlov, 1927).

De igual manera se reconoce el extraordinario trabajo de Joseph Wolpe (1958) quien utilizó gatos para estudiar el miedo y como eliminarlo; así introdujo a sus sujetos de prueba en condiciones de miedo hasta que estos aprendían a temerle a un determinado objeto, luego experimento con formas de disminuir el sentimiento de terror, siendo la más efectiva la presentación del objeto temido de forma progresiva mientras que el gato realizara una conducta incompatible con el miedo que era alimentarse; la efectividad de este procedimiento

fue probado en el ser humano llegando a ser el precursor del tratamiento que en la actualidad se conoce como desensibilización sistemática (Wolpe, 1958).

Otros investigadores que merecen su puesto en la historia son J. Bruce Overmier y Martin Seligman (1967) quienes descubrieron la indefensión aprendida o impotencia aprendida en perros, la cual consistió en exponer a los animales a estímulos aversivos de forma incontrolable e impredecible, lo cual provocó un déficit emocional, cognitivo y motivacional en los sujetos de prueba; lo destacable de este experimento es que los autores notaron que no era ni la cantidad ni la intensidad del estímulo lo que causaba el déficit sino más bien el carácter incontrolable e impredecible del experimento, lo cual se comprobó mediante la experimentación con diferentes animales en distintas tareas (Overmier y Seligman, 1967).

Algunos años después, Martin Seligman (1975) aplicó la indefensión aprendida en modelos de depresión reactiva lo cual dio como resultado importantes avances en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Por último se menciona a Harry Harlow y Stephen Suomi (1970) quienes estudiaron ampliamente el apego en monos y la importancia que tenía este en la formación de habilidades imprescindibles para la adultez; así pues encontraron que el apego normal se compone de cinco sistemas afectivos como son el amor materno, de bebé, entre compañeros de juego, el amor heterosexual y el paterno; así como también estudiaron los efectos de la privación del apego, que dependiendo de la etapa en la que se encontraba el mono podía producir síntomas depresivos e incluso síntomas parecidos a la esquizofrenia.

En la actualidad y gracias al perfeccionamiento de los procedimientos utilizados en los modelos animales y los avances tecnológicos, la investigación con este método ha proliferado y es virtualmente imposible intentar nombrar cada uno de los estudios realizados con modelos animales, lo que sí se puede hacer es intentar mencionar algunas investigaciones importantes como es el caso de la realizada por Krakenberg *et al.* (2019) en el cual se muestran los efectos

diferenciales del genotipo transportador de serotonina en comportamientos similar a la ansiedad y el sesgo de juicio cognitivo, estudio en el cual se utilizó ratones knock-out 5-HTT, que no poseen el gen 5-HTT asociado a la aparición de depresión y trastornos de ansiedad; y en el cual se pudo determinar que los ratones knockout homocigotos 5-HTT presentan mayor número de conductas parecidas a la ansiedad, pero que sin embargo no se pudo detectar diferencias en el sesgo de juicio de los animales, indicando de este modo que al menos en los ratones estudiados son diversos los factores que influyen en la modulación de los sesgos de juicio, como es el caso de los genes múltiples y la influencia del ambiente.

Otro estudio destacado es el de McMurray *et al.* (2019) en el cual mediante la utilización de ratones con deficiencia en el gen 8 relacionada a la muerte de células T (TDAG8) se pudo constatar que dicha deficiencia es un factor que reduce las conductas de depresión y la ansiedad, lo cual se vio evidencia cuando los ratones superaron pruebas como la de natación forzada (FST), la prueba de campo abierto y el laberinto cero elevado registrando niveles bajos en estos dos trastornos.

En lo que respecta a investigaciones en el campo del apego y relaciones familiares, Majcher-Maślanka *et al.* (2019) encontraron que el estrés en las primeras etapas del desarrollo de un infante provocan cambios a nivel cerebral lo cual conduciría o sería un factor que predispone a los individuos a padecer algún tipo de enfermedad mental en la adolescencia, así lo demostraron mediante el uso de ratas que fueron separadas de sus madres apenas nacieron para inducir estrés y encontraron que las mismas ratas en la adolescencia presentaban una mayor cantidad de neuronas, astrocitos y células gliales NG2 en la región preliminar de la corteza prefrontal medial, así como una reducción en la cantidad de células microgliales.

Para finalizar se menciona el estudio realizado por Hutton *et al.* (2018) acerca del Alzheimer y la posibilidad de disminuir sus síntomas mediante la intervención temprana con un suplemento dietético de múltiples ingredientes (MDS) suministrado a ratones triple transgénicos (3xTg-AD) que se sabe presentan un déficit en el aprendizaje espacial, así como

también a ratones salvajes por un periodo de 2 meses encontrándose que el MDS impidió el desarrollo de deficiencias en la memoria de trabajo y aprendizaje espacial, así como también produjo un aumento en la predilección por sacarosa que sirve como indicador hedónico; y aunque estos hallazgos no cubren toda la sintomatología asociada al Alzheimer es un buen inicio para mejorar en cierta medida la calidad de vida de pacientes que inician esta enfermedad.

En conclusión, los modelos animales son utilizados en distintas áreas desde la farmacología, fisiología, toxicología, psicología, hasta la etología; pudiendo ser clasificados en modelos inducidos, genéticamente modificados, espontáneos, negativos o huérfanos; y estos a su vez pueden ser homólogos, isomórficos o parciales dependiendo de la similitud de las enfermedades humanas estudiadas en animales.

En lo que respecta a la psicología, las ramas de esta ciencia que mayormente utilizan los modelos animales son la psicología experimental, la psicología clínica, la psicofarmacología, la neurociencia en general y la psicobiología que estudian las causas, consecuencias, tratamientos y factores de mantenimiento principalmente de trastornos afectivos, esquizofrenia, manía, procesos y déficits cognitivos, trastornos alimenticios, abuso de sustancias, agresión, trastornos del sueño, conductas sexuales, fobias, apego y déficit de atención e hiperactividad.

1.8.4. Modelos animales que más relación guardan con los seres humanos

La fidelidad en un modelo animal hace referencia al parecido que guardan la estructura anatómica del animal empleado con la de los seres humanos, y como es de esperar, este es un aspecto de gran importancia para el estudio de enfermedades o trastornos pero que no siempre es la clave de un resultado exitoso, este es el caso del estudio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que aunque ha sido ampliamente estudiado en modelos animales con primates no ha brindado los resultados esperados, sino que más bien estos resultados son más prometedores con los modelos animales en gatos. Adicional a

esto, es importante destacar el papel que juega la similitud de respuesta del animal con la de los seres humanos, las cuales brindan la oportunidad de estudiar trastornos del comportamiento o psicológicos en general como es el caso del estudio de la anorexia, consumo de sustancias, aislamiento social entre otros muchos trastornos que afectan a la población en general (Montero *et al.*, 2008).

En lo que respecta a los animales más utilizados para el estudio en laboratorio, aproximadamente el 80% de estos especímenes corresponden a las especies de ratón, rata, cobayo y hámster siendo la rata la especie de mayor uso en lo que es el estudio de la conducta; además de estas, también se usa a las especies de gerbo, conejo, primates no humanos, perros, gatos, cerdos y aves, estas últimas que representan cerca del 8 a 10% de animales usados en la experimentación, aunque en la actualidad ha incrementado la utilización de peces como sujetos de estudio (Salvador *et al.*, 2008).

En los últimos años, el uso de modelos animales ha llegado a ser amplio e impresionante, siendo el perfeccionamiento de modelos usados en el pasado la mejor forma de corregir errores detectados mediante el análisis de los resultados y de los procedimientos empleados; así pues bien Escorihuela y Fernández-Teruel (1998) realiza un listado de los modelos animales más usados en psicología conjuntamente con los trastornos a los cuales han sido destinados y que aún hoy en día se siguen usando con igual frecuencia; estos se presentan a continuación a manera de resumen:

Modelos animales más utilizados en psicología

		De respuesta incondicionada	
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
MODELOS ANIMALES DE ANSIEDAD	Campo abierto	Broadhurst	1957, 1958
	Tabla de agujeros	File y Wardill	1975
	Caja de dos compartimentos blanco-negro	Crawley	1981
		Crawley, Skolnick y Paul.	1984
	Laberinto elevado en cruz	Dawson y Tricklebank	1995
		Lister	1987
		Pellow, Chopin, File y Briley,	1985
	Interacción social	File	1980
		File y Hyde	1978, 1979
	Supresión de la ingesta inducida por la novedad	Britton y Tatcher-Britton	1981
		Ferré <i>et al.</i>	1995b
		Poschel	1971
	Contraste negativo	Becker y Flaherty	1982
		Flaherty	1991
			De respuesta condicionada
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
	Test de cuatro placas	Boissier, Simon y Aron	1968
	De supresión condicionada	Estes y Skinner	1941
		Toal, Leslie y Shephard	1991
	Evitación pasiva	Barbanoj, Gallur, Salazar y Tobeña	1985
		Gray	1993
	Evitación activa en dos sentidos	Fernández-Teruel <i>et al.</i>	1991
	Test de conflicto de Geller-Seifter	Geller y Seifter	1960, 1962
	Paradigma de conflicto de Cook-Davidson	Cook y Davidson	1973
	Test de conflicto de Vogel	Vogel, Beer y Clody	1971

		De respuesta condicionada		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
MODELOS ANIMALES DE ANSIEDAD	Modelo de Thiébot de retirada de la señal de seguridad	Thiébot, Dangoumau, Richard y Puech	1991	1994
	Conducta defensiva de enterramiento	Treit	1985	
	Potenciación de la respuesta de sobresalto	Treit, Pinel y Fibiger	1981	
		Davis	1979, 1993	
		Campeau y Davis	1995	
		De interacción farmacológica		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN	Reversión de los efectos de la reserpina	Askew	1963	
	Potenciación de la hiperactividad inducida por la amfetamina	Miller, Freeman, Dingell y Sulser	1970	
	Reversión de los efectos del precursor de la serotonina (5-hidroxi-triptófano)	Nagayama, Akiyoshi y Tobo	1986	
		De simulación de depresión		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
	De separación o aislamiento en monos, ratas o pollos	Katz	1981	
		McKinney y Bunney	1969	
		De estrés		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
	Indefensión aprendida	Seligman y Weiss	1980	
		Willner	1986	
	Test de natación forzada	Borsini y Meli	1988	
		De Pablo, Parra, Segovia y Guillamón	1989	
		Fernández-Teruel <i>et al.</i>	1990	
	Porsolt, Le Pinchon y Jalfre	1977		

		De estrés	
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN	Test de suspensión por la cola	Stéru <i>et al.</i>	1987
	Incapacidad de adaptación al estrés; estrés por agotamiento	Hatotani, Nomura y Kitayama Kennet, Chauloff, Marcou y Courzon	1982 1986
	Estrés crónico imprevisible	Aneshensel y Stone García-Márquez y Armario	1982 1987
		Katz, Roth y Carroll	1981
	Estrés crónico imprevisible y de baja intensidad	Willner <i>et al.</i>	1987
			Otros modelos
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
	Conducta predatoria	Albert y Walsh	1982
	Conducta de espera	Bizot, Thiébot y Puech Bizot <i>et al.</i> O'Donnell y Seiden	1988 1988 1983
	Lesión bilateral de los bulbos olfatorios	Cairncross, Cox, Forster y Wren	1979
	Lesión de la amígdala	Knobloch, Goldstein y Malick	1982
		Esquizofrenia	
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
MODELOS DE ESQUIZOFRENIA Y MANÍA	Programas de evitación activa	Cook y Weidley	1957
	Inhibición latente	Gray <i>et al.</i>	1991
	De anfetamina (inyecciones repetidas o cápsulas)	Iversen	1986, 1987
	Conducta rotatoria	Ungerstedt	1971
	Modelos basados en manipulaciones dopaminérgicas intracerebrales	Costall, Domeney y Naylor	1984

		Esquizofrenia		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
		De inducción mediante LSD	Jacobs, Trulson y Stern	1976,1977
		Síndrome inducido por incremento en la liberación de serotonina	Griffiths, Nut y Jasinski	1975
		Lesiones que producen estereotipias y catalepsia	Costall, Marsden, Naylor y Pycocock	1977
			Costall, Naylor y Nohria	1979
		Aislamiento social en monos	Goosen	1981
		Manía		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
MODELOS DE ESQUIZOFRENIA Y MANÍA		Inyección intracerebral de 6-hidroxi-dopamina	Kelly, Seviour y Iversen	1975
		Administración de anfetamina	Robbins y Sahakian	1980
			Iversen	1986
		Aumento o disminución de la actividad serotoninérgica	Marsden y Curzon	1976
		De autoestimulación intracraneal	Robbins y Sahakian	1980
		De sensibilización inducida mediante psicoestimulantes (anfetamina, cocaína)	Nielsen y Lyon	1982
			Post	1977
		Aislamiento social	Robbins y Sahakian	1980
		Obesidad		
		Nombre del modelo	Referentes	Año
MODELOS DE TRASTORNOS DE LA INGESTA		Lesiones hipotalámicas (HVM)	Leibowitz, Hammer y Chang	1981
		Obesidad inducida por dieta	Sclafani	1980
		Aislamiento social en ratas	Morgan y Einon	1975

		Obesidad		
	Nombre del modelo	Referentes	Año	
MODELOS DE TRASTORNOS DE LA INGESTA	Administración de ansiolíticos, agonistas, opiáceos o antipsicóticos	Montgomery	1991	
	Pinzamiento repetido de la cola	Rowland y Antelman	1976	
		Anorexia		
	Nombre del modelo	Referentes	Año	
MODELOS DE APRENDIZAJE/MEMORIA Y DÉFICITS COGNITIVOS	Lesiones del hipotálamo lateral, dopaminérgicas nigroestriatales	Teitelbaum y Epstein	1962	
	Malnutrición temprana	Smart	1979	
	Privación de comida combinada con ejercicio	Epling, Pierce y Stefan	1983	
	Estrés por inmovilización	Perhach y Barry	1970	
	Administración de anfetamina, antagonistas opiáceos o péptidos	Leibowitz	1980	
			Test de alternancia espontánea	
		Nombre del modelo	Referentes	Año
MODELOS DE APRENDIZAJE/MEMORIA Y DÉFICITS COGNITIVOS	Laberintos en Y, T	Aggleton, Hunt y Rawlins	1986	
		Glanzer	1953	
		Murray y Fibiger	1986	
		De respuesta retardada		
	Nombre del modelo	Referentes	Año	
MODELOS DE APRENDIZAJE/MEMORIA Y DÉFICITS COGNITIVOS	De discriminación	Kirk, White y McNaughton	1988	
	De emparejamiento con la muestra	Bartus, Fleming y Johnson	1978	
	De desemparejamiento con la muestra	Bartus, Dean y Beer	1980	
		Dunnett	1993	
		Ridley y Baker	1993	
	Sahgal, Keith y Lloyd	1990		

		De orientación espacial	
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
MODELOS DE APRENDIZAJE/MEMORIA Y DÉFICITS COGNITIVOS		Laberinto radial (4, 8 o 12 brazos)	Olton y Samuelson
		De natación de Morris	Morris, Garrud, Rawlins y O'Keefe
			1976
		Otros Modelos	
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
MODELOS DE ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS		Evitación pasiva	Glick y Zimmerberg
			Jerusalinsky <i>et al.</i>
		Administración de escopolamina	Beatty, Butters y Janowsky
			Gamzu
		Lesiones colinérgicas	Bartus y Dean
			1972
			1994
			1986
			1985
			1985
		Nombre del modelo	Referentes
		Año	
		Autoadministración de drogas	Stewart y Grupp
			Young y Herling
		Ingesta de droga inducida por programa	Falk, Dews y Schuster
			Staddon
			Falk
		Condicionamiento de preferencia/aversión por un lugar	Carr, Fibiger y Phillips
			1989
		Paradigmas de discriminación de drogas	Colpaert
			Colpaert y Slinger
		Tolerancia conductual	Goudie
			Branch
		Síndrome de abstinencia condicionado o incondicionado	Wikler y Pescor
			1967
		Potenciación de la estimulación intracraneal por drogas	Lewis
			1993

Como se ha podido observar en la tabla anterior, son varios los autores que han aportado al estudio de distintos trastornos psicológicos mediante el desarrollo de modelos animales que permiten determinar las causas, consecuencias, factores de riesgo, y demás aspectos de dichos trastornos.

Es interesante observar que la mayoría de los modelos que más se utilizan en la actualidad son el resultado del perfeccionamiento metodológico de los mismos a lo largo de los años. Estos modelos pueden ser categorizados en función del trastorno mental para el cual han sido desarrollados.

A manera de ejemplos se pueden mencionar los modelos de laberinto elevado en cruz o a la prueba de campo abierto para los trastornos de ansiedad; los modelos de separación/aislamiento o el test de natación forzada para simular depresión; los programas de evitación activa o modelos de inducción mediante LSD para esquizofrenia; los modelos que utilizan inyecciones o auto-estimulación intracraneal para simular manías; los modelos de obesidad inducida por dieta o de lesiones hipotalámicas para la obesidad; los modelos de malnutrición temprana o de anorexia basada en la actividad para el estudio de la anorexia; los modelos de discriminación o de laberinto radial para trastornos del aprendizaje, memoria y déficits cognitivos; y los modelos de ingesta de droga inducida por programa o el de síndrome de abstinencia condicionado o incondicionado para estudiar el abuso y dependencia de sustancias.

1.9. Modelo de anorexia basada en la actividad (ABA)

1.9.1. Historia

El modelo animal de anorexia basa en la actividad (ABA) tiene sus orígenes en diversas investigaciones realizadas a lo largo del siglo XX, y aunque precisar una fecha exacta es virtualmente imposible se puede suponer que Richter (1922) fue uno de los precursores de este modelo, ya que en una de sus investigaciones en la cual buscaba establecer el papel de la actividad espontánea del organismo impulsada por estimulación

interna, observó que las ratas sometidas a una restricción de alimentos durante ocho días mostraban un incremento significativo de la actividad en los primeros tres días pero que esta disminuía casi por completo alrededor del octavo día; estos hallazgos se midieron a través del número de veces que giraba un tambor giratorio dispuesto en la jaula del animal, así como también mediante un registro quimográfico del movimiento para la actividad estacionaria.

A partir de esto, y en los años subsiguientes la investigación del efecto de la restricción alimenticia en la actividad continuó y aumentó, teniendo como ejemplos de esta labor a investigadores como Siegel y Steinberg (1949) que mediante la experimentación con 60 ratas albinas sometidas a condiciones de restricción de alimentos durante 12, 24, 36 y 48 horas encontraron que mientras más horas pasa sin comer el individuo, mayor es la cantidad de actividad que realiza.

Sin embargo algunos años después Campbell y Sheffield (1953) cuestionaron la idea de que sea el hambre el factor que aumenta la actividad al presentar los resultados de su investigación que indicaban que la privación de alimentos en ratas daba como resultado una reducción del umbral de estímulos para la actividad; lo cual difería por completo con los resultados mostrados casi al mismo tiempo por Hall *et al.* (1953) quienes mediante un experimento en el cual proporcionaban alimento durante un periodo de una hora al día a ratas, demostraron que los animales famélicos aumentaban su actividad en un 1400% en el doceavo día de restricción.

A pesar de esta diferencia de resultados, los estudios subsiguientes que utilizaban grupos de control demostraron que la falta de comida o la restricción de esta aumentaban la actividad del sujeto hambriento, ejemplo de esto son los autores Hall y Hanford (1954) que amplían los resultados del estudio anteriormente mencionado al utilizar 9 ratas con acceso continuo a alimentos y agua como control, y 7 ratas con acceso libre al agua y restricción de alimentos de 23 horas al día como sujetos de experimentación, ambos grupos con acceso constante a una rueda para ejercicio, con lo cual reiteraron que aquellos sujetos con privación de alimentos hacían más ejercicio en la rueda que aquellos bien alimentados.

De igual manera Reid y Finger (1955) encontraron que el peso corporal y la cantidad de alimentos ingeridos de 7 ratas sometidas a condiciones de restricción disminuyeron significativamente en comparación al grupo control, y que por otra parte la actividad en una rueda giratoria de estas ratas aumento de forma general por lo menos durante 15 días, disminuyendo por el cansancio; sin embargo este fenómeno continuo aumentando una hora antes de la presentación de alimento durante los 35 días que duró el experimento.

Sumado a esto, se puede encontrar el estudio realizado por Strong (1957) que mediante la utilización de dos tipos de estabilímetros y periodos de restricción de alimentos aplicado en ratas de 0, 24, 48 y 72 horas, estableció que el estado famélico incrementa principalmente la actividad locomotora gruesa y disminuye la actividad locomotora fina.

