

Academia para los Trastornos de la Conducta Alimentaria (AED) Documento de Posición:

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria son Enfermedades Mentales Serias

Kelly L. Klump¹, Ph.D., Cynthia M. Bulik², Ph.D., Walter H. Kaye³, M.D., Janet Treasure⁴,
M.D., y Edward Tyson⁵, M.D.

¹Departamento de Psicología, Michigan State University, East Lansing, MI USA

²Departamentos de Psiquiatría y Nutrición, Escuela de Medicina, University of North Carolina at
Chapel Hill, Chapel Hill, NC USA

³Departamento de Psiquiatría, University of California at San Diego, La Jolla, CA USA

⁴South London and Maudsley NHS Trust, Departamento de Psiquiatría, Guys, Kings, and St.
Thomas Medical School, London, UK

⁵Departamento de Kinesiología y Educación en la Salud, University of Texas at Austin, Austin,
TX USA

Correspondencia:

Kelly L. Klump, Ph.D.
Profesor Asociado
Departamento de Psicología
Michigan State University
107B Psychology Building
East Lansing, MI 48824-1116
PH: 517-432-9861

FAX: 517-432-2476

E-mail: klump@msu.edu

Posición

Es la posición de la Academia para los Trastornos de la Conducta Alimentaria (AED) que la anorexia nervosa, junto con sus variantes, son serias enfermedades mentales (BBMI) que deben tener el mismo nivel y cobertura de salud como las condiciones actualmente categorizadas de esta manera (ej, esquizofrenia, enfermedad bipolar, depresión, desorden obsesivo-compulsivo). Como se presenta más abajo, promulgamos esta postura inequívocadamente basándonos en una ciencia emergente que afirma con un grado razonable de certeza médica y científica que los Trastornos de la Conducta Alimentaria son significativamente heredables; e influenciados por alteraciones en la función cerebral cognitiva; juicio, y estabilidad emocional; y restringe las actividades de la vida de las personas afectadas con esta enfermedad. En consecuencia, la negación o restricción de un tratamiento necesario para advertir las consecuencias serias de salud y riesgo de muerte, es insostenible y debería protestarse enérgicamente.

Comentario

Resumen

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria aún no son considerados serias formas de enfermedad mental en algunos estados y países. En los Estados Unidos, el fracaso para reconocer la seriedad de los Trastornos de la Conducta Alimentaria ha resultado en una crisis del cuidado de la salud para los que lo sufren y sus familias. A partir del 2007, las leyes en algunos estados (ej., New Jersey, Illinois) excluyen a los Trastornos de la Conducta Alimentaria de las condiciones consideradas como “serias enfermedades mentales” (SMIs), “enfermedades mentales de base biológica” (BBMIs), y en niños, “serias molestias emocionales” (SEDs). Las

consecuencias potenciales de éstas exclusiones son significativas, ya que éstas categorías pueden ser utilizadas por las compañías de seguros para determinar cuáles enfermedades psiquiátricas son cubiertas por sus políticas, y cuáles son excluidas, por razones que son arbitrarias o caprichosas. Desafortunadamente, no hay definición aceptada para éstas categorías, ni hay legislación federal que defina los términos (1). Por ejemplo, la Administración de Salud y Servicios Humanos de Abuso de Substancias y Servicios de Salud Mentales de los Estados Unidos (SAMSHA) define un **SMI** como un desorden mental diagnosticable encontrado en una persona de 18 años o mayor que es tan severo y de larga duración que interfiere seriamente con la habilidad de la persona para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Para individuos menores de 18, SAMSHA reserva el término **SED** el cual define como un desorden mental diagnosticable encontrado en personas desde su nacimiento hasta los 18 años de edad que es tan severo y de larga duración que interfiere seriamente con el funcionamiento en la familia, escuela, comunidad o en las actividades de la vida diaria.

(<http://mentalhealth.samhsa.gov/features/hp2010/terminology.asp>). Por último, en algunos estados (ej., New Jersey), un **BBMI** es definido como una condición que la ciencia médica actual afirma es causado por un desorden neurobiológico del cerebro, afecta significativamente la función cognitiva, juicio, y estabilidad emocional, y limita las actividades de la vida diaria de la persona con la enfermedad.

Por falta de una definición en consenso, los estados individualmente y las compañías de seguros han sido libres para desarrollar su propio criterio en la definición, resultando en una realidad anómala que los Trastornos de la Conducta Alimentaria son excluidos de la cobertura bajo éstas definiciones en algunas áreas del país, pero no en otras.

Muy importantemente, el debate sobre la seriedad de los Trastornos de la Conducta Alimentaria no está limitada a los Estados Unidos. En el Reino Unido, Golderberg & Gournay (1999) discutieron que la mayoría de los Trastornos de la Conducta Alimentaria son casos leves de “formas somatizadas de angustia”. En otras partes del mundo, los Trastornos de la Conducta Alimentaria son algunas veces ignorados (ej., bulimia nervosa (BN) en Rumania; (2)) y/o reciben insuficiente apoyo político y/o financiero para servicios de tratamiento (ej., Noruega; (3)).

Es por lo tanto esencial para una política informada de salud pública que los gobiernos tengan información precisa sobre el estatus de los Trastornos de la Conducta Alimentaria como BBMIs, SMIs, o SEDs. En nuestro papel como la organización internacional más grande de científicos y especialistas clínicos en Trastornos de la Conducta Alimentaria, la AED ha repasado información científica que acredite a los Trastornos de la Conducta Alimentaria, como serias formas de enfermedad mental. A pesar de las definiciones para estas categorías, todas con estrés funcional y deterioro biológico, la definición de BBMI es más restrictiva y por lo tanto utilizamos ésta definición para evaluar el estatus de Trastornos de la Conducta Alimentaria:

“Una condición que la ciencia médica actual afirma es causada por un desorden neurobiológico de la mente, afecta significativamente la función cognitiva, juicio, y estabilidad emocional, y limita las actividades de la vida diaria de la persona con la enfermedad”

Utilizamos la norma legal en EUA dentro de “un grado razonable de certeza médica o científica” es decir, más probable en evaluar esta definición para Trastornos de la Conducta

Alimentaria, en la medida en que tenemos un desorden alimenticio al mismo nivel de certeza que otros trastornos psiquiátricos para determinar si cumplen con la definición de BBMI.

Evaluamos esta definición en relación a AN, BN, y, cuando es posible, TCANES.

Estudios empíricos de TCANES han quedado atrás de AN y BN debido a su falta de inclusión en los sistemas de clasificación. Sin embargo, estudios de TCANES han aumentado en la última década en respuesta al reconocimiento de que estas condiciones son serias y debilitantes en su propio derecho. Por lo tanto, revisamos la información disponible de TCANES y motivamos a los lectores a monitorear la literatura empírica avanzando, como soporte adicional para AN, BN, y TCANES como serias formas de enfermedad mental que es probable que se acumulen.

Información Genética y Neurobiológica

La heredabilidad de los Trastornos de la Conducta Alimentaria es similar a aquellas de otras condiciones psiquiátricas (ej., esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, TOC) que han sido considerados ser BBMIs, SMIs, o SEDs. Los estudios en gemelos estiman que **50-83%** de variación en AN, BN, y trastorno por atracón (TPA; una forma de TCANES) se tienen en cuenta por ser factores genéticos. Estos estudios han incluido condiciones que cumplan criterios en el umbral o por debajo del umbral para AN, BN, TCANES (específicamente TPA y presentaciones subclínicas de AN y BN) (4-10). Estudios de genética molecular han comenzado a identificar regiones cromosómicas y genes que podrían contribuir a la diátesis genética. Algunas áreas en los cromosomas 1, 4, y 10 pueden albergar genes de riesgo para AN y/o BN (11) (12, 13), y genes implicados en la serotonina (14) (15), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (15-17), y sistemas opioides (14) pudieran contribuir al riesgo para AN. A pesar de que los resultados genéticos moleculares han sido menos consistentes para BN (15), y existe información

limitada para TCANES, genes de serotonina y BDNF están involucrados en la ingesta de comida y también los rasgos de personalidad ansiosa que son comunes en individuos con trastornos de la alimentación (ver “Funcionamiento Cognitivo y Emocional” abajo). Por lo tanto, la diátesis genética de los trastornos alimentarios pueden estar relacionados con éstos sistemas.

Cuando están malnutridos y emaciados, los individuos con AN tienen alteraciones en la estructura cerebral (e.g., (18, 19)), metabolismo (20) (21), y neuroquímica (22). Alteraciones similares se encuentran en BN (23) donde estudios de imagen muestran “atrofia” cerebral (24) y metabolismo cerebral alterado (22, 25). Por otra parte, en AN y BN, hay profundas alteraciones de la serotonina en el cerebro (26, 27), sistemas neuropéptidos (22), y neurocircuitos cerebrales (19, 25, 28, 29) que frecuentemente persisten después de la recuperación de la enfermedad (30, 31). Éstas alteraciones involucran circuitos cerebrales que modulan el apetito, humor, función cognitiva, control de impulsos, metabolismo energético, y sistemas autonómicos y hormonales (32). Es importante tener en cuenta, sin embargo, que las alteraciones cerebrales no se reflejan en exámenes de sangre convencionales de laboratorio, ya que dichos exámenes no evalúan directamente la función cerebral.