A raíz de todos estos nuevos hallazgos, Weasner *et al.* (1960) se propusieron realizar una comparación entre el estudio realizado por Campbell y Sheffield (1953) y el elaborado por Hall *et al.* (1953), mencionados anteriormente, y determinar el por qué de la diferencia de sus resultados. Dichos autores encontraron que la diferencia radicaba en el método empleado para la medición de la actividad resultante de la restricción, ya que Campbell y Sheffield emplearon una jaula de inclinación y Hall *et al.* utilizaron una rueda giratoria, además pudieron concluir que la restricción alimentaria tiene más efecto en la actividad de la rata en la rueda que en la jaula estacionaria (Weasner *et al.*, 1960).

De esta manera, los estudios posteriores se centraron en la utilización de la restricción combinada con una rueda para hacer ejercicio, lo que develó aún más efectos nocivos para la salud de los sujetos utilizados para la experimentación; así lo demuestra Spear y Hill (1962) que encontraron que el peso de las ratas sometidas a un solo periodo de alimentación diario y con acceso a la rueda para ejercicio redujeron su peso a 63,4% del original, mientras que las de control solo lo redujeron a 77,2% del peso original que era el mismo para ambos grupos; de igual manera observaron que las ratas famélicas incrementaron el número de vueltas en un 704% el cual disminuyó a 508% en los últimos días del experimento, además

de que el efecto perjudicial de estas condiciones resultó en la muerte de 3 de las ratas que se encontraban en restricción de alimentos.

Resultados como estos dieron inicio a investigaciones más profundas sobre las conductas inadaptativas en la alimentación y los efectos de estas en la salud, un ejemplo pionero en este campo es el realizado por Routtenberg y Lindy (1965) que encontraron que las ratas reforzadas de forma positiva por estimulación eléctrica en el hipotálamo lateral preferían la estimulación antes que alimentarse a pesar de que se encontraban en periodos de restricción de 2, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216 y 240 horas, por lo que su peso disminuyó en mayor medida que aquellos que tenían mayor estimulación en zonas más centrales del hipotálamo; debido a esto se pudo concluir que la estimulación en zonas laterales del hipotálamo activan simultáneamente aferentes activados secuencialmente durante la alimentación.

Es a partir de toda la información recopilada durante estas décadas que Epling *et al.* (1983) hablan de una teoría de la anorexia basada en actividades en la cual se supone que la actividad excesiva sirve para suprimir el apetito, lo que da lugar a una mayor restricción y como un círculo vicioso, aumenta más la actividad; así bien, dichos autores establecen que un elevado ejercicio físico combinado a una privación de alimentos son los factores ideales para desarrollar anorexia por actividad, aunque esta no sería la única manera de desarrollarla, ya que se puede suponer que aquellos individuos que realizan mucho ejercicio pero que se alimentan de forma normal tienen mayor riesgo de desarrollar anorexia por actividad, de igual manera aquellos que realizan dietas o comen fuera de los horarios regulares son mayormente propensos a desarrollarla, sin embargo esto dependerá del tipo, gravedad y patrón de la dieta realizada, así como también de las condiciones ambientales que influyen en la tasa y tipo de actividad.

En definitiva, el modelo de anorexia basada en la actividad puede tener sus orígenes a inicios de la década de 1920 como el resultado de la meticulosa observación de investigadores como Richter que sin ser este su objetivo planificado, notaron el aumento de

la actividad durante la restricción de alimentos. Estos hallazgos dieron paso a múltiples investigaciones como las de Routtenberg o Campbell que buscaban confirmar o refutar la anorexia por actividad, y que sentaron la base teórica para que Epling, Pierce y Stefan postulen en 1983 una teoría de la anorexia basada en la actividad.

1.9.2. Subespecies de roedores más utilizadas en el modelo de anorexia basada en la actividad

En la investigación mediante el uso de modelos de anorexia basada en la actividad la rata es el roedor que más figura como predilecto de los investigadores, seguida de los ratones por su fácil manipulación (Johnson, 2012); a pesar de esto el modelo ABA ha sido aplicado en otros roedores como es el caso de cuyes, hámster, jerbos (Vincent y Paré, 1976) y ardillas (Vincent *et al.*, 1977).

Como se mencionó anteriormente, los ratones y las ratas son las especies animales que mayormente se utilizan para la investigación de la anorexia, tanto aquellas cepas endogámicas, que son aquellas de cruce entre parientes por más de 20 generaciones, como aquellas congénicas, que son las resultantes del retrocruzamiento repetido con una cepa endogámica por al menos 10 generaciones; esta predilección por su uso se debe a que gran cantidad de los genes de estos animales poseen un homónimo humano, así como también se debe a su reducido costo de crianza y mantenimiento, su alta tasa de reproducción y su periodo de vida ideal para el estudio de enfermedades a largo plazo (Johnson, 2012).

En lo que respecta a los ratones, actualmente se puede encontrar más de mil cepas congénicas genéticamente definidas y su uso específico depende de las necesidades de cada investigador, por lo cual se mencionará solo aquellas que se consideran mayormente utilizadas (Salvador *et al.*, 2008).

Para Ramírez (2002) las cepas de ratones más utilizadas son las BALB/c cuyo origen es endogámico, poseen un comportamiento sociable y su principal forma de comunicación es a través de ferohormonas, además se sabe que las hembras de esta cepa viven alrededor de

816 días y los machos 648 y que para su normal funcionamiento ingieren de 3 a 5 gramos de alimento por día; en segundo lugar se encuentra la cepa C57BL/6 que también es endogámica y se caracterizan por su color negro; por último, la cepa ACI/N es la tercera cepa de ratón más usada, se caracteriza por su color negro con blanco en el vientre y en sus extremidades, tienen un periodo de vida de 113 semanas en machos y 108 semanas en hembras.

Por su parte, Salvador *et al.* (2008) mencionan que las cepas de ratones que mayoritariamente se utilizan son los ratones Swiss, CD1, NMR1 que son cepas no consanguíneas y los ratones Balb/c, C57BL6, C3H, SV129 que son cepas consanguíneas.

Si se desea encontrar más ejemplos se puede mencionar a autores como Fuentes *et al.* (2008) que destacan a las cepas de ratones BALB/c, AKR, ICR y la NIH como las más usadas; así como también se puede mencionar a la autora Johnson (2012) quien manifiesta que las cepas más usadas son las C57BL/6, BALB/c, CD-1, SCID, y A/J.

Adicional a esto, se debe considerar que para el modelo de anorexia basada en la actividad existen cepas que son más resistentes a los efectos del ABA, y se usan en mayor medida para estudiar los mecanismos genéticos que permiten esta menor predisposición, así se puede encontrar que las cepas C57BL / 6J son más resistentes que la DBA / 2J, y que además no presentan un aumento en la cantidad de ejercicio que realizan durante la restricción, aunque consumen mayor cantidad de alimento (Gelegen *et al.*, 2007).

En lo que respecta a las ratas, esta es una especie animal dócil que se utiliza en la investigación desde mediados del siglo XIX e incluso antes, provienen de la rata noruega y actualmente se cuenta con más de 50 cepas no consanguíneas de ratas y más de 400 cepas consanguíneas (Salvador *et al.*, 2008). Extensas mediciones han determinado que en promedio una rata macho adulta pesa de 300 a 500 gramos y la hembra de 200 a 350 gramos; además, se ha determinado que de forma normal estos animales consumen 5 gramos de

alimento por cada 100 gramos de peso y que pueden llegar a la pubertad a los 50 días (Ramírez, 2002).

Johnson (2012) menciona que las cepas de ratas más utilizadas son las Sprague-Dawley, que posee una alargada cabeza un tanto estrecha, una elevada tasa de reproducción y un comportamiento calmado y fácil de manejar; y la cepa Wistar considerada la primera cepa que se creó para ser usada como modelo animal y es la precursora de la cepa Sprague-Dawley, la cual también es una cepa albina y exogámica.

De igual manera, Salvador *et al.* (2008) reconoce a las cepas Sprague-Dawley y Wistar como las más usadas en la investigación, sin embargo otros autores como Barbarich-Marsteller (2012) añaden a la lista de cepas más usadas para estudiar la anorexia basada en la actividad a la Long-Evans.

Por último, Ramírez (2002) menciona que existen muchas otras cepas como la Fisher, Long Evans y Osborne-Mendel (O-M), que podrían ser usadas con mayor frecuencia, pero no se lo hace debido a que los investigadores ya tienen estandarizado el uso de las cepas Wistar o que la mayoría de estos desconoce las bondades de otras cepas.

Como se ha podido observar, los modelos animales de anorexia basada en la actividad utilizan principalmente ratas y ratos debido a su fácil manipulación, su capacidad reproductiva, los costos bajos de su mantenimiento y por la posibilidad de comparar su conducta y estructuras con las de los seres humanos. En este último punto, las ratas al tener un mayor tamaño permiten una mejor observación y análisis de las distintas áreas cerebrales, convirtiéndolas en las predilectas de los investigadores sobre todo las cepas Wistar y Sprague-Dawley.

1.9.3. Protocolo estándar del modelo

El establecimiento del modelo de anorexia basada en la actividad (ABA) correspondiente a ratas requiere la utilización de los equipos apropiados, la selección de una cepa y la definición de objetivos para la investigación (Klenotich y Dulawa, 2012). Una vez se

tengan claros estos puntos se deberá revisar la disponibilidad de los materiales necesarios para el modelo, los cuales dependiendo si es un equipo básico constará de una jaula con puerta corrediza que permita el acceso controlado a una rueda para correr con un contador mecánico (Carrera *et al.*, 2014) o un mecanismo que facilite el registro manual de la cantidad de actividad que se realizase en la rueda (Barbarich-Marsteller, 2012).

Sin embargo, y dependiendo de las posibilidades, se puede utilizar equipos automatizados para registrar la cantidad de giros y la cantidad de agua y alimentos consumidos (Carrera *et al.*, 2014), para lo cual se necesitará la compra o elaboración de un software de computadora que realiza estas labores segundo a segundo durante todo el transcurso del experimento, y que además permite realizar tareas adicionales como es el registro más exacto de la actividad motora en relación con el ritmo circadiano, el reconocimiento preciso de la hiperactividad anticipatoria (Barbarich-Marsteller, 2012), o el frenado remoto de la rueda en caso de ser necesario; actualmente el software más utilizado es el MED-PC (Carrera *et al.*, 2014).

Adicional a esto, es importante que la jaula tenga las dimensiones adecuadas para albergar al sujeto de prueba y a la rueda, si es que esta se encuentra dentro, así como también la disposición de una botella de agua con tapones de goma de uso estándar, y un sistema que controle la humedad y la temperatura, la cual siempre debe mantenerse a 21 ± 1 ° C si no se desea irregularidades en el establecimiento de ABA, así como no se debe olvidar que la temperatura debe ser verificada y registrada a diario (Carrera *et al.*, 2014).

Otro paso importante previo antes de comenzar a implementar el modelo ABA es la selección de una cepa, la cual debe realizarse en función a los objetivos de la investigación, ya que aquellas cepas con mayor susceptibilidad a desarrollar anorexia por actividad son ideales para pruebas que buscan reducir la sintomatología, las que tienen una susceptibilidad intermedia son ideales para estudiar los efectos de la manipulación farmacológica o genética que incrementan o reducen la anorexia por actividad, mientras que si se compara las cepas

más susceptibles con las menos susceptibles se puede indagar en las discrepancias genéticas que subyacen a esta resistencia (Klenotich y Dulawa, 2012).

Sin embargo, las cepas más utilizadas para este modelo son las Sprague-Dawley, Long-Evans y Wistar (Barbarich-Marsteller, 2012), debido a que la mayoría de cepas adicionales son demasiado hiperactivas (Carrera *et al.*, 2014).

Ya elegida la cepa, se debe considerar cual sería la edad y el sexo del sujeto experimental que se va a emplear, los cuales además de haber sido criados en ambientes controlados desde su nacimiento, permitiendo así la recopilación de información clara y precisa de sus experiencias de vida y posibles factores estresantes que afecten el modelo (Barbarich-Marsteller, 2012), deberán ser susceptibles a ABA y permitir que este se modele de manera más eficiente, por lo cual se utiliza con más frecuencias ratas hembra que se encuentran iniciando o a mediados de la adolescencia (Klenotich y Dulawa, 2012).

Sumado a esto, el investigador no puede olvidar que uno de los factores clave para el estudio de la anorexia es la definición del grupo de control o sedentario, el cual tiene acceso continuo al alimento pero no dispone de una rueda para hacer ejercicio, lo que permite observar los cambios producidos a nivel fisiológico por la hiperactividad en grupo ABA o activo (Carrera *et al.*, 2014); de igual manera se puede instaurar un grupo de control de ejercicio con acceso ilimitado a la rueda y al alimento, que permite constatar los cambios derivados de la actividad; y por último, un tercer grupo de control que vale la pena establecer es el de alimentos restringidos que al igual que el grupo experimental solo tiene acceso a una hora de alimento al día pero no se le permite acceder a la rueda, esto para medir las variaciones provocadas por el hambre (Barbarich-Marsteller, 2012).

Todos estos pasos previos son de vital importancia, ya que facilitan el trabajo del investigador una vez que comience el procedimiento con tal, el cual en términos generales para todos los modelos ABA consiste en restringir el tiempo de disponibilidad de alimento estándar a una hora por día y en un solo periodo de tiempo, pero dándoles acceso

ininterrumpido a una rueda para hacer ejercicio y a un suministro de agua limpia (Barbarich-Marsteller, 2012; Carrera *et al.*, 2014; Klenotichy y Dulawa, 2012); esta planificación cuidadosa en el diseño experimental permitirá obtener resultados precisos al momento de inducir un modelo de anorexia basada en la actividad (Klenotich y Dulawa, 2012). Además de esto, otro aspecto general para todos los procedimientos es que estos deben seguir los estatutos y normas establecidos por los reglamentos nacionales e internacionales de experimentación con animales vivos, así como también deberán ser aprobados por un comité de ética perteneciente a la institución responsable de la investigación (Carrera *et al.*, 2014).

A pesar de que el apartado anterior resume de manera breve y concisa lo que es el procedimiento general, aún hay aspectos sobre la restricción de alimentos, el uso de la rueda de ejercicio, la definición del término del estudio, la recuperación, el análisis de resultados y la medición de ciertas condiciones que se aplican de forma global para todos los modelos ABA y que necesitan ser detallados uno a uno.

Pues bien, una vez que han llegado los sujetos que serán objeto de estudio a manos de los investigadores, estos deben pasar por un proceso de aclimatación que es indispensable antes de instaurar el modelo como tal y que tiene una duración de aproximadamente 14 días, aunque son suficientes 4 días si la investigación requiere que la edad de las ratas sea en periodos tempranos como es el caso de investigaciones en ejemplares que se encuentran en inicios de la adolescencia (Barbarich-Marsteller, 2012).

El primer paso para la aclimatación es colocar a los sujetos de prueba en jaulas de forma individual, procurando siempre que la temperatura ambiental sea de 21 ± 1 ° C y que las fases de luz y oscuridad tengan un periodo de 12 horas cada una, así como también se debe brindar acceso constante a agua y alimentos (Carrera *et al.*, 2014; Klenotich y Dulawa, 2012). Como es de esperarse, este tipo de alojamiento permite realizar con mayor precisión el registro de la cantidad de alimentos consumidos, el peso corporal del animal y la cantidad de ejercicio realizado en la rueda (Barbarich-Marsteller, 2012; Klenotich y Dulawa, 2012), mediciones que deben realizarse juntas todos los días o como mínimo durante 4 días y a la

misma hora para reducir el estrés y contar con parámetros de control antes de comenzar con la restricción de alimentos (Carrera *et al.*, 2014; Klenotich y Dulawa, 2012).

De igual manera, durante esta etapa de aclimatación se debe manipular de manera periódica a los animales, lo cual será de mucha utilidad tanto para las ratas que necesitarán acostumbrarse lo más posible al equipo de experimentadores y a los procedimientos de control que resultarán estresantes a un inicio, así como también servirá para que los investigadores se acostumbren al manejo y manipulación de los nuevos sujetos de prueba (Barbarich-Marsteller, 2012; Klenotich y Dulawa, 2012). Adicional a esto, se debe realizar una pre-exposición a la rueda para ejercicio todos los días que dure esta etapa por lo menos durante 2 horas (Carrera *et al.*, 2014).

Por último, es imprescindible etiquetar la jaula de cada animal (Carrera *et al.*, 2014) y proveerla de artículos que enriquezcan el ambiente, como por ejemplo con un hueso de nylon o con la misma rueda de ejercicio, con el fin de disminuir lo más posible el estrés de los nuevos huéspedes (Barbarich-Marsteller, 2012).

Es importante mencionar que si se requiere administrar fármacos debido a que en esto consiste el procedimiento de investigación, esto se debe hacer antes de la etapa de aclimatación (Klenotich y Dulawa, 2012).

Una vez que se ha completado el periodo de aclimatación y que se han tomados las mediciones base de las distintas variables se debe comenzar con el periodo de restricción de alimentos para el grupo experimental, el cual debe consistir en el acceso de 20 a 25 gramos de alimento estándar (Carrera *et al.*, 2014) durante una hora al día, considerando que las ratas por naturaleza buscan comida en la noche (Barbarich-Marsteller, 2012), pero siempre debe haber agua disponible durante todo el experimento (Klenotich y Dulawa, 2012); adicional a esto, se debe considerar que los recipientes donde se coloque la comida eviten en lo posible que esta se derrame al momento del consumo, para lo cual se puede utilizar una botella

especial o un compartimiento específico que se pueda abrir y cerrar en el periodo de alimentación (Klenotich y Dulawa, 2012).

Al mismo tiempo de comenzada la restricción se debe dar acceso las 24 horas del día a la rueda para actividad (Barbarich-Marsteller, 2012), a no ser que se quiera evitar la manifestación de la conducta de preferencia por el ejercicio ante la comida, lo que acelera el desarrollo del ABA, para esto se deberá restringir el paso a la rueda durante la hora de alimentación o activar los frenos de la misma si los posee (Carrera *et al.*, 2014). Algo adicional sobre la utilización de la rueda en el experimento es su cuidado y limpieza constante, así como también la disposición correcta de los cables que la controlan si es una rueda automatizada, los cuales deben ir por fuera de la jaula para evitar que las ratas los mastiquen, se enreden con ellos o interfieran en la realización del ejercicio (Klenotich y Dulawa, 2012).

Es importante recordar que las variaciones de peso, actividad y consumo de alimentos deben ser constantemente medidas y registradas a la misma hora que se lo hizo en la etapa de aclimatación, ya que los animales estarán acostumbrados a esto (Klenotich y Dulawa, 2012). Así, el peso corporal debe ser controlado antes del consumo diario de alimentos, la cantidad de comida debe ser pesada antes y después del acceso y seguido se deberá hacer un recuento de la actividad si esta no es automatizada (Barbarich-Marsteller, 2012; Carrera *et al.*, 2014).

Por lo general, la fase experimental con restricción de alimento y acceso ilimitado a la rueda suele durar alrededor de 15 días si es un modelo de anorexia agudo y cerca de 55 días si es un modelo crónico (Méquinion *et al.*, 2015), o se define un día exacto para eliminar las condiciones; sin embargo existen muchos animales que no soportan estar expuestos por tanto tiempo a ABA, por lo que para preservar su vida, reducir el sufrimiento y a la vez conseguir resultados fiables se han establecido ciertos parámetros enmarcados dentro de la ética y la responsabilidad que indican el punto final del estudio (Barbarich-Marsteller, 2012).

Uno de estos parámetros es que el animal haya perdido el 25% del peso corporal con el cual inició el experimento, ya que al llegar al 30% de pérdida comienza a desarrollar úlceras estomacales, lo que dificulta aún más la recuperación y puede resultar en la muerte de la rata (Klenotich y Dulawa, 2012). Otros indicadores de que se debe retirar al sujeto de las condiciones ABA son la cantidad de alimento ingerido que disminuye con mayor rapidez dos días antes de la muerte del animal, así como también el incremento precipitado de actividad en la rueda con una disminución brusca un día antes de la muerte (Klenotich y Dulawa, 2012).

Ya retiradas las condiciones de restricción y el acceso a la rueda se puede comenzar con la recuperación del animal, la cual implica una restitución del peso a niveles normales, así como el mantenimiento o aumento del mismo durante al menos 4 días posteriores al punto final del experimento (Carrera *et al.*, 2014; Klenotich y Dulawa, 2012; Routtenberg y Kuznesof, 1967).

Por último, todo proceso experimental requiere un análisis estadístico de los resultados obtenidos durante todo el proceso, para esto la mayoría de los investigadores que emplean el modelo de anorexia basado en la actividad usan el análisis estándar de varianza de medidas repetidas (ANOVA), el cual permite comparar la información de las mediciones del peso corporal, la ingesta de comida y la actividad en la rueda obtenidas en la fase de control; sin embargo para la comparación de los datos obtenidos en la fase experimental o de todos los datos completos desde el inicio hasta el final de la investigación se requiere el modelo de efectos mixtos o ANOVA mixto, ya que no todos los animales llegan al punto final del experimento al mismo tiempo, lo cual resulta en datos con valores faltantes, pero este programa contempla estas variaciones y minimiza las inconsistencias (Klenotich y Dulawa, 2012).

Si bien es cierto, no todas las investigaciones que utilizan el modelo ABA tienen como objetivo el análisis de tratamientos farmacológicos o la evaluación del ciclo estral por lo cual no serían parte de un protocolo estándar, pero resulta importante mencionar que los estudios que si realizan el análisis de estas variables deben considerar siempre que estos aumentan

el nivel de estrés de los animales, lo cual puede afectar al modelo ABA (Barbarich-Marsteller, 2012).

De forma general y breve se puede decir que para la evaluación del ciclo estral en ratas hembra se debe medir el ciclo durante algunos días antes de comenzar con la aplicación de las condiciones del modelo, para de esta manera tener datos de referencia y acostumbrar a las ratas al procedimiento (Barbarich-Marsteller, 2012).

De igual manera, las investigaciones que estudian los efectos de tratamientos farmacológicos pueden administrar las medicinas de forma oral, al disolverlas en el agua que consume el animal, mediante inyecciones diarias o por pequeñas bombas osmóticas (Klenotich y Dulawa, 2012).

A pesar de que no exista un protocolo estándar del modelo de anorexia basada en la actividad, a manera de resumen se puede establecer que el investigador debe contar con al menos los materiales básicos como la jaula, la rueda para correr, los recipientes de agua y alimento, y las ratas con las cuales se va a experimentar. Una vez se posea estos materiales, se procederá a realizar la aclimatación de los roedores y el registro de control, para luego comenzar con las condiciones del modelo, que por lo general suelen ser una hora de acceso a alimento por día combinada con acceso ilimitado a la rueda, siempre registrando la cantidad de alimento consumido y el ejercicio realizado, así como también el peso diario del animal.

Por último, todo modelo de anorexia basado en la actividad debe considerar los parámetros de finalización del experimento, para así salvaguardar la vida del animal y evitar además provocarle sufrimiento innecesario.

1.9.4. Comparación con otros modelos

De manera general, se puede decir que los modelos animales que más relación guardan con aquellos destinados exclusivamente al estudio de los trastornos alimenticios son los modelos de estrés y los de separación, esto debido a que ambos modelos simulan la disminución de apetito y por consiguiente la reducción del peso corporal (Casper *et al.*, 2008).

Así, se observa que la mayoría de modelos de estrés se basan en la exposición aguda o continua de situaciones que provoquen estrés al animal, los cuales disminuyen la ingesta de alimentos y del peso corporal como es el caso del síndrome del cerdo debilitado propuesto por Treasure y Owen (1997) en el cual se induce en condiciones adversas a los cerdos criados para una reducción del peso extrema luego del destete, en los cuales además de la disminución esperada se observó una mayor actividad motora; de igual manera dentro de esta categoría se encuentran los modelos que implican una restricción del movimiento del animal, de los cuales se hablará más adelante, y que al igual que el de condiciones adversas podrían aplicarse a los factores de riesgo de la anorexia nerviosa, ya que situaciones estresantes pueden iniciar y mantener conductas de restricción alimenticia en pacientes humanos (Casper *et al.*, 2008).

Por otra parte, los modelos de separación consisten en apartar a los ratones unos de otros mediante su alojamiento en jaulas divididas por paredes transparentes, en las cuales pueden verse y olerse pero solo se juntan en el momento de la alimentación, lo cual inducen síntomas similares a los de la depresión que provocan menor ingesta de alimentos, disminución del peso corporal y cambios cognitivos como son los observados en el aprendizaje al resolver una tarea de laberinto en T; sin embargo los trastornos depresivos con síntomas de reducción del hambre son poco comunes como iniciadores directos de la anorexia nerviosa en el ser humano (Casper *et al.*, 2008).

En lo que respecta a los modelos animales más usados para el estudio de la anorexia como tal se cuenta con varios como es el caso de aquellos que utilizan lesiones del hipotálamo lateral, dopaminérgicas nigroestriatales para inducir conductas como la disminución de la ingesta y el bajo peso corporal (Escorihuela y Fernández-Teruel, 1998); como ejemplo existen investigaciones como la de Teitelbaum y Epstein (1962) quienes mediante el uso de 35 ratas a las cuales realizaron lesiones en el hipotálamo lateral de ambos hemisferios observaron la aparición de afagia, adipsia y anorexia como consecuencia de

dichas lesiones, las cuales poco a poco fueron sanando a distinta velocidad en cada sujeto de prueba.

De igual manera, Ungerstedt (1971) realizaron lesiones bilaterales en el hipotálamo lateral específicamente en el sistema de dopamina mediante inyecciones intracerebrales de 6-hidroxidopamina, las cuales produjeron una reducción severa del consumo de alimentos y de agua en las ratas participantes.

El modelo de malnutrición temprana es otro modelo muy usado para el estudio de la anorexia el cual se puede realizar mediante la desnutrición a la madre durante la lactancia o por la restricción de leche a las crías, lo cual originó un bajo peso y una disminución de la actividad en la prueba de campo abierto en las ratas (Tonkiss *et al.*, 1987); asimismo se ha determinado que periodos de lactancia deficientes son un determinante en la frecuencia de respuesta motora, así como también en la capacidad de equilibrio en ratas adolescentes (Smart y Dobbing, 1971).

Otro modelo es el de estrés por inmovilización, el cual como su nombre lo indica provoca altos niveles de estrés al restringir el movimiento del animal mediante mecanismos que no infrinjan ningún tipo de dolor físico en el mismo, este es el caso de la restricción de cuello usada por Perhach y Barry (1970) en 120 ratas albinas que mostraron una reducción de la ingesta de alimentos y agua luego de 24 horas de la inmovilización, que por lo general tiene una duración de dos horas en cada sesión, así como también una disminución de la actividad en la prueba de campo abierta en comparación con los datos control tomadas un día antes.

Por su parte, Wang (2002) menciona que el modelo de estrés por inmovilización puede realizarse mediante la confinación de la rata en un tubo de retención durante 1 a 3 horas al día durante 5 días dependiendo del diseño de investigación, y siempre se debe realizar una adaptación previa de alrededor de 6 días a la dieta que recibirá la rata luego de comenzar el protocolo, con lo cual se obtendrán datos de control para la posterior comparación.

Por último, otro modelo animal de anorexia muy utilizado es el de administración de anfetamina, antagonistas opiáceos o péptidos que simula la disminución de la ingesta de alimentos en el animal (Escorihuela y Fernández-Teruel, 1998).

Así, las anfetaminas son estimulantes cerebrales que actúan sobre el hipotálamo y producen una anorexia extrema con pérdida de peso y la aparición de abscesos y úlceras, siendo las más utilizadas la dextroanfetamina, la metanfetamina y el metilfenidato (Borrego, 2007).

De igual manera los antagonistas de los opiáceos como la naloxona, naltrexona y nalorfina provocan una reducción elevada de la ingesta de alimentos y del consumo de agua (Holtzman, 1975; Levine y Morley, 1983); un ejemplo de esto es el experimento realizado por Brands *et al.* (1979) en el cual observaron los efectos de la administración aguda y crónica de naloxona mediante un vehículo de liberación lenta lo cual provocó una considerable disminución del peso corporal y de la ingesta de alimentos en comparación con el grupo control.

Así mismo, se ha estudiado el efecto de inyecciones de serotonina (5-HT) en el núcleo paraventricular y de la administración de morfina en ratas, las cuales han originado la reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal hasta un 55% de las registradas en los controles previos a la experimentación, sin embargo dichos efectos en el caso de la morfina han tenido una duración reducida dependiendo de la dosis (Leibowitz *et al.*, 1990; Sanger y McCarthy, 1980).

A pesar de que estos modelos animales se utilizan para estudiar la anorexia, el que más se asemeja a la sintomatología humana es el modelo de anorexia basada en la actividad el cual puede ser administrado con un protocolo de corta duración que comprende el mantenimiento de las condiciones por alrededor de 15 días o en un protocolo crónico que mantiene las condiciones por 55 días, mostrando este último ciertas alteraciones a nivel fisiológico y comportamental que el protocolo agudo no puede como es la disminución de la

hiperactividad anticipatoria a los alimentos (Méquinion *et al.*, 2015), las alteraciones significativas del ciclo menstrual y la disminución óseo (Schalla y Stengel, 2019).

En conclusión, aunque los modelos animales de estrés y separación en general, los de lesiones del hipotálamo, malnutrición temprana, inmovilización y administración de anfetamina, antagonistas opiáceos o péptidos son modelos que inducen una de las características principales de la anorexia como es el bajo peso corporal, no logran caracterizar otros síntomas de gran relevancia como es la hiperactividad o la preferencia por hacer ejercicio en lugar de alimentarse, así como tampoco muestran el desenvolvimiento conductual que provoca el hambre como lo hace el modelo de anorexia basada en la actividad.

1.9.5. Variaciones del modelo animal ABA

Las variaciones en el modelo de anorexia basada en la actividad (ABA) se deben principalmente al objetivo de investigación de cada estudio, así como a la disponibilidad que cada investigador tenga de materiales e instalaciones; así podemos encontrar que aunque los materiales básicos para implementar el modelo pueden ser similares poseen características propias que podrían afectar el progreso del protocolo, como por ejemplo la sofisticación tecnológica de la jaula, rueda y dispensadores de alimento y agua, así como también sus dimensiones y lugar de colocación que podrían interferir en la capacidad del animal para moverse con libertad o en el estrés que provoquen a este (Barbarich-Marsteller, 2012; Carrera *et al.*, 2014; Klenotich y Dulawa, 2012).

Al igual que los materiales, la especie animal empleada, su cepa, edad y peso inicial son variables que se deben considerar (Carrera *et al.*, 2014), ya que cada uno posee características individuales que alteran la eficiencia de la instauración del modelo ABA (Gelegen *et al.*, 2007), tanto en la disminución del peso corporal como en la respuesta a la actividad en la rueda (Rikke *et al.*, 2003).

Tanto las ratas como los ratones requieren que se modifiquen ciertas variables particulares para desarrollar ABA, una muestra de esto es que para preservar la vida de

algunos ratos se emplea hasta 6 horas de alimentación ya que su metabolismo no permite un periodo tan corto de restricción (Carrera *et al.*, 2014).

Otra consideración importante al momento de seleccionar el sujeto de prueba es la edad y el sexo, ya que a pesar de que ambos sexos son susceptibles a desarrollar ABA, se ha demostrado que las ratas hembra adolescentes muestran signos precipitados de actividad motora excesiva y pérdida de peso antes que las ratas de distintas características (Barbarich-Marsteller, 2012).

De igual manera, los objetivos de la investigación obligan a realizar un ajuste a la metodología de cada protocolo individual, por ejemplo el tiempo de aclimatación puede variar dependiendo si se desea que las condiciones del modelo ABA avancen con mayor rapidez, las ratas deberán llegar a manos de los investigadores el día 21 de edad y permanecer en condiciones de aclimatación máximo 4 días (Barbarich-Marsteller, 2012).

Así mismo, existen investigadores como Carrera *et al.* (2014) que recomiendan el alojamiento grupal durante estas primeras fases con un máximo de seis animales por jaula y un periodo de manipulación de un minuto por animal solo para pesarlo, sin olvidar que cada animal deberá ser marcado para su posterior reconocimiento, así como también la jaula en la que se encuentran.

Autores como Pérez-Padilla *et al.* (2010) ha demostrado que la adaptación previa a los periodos de restricción sin rueda disminuyen los efectos de las condiciones ABA en la reducción del peso corporal.

En lo que respecta a los procedimientos luego de la aclimatación, se ha observado que si se desea que los animales permanezcan durante más tiempo en condiciones ABA se debe aumentar el tiempo de acceso para la ingesta de alimentos, así como también reducir el acceso a la rueda como es el caso del autor Carrera *et al.* (2014), quién menciona que en su investigación proporciona a los animales de una hora a una hora y media de acceso a alimentos y reduce el tiempo de rueda máximo a 23 horas por día. De manera similar Gelegen

et al. (2007) considera que el aumento de tiempo de acceso de 2 a 4 horas es suficiente para asegurar la supervivencia del animal y contemplar los efectos de la restricción.

Adicional a esto, autores como Gutierrez *et al.* (2008) han demostrado que las variaciones en la temperatura ambiental durante las condiciones ABA pueden aumentar o disminuir sus efectos como es el caso del incremento de la temperatura a 32°C que produjo una disminución en la cantidad de ejercicio realizada por las ratas, así como un aumento en su peso e ingesta de comida diaria incluso luego de que los animales presentaran una pérdida de peso del 20% del original; en contraste la caída de la temperatura a 19.4°C produjo una mayor mortalidad entre los sujetos de prueba (Gutiérrez *et al.*, 2002).

Como se ha mencionado anteriormente, la duración del acceso a alimentos y a la rueda deberán manipularse dependiendo de si se desea una mayor duración o no del experimento, sin embargo existen cuestiones relacionadas que también pueden variar en el modelo de anorexia basada en la actividad.

Una de ellas es el momento de presentación del alimento que para Barbarich-Marsteller (2012) puede ser durante o a inicios de la fase de luz u oscuridad, ya que el momento exacto no presenta ninguna interferencia en el nivel de la ingesta; sin embargo hay autores como (Dwyer y Boakes, 1997) que han demostrado que este momento es crucial y que se debe considerar con antemano, ya que observaron en dos experimentos simultáneos que dar acceso a la comida al inicio de la fase oscura provoca una recuperación del peso corporal de los animales.

De igual manera, la cantidad de alimento presentada durante la restricción (Schalla y Stengel, 2019), así como el consumo de agua puede ser controlado y manipulado con fines de investigación en el desarrollo de anorexia basada en la actividad, pero siempre considerando las responsabilidades éticas y procurando el bienestar del animal (Klenotich y Dulawa, 2012).

Otros factores a considerar son aquellos relacionados con el acceso a la rueda para ejercicio, y que de igual manera provocan alteraciones en el establecimiento de ABA; en primer lugar se ha observado que al negar a la rata la posibilidad de hacer ejercicio 4 horas antes del acceso a la comida causa la recuperación del peso corporal, esto se relaciona con la actividad anticipatoria de los alimentos que juega un papel indispensable para desarrollar la anorexia por actividad (Dwyer y Boakes, 1997). En segundo lugar, se puede considerar restringir el acceso a la rueda durante el tiempo de disponibilidad de alimentos, esto aunque impide observar si existe una predilección por la actividad física ante la comida o viceversa, disminuye el rápido deterioro del peso y permite que el animal soporte las condiciones por más tiempo (Klenotich y Dulawa, 2012).

Por último, cabe señalar que el intervalo de registro de la cantidad de vueltas también puede variar y establecerse en unidades de tiempo más largas de un minuto, lo que mostrará una descripción precisa del comportamiento durante todo el acceso a la rueda (Carrera *et al.*, 2014).

En lo que respecta al punto final de la experimentación, se señaló anteriormente que para salvaguardar la vida de los animales y no exponerlos a riesgos innecesarios se emplean distintos parámetros para eliminar las condiciones ABA y comenzar la recuperación (Barbarich-Marsteller, 2012); sin embargo también existen variaciones en este aspecto, como por ejemplo se acostumbra retirar las condiciones experimentales a los 4 días cuando se requiere recolectar tejido cerebral para posteriores análisis neurobiológicos (Barbarich-Marsteller, 2012).

En este mismo sentido, el porcentaje de disminución de peso máximo para retirar las condiciones ABA también varía de investigador a investigador como es el caso de Barbarich-Marsteller (2012) que mencionan que se puede esperar a que el peso del animal disminuya hasta un 35% de su peso inicial para finalizar el experimento; este porcentaje resulta elevado si lo comparamos con el recomendado por otros autores como Klenotich y Dulawan (2012)

que reiteran no sobrepasar el 25% de disminución para evitar úlceras estomacales y la muerte.

Adicional a esto Carrera *et al.* (2014) explica que también se puede considerar una ingesta de un gramo o menos de comida y la caída de temperatura corporal de 33°C o menos para retirar inmediatamente las condiciones que provocan la anorexia basada en la actividad.

En definitiva, cada investigador adapta el modelo de anorexia basada en la actividad dependiendo de sus objetivos y de la disponibilidad de recursos que posea, manipulando ciertas variables como es el sexo, la edad y la cepa del animal, la temperatura ambiental, el tiempo, la duración y los parámetros de finalización de las condiciones, así como también los instrumentos de registro y los métodos de análisis de la información recabada.

1.9.6. Limitaciones del modelo animal ABA

A pesar de que el modelo animal de anorexia basado en la actividad (ABA) ha sido de gran utilidad en los últimos años para adquirir una mayor comprensión de este trastorno alimenticio y buscar nuevas formas de tratamiento (Frintrop *et al.*, 2019), autores como Rowland *et al.* (2018) consideran que este modelo presenta limitaciones al no poder capturar los aspectos contextuales de la anorexia; y por su incapacidad para examinar la motivación para correr y alimentarse (Hurel *et al.*, 2019); así como también las limitaciones que se derivan por preocupaciones prácticas y éticas sobre todo en el aspecto biológico (Rowland *et al.*, 2018). Otros añaden que la mayoría de estudios que se han realizado en base a este modelo se focalizan en la inanición aguda siendo esta enfermedad una condición crónica en muchos pacientes (Frintrop *et al.*, 2018a).

Así continua la larga lista de peticiones de autores que solicitan que a futuro se investigue detenidamente desde los efectos que tiene la AN en la disminución de astrocitos (Frintrop *et al.*, 2019), pasando por la preocupación de la falta de evaluaciones neurocognitivas y de la falta de estudio del papel protagónico de la memoria de trabajo y toma de decisiones (Lamanna *et al.*, 2019), hasta llegar a las solicitudes de aumentar las

investigaciones de los efectos en el tono central del sistema endocannabinoide del cerebro y sobretodo el pedido del establecimiento de protocolos generales de ABA que faciliten la comparación de resultados (Collu *et al.*, 2019; Schalla y Stengel, 2019).

Schalla y Stengel (2019) añaden otras limitaciones al modelo de anorexia basada en la actividad, una de ellas es que el ABA no se asemeja a todos los pacientes con anorexia que se han encontrado, como es el caso de aquellas que no presentan hiperactividad, que aunque es un número más limitado las hay; otra es que en el caso de colocar roedores con poco acceso a comida pero con posibilidad de hacer ejercicio a toda hora, se da el surgimiento de subgrupos que no se implican en correr; y una tercera limitante es que por lo general se usa roedores machos para estudiar los efectos de la anorexia, pero la mayor prevalencia de esta enfermedad se da en mujeres.

De igual manera, autores como Casper *et al.* (2008) señalan que el modelo ABA no es capaz de evidenciar toda la psicopatología del trastorno como es el caso de los pensamientos obsesivos que surge por el peso y la forma del cuerpo.

Por su parte Welkenhuysen *et al.* (2008) también menciona la importancia del número de sujetos observados durante la experimentación, añadiendo que un grupo muy pequeño puede limitar la capacidad de generalización de los resultados observados.

Adicional a esto, se debe considerar que el modelo de anorexia basada en la actividad muchas de las veces no considera la susceptibilidad genética que posee cada espécimen (Clarke *et al.*, 2012), así como tampoco controla la influencia psicosocial e interpersonal que son factores centrales en el desarrollo de la anorexia nerviosa (Zipfel *et al.*, 2015).

Otra limitación importantes del modelo ABA es que a diferencia de los pacientes, las ratas no reducen su peso de forma voluntaria (Scharner *et al.*, 2016), sino que al contrario aumentan su ingesta de alimentos cuando se incrementa el acceso a los mismos (Ratnovsky y Neuman, 2011), lo cual indicaría que existen distintos patrones dietéticos en cada experimento (Huse y Lucas, 1984; Elran-Barak *et al.*, 2014).

Por último, cabe mencionar que a pesar del desarrollo de múltiples modelos que han incluido sujetos genéticamente modificados, estos no han podido evidenciar los distintos cambios hormonales que se observan en humanos diagnosticados con esta enfermedad (Méquinion *et al.*, 2015).

La realidad es que aún queda mucho camino por recorrer en el estudio de esta enfermedad. Los objetivos de las investigaciones en este campo deben estar encaminados a llenar los vacíos del conocimiento con respuestas obtenidas de la experimentación continua y la revisión de nuevas investigaciones, esto con el único fin de mejorar la calidad de vida de las personas que luchan día tras día con este tipo de enfermedades.