El papel de la biología en los Trastornos de la Conducta Alimentaria también es apoyada por modelos animales. Éstos modelos examinan componentes de comportamiento de los trastornos, a pesar de que la validez de los aspectos cognitivos (e.j., miedo a engordar, preocupación sobre el peso) es difícil de lograr en especies no humanas. Sin embargo, la información demuestra comportamiento de desorden alimenticio en especies tan diversas como roedores, cerdos, y primates (33). Por ejemplo, se han observado fenotipos anoréxicos (e.j., ingesta disminuida de alimento, pérdida de peso significativa, niveles altos de actividad) en roedores que: 1) están expuestos a estrés tempranamente; 2) tienen restricción intermitente de

alimento y acceso a ruedas para correr; y/o 3) tienen mutaciones autosómicas recesivas o eliminación de genes (34, 35). Algunos de estos efectos anoréxicos aparecen sólo después de la exposición a la restricción de alimentos inicial, un fenómeno que imita las dietas tempranas en los Trastornos de la Conducta Alimentaria. Además de, episodios de atracón (ej., consumo repetitivo de alimentos apetecibles en un corto período de tiempo) que han sido observados en roedores bajo condiciones que aumentan el riesgo para comer compulsivamente en humanos (e.j., restricción dietética, estrés) (36-40) . Un relevante y nuevo desarrollo es la identificación de un subgrupo de ratas femeninas que “están predispuestas al atracón” y que están naturalmente inclinadas para comer compulsivamente sin manipulaciones experimentales (41). Este modelo de roedor tiene una fuerte validez ya que demuestra las diferencias individuales entre humanos que comen compulsivamente, que probablemente reflejan diferencias genéticas y/o neurobiológicas en riesgo.

En general, los datos son claros en mostrar que AN, BN, y TCANES son condiciones heredables en las cuales la contribución de los factores genéticos es similar a los observados para otros desórdenes considerados ser biológicamente basados (e.j., esquizofrenia, trastorno bipolar, TOC, depresión mayor recurrente) (42-49). Si bien es cierto que la identificación de alelos de riesgo confirmados para éstos desórdenes espera más investigación, el conocimiento actual no es diferente a la de otros BBMI (e.g., TOC (43)). Las anormalidades neurobiológicas están claramente presentes en AN y BN durante la enfermedad activa, y algunos aspectos de la anatomía afectada del cerebro y/o neuroquímica pueden persistir aún después de la recuperación. En este momento, se carece de estudios prospectivos a largo plazo de factores de riesgo neurobiológicos, aunque la presencia de alteraciones neurobiológicas en miembros no afectados de familiares con BN (50) sugiere que éstas disfunciones biológicas pueden contribuir a la

aparición de la enfermedad. Por último, la presencia de fenotipos de trastornos alimentarios en animales no-primates sugiere una base biológica para muchos aspectos de los trastornos.

Funcionamiento Cognitivo y Emocional

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria también están asociados con las deficiencias en el funcionamiento cognitivo y emocional enfatizados en definiciones de BBMI. Individuos con AN y BN presentan dificultades con el funcionamiento ejecutivo (e.j., dificultades para la flexibilidad) (51) y una debilidad en integración contextual (i.e., ver el detalle y no el panorama) (52-54). Individuos con BN también exhiben un patrón desinhibido de respuesta, particularmente en el contexto de emociones negativas (más características de trastorno de BN; (55, 56)), mientras que individuos con AN tienen afectada la habilidad de toma de decisiones (57, 58) y la cognición social (59). Estas deficiencias se manifiestan durante la fase aguda de la enfermedad e interfieren significativamente con el juicio y las relaciones interpersonales. En particular, pudieran impactar en el progreso de la terapia psicológica en AN, y hacer el compromiso y el trabajo en conjunto hacia el cambio más difícil (60, 61). Algunas deficiencias (e.g., flexibilidad) también están presentes después de la recuperación de AN y en miembros de la familia que no tienen un trastorno alimenticio. (62).

Deficiencias en el funcionamiento emocional son evidentes en psicopatología comórbida significativa. Las condiciones psiquiátricas comórbidas más comunes en AN incluyen depresión mayor y trastornos de ansiedad (incluyendo pero no limitados a, TOC, trastorno de ansiedad social, y trastorno de ansiedad generalizado) (63-67). Los trastornos de ansiedad a menudo preceden a la aparición de AN (64, 68), y la depresión y ansiedad persisten aún después de la recuperación (69-71). Condiciones comórbidas comunes en BN incluyen trastornos de ansiedad

(63) (66, 67, 72, 73), depresión mayor (63, 66, 67, 72, 74, 75), distimia (75), abuso de sustancias (67, 74, 76-78), y trastornos de la personalidad (66, 67, 78). Aproximadamente un 80% de los individuos con AN y BN son diagnosticados con otro trastorno psiquiátrico en algún momento de su vida (78). Los perfiles de comorbilidad de TCANES han mostrado ser comparables a/o exceder aquellos de BN (79, 80).

Al igual que las alteraciones genéticas/neurobiológicas, deficiencias importantes en el funcionamiento cognitivo y emocional están presentes en individuos con trastornos alimenticios. Estos déficits son similares a los observados en los trastornos del estado de ánimo (81) y los trastornos de ansiedad (82) y por ellos mismos, están asociados con sus propios factores de riesgo genéticos y biológicos (46, 83).

Actividades de Vida Limitadas

Según las definiciones de BBMI, SMI, y SED, una enfermedad mental seria limita las “actividades de vida” de individuos que sufren la enfermedad. Información extensa, documenta las múltiples formas en que los Trastornos de la Conducta Alimentaria cumplen con este criterio. Individuos con AN y BN tienen una tasa baja de calidad de vida (84). El ajuste social tiende a verse afectado (85), así como son pobres las habilidades sociales de comunicación (59) y las redes sociales tienden a ser pequeñas (86). El funcionamiento vocacional y educativo en individuos con AN y BN es por debajo de lo esperado, con ausencias en el trabajo y escuela (e.j., solo 5.5 meses al año en escuela durante un periodo de 2 años) (87-89). El ajuste social tiende a permanecer bajo aún después de la recuperación de BN (85, 90), resaltando el alto “costo” de los Trastornos de la Conducta Alimentaria a individuos que han sufrido del trastorno. Este “costo” se extiende, más allá del individuo, hacia la familia y sociedad. Mujeres con AN tienen mayores

tasas de complicaciones de embarazo que mujeres sin trastornos alimenticios (91), y sus hijos pueden tener problemas emocionales y nutricionales más adelante. (92). Los cuidadores de individuos con AN y BN tienen altos niveles de estrés. (93, 94). Por último, los trastornos alimenticios resultan en una carga económica significativa y el uso de servicios de salud. Un estudio reciente en admisiones al hospital de enfermedades psiquiátricas en adultos en Inglaterra encontró que los trastornos alimenticios ocupaban la proporción más alta de admisiones de todos los trastornos psiquiátricos, con una duración de estancia de más de 90 días (26.8%) y la mayor media de duración de estancia (36 días) (95). Más camas para niños y adolescentes psiquiátricos son ocupadas por personas jóvenes con trastornos alimenticios que ningún otro grupo diagnóstico (cerca de 20% de pacientes hospitalizados) (96). En EUA, los individuos con trastornos alimenticios tienen un uso mayor de servicios del cuidado de la salud que individuos con otro tipo de enfermedades mentales, incluyendo la depresión (97). El alto uso del cuidado de la salud tiende a ser similar entre países (e.j., En Reino Unido – ver (87) y tipo de trastorno alimenticio (e.j., AN, BN y TCANES).

Las complicaciones médicas representan importantes formas de incapacidad presentes en individuos con trastornos alimenticios. De hecho, los trastornos alimenticios tienen una de las más altas tasas de complicaciones médicas que cualquier otro trastorno psiquiátrico. (98). Las complicaciones médicas incluyen la pérdida del cabello, retraso en el crecimiento, osteoporosis, pérdida del esmalte dental, sangrado gastrointestinal, parálisis intestinal, deshidratación, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia, hiponatremia, y paro cardíaco (23, 98). El grado y tipo de consecuencias médicas están relacionadas al comportamiento y tipo de trastorno alimenticio (e.j., hambre, vómito auto-inducido, atracones, el uso de jarabe de Ipecac, etc.) y su severidad

(98), con individuos con AN tendiendo a experimentar el mayor número de éstas complicaciones.

Las consecuencias médicas pueden, y llevan en algunos casos a la muerte. Las tasas estandarizadas de mortalidad en AN son las más altas de todos los trastornos psiquiátricos (99-106) doce veces mayor que la tasa de muerte anual de todas las causas en mujeres entre 15-24 años de edad (106, 107). Las tasas de mortalidad para BN y TCANES son más difíciles de determinar, siendo parcialmente complicadas por el alto grado de diagnósticos “cruzados” de TCANES y BN a AN y vice versa (108). Sin embargo, las estimaciones actuales sugieren que las tasas de mortalidad en BN no sean elevadas o sólo ligeramente elevadas. (99, 103, 109). Cabe destacar, sin embargo, que la mortalidad en TCANES puede ser tan alta como la observada para AN (102). El incremento en el riesgo de muerte en trastornos alimenticios se debe frecuentemente a las complicaciones médicas descritas anteriormente (98, 109) o suicidio (100, 110) .