1.9.7. Diseño experimental del modelo ABA

Como ya se ha observado, en el modelo animal de anorexia basada en la actividad (ABA) existen algunas variables que pueden ser manipuladas dependiendo de los objetivos y necesidades de los investigadores; así se puede encontrar que variables independientes como la restricción alimenticia o la disposición de una rueda de actividad, indispensables para lograr ABA, se pueden abordar desde un diseño experimental entre sujetos o intrasujeto (within subject) (Klenotich y Dulawa, 2012).

Los diseños experimentales entre sujetos tienen como principal característica que cada individuo perteneciente al estudio se asigna a una única condición experimental; mientras que en el diseño intrasujeto cada participante pasa por todas las condiciones, convirtiéndose así en su propia línea base para comparaciones posteriores (Price *et al.*, 2017).

El diseño intrasujeto es el ideal cuando no se cuenta con un gran presupuesto, ya que requiere un menor número de participantes y por consiguiente es menos costoso de ejecutar (Budiu, 2018); así mismo, permite al investigador un mayor control de las variables y la utilización de procedimientos estadísticos que reducen al mínimo el “ruido” en los datos (Price *et al.*, 2017). Adicional a esto, y pudiendo ser la mayor de sus ventajas, el diseño intrasujeto

facilita el análisis de las diferencias individuales en los procesos de juicio humano (Mullet y Chasseigne, 2017).

Sin embargo, este diseño además de durar más tiempo que un diseño entre sujetos (Budi, 2018), puede dar lugar a que los participantes infieran el propósito del estudio y cambien su conducta en relación a este; así como también puede producir efectos de orden, de arrastre, de práctica, de fatiga o efectos de contexto, lo que reduce la validez de los resultados, pero que pueden ser contrarrestados mediante un contrapeso, que vendría a ser el cambio de orden en que cada participante experimenta todas las condiciones (Price *et al.*, 2017).

En lo que respecta al modelo ABA, el diseño intrasujeto es el más usado, debido a que la mayoría de investigadores toman una línea base de cada sujeto experimental durante la fase de adaptación, para luego ser inducidos a las condiciones de ejercicio y restricción alimentaria, y nuevamente regresar a la línea base para comparar los distintos resultados. Esto siempre y cuando los objetivos del estudio así lo requieran, ya que existe un número equivalente de investigaciones que no permite el retorno del animal a la línea base mediante la recuperación, debido a que estos son sacrificados apenas se cumplen los lineamientos de salida para recolectar y analizar tejidos u otros órganos en busca de alteraciones inducidas por ABA.

Klenotich y Dulawa (2012) mencionan que un diseño intrasujeto es el que los roedores primero tienen libre acceso al alimento y posteriormente este se restringe, reduce la cantidad de ratones y ruedas, además de incrementar el poder estadístico del experimento; así también un diseño entre sujetos en el cual existe un grupo control y un grupo de restricción de alimentos acorta la duración del experimento.

Es importante mencionar que existen variables de estudio con las cuales es difícil utilizar un diseño intrasujeto, como por ejemplo con la prueba de tratamientos farmacológicos, en los cuales es recomendable usar un grupo control; a pesar de esto la elección del diseño

experimental más idóneo para las variables independientes siempre dependerá de las características individuales de cada variable y de la disponibilidad de materiales y recursos con los cuales cuente el investigador (Klenotich y Dulawa, 2012).

Por último y a manera de ejemplo, los autores Klenotich y Dulawa (2012) proporcionan la descripción de un diseño mixto, tanto intrasujeto como entre sujetos, para incrementar el poder estadístico y disminuir la cantidad de animales y ruedas necesarios; en este ejemplo mencionan que el acceso a los alimentos se manipula de manera intrasujeto, de tal manera que las mediciones hechas durante el acceso libre a los mismos sirva como un control para la posterior restricción alimenticia; sin embargo el acceso a la rueda y el tratamiento farmacológico se presentan con un diseño entre sujetos, para lo cual existe un grupo que sirve como control sin restricción alimenticia y sin acceso a la rueda, lo cual posibilita comparar cualquier efecto del tratamiento farmacológico en la ingesta de alimentos o el peso corporal en ausencia de actividad.

En conclusión, tanto el diseño entre sujetos como intrasujetos es válido para implementar el protocolo ABA, sin embargo el uso mixto de estos dos incrementa la validez de los resultados. Así, el diseño entre sujetos requiere que el grupo experimental ABA esté acompañado de un grupo control que posibilite la comparación posterior; por otro lado el diseño intrasujeto expone a cada roedor a todas las variables de investigación con el fin de que sean su propia línea base.

Capítulo dos

Metodología

2.1. Objetivos

2.1.1. *Objetivo general*

Determinar los resultados obtenidos de las diversas investigaciones en modelos animales de anorexia basada en la actividad (ABA), mediante una revisión sistemática de la literatura existente.

2.1.2. *Objetivos específicos*

- Identificar las diferentes teorías sobre el modelo de anorexia basada en la actividad en procedimientos con animales.
- Evidenciar los resultados obtenidos de los experimentos realizados en el modelo de anorexia basada en la actividad, en función de las variables de estudio.
- Establecer las proyecciones que tiene la línea de investigación sobre el modelo de anorexia basada en la actividad.

2.2. Selección de los estudios

Se seleccionaron investigaciones de revistas científicas de idioma inglés y español exclusivamente, publicadas en el periodo comprendido entre enero de 2015 y julio de 2020, cuya metodología haya sido el uso del modelo animal de anorexia basada en la actividad (ABA); de las cuales se tomó tanto los resultados descriptivos como los datos cuantitativos que han obtenido.

Estas investigaciones son de libre acceso, evaluadas por expertos y pertenecientes a las bases de datos Scopus, ISI Web of Knowledge, Springer y ProQuest, las cuales se encontraron mediante las palabras claves: ABA, modelos animales, psicología básica, restricción alimentaria.

Para que las investigaciones sean incluidas en este trabajo debían ser publicaciones hechas durante los últimos 5 años, que hayan utilizado el modelo animal de anorexia basada en la actividad, que sean de libre acceso, que hayan sido escritos en inglés o español, que pertenezcan a las bases de datos anteriormente mencionadas, y que se hayan enfocado en resultados a nivel biológico, funcional, hormonal, estructural y conductual.

Por otro lado, se descartaron las investigaciones previas al año 2015, que tengan acceso restringido, que hayan sido publicadas en otros idiomas que no sea el inglés o el español, que no pertenezcan a las bases de datos Scopus, ISI Web of Knowledge, Springer y ProQuest, y que aunque hayan estudiado la anorexia, no lo hayan hecho con el modelo ABA sino como modelos como el modelo de lesiones del hipotálamo lateral o lesiones dopaminérgicas nigroestriatales, el modelo de malnutrición temprana, el modelo de estrés por inmovilización, el modelo de administración de anfetamina, antagonistas opiáceos o péptidos, etc.

2.3. Codificación de los estudios

Se codificaron variables relacionadas con el tipo de resultado obtenido en cada investigación como son: a) alteraciones cerebrales estructurales, b) alteraciones cerebrales funcionales, c) alteraciones cognitivas y conductuales, d) alteraciones endócrinas, e) alteraciones metabólico-intestinales, f) pruebas farmacológicas, g) prueba de Vulnerabilidad – Resistencia – Tratamiento y h) apoyo al modelo de Anorexia Basada en la Actividad.

De igual manera, se registraron variables relacionadas con la base de datos en la cual se encontró la investigación, las cuales son: a) Scopus, b) ISI Web of Knowledge, c) Springer y d) ProQuest.

Capítulo tres

Resultados

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a 44 artículos científicos publicados en el periodo de enero de 2015 hasta julio de 2020. Todos estos artículos han utilizado como método principal de investigación el modelo de anorexia basada en la actividad (ABA), y han sido publicados en distintas revistas científicas cuyo factor de impacto promedio es de 2.064 (n=44), según datos registrados en el portal de evaluación de publicaciones científicas Scimago Journal & Country Rank (SJR); Así mismo, según datos de esta misma fuente, han sido citadas por consultores externos alrededor de 4.521 veces y por cada documento alrededor de 4.819 veces en promedio, teniendo un ranking de Q1 el 68% (n=30), Q2 el 27% (n=12), Q3 el 2% (n=1) y Q4 el 2% (n=1).

En resumen, las principales teorías que se pueden inferir de la anorexia nerviosa utilizando el modelo ABA son las siguientes:

Tabla 2

Teorías obtenidas a raíz del uso del modelo ABA

Teorías	Referentes
Los procesos psicoterapéuticos utilizados actualmente para tratar la AN se ven afectados por las alteraciones cognitivas (rigidez, memoria y aprendizaje) derivadas de la reducción volumétrica del cerebro.	(Frintrop <i>et al.</i> , 2018b; Frintrop <i>et al.</i> , 2019).
El cuerpo humano desarrolla adaptaciones cerebrales para incrementar la supervivencia y disminuir el deterioro causado por la inanición, lo cual se evidencia en el hemisferio longitudinal y la corteza anterior.	(Nedelescu <i>et al.</i> , 2017; Chen <i>et al.</i> , 2016).
Las alteraciones en los niveles de hematocrito, insulina, grelina, corticosterona y leptina incrementan la vulnerabilidad a la anorexia dependiendo del sexo.	(Gilman <i>et al.</i> , 2019).
La manipulación positiva del sistema GABAérgico en mujeres y de la ruta de recompensa regulan la ansiedad y ayudan a la resistencia contra la anorexia, siendo un posible tratamiento contra esta enfermedad.	(Chen <i>et al.</i> , 2017a; Foldi <i>et al.</i> , 2017; Aoki <i>et al.</i> , 2018; Chen <i>et al.</i> , 2018a).

Teorías	Referentes
El sistema endocannabinoide (eCB) juega un papel fundamental en el mantenimiento de la anorexia nerviosa.	(Collu <i>et al.</i> , 2019).
Los déficits de memoria durante la anorexia son posiblemente causados por una reducción de los niveles de 17b-estradiol (E2).	(Paulukat <i>et al.</i> , 2016).
La restitución de la ingesta de alimentos elimina casi por completo todas las alteraciones derivadas de la anorexia.	(Allen <i>et al.</i> , 2017).
La anorexia durante la adolescencia deteriora el aprendizaje contextual en la edad adulta.	(Boersma <i>et al.</i> , 2016a).
La actividad física excesiva o el aislamiento en la infancia son factores que empeoran el desarrollo de la anorexia nerviosa.	(Nedelescu <i>et al.</i> , 2017; Hurel <i>et al.</i> , 2019).
El estrés prenatal eleva la resistencia a la anorexia nerviosa.	(Schroeder <i>et al.</i> , 2018b).
La restricción alimenticia con o sin ejercicio reduce la ansiedad, lo que al ser extrapolado a los humanos demuestra que la restricción reduce la ansiedad por la percepción del cuerpo.	(Wable <i>et al.</i> , 2015a).
El entrenamiento en afrontamiento proactivo a la anorexia o episodios pasados de este trastorno disminuyen el inicio y la progresión de los síntomas anoréxicos.	(Boersma <i>et al.</i> , 2016b; Wable <i>et al.</i> , 2015b)
El aumento del antígeno bacteriano de ClpB puede convertirse en un riesgo potencial de respuesta autoinmune en personas genéticamente predispuestas a padecer esta enfermedad, empeorando así la anorexia.	(Breton <i>et al.</i> , 2020; Dominique <i>et al.</i> , 2019).
El receptor tipo Toll-4 (TLR4), aunque produce inflamación del intestino durante la anorexia, también es un factor de protección contra el rápido deterioro durante esta enfermedad.	(Belmonte <i>et al.</i> , 2016).
El sistema bacteriano del intestinal se regula para incrementar la supervivencia durante la desnutrición.	(Breton <i>et al.</i> , 2019).
El uso de suplementos de glutamina oral, ketamina, agonista natural del receptor CB1 / CB2 Δ^9 -tetrahidrocannabinol, agonista sintético del receptor CB1 / CB2 CP55,940, antagonistas del receptor D 2/3 eticloprida, amisulprida, D 3 SB277011A y Kisspeptin, cada uno en	(L'Huillier <i>et al.</i> , 2019; Chen <i>et al.</i> , 2018b; Scherma <i>et al.</i> , 2017; Klenotich <i>et al.</i> , 2015; Skowron <i>et al.</i> , 2020)

niveles distintos, reducen los síntomas de la anorexia, así como también aceleran la recuperación.

Teorías	Referentes
La manipulación negativa de SIRT1 (silent mating-type information regulation 2 homolog 1) demora el inicio y disminuye la gravedad de las conductas anoréxicas.	(Robinette <i>et al.</i> , 2020).
La dieta baja en grasas, el mantenimiento del ejercicio controlado y la temperatura ambiental elevada (32°C) son factores que ayudan en el tratamiento de la anorexia.	(Giles <i>et al.</i> , 2016; Achamrah <i>et al.</i> , 2016; Fraga <i>et al.</i> , 2020)

Adicional a esto, por motivos prácticos y con el fin de facilitar la lectura y la comprensión se ha dividido los resultados en ocho apartados, los cuales son:

Tabla 3

Clasificación de resultados

Clasificación	Número de Artículos
Alteraciones cerebrales estructurales	5
Alteraciones cerebrales funcionales	10
Alteraciones cognitivas y conductuales	5
Alteraciones endócrinas	3
Alteraciones metabólico-intestinales	6
Pruebas farmacológicas	5
Prueba de Vulnerabilidad – Resistencia – Tratamiento	7
Apoyo al modelo de Anorexia Basada en la Actividad	3

3.1. Alteraciones cerebrales estructurales

En lo que respecta a cambios cerebrales estructurales se ha encontrado, mediante resonancia magnética y disecciones cerebrales post mortem, una disminución en los volúmenes cerebrales medios de ratas ABA, especialmente en la corteza cerebral (-6%) y el cuerpo calloso (-9%); además de esto, se pudo observar una reducción de alrededor del 50% del número medio de astrocitos totales, y una reducción del 39% y 23% de astrocitos positivos

para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) en la corteza cerebral y en el cuerpo caloso respectivamente; así mismo, la expresión media de ARNm de astrocitos (GFAP) también se redujo en un 60% en la corteza cerebral y un 49% en el cuerpo caloso (Frintrop *et al.*, 2018b; Frintrop *et al.*, 2019).

Esta disminución en el volumen de astrocitos y en la neogénesis celular podrían ser la causa de la rigidez, los déficits de memoria y el deteriorado en el aprendizaje que afecta los procesos psicoterapéuticos en el tratamiento de la anorexia nerviosa (AN) (Frintrop *et al.*, 2018b; Frintrop *et al.*, 2019).

De igual manera, se ha observado un acortamiento de los intervalos intervaricosidad en el vermis y un incremento en la densidad de varicosidad de las fibras del sistema cerebeloso noradrenérgico (NA), esto debido al ejercicio independientemente de si hubo o no restricción alimenticia (FR); sin embargo, el hemisferio longitudinal o "cerebro-cerebelo" requirió ejercicio físico excesivo provocado por FR para mostrar los mismos síntomas, lo cual disminuyó la rapidez en la pérdida de peso y es un indicativo de la presencia de adaptaciones estructurales para la protección contra la anorexia basada en la actividad (Nedelescu *et al.*, 2017).

Por último, se ha detectado un aumento del 40% en las longitudes de contactos axonómicos hechos por los terminales axonales GABAérgicos en las neuronas piramidales de capa 5 (L5P) pertenecientes a la corteza prefrontal de ratas ABA, lo que a su vez incremento en un 45% la proporción de membrana plasmática perikaryal L5P conectada por terminales GABAérgicos (Chen *et al.*, 2016).

Del mismo modo, se ha encontrado que los animales realizaban menos ejercicio cuando las longitudes de contacto en la corteza cingulada anterior eran mayores, mientras que realizaban más ejercicio anticipatorio a los alimentos cuando las longitudes de contacto en la corteza preliminar eran más cortas, lo cual podría ser un indicador de que el aumento de las longitudes de contacto terminal de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en L5P

es una adaptación que permite la resistencia a ABA al disminuir la hiperactividad (Chen *et al.*, 2016).

Todos estos cambios a nivel estructural, aunque desaparecen casi por completo luego de la realimentación (Frintrop *et al.*, 2019), demuestran la gravedad de esta enfermedad, así como la resistencia a tratamientos psicoterapéuticos. Es por esto que autores como Frintrop *et al.* (2018b) destacan la importancia de seguir estudiando los cambios estructurales que produce la inanición, como es el caso del estudio de la disminución de astrocitos, y fomentar una proliferación de estudios a nivel mundial, ya que la mayoría de los artículos aquí referenciados se han realizado en países europeos como Holanda o Alemania, y asiáticos como Japón.

3.2. Alteraciones cerebrales funcionales

A nivel funcional, se ha observado que la anorexia basada en la actividad provoca alteraciones dependientes del sexo en el funcionamiento del transportador de dopamina (DAT) en ratas adolescentes, figurando niveles alterados, aunque no similares a los de la anorexia humana, en el hematocrito, la insulina, la grelina y la corticosterona; así como también la alteración de los niveles de leptina, que disminuye durante ABA y que en conjunto podrían ayudar a despejar las incógnitas en las diferencias relacionadas al sexo en la vulnerabilidad a la anorexia y en otros trastornos como el consumo de sustancias en adolescentes (Gilman *et al.*, 2019).

Así mismo, se han detectado alteraciones del proteoma hipotalámico, especialmente en las proteínas involucradas en la energía y el metabolismo mitocondrial; además, la dinámica mitocondrial se modifica durante ABA, provocando un incremento en la fisión celular sin alterar de la fusión, así como también se presenta un incremento de la dinamina-1 y la relación LC3II / LC3I que provocan un aumento en la síntesis de proteínas y una activación de la autofagia en el hipotálamo (Nobis *et al.*, 2018a).

De igual manera, se ha demostrado que ABA disminuye casi por completo la innervación GABAérgica a lo largo de las dendritas distales de las neuronas piramidales en el hipocampo CA1 y la corteza prefrontal medial, lo cual es importante para regular la ansiedad, provocada tanto por factores ambientales como por restricción alimenticia o modificaciones genéticas (Chen *et al.*, 2017a).

Igualmente, se ha observado que la restricción de alimentos aumenta los niveles de ARNm de la molécula de adhesión celular neuronal 1 (NCAM1) en el hipocampo y en el área tegmental ventral (VTA), así como también incrementa los niveles de ARNm del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo, pero los disminuye en la corteza prefrontal medial; adicional a esto, se observó que la hiperactividad también aumenta la expresión de ARNm de BDNF en el VTA, demostrando así que la inanición o el ejercicio en exceso cambian los niveles de expresión de BDNF y de NCAM1 en regiones específicas de la vía mesocorticolímbica (Ho *et al.*, 2016).

Por otro lado, se ha encontrado que la excitación de la ruta de recompensa incrementa en gran medida el consumo de alimentos y la actividad anticipatoria de alimentos, lo cual a pesar de no modificar la hiperactividad, disminuye la rapidez de la pérdida de peso, alargando así la supervivencia y disminuyendo las complicaciones médicas tempranas (Foldi *et al.*, 2017).

Adicional a esto, existe un incremento del 37% en la actividad sináptica de 4-GABA (A) R en el hipocampo dorsal de los animales ABA, específicamente desde las reservas en el citoplasma de la columna vertebral a las sinapsis excitadoras, lo cual se correlaciona negativamente con las diferencias individuales en la vulnerabilidad ABA; en otras palabras el ejercicio provoca la actividad de 4-GABA (A) Rs hacia sinapsis excitadoras, mientras que las diferencias individuales en la vulnerabilidad ABA están relacionadas con la activación de 4-GABA (A) Rs en la dirección contraria de las sinapsis excitatorias al grupo de reserva durante la restricción alimentaria concurrente (Aoki *et al.*, 2018).

En este mismo sentido, estudios adicionales han demostrado que la restricción de alimentos, conjuntamente con el ejercicio, provocan la regulación positiva o aumento de alfa 4 beta delta-GABA (A) Rs en las membranas plasmáticas de las células piramidales del hipocampo dorsal de ratas hembras, y especialmente de aquellas que presentan resistencia; sin embargo, los machos ABA no presentan esta regulación, lo que sería indicativo de que se pueden utilizar estos mecanismos subyacentes de resistencia para tratar la ansiedad provocada por el estrés o por la anorexia nerviosa en las mujeres, pero no en los hombres (Chen *et al.*, 2018a).

Del mismo modo, el sistema endocannabinoide (eCB) también se ve alterado durante ABA, ya que se han registrado reducciones significativas de 2-araquidonilglicerol (2-AG) en varias áreas cerebrales, así como también una disminución de los niveles de oleoiletanolamida (OEA) y palmitoiletanolamida (PEA) en el hipocampo y el hipotálamo, y una disminución de la densidad del gen que codifica el receptor de cannabinoides tipo-1 (CB1R) en la circunvolución dentada del hipocampo, en el hipotálamo lateral y en el núcleo accumbens, destacándose en este último un aumento correlacionado en la metilación del ADN, posiblemente desencadenados por señales ambientales debido a la modulación epigenética constante del promotor (Collu *et al.*, 2019; D'Addario *et al.*, 2020).

Estas alteraciones en el sistema endocannabinoide (eCB) y en tono cerebral son un factor importante en la fisiopatología y el mantenimiento de la anorexia nerviosa (Collu *et al.*, 2019).

Por último, estudios de la expresión de Fos en el cerebro han mostrado activación neuronal en el núcleo supraóptico, el núcleo arqueado, el locus coeruleus y el núcleo del tracto solitario provocada por ABA (Scharner *et al.*, 2016); así como también, mediante la medición en plasma, se ha determinado una reducción de los niveles de 17 β -estradiol (E2), los cuales están directamente relacionados con un déficit de memoria en ratas ABA (Paulukat *et al.*, 2016).

Al igual que sucede tanto con los cambios estructurales como con todas las alteraciones producidas por la anorexia nerviosa, el estudio de las alteraciones funcionales en el cerebro son de vital importancia para avanzar cada día más en la búsqueda y consecución de un tratamiento efectivo para esta enfermedad, por lo que se debe seguir profundizando en la investigación de las alteraciones funcionales, especialmente en las alteraciones hipotalámicas en el control de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética, en la evaluación del papel del ritmo circadiano en la dinámica mitocondrial hipotalámica, en los mecanismos que puedan afectar la sensibilidad a la grelina o leptina (Nobis *et al.*, 2018a).

Así mismo, se debe proponer el incremento de los estudios direccionados a investigar la efectividad potencialmente limitada de las intervenciones psicoterapéuticas en el estado de hambre, investigar la prevención de los déficits cognitivos asociados a la anorexia con sustitución de los niveles de E2 (Paulukat *et al.*, 2016); estudiar la regulación de Cnr1 como posible objetivo para el tratamiento de la AN (D'Addario *et al.*, 2020), e indagar sobre otro gran número de alteraciones que pueden ayudar a develar los posibles mecanismos que mantienen o empeoran esta patología (Ho *et al.*, 2016).

Es importante destacar que los artículos presentados en este apartado corresponden a investigadores de países como Alemania, Estados Unidos, Australia, Francia e Italia.

3.3. Alteraciones cognitivas y conductuales

La restricción alimenticia conjuntamente con el ejercicio excesivo también tienen repercusiones sobre la capacidad de aprendizaje y la cognición; así se puede observar que ABA provoca una reducción del aprendizaje inverso, que aunque se restablece con la realimentación, es un indicador de una mayor respuesta perseverante y a su vez un indicador de los componentes de la disfunción cortical, ya que este aprendizaje se sustenta en circuitos neuronales que involucran la corteza orbitofrontal, que estaría alterada durante el transcurso de la anorexia (Allen *et al.*, 2017).

Así mismo, se ha podido encontrar que, mediante distintas pruebas de reconocimiento de lugares y objetos, ABA durante la adolescencia provoca un rendimiento deteriorado en la capacidad de aprendizaje contextual en la edad adulta, sin afectar el aprendizaje espacial, el gusto, la ansiedad o la preferencia por consumir alimentos altos en grasa (Boersma *et al.*, 2016a).

Por otro lado, la conducta también presenta alteraciones, siendo el aumento de la actividad locomotora una de las que más perjudica y empeora la disminución del peso (Nedelescu *et al.*, 2017); conjuntamente con esto, se ha demostrado que el esfuerzo contribuye y tiene un gran nivel de implicación sobre la actividad y el peso corporal, ya que las ratas que debían hacer un esfuerzo de 0,12 N mostraron un mayor nivel de actividad que aquellas que debían realizar una fuerza de 0,96 N (Flores *et al.*, 2017).

Además, estudios han confirmado que la crianza de aislamiento post-destete (PWIR) no solo empeora la sintomatología de ABA, sino que estimula la actividad en la rueda para correr en anticipación de los alimentos, lo cual indica que existe una mayor motivación para correr sobre todo en ratones machos; sin embargo cuando se utilizó alimento para evaluar las unidades para correr y alimentarse con comida sabrosa, todos los ratones, a excepción de los machos PWIR, mostraron un aumento en la motivación por correr en vez de alimentarse (Hurel *et al.*, 2019).

Es importante aclarar que esta preferencia de las hembras por hacer ejercicio antes que alimentarse no se extendió a las ejecuciones de carrera ni en tiempo, ni en distancia durante cada secuencia recompensada, lo que mostraría que la motivación y el rendimiento durante la actividad en la rueda son entidades independientes (Hurel *et al.*, 2019).

Por último, se ha observado que la inanición, sola o con hiperactividad, reduce la ansiedad, esto medido por la proporción de entradas en los brazos abiertos de la prueba de laberinto elevada plus (EPM) (35.73%, $p = .04$); además de esto, las ratas ABA mostraron medidas de ansiedad variadas que se correlacionaron negativa y fuertemente con la actividad

de la rueda provocada por la alimentación programada durante las 24 horas posteriores a la prueba EPM ($R = -.75$, $p = .004$, $N = 12$) (Wable *et al.*, 2015a).

Aunque estos hallazgos contribuyen en gran medida a incrementar el conocimiento sobre la anorexia y a la búsqueda de un tratamiento eficaz, aún queda mucho más por estudiar sobre las alteraciones cognitivas y conductuales relacionadas con esta enfermedad, como es el caso de las unidades de funcionamiento y alimentación que se sabe que están afectados en AN pero que el modelo ABA no captura con efectividad (Hurel *et al.*, 2019), aunque hay otros aspectos como de la medición de la ansiedad mediante el control de la hiperactividad, que es una medida confiable, continua y una fortaleza de este modelo (Wable *et al.*, 2015a).

Además, se debe trabajar en el desarrollo de investigaciones con este modelo en muchos más lugares del mundo, no solo en grandes potencias como Estados Unidos o Francia, quienes son los países que más producción de investigaciones en el campo de alteraciones cognitivas y conductuales inducidos por ABA tienen, sino que deben apoyar en la ardua labor países sudamericanos, como es el caso de México que es el único país de esta región que ha aportado con una investigación, de las aquí revisadas, usando un modelo de Anorexia Basada en la actividad.

3.4. Alteraciones endócrinas

En lo que respecta a alteraciones endocrinas inducidas por Anorexia nerviosa se puede encontrar que existe una elevación significativa en los niveles sinápticos de NR2A-NMDAR y NR2B-NMDAR, sin embargo este aumento se puede diferenciar el uno del otro ya que los niveles sinápticos elevados de NR2B-NMDAR se correlacionan con una mayor vulnerabilidad a ABA, mientras que los grupos de reserva de NR2A-NMDAR en el citoplasma de la columna vertebral se correlacionan con una mayor resistencia a ABA (Chen *et al.*, 2017b).

Estos datos sugieren la presencia de una proteína de unión a actina F llamada drebrin en la espina dorsal, que permite la inserción de NR2B-NMDAR y la detención de NR2A-NMDAR lejos de las membranas sinápticas, lo que influye en la vulnerabilidad de ABA (Chen *et al.*, 2017b).

Por otro lado, se han realizado investigaciones acerca de las alteraciones que provoca el estrés prenatal (PNS) y los efectos de un entrenamiento de afrontamiento pasivo o proactivo al estrés prenatal en ratas ABA; así, se ha observado que las ratas de afrontamiento proactivo comen más y pierden peso de forma menos precipitada, además se observa una disminución de los niveles de leptina, incremento de los niveles de grelina, aumento de la expresión de péptido relacionado con agouti (Agrp) y orexina (Hctr), y un aumento en la metilación del ADN del gen de orexina en estas mismas ratas (Boersma *et al.*, 2016b).

Sin embargo, ABA resultó en una corticosterona basal más elevada y niveles más bajos de insulina en ambos estilos de afrontamiento, así como también aumentó la expresión del neuropéptido Y (Npy) pero redujo la expresión de proopiomelanocortina (Pomc) tanto en el afrontamiento pasivo como en el proactivo (Boersma *et al.*, 2016b).

Además, la metilación del ADN del gen de orexina aumentó después de ABA en ratas de afrontamiento proactivas y no en ratas de enfrentamiento pasivas; por lo tanto es posible inferir que todas estas alteraciones en los niveles de leptina, grelina y la expresión de Agrp y orexina en conjunto, son la base de la sintomatología agravada en la anorexia nerviosa (Boersma *et al.*, 2016b).

Por último, el modelo ABA también cumple un importante papel como protocolo para grupos control en el estudio de otros trastornos como es el caso de la obesidad; por ejemplo la investigación realizada por Pérez-Sotelo *et al.* (2017) tiene como objetivo evaluar la expresión y secreción de la glicoproteína alfa-2-Heremans-Schmid fosforilada total, la cual juega un rol innegable en los efectos perjudiciales de la obesidad; en efecto, este estudio reportó que durante la anorexia basada en la actividad el tejido adiposo visceral secreta una

menor cantidad de glicoproteína alfa-2-Heremans-Schmid que en la obesidad, aunque no considera los riesgos y daños de la anorexia como tal (Pérez-Sotelo *et al.*, 2017).

Para el futuro, los avances en este campo de la investigación deben salir de las fronteras de países como Estados Unidos o España, potencias económicas de donde mayoritariamente han surgido estos estudios, y pasar a distintos países, incluyendo los de Latinoamérica, para centrarse en profundizar en estos hallazgos previos, o innovar haciendo especial hincapié en el estudio de los niveles sinápticos de NMDAR, la manipulación de las hormonas gonadales o las secreciones de BDNF que seguramente ayudaran a dilucidar la naturaleza molecular de la vulnerabilidad a ABA y a la anorexia nerviosa, tanto en adultos como en adolescentes (Chen *et al.*, 2017b).

3.5. Alteraciones metabólico-intestinales

La anorexia basada en la actividad también tiene repercusiones sobre el aparato digestivo, al igual que sobre la función y la expresión del proteoma intestinal, encontrando así que la inanición, independientemente del ejercicio, provoca la permeabilidad del colon y el incremento del ADN de la proteína de la proteasa caseinolítica B enterobacteriana (ClpB) con una correlación positiva con la proporción de Enterobacteriaceae, ambas en heces; así como también se ha detectado un incremento de la proteína ClpB en el plasma de ratas de ambos sexos; sin embargo solo las ratas hembra presentaron un incremento de inmunoglobulinas reactivas a ClpB (Ig) M e inmunoglobulinas reactivas a ClpB (Ig) G y niveles basales elevados de proteína ClpB en el intestino inferior y el plasma (Dominique *et al.*, 2019; Breton *et al.*, 2020).

De igual manera, se constató una respuesta condicionada al sexo sobre el hambre en ratas con producción de IgG e IgM reactivas a ClpB y a la hormona estimuladora de melanocitos α (α -MSH), la cual y conjuntamente con los resultados anteriormente mencionados, indican un vínculo mecanicista entre los factores de riesgo dependientes de las diferencias individuales, los trastornos alimenticios y la producción de proteína ClpB

enterobacteriana; eso sí, aclarando que aunque este vínculo no es patogénico en sí mismo, el aumento del antígeno bacteriano de ClpB puede volverse en un riesgo de respuesta autoinmune en personas genéticamente predispuestas (Breton *et al.*, 2020), provocando así el inicio o mantenimiento de la anorexia nerviosa al obstaculizar la señalización de saciedad (Dominique *et al.*, 2019).

Adicional a esto, también se ha encontrado que ABA produce inflamación temprana del intestino debido a una sobre regulación de receptores tipo Toll-4 (TLR4) en los macrófagos intestinales y en las células epiteliales del colon, lo cual provoca una sobre producción de citocinas de la mucosa previa a los cambios hipotalámicos, los cuales conllevan a mayores niveles de corticosterona y de IL-1 β e IL-1R1 en el plasma (Belmonte *et al.*, 2016).

Sin embargo, aquellos roedores con deficiencia de TLR4 presentaron una alta tasa de vulnerabilidad a ABA con un mayor riesgo de muerte, lo que sería un indicador del papel protector de TLR4 contra el rápido deterioro durante la anorexia (Belmonte *et al.*, 2016).

Por otro lado, se han detectado modificaciones del proteoma en las bacterias intestinales, específicamente se observa niveles elevados de la fosfoglicerato quinasa, una enzima glucolítica productora de ATP, durante la inanición y aún más elevados durante ABA; conjuntamente con esto se encontró una regulación positiva de varias otras proteínas sintetizadas por el orden Clostridiales, incluidas las familias Clostridiaceae y Lachnospiraceae, así como también niveles plasmáticos de acetato significativamente aumentados por el ejercicio, lo que significaría que todo este conjunto de alteraciones es una adaptación de bacterias intestinales específicas ante la desnutrición y en pos la supervivencia del individuo (Breton *et al.*, 2019).

En esta misma perspectiva, otros estudios han evidenciado que los roedores expuestos a ABA presentan alteraciones en el proteoma de la mucosa del colon, especialmente de varias proteínas mitocondriales que participan en el metabolismo energético, como la dihidrolipoil deshidrogenasa y la 3-mercaptopiruvato sulfurtransferasa; además, se

han encontrado niveles bajos de en la regulación de la vía de la rapamicina en mamíferos (mTOR) lo que conlleva a una inhibición de la síntesis de proteínas mediada por el aumento de la fosforilación del factor de alargamiento eucariota 2 y a una activación de la autofagia (Nobis *et al.*, 2018b).

Finalmente, se ha encontrado que la restricción alimenticia, con o sin ejercicio, provoca un vaciado gástrico retrasado, así como también la expresión diferencial de 15 proteínas, de las cuales las proteínas ACTA2, VCL, KRT19, KRT8 y DES contribuyen a la organización de la fibra muscular, y las proteínas STIP1, HSPD1 y HSPA8 actúan como proteínas de choque térmico; sin embargo solo las ratas ABA mostraron una alta tasa de proteínas gástricas oxidadas (estrés oxidativo) (Nobis *et al.*, 2018c).

Como se puede observar, el interés en el papel del eje cerebral intestinal ha tomado fuerza en los últimos cinco años y evidencia de esto son los hallazgos aquí mencionados; sin embargo la producción de los mismos se han centralizado en Europa, especialmente en Francia, lo que demuestra que es un tema que aún no ha sido investigado por esta parte del mundo.

Los lineamientos futuros en esta área de investigación deberían enfocarse en profundizar el estudio de las intervenciones nutricionales o probióticas destinadas a restaurar la microbiota intestinal como posible tratamiento de la anorexia (Dominique *et al.*, 2019), estudiar la expresión mejorada de citocinas proinflamatorias como la TLR4 (Belmonte *et al.*, 2016), el papel de las alteraciones del colon tanto a nivel intestinal como de todo el cuerpo, así como también el estrés oxidativo encontrado en el estómago de los ratones anoréxicos (Nobis *et al.*, 2018b), entre otros muchos temas que acercaran más a la comunidad científica a la consecución de mejores tratamientos.

3.6. Pruebas farmacológicas

El modelo de anorexia basada en la actividad, además de servir como un instrumento para debelar las alteraciones anatómicas y funcionales subyacentes de la anorexia nerviosa,

también es de gran utilidad para probar nuevos medicamentos que reduzcan los síntomas físicos y comportamentales de esta enfermedad; por ejemplo se ha probado la efectividad de los suplementos de glutamina oral (Gln) y de los suplementos de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) encontrando que ni uno ni otro tienen efecto en la disminución del peso corporal ni en la composición del cuerpo; sin embargo los suplementos de Gln incrementan en poca medida el consumo de alimentos, restablecen la permeabilidad paracelular del colon, la síntesis de proteínas y aumentan el nivel de ARNm de mucina-2 que se observa en las ratas ABA luego de comenzado el paradigma (L'Huillier *et al.*, 2019).

A pesar de estos hallazgos aún queda por probar si el uso de suplementos de glutamina oral (Gln) tienen los mismos efectos en pacientes con anorexia nerviosa (L'Huillier *et al.*, 2019).

De igual manera, las pruebas de ketamina (30 mg / kg) han mostrado un incremento en el consumo de alimentos del 38% en ratas expuestas al primer ABA, facilitando además el aumento de un 42% de peso una vez retiradas las condiciones anoréxicas; a su vez, la misma sustancia produjo el mismo incremento en el consumo de alimentos durante un segundo experimento pero esta vez el peso aumento un 47%, redujo la cantidad de ejercicio provocado por la restricción de alimentos en un 24%, disminuyó la pérdida de peso en un 17% y atenuó en gran medida las conductas ansiosas de las ratas ABA, lo cual demuestra su extraordinario potencial como reductor de la vulnerabilidad ABA en ratas hembra (Chen *et al.*, 2018b).

Por otra parte, el tratamiento subcrónico con el agonista natural del receptor CB1 / CB2 Δ^9 -tetrahidrocannabinol y con el agonista sintético del receptor CB1 / CB2 CP55,940 ha demostrado una considerable reducción en la disminución del peso corporal y de la cantidad de ejercicio realizado en la rueda, así como también un incremento en la señalización de leptina y una reducción en los niveles plasmáticos de corticosterona, lo que además de ser un avance en la consecución de un tratamiento farmacológico también es indicativo de papel fundamental que cumple el sistema endocannabinoide (EC) en la fisiopatología de la anorexia

y el potencial uso que se le puede dar a la modulación de las señales de EC para tratar pacientes con problemas de hiperactividad crónica durante este trastorno (Scherma *et al.*, 2017).

Los efectos de los antagonistas del receptor D 2/3 eticloprida y amisulprida también han sido estudiados y han dado resultados positivos al reducir la pérdida de peso y al aumentar la ingesta de alimentos, aumentando así la supervivencia de ratas ABA sobre todo por parte de la amisulprida; además de esto, se ha comprobado que el antagonista del receptor D 3 SB277011A y el antagonista del receptor D 2 L-741,626 también aumentan la supervivencia pero se desataca la efectividad tanto de la amisulprida como del antagonista del receptor D3 por garantizar estos resultados mediante ensayos clínicos exitosos (Klenotich *et al.*, 2015).

Así mismo, hay evidencia de que el uso de Kisspeptin modula la señalización hipotalámica GABAérgica alterando de forma positiva el metabolismo cerebral, ya que refuerza la ingesta de alimentos y produce un cambio significativo en la concentración de creatina (Cr; disminuido, $P = 0.030$), fosfocreatina (PCr; aumentado, $P = 0.030$), ácido γ -aminobutírico (GABA ; disminuyó, $P = 0.011$), glutatión (GSH; aumentó, $P = 0.011$) e inositol (INS; aumentó, $P = 0.047$) en el hipotálamo y el tronco encefálico de ratas expuestas al modelo de anorexia basada en la actividad; además de esto, la inyección subcutánea de kisspeptina redujo los niveles de GABA ($P = 0.018$) y Cr ($P = 0.030$) en el hipotálamo y restauró el nivel de glutamato (GLU; $P = 0.040$) en el tronco encefálico (Skowron *et al.*, 2020).

Por último es importante destacar que los hallazgos presentados en este apartado fueron hechos por investigadores erradicados en Francia, Estados Unidos, Italia y Polonia, los mismo que hacen hincapié en la necesidad de que las futuras investigaciones de fármacos para tratar la anorexia nerviosa se centren en ahondar aún más en los efectos de los suplementos de glutamina oral (Gln) por ejemplo (L'Huillier *et al.*, 2019), pero sobre todo en el análisis de los efectos positivos de estos medicamentos mediante ensayos clínicos en humanos, siempre y cuando estos tengan las debidas regulaciones y controles que

salvaguarden la integridad y la salud de las personas en todo momento y que bajo ninguna circunstancia se ponga en riesgo su vida.

3.7. Prueba de vulnerabilidad - resistencia - tratamiento

Al igual que con los fármacos, el modelo de anorexia basada en la actividad también es de gran utilidad para detectar factores que incrementan la vulnerabilidad, la resistencia o sirven como un potencial tratamiento para mejorar los síntomas de la anorexia nerviosa.

Por un lado, se ha estudiado el papel del estrés prenatal (SNP) como factor que influye sobre el desarrollo de ABA, encontrando que las crías femeninas de madres estresadas durante el embarazo muestran una resistencia elevada a ABA y al trastorno por atracones, así como también una menor tasa metabólica que conlleva a la obesidad cuando hay disponibilidad de alimentos altos en grasa; a su vez las crías masculinas de las mismas madres muestran respuestas positivas a la restricción de alimentos y al ABA pero no al trastorno por atracones (Schroeder *et al.*, 2018b).