En general, los trastornos alimenticios están asociados con algunos de los más altos niveles de incapacidad médica y social que cualquier otro trastorno psiquiátrico. Estas condiciones acarrear importantes costos al individuo, sus familiares, y la sociedad en conjunto. De hecho, las “actividades diarias” de los que sufren un trastorno alimenticio están significativamente afectadas, algunas veces al punto de la muerte temprana.

Conclusiones

Nuestra revisión indica que, con un grado razonable de certeza médica y científica, la AN y BN se ajustan a las definiciones aceptadas para las categorías de BBMI, SMI, y SED basados en evidencia de estudios de heredabilidad, su asociación con anormalidades neurobiológicas

importantes, deficiencias cognitivas y emocionales, e incapacidades sociales y médicas. Por otra parte, a la luz de la acumulación de información que acredite la severidad e importancia en costos personales de TCANES, se espera que futuros estudios puedan confirmar su estatus como BBMIs, SMIs, y SEDs también.

Como otras condiciones BBMI, la etiología de los trastornos alimenticios es multifactorial e incluye una combinación genética, biológica, y vulnerabilidad temperamental que interactúe con circunstancias ambientales que aumenten el riesgo. Sin embargo, la falta de reconocimiento de la seriedad de los trastornos alimenticios tiene implicaciones para el estatus global de los trastornos alimenticios. En los Estados Unidos, los trastornos alimenticios deberían ser designados como BBMIs, SMIs, y SEDs y recibir cobertura médica y financiamiento de investigaciones al igual que otras condiciones médicas y también igual que las condiciones psiquiátricas categorizadas como serias formas de enfermedades mentales. En otras regiones del mundo, los trastornos alimenticios deberían ser reconocidos como serias formas de enfermedad mental que merecen financiamiento y reconocimiento nacional. Cambios en estas designaciones y prácticas asegurará acceso por igual al tratamiento y recursos para todos los tipos de enfermedades mentales serias.

Reconocimientos

Nos gustaría agradecer a la Junta Directiva de la AED, la membresía de la AED, y a Michael Strober, Ph.D. (Editor, *International Journal of Eating Disorders*) por su cuidadosa revisión de éste documento de posición.

Referencias Bibliográficas

1. Bye L, Partridge J. State level classifications of serious mental illness: A case for a more uniform standard. *Journal of Health and Social Policy* 2004;19(2):1-30.
2. Joja O. Eating disorders across Europe: History and current state of treatment for eating disorders in Romania. *European Eating Disorders Review* 2001;9:374-380.
3. Skarderud F, Rosenvinge JH. Eating disorders across Europe: The history of eating disorders in Norway. *European Eating Disorders Review* 2001;9:217-228.
4. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(3):305-312.
5. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Heritability of binge-eating and broadly-defined bulimia nervosa. *Biological Psychiatry* 1998;44:1210-1218.
6. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Pope HGJ, Hudson JI. Familiality and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study. *International Journal of Eating Disorders* in press.
7. Kendler KS, MacLean C, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1991;148:1627-1635.
8. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychological Medicine* 2001;31:737-740.
9. Wade TD, Bulik CM, Neale M, Kendler KS. Anorexia nervosa and major depression: An examination of shared genetic and environmental risk factors. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:469-471.

10. Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Tambs K, Harris JR. Genetic and environmental influences on binge eating in the absence of compensatory behaviors: A population-based twin study. *International Journal of Eating Disorders* 2004;31(3):307-314.
11. Bacanu S-A, Bulik CM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Keel PK, et al. Linkage analysis of anorexia and bulimia nervosa cohorts using selected behavioral phenotypes as quantitative traits or covariates. . *American Journal of Medical Genetics - B - Neuropsychiatric Genetics* 2005;139:61-68.
12. Devlin B, Bacanu S-A, Klump KL, Berrettini W, Bergen A, Goldman D, et al. Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates. *Human Molecular Genetics* 2002;11(6):689-696.
13. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Treasure JT, Kaplan AS, Magistretti PJ, et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Human Molecular Genetics* 2002;11:689-696.
14. Bergen AW, van den Bree MBM, Yeager M, Welch R, Ganjei K, Haque JK, et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci display significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry* 2003;8:397-406.
15. Klump KL, Culbert KM. Molecular genetic studies of eating disorders: Current status and future directions. *Current Directions in Psychological Science* 2007;16:37-41.
16. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlueh M, et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human Molecular Genetics* 2004;13:1205-1212.

17. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. . *European Journal of Human Genetics* 2005;13:428-434.
18. Kerem NC, Katzman DK. Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. *Adolescent Medicine* 2003;14(1):109-118.
19. Muhlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, et al. Gray matter decreases of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2007;164:1850-1857.
20. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: A review of the literature. . *International Journal of Eating Disorders* 2005;37((S1)):S52-S59.
21. Mehler PS, Gray MC, Schulte M. Medical complications of anorexia nervosa. *Journal of Women's Health* 1997;6(5):533-541.
22. Kaye WH, Strober M, Jimerson D, editors. *The Neurobiology of Eating Disorders*. New York: Oxford Press; in press.
23. Mitchell JE, Specker S, de Zwaan M. Comorbidity and medical complications of bulimia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52(suppl):13-20.
24. Krieg JC, Lauer C, Pirke KM. Structural brain abnormalities in patients with bulimia nervosa. *Psychiatry Research* 1989;27:39-48.
25. Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams SCR, et al. Recovery and chronicity in anorexia nervosa: Brain activity associated with differential outcomes. . *Biological Psychiatry* 2003;54:934-942.

26. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JD, et al. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: New insights from imaging studies. *Physiology and Behavior* 2005;85:73-81.
27. Steiger H, Richardson J, Israel M, Ng Ying Kin N, Mansour S, Parent A. Reduced density of platelet binding sites for [3H-]paroxetine in remitted bulimic women. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1028-1032.
28. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman V, Fudge J, May JC, Bailer UF, et al. Altered reward processing after recovery from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2007;164:1842-1849.
29. Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, Fudge J, Frank GK, Putnam K, et al. Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:513-523.
30. Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, J.C. P, McConaha C, Crossan PJ, et al. Altered serotonin 2A receptor activity after recovery from bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:1152-1155.
31. Kaye WH, Strober M, Klump KL, editors. *Serotonin neuronal function in anorexia and bulimia nervosa*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002.
32. Phillips MD, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. . *Biological Psychiatry* 2003;54:504-514.
33. Owen JB, Treasure J, Collier DA. *Animal Models - Disorders of Eating Behaviour and Body Composition*. New York: Springer; 2001.

34. Kas MJ, Van Elburg AA, Van Engeland H, Adan RA. Refinement of behavioural traits in animals for the genetic dissection of eating disorders. . *European Journal of Pharmacology* 2003;480:13-20.
35. Siegfried Z, Berry EM, Hao S, Avraham Y. Animal models in the investigation of anorexia. *Physiology & Behavior* 2003;29:39-45.
36. Boggiano MM, Chandler PC, Viana JB, Oswald KD, Maldonado CR, Wauford PK. Combined dieting and stress evoke exaggerated response to opioid in binge-eating rats. *Behavioral Neuroscience* 2005;5:1207-1214.
37. Corwin RL. Bingeing in rats: A model of intermittent excessive behavior? *Appetite* 2006;46:11-15.
38. Corwin RL, Buda-Levin A. Behavioral models of binge-type eating. *Physiology & Behavior* 2004;82:123-130.
39. Hagan MM, Wauford PK, Chandler PC, Jarrett LA, Rybak RJ, Blackburn K. A new animal model of binge eating: Key synergistic role of past caloric restriction and stress. *Physiology and Behavior* 2002;77:45-54.
40. Hancock SD, Menard JL, Olmstead MC. Variations in maternal care influence vulnerability to stress-induced binge eating in female rats. *Physiology & Behavior* 2005;85:430-439.
41. Boggiano MM, Artiga AI, Pritchett CE, Chandler-Laney PC, Smith ML, Eldridge AJ. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs. obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. *International Journal of Obesity* 2007;31:1357-1367.

42. Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, et al. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *Journal of Affective Disorders* 2008;106(3):229-240.
43. Grados M, Wilcox HC. Genetics of obsessive-compulsive disorder: a research update. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7(8):967-980.
44. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(10):1568-1578.
45. Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *American Journal of Medical Genetics* 2000;96(6):791-796.
46. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler R, Heath A, Eaves L. The structure of genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:374-383.
47. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(1):109-114.
48. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Ivengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(12):2030-2040.
49. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(1):93-110.
50. Steiger H, Gauvin L, Joobert R, Israel M, Ng Ying Kin N, Bruce KR, et al. Intrafamilial correspondence on platelet [3H]-paroxetine-binding indices in bulimic probands and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1785-1792.

51. Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychological Medicine* 2007;37(8):1075-1084.
52. Lopez C, Tchanturia K, Stahl D, Booth R, Holliday J, Treasure J. An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* in press.
53. Lopez C, Tchanturia K, Stahl D, Treasure J. Central coherence in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* in press.
54. Southgate L, Tchanturia K, Treasure J. Information processing bias in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 2008;Epub ahead of print.
55. Bruce KR, Koerner NM, Steiger H, Young SN. Laxative misuse and behavioural disinhibition in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2002;33:92-97.
56. Rosval L, Steiger H, Bruce KR, Israel M, Richardson J, Aubut M. Impulsivity in women with eating disorders: Problem of response inhibition, planning, or attention? *International Journal of Eating Disorders* 2006;39(7):590-593.
57. Cavedini P, Bassi T, Ubbiali A, Casolari A, Giordani S, Zorzi C, et al. Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 2004;127(3):259-266.
58. Tchanturia K, Liao PC, Uher R, Lawrence N, Treasure J, Campbell IC. An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2007;13(4):635-641.

59. Zucker N, Losh M, Bulik CM, LaBar KS, Piven J, Pelphrey KA. Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: Guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychological Bulletin* 2007;133(6):976-1006.
60. Cavedini P, Zorzi C, Bassi T, Gorini A, Baraldi C, Ubbiali A, et al. Decision-making functioning as a predictor of treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Research* 2006;145:179-187.
61. Southgate L, Tchanturia K, Treasure J. Building a model of the aetiology of eating disorders by translating experimental neuroscience into clinical practice. *Journal of Mental Health* 2005;14(6):553-566.
62. Holliday J, Tchanturia K, Landau S, Collier D, Treasure J. Is impaired set shifting an endophenotype of anorexia nervosa? . *American Journal of Psychiatry* 2005;162(12):2269-2275.
63. Braun DL, Sunday SR, Halmi KA. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychological Medicine* 1994;24:859-867.
64. Bulik CM, Sullivan PF, Fear J, Joyce P. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: A controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96:101-107.
65. Halmi KA, Sunday SR, Klump KL, Strober M, Leckman J, Fichter M, et al. Obsessions and compulsions in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2003;33(3):308-329.
66. Herzog DB, Keller MB, Sacks NR, Yeh CJ, Lavori PW. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. *Journal of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry*. 1992;31(5):810-818.
67. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-

degree relatives and effects of proband comorbidity. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(7):603-610.

68. Deep A, Nagy L, Weltzin T, Rao R, Kaye WH. Premorbid onset of psychopathology in long-term recovered anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1995;17:291-298.

69. Pollice C, Kaye WH, Greeno CG, Weltzin T. Relationship of depression, anxiety, and obsessiveness to state of illness in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;21(4):367-376.

70. Srinivasagam NM, Kaye WH, Plotnicov KH, Greeno C, Weltzin TE, Rao R. Persistent perfectionism, symmetry, and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:1630-1634.

71. von Ranson KM, Kaye WH, Weltzin T, Rao R, Matsunaga H. Obsessive-compulsive disorder symptoms before and after recovery from bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(11):1703-1708.

72. Brewerton TD, Lydiard RB, Herzog DB, Brotman AW, O'Neil PM, Ballenger JC. Comorbidity of axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56(2):77-80.

73. Keel PK, Wolfe BE, Liddle RA, De Young KP, Jimerson DC. Co-morbidity and disorder-related distress and impairment in purging disorder. *Psychological Medicine* in press.

74. Bushnell JA, Wells JE, McKenzie JM, Hornblow AR, Oakley-Browne MA, Joyce PR. Bulimia comorbidity in the general population and in the clinic. *Psychological Medicine* 1994;24(3):605-611.

75. Perez M, Joiner TE, Lewinsohn PM. Is major depressive disorder or dysthymia more strongly associated with bulimia nervosa? *International Journal of Eating Disorders* 2004;36:55-61.
76. Bulik CM, Sullivan PF, Carter FA, Joyce PR. Lifetime comorbidity of alcohol dependence in women with bulimia nervosa. *Addictive Behaviors* 1997;22:437-446.
77. Bulik CM, Klump KL, Thornton L, Kaplan AS, Devlin B, fichter MM, et al. Alcohol use disorder comorbidity in eating disorders: A multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(7):1000-1006.
78. Fichter M, Quadflieg N. Six-year course of bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;22(4):361-384.
79. Grilo CM, Pagano ME, Silkodol AE, Sanislow CA, McGlashon TH, Gunderson JG, et al. Natural course of bulimia nervosa and eating disorder not otherwise specified: 5-year prospective study of remissions, relapses, and the effects of personality disorder psychopathology. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(5):738-746.
80. Schmidt U, Lee S, Perkins S, Eisler I, Treasure J, Beecham J, et al. Do adolescents with eating disorder not otherwise specified or full-syndrome bulimia nervosa differ in clinical severity, comorbidity, risk factors, risk factors, treatment outcome, or cost? *International Journal of Eating Disorders* 2008;Epub ahead of print.
81. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biological Psychiatry* 2007;62(8):917-924.
82. Penades R, Catalan R, Andres S, Salamero M, Gasto C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 2005;133(1):81-90.

83. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial heritability of endophenotypic measures for schizophrenia: The consortium on the genetics of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(11):1242-1250.
84. de la Rie S, Noordenbos G, Donker M, van Furth E. The patient's view on quality of life and eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 2007;40(1):13-20.
85. Keel PK, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Crow SJ. Social adjustment over 10 years following diagnosis with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2000;27(1):21-28.
86. Tiller JM, Sloane G, Schmidt U, Troop N, Power M, Treasure JL. Social support in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;21(1):31-38.
87. Byford S, Barrett B, Roberts C. Economic value of a randomised controlled trial for anorexia nervosa in adolescents. *British Journal of Psychiatry* 2007;191:436-440.
88. Hay PJ, Mond J. How to 'count the cost' and measure burden? A review of health-related quality of life in people with eating disorders. *Journal of Mental Health* 2005;14(6):539-552.
89. Hjern A, Lindberg L, Lindblad F. Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow-up. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:428-432.
90. Rorty M, Yager J, Buckwalter JG, Rossotto E. Social support, social adjustment, and recovery status in bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1999;26(1):1-12.
91. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: A controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(2):130-135.

92. Park RJ, Senior R, Stein A. The offspring of mothers with eating disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2003;12 Suppl 1:1110-119.
93. Treasure J, Murphy T, Szumukler G, Todd G, Gaven K, Joyce J. The experience of caregiving for severe mental illness: A comparison between anorexia nervosa and psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2001;36(7):343-347.
94. Winn S, Perkins S, Walwyn R, Schmidt U, Eisler I, Treasure J, et al. Predictors of mental health problems and negative caregiving experiences in carers of adolescents with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2007;40(2):171-178.
95. Thompson A, Shaw M, Harrison G, Ho D, Gunnell D, Verne J. Patterns of hospital admission for adult psychiatric illness in England: analysis of Hospital Episode Statistics data. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:334-341.
96. O'Herlihy A, Worrall A, Lelliott P, Jaffa T, Hill P, Banerjee S. Distribution and characteristics of in-patient child and adolescent mental health services in England and Wales. *British Journal of Psychiatry* 2003;183:547-551.
97. Striegel-Moore RH, DeBar L, Wilson GT, Dickerson J, Rosselli F, Perrin N, et al. Health services use in eating disorders. *Psychological Medicine* in press.
98. Mitchell JE, Crow S. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinions in Psychiatry* 2006;19(4):438-443.
99. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: A systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders* 2007;40(4):293-309.
100. Birmingham C, Su J, Hlynsky J, Goldner E, Gao M. The mortality rate from anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2005;38:143-146.

101. Crow S, Praus B, Thuras P. Mortality from eating disorders - a 5- to 10-year record linkage study. *International Journal of Eating Disorders* 1999;26(1):97-101.
102. Crow S, Mitchell J, Pyle R, Eckert E, Raymond N, Specker S, et al. Mortality from TCANES. In: *Eating Disorders Research Society Meeting*. Pittsburgh, PA; 2007.
103. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Current Opinions in Psychiatry* 2006;19(4):389-394.
104. Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2006;39(2):87-100.
105. Neumarker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1997;21(3):205-212.
106. Signorini A, De Filippo E, Panico S, De Caprio C, Pasanisi F, Contaldo F. Long-term mortality in anorexia nervosa: A report after an 8-year follow-up study and a review of the most recent literature. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007;61(1):119-122.
107. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 1995;152(7):1073-1074.
108. Tozzi F, Thornton L, Klump KL, Bulik CM, Fichter M, Halmi K, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: Correlates of diagnostic crossover. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:732-740.
109. Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, Franko DL, Charatan DL, Herzog DB. Predictors of mortality in eating disorders. *Archives of General Psychiatry* 2003;60(2):179-183.
110. Franko DL, Keel PK. Suicidality in eating disorders: occurrence, correlates, and clinical implications. *Clinical Psychology Review* 2006;26(6):769-782.