Además de esto, se ha demostrado que las conductas de afrontamiento inadecuadas al desafío metabólico producido por ABA se relacionan con la programación fetal y la desregulación hipotalámica adulta en mujeres con SNP como consecuencia de adaptaciones dimórficas sexuales en la metilación placentaria y la expresión génica (Schroeder *et al.*, 2018b).

En este mismo sentido, se ha identificado al microRNA 340 (miR-340) como un regulador dimorfo sexual presente en la programación prenatal de ABA, que cuando se sobre expresa incrementa drásticamente la vulnerabilidad a la anorexia; cabe destacar que el SNP causa la hipermetilación cuerpo-genética del miR-340 placentario, que se relaciona con una disminución de la expresión de miR-340 y un aumento de los niveles de proteínas de varias transcripciones diana, GR, Cry2 y H3F3b, lo cual explicaría porque las crías estresadas prenatalmente presentan resistencia a ABA (Schroeder *et al.*, 2018a).

Así mismo, se ha observado que la inhibición de SIRT1 (silent mating-type information regulation 2 homolog 1) ya sea genética o por inducción farmacológica, demora el inicio y disminuye la gravedad de las conductas anoréxicas en ratas ABA; por el contrario su activación precipita la sintomatología (Robinette *et al.*, 2020).

Estos resultados sugieren que SIRT1 estimula la progresión de ABA por la relación que guarda con el factor respiratorio nuclear TF 1 (NRF1), lo que lleva a la supresión de una subunidad del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) Grin2A; en otras palabras la anorexia puede producirse por bucles de retroalimentación patológica positiva, en los cuales la negación voluntaria de consumir alimentos activa SIRT1, provocando la ansiedad, el ejercicio excesivo y más restricción voluntaria, exacerbando la dieta y la actividad, activando aún más la SIRT1 (Robinette *et al.*, 2020).

Por otro lado, se ha demostrado que el entrenamiento previo en ABA provoca resistencia en algunos ratones (n=9) para experimentos posteriores, sin embargo la exposición subcutánea al metabolito de la progesterona (P4) en los animales resistentes exacerbó la actividad en la rueda y por consiguiente la reducción del peso corporal (Wable *et al.*, 2015b).

Para investigar este efecto sensibilizador de P4 sobre la resistencia, se examinó su efecto sobre los niveles de la subunidad alfa 4 de GABA (A) Rs en las espinas de las células piramidales del hipocampo CA1, previamente definido como un factor de resistencia contra ABA, y se encontró que los niveles de alfa 4 fueron mayores entre los animales tratados con P4 que habían ganado resistencia pero que a pesar de esto, el metabolito exógeno de P4 también interfiere con el papel protector de alpha 4-GABA (A) Rs al desensibilizar alpha 4-GABA (A) Rs (Wable *et al.*, 2015b).

Por último, la búsqueda de nuevos tratamientos para la anorexia se evidencia en estudios como el de Giles *et al.*, (2016), en el cual se ha observado resultados positivos al usar una dieta baja en grasas (LF) para la realimentación de ratas hembra luego de ABA,

mostrando una recuperación más rápida y una mayor tasa en el incremento de peso, esto a pesar de que se brinda una menor proporción de energía en la ingesta pero que se logra gracias a un menor gasto total de energía (ETE) y un menor gasto de energía en reposo (REE).

Es importante mencionar que las ratas alimentadas con esta dieta exhibieron menos acumulación de lípidos en los tejidos adiposos viscerales (IVA) pero una mayor acumulación hepática (+62%) en comparación con grupos control; esta acumulación de grasas en el hígado puede ser provocada por una ingesta excesiva de carbohidratos, lo que podría significar que el uso de una dieta con mayor contenido de grasas y menor contenido de carbohidratos es igualmente beneficiosa durante el tratamiento con AN (Giles *et al.*, 2016).

A pesar de esto, la dieta baja en grasas fue probada en pacientes adolescentes con anorexia, quienes reportaron una alta aceptación a restituir la ingesta de alimentos con bajas cantidades de grasa, así como también reportaron una aceptación al sabor de la misma, demostrando así la factibilidad de proporcionar esta dieta en el ámbito clínico (Giles *et al.*, 2016).

Así mismo, se ha realizado estudios sobre el mantenimiento del ejercicio controlado durante la realimentación después de ABA, encontrado que la actividad en la rueda restaura completamente la masa libre de grasa y aumenta la conversión de la kenurenina muscular en ácido quinurénico; sin embargo la permeabilidad del colon solo se mejoró en ausencia de ruedas de ejercicio, lo que demuestra que a pesar de que el ejercicio durante el tratamiento de la anorexia mejora el comportamiento en ratones ABA, este limita el aumento de la permeabilidad colónica (Achamrah *et al.*, 2016).

Adicional a esto, se ha demostrado que la temperatura ambiental influye en la recuperación de ABA, ya que los roedores alojados a 32 ° C disminuyen en gran medida la actividad realizada en las ruedas para correr, así como también reducen la pérdida de peso precipitada durante la inanición, lo cual no sucede con los animales que solo fueron tratados

con leptina; a su vez la temperatura corporal de los animales tratados con leptina y alojados a 21 ° C se redujo considerablemente hasta llegar al colapso durante la restricción alimenticia, además de que presentaron un ritmo circadiano desregulado en la actividad, lo cual, en conjunto con los cambios comportamentales, permite inferir el rol fundamental que tiene la temperatura en el mantenimiento y progresión de la anorexia, y su potencial como factor relevante en el tratamiento de la misma (Fraga *et al.*, 2020).

Como es evidente, el modelo ABA es de gran utilidad para estudiar aquellos factores que agravan o reducen la anorexia nerviosa; sin embargo el pedido de los investigadores aquí citados se centra en que se debe profundizar aún más en factores clave como la inhibición de SIRT1 para romper el ciclo de inanición – ansiedad – hiperactividad – inanición (Robinette *et al.*, 2020), en el tratamiento con dietas variadas y aceptadas en muestras más amplias de pacientes clínicos (Giles *et al.*, 2016), en el papel de la temperatura como apoyo al tratamiento en el manejo de la hiperactividad y la hipotermia (Fraga *et al.*, 2020), y en otros muchos factores que ayudan a reducir la sintomatología, a la vez aceleran la recuperación y hacen más llevadero el tratamiento.

Además de esto, es importante mencionar que las investigaciones correspondientes a este apartado proceden de países europeos y de norte américa, específicamente de España, Francia, Alemania y Estados Unidos.

3.8. Apoyo al modelo de anorexia basada en la actividad

Para finalizar, en este apartado se muestran las ventajas de utilizar el modelo de anorexia basada en la actividad, así como también los principales síntomas anoréxicos que igualmente se observan en la especie humana; todos estos reportados por distintos investigadores erradicados en España, Estados Unidos y Alemania.

Así, se ha observado que los ratones se vuelven hiperactivos dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la restricción de alimentos y que esta actividad se mantiene incluso durante el tiempo limitado de acceso a alimento; además algunos animales muestran un

aumento en la actividad justo antes de recibir los alimentos (conducta anticipatoria) y una afectación en el patrón circadiano de la rueda (Chowdhury *et al.*, 2015).

Adicional a esto, la comparación de la inanición aguda y crónica reveló diferencias en los cambios inducidos por ABA; por un lado, la restricción aguda provocó una interrupción del ciclo estral en el 58%, un estado de hambre del 20% llevó a una pérdida de ciclo del 90% y a un estado de angustia moderado, mientras que la restricción crónica y un estado de hambre del 25% produjeron una pérdida completa del ciclo estral y un estado de angustia ligeramente mayor con signos como un pelaje deshilachado dependiendo de la longitud del hambre (Frintrop *et al.*, 2018a).

Estos resultados muestran que el modelo ABA captura no solo los cambios conductuales y fisiológicos de la anorexia, sino también las alteraciones cognitivas que se reflejan en la restricción voluntaria de alimentos (Chowdhury *et al.*, 2015).

Es importante mencionar que en el estudio de De Paz *et al.*, (2019) con ratas adultas se encontró que a pesar de que las ratas disminuyen gradualmente su peso y van aumentando constantemente sus puntos de ruptura en paralelo a la pérdida de peso, no se observa una disminución de la ingesta de alimentos ni la motivación para obtenerla, esta última medida por entrenamiento previo en el prensado de una palanca para obtener comida, lo cual podría entrar en conflicto con la idea de restricción voluntaria en ABA .

Como se ha podido observar, el modelo ABA está muy bien fundamentado, ya que permite estudiar los cambios anatómicos, fisiológicos, conductual y cognitivos, además de permitir usar distintos enfoques genéticos con roedores transgénicos o infectados viralmente para probar nuevos medicamentos farmacológicos o terapias innovadoras (Chowdhury *et al.*, 2015; Scharner *et al.*, 2016).

Sin embargo este modelo aún tiene mucho que ofrecer, ya que aún queda por ahondar más en distintos aspectos de esta enfermedad; por ejemplo se debería estudiar el efecto que tienen los genes particulares en la capacidad de recuperación o vulnerabilidad a la anorexia

(Chowdhury *et al.*, 2015) o los efectos de la AN crónica en la patobiología subyacente del comportamiento tanto hormonal como cerebral (Frintrop *et al.*, 2018a).

Además de esto, se debe trabajar en el desarrollo de un protocolo ABA optimizado para la adolescencia, con mayor validez aparente y predictiva (Gilman *et al.*, 2019) que considere las diferencias individuales (Chen *et al.*, 2017a), que capture específicamente las unidades de funcionamiento y alimentación (Hurel *et al.*, 2019), y que promueva una interpretación cuidadosa de los resultados que se obtengan (Scharner *et al.*, 2016).

Para concluir este capítulo de resultados, se ha consultado las herramientas de visualización de SJR con el fin de comparar la producción científica de Latinoamérica con la del resto del mundo, especialmente con la región que más ha figurado en los artículos aquí recopilados, siendo esta Europa Occidental.

En primer lugar, las principales áreas en las que se centra la producción científica de América Latina hasta el año 2019 son la medicina alcanzado una cifra de 47132 artículos, agricultura y ciencias biológicas con 28111 artículos, e ingeniería llegando a los 21635 artículos científicos. Por su parte Europa Occidental muestra una mayor proliferación de contenido científico en medicina alcanzando el número de 288112 en esta área, ingeniería llegando a los 141360 artículos y ciencias computacionales con alrededor de 118553 artículos científicos.

En segundo lugar, al comparar el número de trabajos en neurociencia y psicología se encuentra que Latinoamérica ha producido 3990 y 3213 artículos respectivamente hasta 2019; mientras que Europa Occidental ha producido 29871 artículos en neurociencia y 29375 en psicología hasta el mismo año, lo que demuestra una gran diferencia entre ambas regiones.

Capítulo cuatro

Discusión

Este trabajo de fin de titulación ha recopilado los resultados obtenidos de más de 40 artículos científicos que han utilizado un modelo de anorexia basada en la actividad (ABA) y que han sido publicados en los últimos 5 años.

Debido a esto, realizar una discusión convencional no sería lo más adecuado, por lo que se procederá a hacer una síntesis breve de las teorías y los resultados encontrados, comparar estos últimos entre si y finalizar con un apartado sobre cuáles podrían ser los lineamientos futuros que puede tomar la investigación con este modelo.

Para comenzar, las teorías que se pueden inferir sobre la anorexia basándose en el modelo ABA son diversas, pero en resumen se puede decir que la desnutrición producida por la anorexia desencadena una serie de alteraciones corporales, ya sean para agravar los síntomas (Collu *et al.*, 2019) o para incrementar la supervivencia del individuo (Nedelescu *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2016; Belmonte *et al.*, 2016; Breton *et al.*, 2019).

Sin embargo, esto depende mucho del sexo de la persona (Gilman *et al.*, 2019), así como también de la influencia de distintos factores endógenos (Dominique *et al.*, 2019) y exógenos (Nedelescu *et al.*, 2017; Hurel *et al.*, 2019; Schroeder *et al.*, 2018b).

Además, cabe aclarar que la anorexia durante la adolescencia deja algunas secuelas que se evidencian en la edad adulta (Boersma *et al.*, 2016a), aunque la mayoría de las alteraciones desaparezcan con la realimentación del paciente (Allen *et al.*, 2017),

Con esto en mente, también es preciso inferir que la mejor forma de incrementar la efectividad de los procesos psicoterapéuticos, que actualmente se ven afectados por el mantenimiento de algunos síntomas (Frintrop *et al.*, 2018b; Frintrop *et al.*, 2019), es la manipulación positiva de ciertos sistemas cerebrales (Chen *et al.*, 2017a; Foldi *et al.*, 2017; Aoki *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018a) conjuntamente con la manipulación de factores como la dieta (Giles *et al.*, 2016), el entrenamiento proactivo (Boersma *et al.*, 2016b; Wable *et al.*,

2015b), el ejercicio controlado (Achamrah *et al.*, 2016) y la temperatura ambiental (Fraga *et al.*, 2020).

En lo que respecta a los resultados en sí, se ha encontrado que la anorexia causa distintas alteraciones en el cerebro, tanto en su estructura como en la expresión de distintas biomoléculas que alteran su correcto funcionamiento, en la conducta y cognición, en el sistema endócrino y en la función metabólica-intestinal del individuo.

A grandes rasgos, se ha observado que el volumen cerebral disminuye, especialmente en la corteza cerebral y el cuerpo caloso (Frintrop *et al.*, 2018b; Frintrop *et al.*, 2019); en el vermis los intervalos de varicosidades disminuyen pero aumentan en el sistema cerebeloso noradrenérgico (NA) (Nedelescu *et al.*, 2017); y en la corteza prefrontal los terminales axonales GABAérgicos alargan su longitud de contacto (Chen *et al.*, 2016).

Conjuntamente con esto, se ha detectado alteraciones considerables en el funcionamiento del transportador de dopamina (DAT) (Gilman *et al.*, 2019), en el proteoma hipotalámico mitocondrial (Nobis *et al.*, 2018a), en el sistema GABAérgica del hipocampo y la corteza prefrontal medial hacia sinapsis excitadoras (Chen *et al.*, 2017a; Aoki *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018a), en la expresión de BDNF y de NCAM1 en la vía mesocorticolímbica formada por el hipocampo y en el área tegmental ventral (VTA) (Ho *et al.*, 2016), en la ruta de recompensa formada por VTA y sus proyecciones dopaminérgicas hacia el núcleo accumbens (Foldi *et al.*, 2017), en el sistema endocannabinoide (eCB) especialmente de la circunvolución dentada del hipocampo, el hipotálamo lateral y el núcleo accumbens (Collu *et al.*, 2019; D'Addario *et al.*, 2020), en los núcleos supraóptico y arqueado del hipotálamo, y en el locus cerúleo y el núcleo del tracto solitario del tallo cerebral (Scharner *et al.*, 2016).

Estas alteraciones funcionales y estructurales parecen focalizarse en áreas cerebrales como la corteza cerebral, cuerpo caloso, el vermis, la corteza prefrontal medial, el hipotálamo lateral, la hipófisis, el hipocampo dorsal, el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, y tallo cerebral; lo cual es un indicador claro de que el sistema límbico y la vía mesocortical son

de especial interés para el estudio de la anorexia, ya sea por su papel como prolongadores de la supervivencia mediante la adaptación o por su activación o modificación para disminuir la vulnerabilidad o incrementar el mantenimiento de este trastorno.

Estos cambios adaptativos o patológicos a nivel cerebral producen alteraciones en los niveles de 17 β -estradiol (E2) (Paulukat *et al.*, 2016), el hematocrito, la insulina, la grelina, el péptido relacionado con agouti (Agrp), la orexina (Hctr), la corticosterona, la leptina (Gilman *et al.*, 2019; Boersma *et al.*, 2016b), el 2-araquidonilglicerol (2-AG), la oleoiletanolamida (OEA), la palmitoiletanolamida (PEA) (Collu *et al.*, 2019; D'Addario *et al.*, 2020); los receptores NR2A-NMDA y NR2B-NMDA (Chen *et al.*, 2017b), el neuropéptido Y (Npy), la proopiomelanocortina (Pomc) (Boersma *et al.*, 2016b) y la glicoproteína alfa-2-Heremans-Schmid (Pérez-Sotelo *et al.*, 2017), que dependiendo de su aumento o disminución, exacerban o disminuyen los síntomas de la restricción alimenticia y la pérdida de peso.

Para el tratamiento de estas alteraciones, en especial para aquellas negativas, y para el tratamiento de las ya conocidas alteraciones cognitivas y comportamentales como la hiperactividad, la inanición voluntaria (Nedelescu *et al.*, 2017), el sobre esfuerzo (Flores *et al.*, 2017), la ansiedad (Wable *et al.*, 2015a) y la disminución en la capacidad del aprendizaje inverso (Allen *et al.*, 2017) y contextual (Boersma *et al.*, 2016a); se han probado muchos fármacos, sustancias y tratamientos que demuestran resultados favorables.

Así, la administración de glutamina oral (Gln) (L'Huillier *et al.*, 2019), ketamina (Chen *et al.*, 2018b) el tratamiento subcrónico con el agonista natural del receptor CB1 / CB2 Δ 9-tetrahidrocannabinol y con el agonista sintético del receptor CB1 / CB2 CP55,940 (Scherma *et al.*, 2017), el antagonistas del receptor D 2/3 eticloprida, la amisulprida, el antagonista del receptor D3 SB277011A (Klenotich *et al.*, 2015) y la Kisspeptin (Skowron *et al.*, 2020) han reducido, cada una en proporciones particulares, la cantidad de ejercicio, la pérdida de peso (Chen *et al.*, 2018b; Scherma *et al.*, 2017; Klenotich *et al.*, 2015), las conductas ansiosas (Chen *et al.*, 2018b), la corticosterona (Scherma *et al.*, 2017), la creatina y el ácido γ -aminobutírico (GABA).

Por otro lado, aumentan el consumo de alimentos y el peso (Chen *et al.*, 2018b; Klenotich *et al.*, 2015), la señalización de leptina (Scherma *et al.*, 2017), la permeabilidad del colon (L'Huillier *et al.*, 2019) y han restablecido los niveles de fosfocreatina, inositol y glutamato (Skowron *et al.*, 2020); mostrando así que estas sustancias regulan muchas de las alteraciones y posibilitan una mayor eficiencia de los tratamientos psicoterapéuticos, los cuales pueden combinarse con una dieta baja en grasas (Giles *et al.*, 2016), algo de ejercicio controlado (Achamrah *et al.*, 2016) y una manipulación de la temperatura ambiental (Fraga *et al.*, 2020) que han demostrado que también ayudan a acelerar la recuperación y a disminuir, sobre todo, la hiperactividad que agrava la enfermedad.

A pesar de que estos hallazgos han reforzado la validez y confiabilidad de este modelo, y que han incrementado en gran medida el conocimiento sobre las bases neurológicas y fisiológicas de la Anorexia en estos últimos 5 años, aún hay varios factores y variables por explorar en este modelo.

El pedido general de quienes han dedicado su esfuerzo en pos de la consecución de mejores tratamientos y del desarrollo de medicinas, mediante el uso del modelo ABA, para ayudar a las personas que padecen esta enfermedad es que, en primer lugar las futuras investigaciones se enfoquen en profundizar en temas como la disminución cerebral por astrocitos (Frintrop *et al.*, 2018b), en el estudio de los niveles sinápticos de NMDAR y en la manipulación de las hormonas gonadales o las secreciones de BDNF (Chen *et al.*, 2017b).

En segundo lugar, solicitan un incremento en las investigaciones destinadas al estudio de las intervenciones nutricionales o probióticas para restaurar la microbiota intestinal como posible tratamiento (Dominique *et al.*, 2019), y más estudios sobre el papel de las alteraciones del colon durante la anorexia (Nobis *et al.*, 2018b), y en el análisis de los efectos positivos de los tratamientos farmacológicos y nutricionales mediante amplios ensayos clínicos en humanos, cuidando siempre la integridad y la salud de las personas (Robinette *et al.*, 2020; Fraga *et al.*, 2020).

Y en tercer lugar, consideran importante fomentar el estudio de la efectividad potencialmente limitada de las intervenciones psicoterapéuticas en el estado de hambre, la investigación de la prevención de los déficits cognitivos asociados a la anorexia (Paulukat *et al.*, 2016) y el estudio de las unidades de funcionamiento y alimentación en el modelo ABA (Hurel *et al.*, 2019).

Una vez que se tenga clara esta base teórica, se podrá trabajar en el desarrollo de un mejor protocolo para ABA, optimizado para la edad, con mayor validez aparente y predictiva (Gilman *et al.*, 2019), que considere además las diferencias individuales (Chen *et al.*, 2017a), que capture específicamente las unidades de funcionamiento y alimentación (Hurel *et al.*, 2019), y que promueva una interpretación cuidadosa de los resultados que se obtengan (Scharner *et al.*, 2016).

Para finalizar, es importante incrementar el estudio de la anorexia nerviosa y el uso del modelo animal de anorexia basada en la actividad a nivel mundial, y sobre todo en Latino América, ya que la mayoría de las investigaciones aquí presentadas han surgido de países europeos como Holanda, Alemania, Francia, Italia, España y Polonia; con otros aportes de grandes potencias como Australia y Japón. Sin embargo, en lo que respecta al continente americano, solo Estados Unidos y México han realizados contribuciones con este modelo en la última media década, aunque el país de habla hispana solo representó una investigación de las 44 encontradas.

Esto demuestra la falta de apoyo, especialmente financiero, de los gobiernos y del sector privado a la comunidad científica Latinoamérica para el uso de este modelo.

Así mismo, las herramientas de visualización de SJR respaldan la existencia de este problema, ya que al comparar la producción científica de Europa Occidental con la de América Latina se observa una gran diferencia. Para comenzar, Europa Occidental tiene un mayor aporte en áreas como la medicina, la ingeniería y las ciencias computacionales, mientras que Latino América se centra en medicina, agricultura, ciencias biológicas, e ingeniería, con la

diferencia de que la producción del continente viejo se cuenta por cientos de miles mientras que la de Latinoamérica se cuentan por miles hasta 2019.

En lo que respecta al estudio de la neurociencia y la psicología la diferencia es aún más notoria, ya que Europa Occidental produce casi 7 veces más contenido científico que América Latina en estas dos áreas.

A mi parecer, la clave para disminuir esta diferencia e incrementar el apoyo a la producción científica latinoamericana está en difundir las bondades de la investigación en general, del modelo ABA y de todos los modelos animales, no solo entre los investigadores, sino también en las instituciones de educación superior, para que tanto docentes como estudiantes promuevan su uso y exijan políticas que destinen mayor cantidad de recursos para la investigación con modelos animales, que además de permitir un estudio profundo, resultan económicos, rápidos, sin tantas restricciones y más llevaderos que estudios con humanos.

Conclusiones

Con el uso del modelo ABA se puede inferir que el cuerpo sufre alteraciones durante la anorexia que detienen o empeoran esta enfermedad, las cuales son dependientes del sexo y de otros factores endógenos y exógenos; así mismo, se puede afirmar que la anorexia en adolescentes deja secuelas a largo plazo, incluso luego de la recuperación de peso; y que la manipulación del sistema GABAérgico y de la ruta de recompensa, conjuntamente con la manipulación de factores externos como la dieta, el entrenamiento proactivo, la actividad moderada y la temperatura mejoran el tratamiento psicoterapéutico y la recuperación.

Así mismo, se ha podido constatar que la anorexia nerviosa causa alteraciones cerebrales funcionales y estructurales en distintas áreas, especialmente en el sistema límbico y en la vía mesocortical, las cuales pueden actuar como adaptaciones para la supervivencia o como cambios derivados de la inanición que empeoran por la hiperactividad.

La restricción alimenticia conjuntamente con ejercicio excesivo provoca alteraciones en la expresión de distintas biomoléculas que, dependiendo de su aumento o disminución, exacerbaban o disminuyen los síntomas de la anorexia nerviosa.

Por otro lado, el avance en la investigación de tratamientos farmacológicos ha mostrado resultados positivos al disminuir las alteraciones cognitivas y comportamentales como la hiperactividad, la inanición voluntaria, el sobre esfuerzo, la ansiedad y las alteraciones de la capacidad del aprendizaje inverso y contextual; así como también ha mostrado que ciertos fármacos restablecen los niveles de distintas biomoléculas sobretodo con el uso de la amisulprida y el antagonista del receptor D3 SB277011A.

En lo que respecta al modelo animal de anorexia basada en la actividad, este trabajo de titulación muestra que el ABA es un instrumento confiable que reproduce casi por completo los síntomas más característicos de la anorexia nerviosa, siendo estos la pérdida precipitada de peso, el ejercicio excesivo, la ansiedad y la restricción voluntaria de alimentos.

A pesar de toda la contribución científica que ha brindado este modelo, los lineamientos futuros para esta área de investigación deben centrarse, primero en profundizar sobre los hallazgos que recientemente se han hecho sobre las alteraciones producidas por la anorexia nerviosa y como estas mantienen o empeoran el trastorno, para luego centrarse en la innovación y perfeccionamiento del modelo ABA con el fin de que capture con aún más exactitud la sintomatología de esta enfermedad.

Para finalizar, es importante destacar que casi la totalidad de la producción de investigaciones que utilizan el modelo de anorexia basada en la actividad se origina en grandes potencias económicas de Europa Occidental, Asia, Oceanía y Norte América; relegando así a Latinoamérica con una producción mínima hecha por México en el centro del continente americano.

Esto se evidencia aún más mediante la comparación de la producción científica de Latino América y Europa Occidental, que muestra una gran diferencia entre ambas regiones, lo cual puede ser indicativo de la falta de apoyo que tiene la comunidad científica Latinoamérica por parte de los gobiernos y del sector privado.

Recomendaciones

En primer lugar se debe procurar el mejoramiento de los tratamientos psicoterapéuticos tomando como base las teorías derivadas del modelo ABA y del conocimiento de las alteraciones biológicas y fisiopatológicas que produce la anorexia nerviosa.

De igual manera, se recomienda incentivar la creación de laboratorios de experimentación con uso de modelos animales, debidamente regulados y controlados, en universidades y centros de investigación clínica en la ciudad de Loja y en el Ecuador entero.

Así mismo, se recomienda probar los beneficios potenciales de la amisulprida y el antagonista del receptor D3 SB277011A en muestras clínicas más amplias.

Por otro lado, es importante que para el futuro se defina un protocolo ABA con el cual se minimicen las diferencias metodológicas pero que considere las diferencias individuales.

Además, es indispensable difundir los beneficios del uso del modelo animal de anorexia basada en la actividad no solo en la comunidad científica, sino que también en centros de educación superior para beneficio de alumnos y profesores.

Del mismo modo, se debe incrementar la investigación científica, especialmente con el uso del modelo animales de anorexia basada en la actividad y demás modelos animales, en Ecuador y en toda América Latina, mediante el establecimiento de políticas gubernamentales que apoyen e incentiven esta labor, y que reduzcan la diferencia existente entre la producción Europea y Latinoamericana.

Igualmente es necesario incentivar a los estudiantes universitarios a realizar más trabajos de investigación como este, con el fin de recopilar y compactar de mejor manera la gran cantidad de información producida a nivel mundial, que muchas de las veces pasa inadvertida por esta misma razón, a pesar de tener la facilidad de búsqueda por internet.

Así mismo, solicitar a quien sea pertinente el mejoramiento del sistema de búsqueda y filtrado de la base de datos Springer.

Por último y para futuras investigaciones, se recomienda ampliar la búsqueda a más bases de datos y revistas científicas, con el fin de no pasar por alto información en ningún idioma.

Referencias

- Achamrah, N., Nobis, S., Breton, J., Jésus, P., Belmonte, L., Maurer, B., Legrand, R., Bôle-Feysot, C., do Rego, J. L., Goichon, A., do Rego, J. C., Déchelotte, P., Fetissoff, S. O., Claeysens, S., y Coëffier, M. (2016). Maintaining physical activity during refeeding improves body composition, intestinal hyperpermeability and behavior in anorectic mice. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep21887>
- Allen, P. J., Jimerson, D. C., Kanarek, R. B., y Kocsis, B. (2017). Impaired reversal learning in an animal model of anorexia nervosa. *Physiology & Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.06.013>
- American Psychiatric Association. (2006). Treatment recommendations for patients with eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 5-54.
- Andrés-Pepiñá, S., Plana, M. T., Flamarique, I., Romero, S., Borràs, R., Julià, L., Gárriz, M., y Castro-Fornieles, J. (2020). Long-term outcome and psychiatric comorbidity of adolescent-onset anorexia nervosa. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 25(1), 33-44.
- Aoki, C., Chen, Y.-W., Chowdhury, T. G., y Piper, W. (2018). $\alpha 4\beta\delta$ -GABAA receptors in dorsal hippocampal CA1 of adolescent female rats traffic to the plasma membrane of dendritic spines following voluntary exercise and contribute to protection of animals from activity-based anorexia through localization at excitatory synapses. *Journal of Neuroscience Research*, 96(9), 1450–1466.
- Barbarich-Marsteller, N. C. (2012). Activity-Based Anorexia in the Rat. En N. M. Avena (Ed.), *Animal Models of Eating Disorders* (págs. 281-290). Humana Press.
- Belmonte, L., Achamrah, N., Nobis, S., Guérin, C., Riou, G., Bôle-Feysot, C., Boyer, O., Richard, V., Do Rego, J. C., Déchelotte, P., Goichon, A., y Coëffier, M. (2016). A role for intestinal TLR4-driven inflammatory response during activity-based anorexia. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep35813>

- Bischoff-Grethe, A., McCurdy, D., Grenesko-Stevens, E., Irvine, L. E., Wagner, A., Yau, W.-Y. W., Fennema-Notestine, C., Wierenga, C. E., Fudge, J. L., Delgado, M. R., y Kaye, W. H. (2013). Altered brain response to reward and punishment in adolescents with Anorexia nervosa. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214(3), 331-340.
- Boada Saña, M., Colom Comí, A., y Castelló Echeverría, N. (2011). *La experimentación animal*. Dipòsit digital de documents de la UAB. https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2011/80084/la_experimentacion_animal.pdf
- Boersma, G. J., Liang, N.-C., Lee, R. S., Albertz, J. D., Kastelein, A., Moody, L. A., Aryal, S., Moran, T. H., y Tamashiro, K. L. (2016b). Failure to upregulate AgRP and Orexin in response to activity based anorexia in weight loss vulnerable rats characterized by passive stress coping and prenatal stress experience. *Psychoneuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.002>
- Boersma, G. J., Treesukosol, Y., Corder, Z. A., Kastelein, A., Choi, P., Moran, T. H., y Tamashiro, K. L. (2016a). Exposure to activity-based anorexia impairs contextual learning in weight-restored rats without affecting spatial learning, taste, anxiety, or dietary-fat preference. *International Journal of Eating Disorders*, 49(2), 167–179.
- Borrego Tavera, A. (2007). Anfetaminas. *Archives of General Psychiatry*, 64(4), 495-502.
- Brands, B., Thornhill, J. A., Hirst, M., y Gowdey, C. W. (1979). Suppression of food intake and body weight gain by naloxone in rats. *Life Sciences*, 24(19), 1773–1778.
- Breton, J., Jacquemot, J., Yaker, L., Leclerc, C., Connil, N., Feuilloley, M., Déchelotte, P., y Fetissov, S. O. (2020). Host Starvation and Female Sex Influence Enterobacterial ClpB Production: A Possible Link to the Etiology of Eating Disorders. *Microorganisms*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040530>
- Breton, J., Legrand, R., Achamrah, N., Chan, P., do Rego, J. L., do Rego, J. C., Coeffier, M., Déchelotte, P., y Fetissov, S. O. (2019). Proteome modifications of gut microbiota in

- mice with activity-based anorexia and starvation: Role in ATP production. *Nutrition*.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110557>
- Budiu, R. (13 de Mayo de 2018). Between-Subjects vs. Within-Subjects Study Design. *NN/g Nielsen Norman Group*. <https://bit.ly/31OrboT>
- Campbell , B. A., y Sheffield, F. D. (1953). Relation of random activity to food deprivation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 46(5), 320-322.
- Cardozo de Martínez , C. A., Mrad de Osorio, A., Martínez C. , C., Rodriguez Yunta, E., y Lolas Stepke, F. (2007). *El animal como sujeto experimental Aspectos Técnicos y Éticos*. Andros.
- Carrera, O., Fraga, Á., Pellón, R., y Gutiérrez , E. (2014). Rodent Model of Activity-Based Anorexia. *Current Protocols in Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0947s67>
- Casper, R. C., Sullivan, E. L., y Tecott, L. (2008). Relevance of animal models to human eating disorders and obesity. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1102-2>
- Clarke, T. K., Weiss, A. R., y Berrettini, W. H. (2012). The Genetics of Anorexia Nervosa. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(2), 181–188.
- Collu, R., Scherma, M., Piscitelli, F., Giunti, E., Satta, V., Castelli, M. P., Verde, R., Fratta, W., Bisogno, T., y Fadda, P. (2019). Impaired brain endocannabinoid tone in the activity-based model of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 52(11), 1251-1262.
- Chen, Y.-W., Actor-Engel, H., y Aoki, C. (2018a). α 4-GABA A receptors of hippocampal pyramidal neurons are associated with resilience against activity-based anorexia for adolescent female mice but not for males. *Molecular and Cellular Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.04.008>

- Chen, Y.-W., Actor-Engel, H., Sherpa, A. D., Klingensmith, L., Chowdhury, T. G., y Aoki, C. (2017b). NR2A- and NR2B-NMDA receptors and drebrin within postsynaptic spines of the hippocampus correlate with hunger-evoked exercise. *Brain Structure and Function*, 222(5), 2271–2294.
- Chen, Y.-W., Sherpa, A. D., y Aoki , C. (2018b). Single injection of ketamine during mid-adolescence promotes long-lasting resilience to activity-based anorexia of female mice by increasing food intake and attenuating hyperactivity as well as anxiety-like behavior. *International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.22937>
- Chen, Y.-W., Surgent, O., Rana, B. S., Lee, F., y Aoki, C. (2017a). Variant BDNF-Val66Met Polymorphism is Associated with Layer-Specific Alterations in GABAergic Innervation of Pyramidal Neurons, Elevated Anxiety and Reduced Vulnerability of Adolescent Male Mice to Activity-Based Anorexia. *Cerebral Cortex*, 27(8), 3980-3993.
- Chen, Y.-W., Wable, G. S., Chowdhury, T. G., y Aoki, C. (2016). Enlargement of Axo-Somatic Contacts Formed by GAD-Immunoreactive Axon Terminals onto Layer V Pyramidal Neurons in the Medial Prefrontal Cortex of Adolescent Female Mice Is Associated with Suppression of Food Restriction-Evoked Hyperractivity and Resilience to Activity-Based Anorexia. *Cerebral Cortex*, 26(6), 2574–2589.
- Chowdhury, T. G., Chen, Y.-W., y Aoki, C. (2015). Using the Activity-based Anorexia Rodent Model to Study the Neurobiological Basis of Anorexia Nervosa. *Journal of Visualized Experiments*. <https://doi.org/10.3791/52927>
- D'Addario, C., Zaplatic, E., Giunti, E., Pucci, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Scherma, M., Dainese, E., Maccarrone, M., Nilsson, I. A., Cifani C., y Fadda, P. (2020). Epigenetic regulation of the cannabinoid receptor CB1 in an activity-based rat model of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.23271>

- De Paz, A., Vidal, P., y Pellón, R. (2019). Exercise, diet, and the reinforcing value of food in an animal model of anorexia nervosa. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. <https://doi.org/10.1177/1747021818807865>
- Dominique, M., Legrand, R., Galmiche, M., Azhar, S., Deroissart, C., Guérin, C., do Rego, J.-L., Leon, F., Nobis, S., Lambert, G., Lucas, N., y Déchelotte, P. (2019). Changes in Microbiota and Bacterial Protein Caseinolytic Peptidase B During Food Restriction in Mice: Relevance for the Onset and Perpetuation of Anorexia Nervosa. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11102514>
- Dwyer, D. M., y Boakes, R. A. (1997). Activity-based anorexia in rats as failure to adapt to a feeding schedule. *Behavioral Neuroscience*, *111*(1), 195–205.
- Elran-Barak, R., Accurso, E. C., Goldschmidt, A. B., Sztainer, M., Byrne, C., y Le Grange, D. (2014). Eating patterns in youth with restricting and binge eating/purging type anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *47*(8), 878–883.
- Ellison, Z., Foong, J., Howard, R., Bullmore, E., Williams, S., y Treasure, J. (1998). Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet*, *352*(9135), 1192.
- Epling, W. F., Pierce, W. D., y Stefan, L. (1983). A theory of activity-based anorexia. *International Journal of Eating Disorders*, *3*(1), 27–46.
- Escorihuela, R., y Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: Del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología Conductual*, *6*(1), 165-191.
- Eviatar, Z., Latzer, Y., y Vicksman, P. (2008). Anomalous lateral dominance patterns in women with eating disorders: Clues to neurobiological bases. *International Journal of Neuroscience*, *118*(10), 1425–1442.
- Fernández Jiménez, M. Á., y Mena Rodríguez, E. (2010). *Responsables y monitores de comedores escolares: formación en competencias profesionales*. Ediciones Aljibe.

- Flores Aguirre, C. J., Mateos Morfín, L. R., Andrade Muñoz, L. S., y Castañeda, I. G. (2017). Anorexia basada en actividad: efectos de la fuerza en la rueda sobre la actividad y el peso corporal en ratas. *Avances en Psicología Latinoamericana*. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.4127>
- Foerde, K., y Steinglass, J. E. (2017). Decreased feedback learning in anorexia nervosa persists after weight restoration. *International Journal of Eating Disorders*, 50(4), 415-423.
- Foldi, C. J., Milton, L. K., y Oldfield, B. J. (2017). The Role of Mesolimbic Reward Neurocircuitry in Prevention and Rescue of the Activity-Based Anorexia (ABA) Phenotype in Rats. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.63>
- Fraga, A., Carreira, M. C., Gonzalez-Izquierdo, A., Diéguez, C., López, M., y Gutiérrez, E. (2020). Temperature but not leptin prevents semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa treatment. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62147-z>
- Frintrop, L., Liesbrock, J., Paulukat, L., Johann, S., Kas, M. J., Tolba, R., Heussen, N., Neulen, J., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Beyer, C., y Seitz, J. (2018b). Reduced astrocyte density underlying brain volume reduction in activity-based anorexia rats. *World Journal of Biological Psychiatry*, 19(3), 225-235.
- Frintrop, L., Trinh, S., Liesbrock, J., Leunissen, C., Kempermann, J., Etdöger, S., Kas, M. J., Tolba, R., Heussen, N., Neulen, J., Konrad, K., Päfgen, V., Kiessling, F., Herpertz-Dahlmann, B., Beyer, C., y Seitz, J. (2019). The reduction of astrocytes and brain volume loss in anorexia nervosa—the impact of starvation and refeeding in a rodent model. *Translational Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0493-7>
- Frintrop, L., Trinh, S., Liesbrock, J., Paulukat, L., Kas, M. J., Tolba, R., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Beyer, C., y Seitz, J. (2018a). Establishment of a chronic activity-based

anorexia rat model. *Journal of Neuroscience Methods*.

<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.09.018>

Fuentes Paredes, F. D., Mendoza Yanavilca, R. A., Rosales Fernández, A. L., y Cisneros Tarmeño, R. A. (2008). *Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón*. Editorial MS.

Gelegen, C., Collier, D. A., Campbell, I. C., Oppelaar, H., Van Den Heuvel, J., H. Adan, R. A., y H. Kas, M. J. (2007). Difference in susceptibility to activity-based anorexia in two inbred strains of mice. *European Neuropsychopharmacology*, 17(3), 199-205.

Giles, E. D., Hagman, J., Pan, Z., MacLean, P. S., y Higgins, J. A. (2016). Weight restoration on a high carbohydrate refeeding diet promotes rapid weight regain and hepatic lipid accumulation in female anorexic rats. *Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0077-y>

Gilman, T. L., Owens, W. A., George, C. M., Metzler, L., Vitela, M., Ferreira, L., Bowman, M. A., Gould, G. G., Toney, G. M. y Daws, L. C. (2019). Age- and Sex-Specific Plasticity in Dopamine Transporter Function Revealed by Food Restriction and Exercise in a Rat Activity-Based Anorexia Paradigm. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 371(2), 268–277.

Giráldez Dávila, A., y Martín Zúñiga, J. (2008). BLOQUE A: Introducción, aspectos éticos y legislación. En J. Martín Zúñiga, J. M. Orellana Suriana y J. Tur Marí, *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio - Vol. I* (págs. 11-51). UAH.

González Rodríguez, B., Jodar Vicente, M., y Muñoz Marrón, E. (2013). Neuropsicología de la memoria. En D. Redolar Ripoll, J. L. Blázquez Alisente y B. González Rodríguez, *Neuropsicología* (págs. 53-107). Editorial UOC.

Guisinger, S. (2003). Adapted to flee famine: Adding an evolutionary perspective on anorexia nervosa. *Psychological Review*, 110(4), 745–761.

- Gutiérrez , E., Vázquez, R., y Boakes, R. A. (2002). Activity-based anorexia: Ambient temperature has been a neglected factor. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(2), 239-249.
- Gutierrez, E., Cerrato, M., Carrera, O., y Vazquez, R. (2008). Heat reversal of activity-based anorexia: Implications for the treatment of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41(7), 594–601.
- Hall , J. F., y Hanford, P. V. (1954). Activity as a function of a restricted feeding schedule. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(5), 362–363.
- Hall, J. F., Smith, K., Schnitzer, S. B., y Hanford, P. V. (1953). Elevation of activity level in the rat following transition from ad libitum to restricted feeding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 46(6), 429–433.
- Harlow, H. F., y Suomi, S. J. (1970). Nature of love: Simplified. *American Psychologist*, 25(2), 161-168.
- Ho, E. V., Klenotich, S. J., McMurray, M. S., y Dulawa, S. C. (2016). Activity-Based Anorexia Alters the Expression of BDNF Transcripts in the Mesocorticolimbic Reward Circuit. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166756>
- Holtzman, S. G. (1975). Effects of narcotic antagonists on fluid intake in the rat. *Life Sciences*, 16(9), 1465–1470.
- Hurel, I., Redon, B., Scocard, A., Malezieux, M., Marsicano, G., y Chaouloff, F. (2019). Beyond the Activity-Based Anorexia Model: Reinforcing Values of Exercise and Feeding Examined in Stressed Adolescent Male and Female Mice. *Journal Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00587>
- Huse, D. M., y Lucas, A. R. (1984). Dietary patterns in anorexia nervosa. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40(2), 251–254.

- Hutton, C. P., Lemon, J. A., Sakic, B., Rollo, C. D., Boreham, D. R., Fahnestock, M., Wojtowicz, J. M., y Becker, S. (2018). Early intervention with a multi-ingredient dietary supplement improves mood and spatial memory in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(3), 835-857.
- J. McMurray, K. M., Vollmer, L. L., Ahlbrand, R., Thomas, J., Winter, A., Lewkowich, I. P., y Sah, R. (2019). Immunomodulatory T cell death associated gene-8 (TDAG8) receptor in depression-associated behaviors. *Physiology and Behavior*.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112598>
- Jarne Esparcia, A., Talam Caparrós, A., Armayones Ruiz, M., Horta i Faja, E., y Requena Varón, E. (2006). *Psicopatología*. Editorial UOC.
- Johnson, M. (2012). *Laboratory mice and rats*. Labome. Recuperado el 23 de febrero de 2020.
<https://bit.ly/2A0w6aC>
- Kaim Luscher, E. (2017). *Orientación educativa II: nueva serie basada en competencias y valores*. IURE Editores.
- Klenotich, S. J., y Dulawa, S. C. (2012). The Activity-Based Anorexia Mouse Model. En F. H. Kobeissy, *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols* (págs. 377–393). Humana Press.
- Klenotich, S. J., Ho, E. V., McMurray, M. S., Server, C. H., y Dulawa, S. C. (2015). Dopamine D2/3 receptor antagonism reduces activity-based anorexia. *Translational Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/tp.2015.109>
- Kornetsky, C. (1989). Animal Models: Promises and Problems. En G. F. Koob, C. L. Ehlers, y D. J. Kupfer, *Animal Models of Depression* (págs. 18-29). Birkhauser.
- Krakenberg, V., von Kortzfleisch, V. T., Kaiser, S., Sachser, N., y Richter, S. H. (2019). Differential Effects of Serotonin Transporter Genotype on Anxiety-Like Behavior and

- Cognitive Judgment Bias in Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00263>
- Laborda, M. A. (2009). Modelos animales en psicopatología experimental: miedo, tolerancia a las drogas y condicionamiento. *Revista de Psicología*, 18(2), 81-104.
- L'Huillier, C., Jarbeau, M., Achamrah, N., Belmonte, L., Amamou, A., Nobis, S., Goichon, A., Salameh, E., Bahlouli, W., do Rego, J.-L., Déchelotte, P., y Coëffier, M. (2019). Glutamine, but not Branched-Chain Amino Acids, Restores Intestinal Barrier Function during Activity-Based Anorexia. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11061348>
- Lamanna, J., Sulpizio, S., Ferro, M., Martoni, R., Abutalebi, J., y Malgaroli, A. (2019). Behavioral assessment of activity-based-anorexia: how cognition can become the drive wheel. *Physiology & Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.016>
- Lambert, K. G. (1993). The Activity-Stress Paradigm: Possible Mechanisms and Applications. *The Journal of General Psychology*, 120 (1), 21–32.
- Leibowitz , S. F., Weiss , G. F., y Suh , J. S. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37 (4), 735–742.
- Levine, A. S., y Morley , J. E. (1983). Butorphanol tartrate induces feeding in rats. *Life Sciences*, 32 (7), 781–785.
- Majcher-Maślanka, I., Solarz, A., y Chocyk, A. (2019). Maternal separation disturbs postnatal development of the medial prefrontal cortex and affects the number of neurons and glial cells in adolescent rats. *Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.10.033>
- Méquinion, M., Caron, E., Zgheib, S., Stievenard, A., Zizzari, P., Tolle, V., Cortet, B., Lucas, S., Prévot, V., Chauveau, C., y Viltart, O. (2015). Physical activity: benefit or weakness

- in metabolic adaptations in a mouse model of chronic food restriction?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308 (3), E241–E255.
- Méquinion, M., Chauveau, C., y Viltart, O. (2015). The use of animal models to decipher physiological and neurobiological alterations of anorexia nervosa patients. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00068>
- Míguez Santiyán, M. D., Largo Bermejo, J. D., y Pérez López, M. (2016). *Perspectivas de la Experimentación Animal en Ciencias Biomédicas*. Uex.
- Misra, M., y Klibanski, A. (2016). Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Hormone Research in Paediatrics*. <https://doi.org/10.1159/000443735>
- Monteleone, A. M., Mereu, A., Cascino, G., Criscuolo, M., Castiglioni, M. C., Pellegrino, F., Patriciello, G., Ruzzi, V., Monteleone, P., Vicari, S., y Zanna, V. (2019). Re-conceptualization of anorexia nervosa psychopathology: A network analysis study in adolescents with short duration of the illness. *International Journal of Eating Disorders*, 52(11), 1263-1273.
- Montero, J. L., Tur Marí, J., y Romero Vidal, A. (2008). BLOQUE B: Biología básica y mantenimiento del animal de experimentación. En J. Martín Zúñiga, J. M. Orellana Suriana, y J. Tur Marí, *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio - Vol. I* (págs. 79-209). UAH.
- Mullet, E., y Chasseigne, G. (2017). Assessing information integration processes: a comparison of findings obtained with between-subjects designs versus within-subjects designs. *Quality & Quantity*, 52(4), 1977–1988.
- Murray, S. B., Strober, M., Craske, M. G., Griffiths, S., Levinson, C. A., y Strigo, I. A. (2018). Fear as a Translational Mechanism in the Psychopathology of Anorexia Nervosa. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.013>

- Nardone, G., y Valteroni, E. (2018). *La anorexia juvenil: una terapia eficaz y eficiente para los trastornos alimentarios*. Herder Editorial.
- Nedelescu, H., Chowdhury, T. G., Wable, G. S., Arbuthnott, G., y Aoki, C. (2017). Cerebellar sub-divisions differ in exercise-induced plasticity of noradrenergic axons and in their association with resilience to activity-based anorexia. *Brain Structure and Function*, 222(1), 317-339.
- Nickel, K., Joos, A., Tebartz van Elst, L., Holovics, L., Endres, D., Zeeck, A., y Maier, S. (2019). Altered cortical folding and reduced sulcal depth in adults with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 27(6), 655-670.
- Nobis, S., Achamrah, N., Goichon, A., L'Huillier, C., Morin, A., Guérin, C., Chan, P., do Rego, J. L., do Rego, J. C., Vaudry, D., Déchelotte, P., Belmonte, L., y Coëffier, M. (2018b). Colonic Mucosal Proteome Signature Reveals Reduced Energy Metabolism and Protein Synthesis but Activated Autophagy during Anorexia-Induced Malnutrition in Mice. *Proteomics*. <https://doi.org/10.1002/pmic.201700395>
- Nobis, S., Goichon, A., Achamrah, N., Guérin, C., Azhar, S., Chan, P., Morin, A., Bôle-Feysot, C., do Rego, J. C., Vaudry, D., Déchelotte, P., Belmonte, L., y Coëfer, M. (2018a). Alterations of proteome, mitochondrial dynamic and autophagy in the hypothalamus during activity-based anorexia. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25548-9>
- Nobis, S., Morin, A., Achamrah, N., Belmonte, L., Legrand, R., Chan, P., do Rego, J.-L., Vaudry, D., Gourcerol, G., Déchelotte, P., Goichon, A., y Coëffier, M. (2018c). Delayed gastric emptying and altered antrum protein metabolism during activity-based anorexia. *Neurogastroenterology and Motility*. <https://doi.org/10.1111/nmo.13305>
- Nozoe, S.-i., Naruo, T., Yonekura, R., Nakabeppu, Y., Soejima, Y., Nagai, N., Nakajo, M., y Tanaka, H. (1995). Comparison of Regional Cerebral Blood Flow in Patients With Eating Disorders. *Pergamon*, 36(3), 251-255.

- Olivo, G., Gaudio, S., y Schiöth, H. B. (2019). Brain and Cognitive Development in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review of fMRI Studies. *Nutrients*, *11(8)*, 1-24.
- Oltra Cucarella, J., Espert Tortajada, R., y Rojo Moreno, L. (2012). Neuropsicología y anorexia nerviosa. Hallazgos cognitivos y radiológicos. *Neurología*, *27(8)*, 504-510.
- Overmier, J. B., y Seligman, M. E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *63(1)*, 28-33.
- Paulukat, L., Frintrop, L., Liesbrock, J., Heussen, N., Johann, S., Exner, C., Kas, M. J., Tolba, R., Neulen, J., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Beyer, C., y Seitz, J. (2016). Memory impairment is associated with the loss of regular oestrous cycle and plasma oestradiol levels in an activity-based anorexia animal model. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *17(4)*, 274–284.
- Pávlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes*. Oxford University Press.
- Pérez-Padilla, Á., Magalhães, P., y Pellón, R. (2010). The effects of food presentation at regular or irregular times on the development of activity-based anorexia in rats. *Behavioural Processes*, *84(1)*, 541–545.
- Pérez-Sotelo, D., Roca-Rivada, A., Larrosa-García, M., Castelao, C., Baamonde, I., Baltar, J., Crujeiras, A. B., Seoane, L. M., Casanueva, F. F., y Pardo, M. (2017). Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2hsglycoprotein (fetuina) especially in obesity. *Endocrine*, *55(2)*, 435–446.
- Perhach, J. L., y Barry, H. (1970). Stress responses of rats to acute body or neck restraint. *Physiology & Behavior*, *5(4)*, 443-448.
- Pierce, D., y Epling, F. (1996). *Activity anorexia. Theory, research, and treatment*. Lawrence Erlbaum.

- Price, P. C., Jhangiani, R. S., Chiang, I.-C. A., Leighton, D. C. y Cuttler, C. (2017). *Research Methods in Psychology*. Washington State University.
- Ramírez Silva, S. (2002). Criterios de selección para animales de laboratorio: una guía práctica para investigadores. *Revista de Sanidad Militar*, 56(1), 46-52.
- Ramos Galván, R. (1985). *Alimentación normal en niños y adolescentes: teoría y práctica*. Manual Moderno.
- Ratnovsky, Y., y Neuman, P. (2011). The effect of pre-exposure and recovery type on activity-based anorexia in rats. *Appetite*, 56(3), 567–576.
- Redolar Ripoll, D. (2014). *Neurociencia Cognitiva*. Editorial Panamericana.
- Reid, L. S., y Finger, F. W. (1955). The rat's adjustment to 23-hour food deprivation cycles. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(2), 110–113.
- Requena Peláez, J. M. (2012). *Anorexia y bulimia (2a. ed.)*. Editorial ICB.
- Richter, C. P. (1922). A Behavioristic Study of the Activity of the Rat. *Comparative Psychology Monographs*, 1(2), 1-55.
- Rikke, B. A., Yerg, J. E., Battaglia, M. E., Nagy, T. R., Allison, D. B., y Johnson, T. E. (2003). Strain variation in the response of body temperature to dietary restriction. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124(5), 663-678.
- Ritchie, H., y Roser, M. (2018). *Mental Health*. Our World in Data. Recuperado el 16 de diciembre de 2019. <https://ourworldindata.org/mental-health>
- Ritschel, F., Geisler, D., King, J. A., Bernardoni, F., Seidel, M., Boehm, I., Vettermann, R., Biemann, R., Roessner, V., Smolka, M. N., y Ehrlich, S. (2017). Neural correlates of altered feedback learning in women recovered from anorexia nervosa. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04761-y>

- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., De Wit, S., y Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 81-91.
- Robinette, T. M., Nicholatos, J. W., Francisco, A. B., Brooks, K. E., Diao, R. Y., Sorbi, S., Ricca, V., Nacmias, B., Briño-Enríquez, M. A., y Libert, S. (2020). SIRT1 accelerates the progression of activity-based anorexia. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16348-9>
- Romo Mejías, J. M. (2015). *Intervención médica en los trastornos de la conducta alimentaria (2a. ed.)*. Editorial ICB.
- Routtenberg, A., y Kuznesof, A. W. (1967). Self-starvation of rats living in activity wheels on a restricted feeding schedule. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 64(3), 414-421.
- Routtenberg, A., y Lindy, J. (1965). Effects of the availability of rewarding septal and hypothalamic stimulation on bar pressing for food under conditions of deprivation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60(2), 158–161.
- Rowland, N. E., Atalayer, D., Cervantez, M. R., Minaya, D. M., y Splane, E. C. (2018). Cost-based anorexia: A novel framework to model anorexia nervosa. *Appetite*. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.07.034>
- Sagiv, E., y Gvion, Y. (2020). A multi factorial model of self-harm behaviors in Anorexia-nervosa and Bulimia-nervosa. *Comprehensive Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152142>
- Salvador, N., Guillén, J., y Peralta, J. M. (2008). Biología general y mantenimiento de las especies más utilizadas. En J. M. Zúñiga, J. M. Orellana Suriana, y J. Tur Marí, *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio - Vol. I* (págs. 96-150). UAH.

- Sanger, D. J., y McCarthy , P. S. (1980). Differential effects of morphine on food and water intake in food deprived and freely-feeding rats. *Psychopharmacology*, 72(1), 103-106.
- Schalla, M. A., y Stengel, A. (2019). Activity Based Anorexia as an Animal Model for Anorexia Nervosa-A Systematic Review. *Journal Frontiers in Nutrition*.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00069>
- Scharner, S., Prinz, P., Goebel-Stengel, M., Kobelt, P., Hofmann, T., Rose, M., y Stengel, A. (2016). Activity-Based Anorexia Reduces Body Weight without Inducing a Separate Food Intake Microstructure or Activity Phenotype in Female Rats—Mediation via an Activation of Distinct Brain Nuclei. *Frontiers in Neuroscience*.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00475>
- Scherma, M., Satta, V., Collu, R., Boi, M. F., Usai, P., Fratta, W., y Fadda, P. (2017). Cannabinoid CB1 /CB2 receptor agonists attenuate hyperactivity and body weight loss in a rat model of activity-based anorexia. *British Journal of Pharmacology*, 174(16), 2682–2695.
- Schroeder, M., Jakovcevski, M., Polacheck, T., Drori, Y., Ben-Dor, S., Röh, S., y Chen, A. (2018b). Sex dependent impact of gestational stress on predisposition to eating disorders and metabolic disease. *Molecular Metabolism*.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.08.005>
- Schroeder, M., Jakovcevski, M., Polacheck, T., Drori, Y., Luoni, A., Röh, S., Zaugg, J., Ben-Dor, S., Albrecht, C., y Chen , A. (2018a). Placental miR-340 mediates vulnerability to activity based anorexia in mice. *Nature Communications*.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03836-2>
- Seligman, M. E. (1975). *Helplessness: On depression, development, and death*. W.H. Freeman.

- Siegel, P. S., y Steinberg, M. (1949). Activity level as a function of hunger. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 42(5), 413–416.
- Skowron, K., Jasinski, K., Kurnik-Łucka, M., Stach, P., Kalita, K., Węglarz, W. P., y Gil, K. (2020). Hypothalamic and brain stem neurochemical profile in anorectic rats after peripheral administration of kisspeptin-10 using ¹H-nmr spectroscopy in vivo. *NMR in Biomedicine*. <https://doi.org/10.1002/nbm.4306>
- Smart, J. L., y Dobbing, J. (1971). Vulnerability of developing brain. VI. relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Research*, 33(2), 303–314.
- Spear, N. E., y Hill, W. F. (1962). Methodological note: Excessive weight loss in rats living in activity wheels. *Psychological Reports*, 11(2), 437–438.
- Strong, P. N. (1957). Activity in the white rat as a function of apparatus and hunger. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 50(6), 596–600.
- Sun, X., Luquet, S., y Small, D. M. (2017). DRD2: Bridging the Genome and Ingestive Behavior. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(5), 372–384.
- Teitelbaum, P., y Epstein, A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: Recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychological Review*, 69(2), 74–90.
- Tonkiss, J., Smart, J. L., y Massey, R. F. (1987). Effects of early life undernutrition in artificially-reared rats 2. Subsequent behaviour. *Physiology & Behavior*, 41(6), 555–562.
- Toomey, C., y DiMartini, J. (2000). Trastornos Alimenticios. En D. Elkin, *Psiquiatría Clínica* (págs. 211-221). McGrawHill Interamerica.
- Toro, J. (2004). Actividad deportiva y anorexia nerviosa. En L. Rojo Moreno, y G. Cava, *Anorexia nerviosa* (págs. 288-293). Editorial Ariel.

- Treasure, J. (2004). Etiología de los trastornos de la alimentación: factores biológicos. En L. Rojo Moreno, y G. Cava, *Anorexia nerviosa* (págs. 69-77). Editorial Ariel.
- Treasure, J. L., y Owen, J. B. (1997). Intriguing links between animal behavior and anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 21(4), 307–311.
- Ungerstedt, U. (1971). Adipsia and Aphagia after 6-Hydroxydopamine Induced Degeneration of the Nigro-striatal Dopamine System. *Acta Physiologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.1971.tb11001.x>
- Vincent, G. P., y Paré, W. P. (1976). Activity-stress ulcer in the rat, hamster, gerbil and guinea pig. *Physiology & Behavior*, 16(5), 557–560.
- Vincent, G. P., Paré, W. P., Isom, K. E., y Reeves, J. M. (1977). Activity-stress gastric lesions in the chipmunk (*Tamias striatus*). *Physiological Psychology*, 5(4), 449–452.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., y Baler, R. (2011). Food and Drug Reward: Overlapping Circuits in Human Obesity and Addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. https://doi.org/10.1007/7854_2011_169
- Wable, G. S., Chen, Y.-W., Rashid, S., y Aoki, C. (2015b). Exogenous progesterone exacerbates running response of adolescent female mice to repeated food restriction stress by changing α 4-GABAA receptor activity of hippocampal pyramidal cells. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.006>
- Wable, G. S., Min, J.-Y., Chen, Y.-W., y Aoki, C. (2015a). Anxiety is correlated with running in adolescent female mice undergoing activity-based anorexia. *Behavioral Neuroscience*, 129(2), 170–182.
- Wagner, A., Aizenstein, H., Venkatraman, V. K., Fudge, J., May, J. C., Mazurkewicz, L., Frank, G. K., Bailer, U. F., Fischer, L., Nguyen, V., Carter, C., Putnam, K., y Kaye, W. H. (2007). Altered Reward Processing in Women Recovered From Anorexia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1842-1849.

- Walsh, B. T. (2013). The Enigmatic Persistence of Anorexia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 170(5), 477–484.
- Wang, S. W. (2002). Effects of restraint stress and serotonin on macronutrient selection: A rat model of stress-induced anorexia. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 7(1), 23-31.
- Weasner, M. H., Finger, F. W., y Reid, L. S. (1960). Activity changes under food deprivation as a function of recording device. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 53(5), 470–474.
- Welkenhuysen, M., Van Kuyck, K., Das, J., Sciot, R., y Nuttin, B. (2008). Electrical stimulation in the lateral hypothalamus in rats in the activity-based anorexia model. *Neurosurgical Focus*, 25(1), 1-7.
- Wolpe, J. (1958). *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Stanford University Press.
- Zipfel, S., Giel, K. E., Bulik, C. M., Hay, P., y Schmidt, U. (2015). Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1099-1111.