

M. Díaz-Marsá¹
C. Lozano²
A. S. Herranz³
M. J. Asensio-Vegas³
O. Martín²
L. Revert¹
J. Saiz-Ruiz⁴
J. L. Carrasco¹

Depleción aguda de triptófano en trastornos de la conducta alimentaria

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

² Servicio de Psiquiatría
Fundación Jiménez Díaz
Madrid

³ Servicio de Neurobiología. Investigación.
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

⁴ Servicio de Psiquiatría.
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

Introducción. Este trabajo describe las bases racionales que justifican el uso de la técnica de la depleción aguda de triptófano en los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), así como la metodología y el diseño empleado en nuestros estudios. La técnica de la depleción de triptófano ha sido descrita y utilizada en estudios previos de manera segura y permite evaluar la función serotoninérgica cerebral. Por ello puede ser de interés en la investigación de las hipótesis sobre la deficiencia serotoninérgica en los trastornos de la conducta alimentaria. Asimismo, y dada la relación de las disfunciones de la actividad de serotonina con los síntomas impulsivos, la técnica puede ser útil en la diferenciación biológica de los distintos subtipos, restrictivo y bulímico, de TCA.

Método. Se estudia la respuesta sintomática de 57 pacientes mujeres diagnosticadas de TCA y de 20 mujeres control a una prueba de depleción de triptófano. Para ello se administra una solución con todos los aminoácidos esenciales a excepción del triptófano precedida por una dieta pobre en triptófano de 2 días de duración. Se miden las cifras de triptófano plasmático a las 2 y a las 5 h tras la administración de la bebida. Se miden las respuestas alimentarias y emocionales mediante escalas específicas a lo largo de las 5 h siguientes a la depleción. Se realiza también un estudio de las características básicas de la personalidad y de los rasgos de impulsividad. Se estudia la relación de la respuesta a la prueba con los distintos subtipos clínicos y con las características temperamentales e impulsivas de las pacientes.

Resultados. La prueba fue efectiva en la reducción del triptófano plasmático, cuyas cifras descendieron significativamente (76%) en la muestra global. La prueba fue bien tolerada y no se produjeron efectos adversos graves. Dos pacientes abandonaron la prueba por intolerancia gástrica a la bebida.

Conclusiones. La prueba de depleción de triptófano es eficaz en la reducción del triptófano plasmático en los TCA

y puede ser válida para el estudio de la función serotoninérgica y de su relación de los síntomas alimentarios e impulsivos de los TCA.

Palabras clave: Trastornos de la conducta alimentaria. Serotonina. Triptófano. Bulimia. Anorexia. Impulsividad.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(6):397-402

Acute tryptophan depletion in eating disorders

Introduction. This work describes the rational bases justifying the use of acute tryptophan depletion technique in eating disorders (ED) and the methods and design used in our studies. Tryptophan depletion technique has been described and used in previous studies safely and makes it possible to evaluate the brain serotonin activity. Therefore it is used in the investigation of hypotheses on serotonergic deficiency in eating disorders. Furthermore, and given the relationship of the dysfunctions of serotonin activity with impulsive symptoms, the technique may be useful in biological differentiation of different subtypes, that is restrictive and bulimic, of ED.

Methods. 57 female patients with DSM-IV eating disorders and 20 female controls were investigated with the tryptophan depletion test. A tryptophan-free amino acid solution was administered orally after a two-day low tryptophan diet to patients and controls. Free plasma tryptophan was measured at two and five hours following administration of the drink. Eating and emotional responses were measured with specific scales for five hours following the depletion. A study of the basic characteristics of the personality and impulsivity traits was also done. Relationship of the response to the test with the different clinical subtypes and with the temperamental and impulsive characteristics of the patients was studied.

Results. The test was effective in considerably reducing plasma tryptophan in five hours from baseline levels (76%) in the global sample. The test was well tolerated and no severe adverse effects were reported. Two patients withdrew from the test due to gastric intolerance.

Correspondencia:
Marina Díaz-Marsá
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.org

Conclusions. The tryptophan depletion test could be of value to study involvement of serotonin deficits in the symptomatology and pathophysiology of eating disorders.

Key words:

Eating disorders. Serotonin. Tryptophan. Bulimia. Anorexia. Impulsivity.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 15 años ha aumentado el uso de la técnica de depleción de triptófano como herramienta para el estudio de los sistemas serotoninérgicos cerebrales. La depleción aguda de triptófano (ATD) es una técnica que produce una disminución en los niveles de serotonina *in vivo*. Numerosos estudios sostienen que la depleción aguda de triptófano reduce la función serotoninérgica cerebral, demostrando mediante tomografía por emisión de positrones¹ una disminución en las concentraciones de triptófano y ácido 5-hidroxiindolacético² en líquido cefalorraquídeo, así como una disminución en la síntesis cerebral de serotonina. La síntesis cerebral de serotonina depende de la disponibilidad del triptófano plasmático³. Es posible producir una rápida disminución de la disponibilidad de triptófano sustituyendo una dieta normal por un preparado de aminoácidos carente de triptófano. Esta situación produce una disminución en las concentraciones plasmáticas de triptófano e inhibe el transporte a través de la barrera hematoencefálica, y consecuentemente la síntesis y liberación cerebral de serotonina disminuye⁴.

La ATD es una técnica que consiste en la administración de un preparado de aminoácidos en el que no hay triptófano y que incluye entre otros aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA) que compiten con el triptófano en la recaptación cerebral. Cuando este preparado se administra en humanos los niveles plasmáticos de triptófano disminuyen sustancialmente (60-80%) durante un período de unas 5 h⁵. La reducción de los niveles de triptófano cerebral (y serotonina) es consecuencia de un descenso en la recaptación del triptófano cerebral.

Distintos estudios sugieren que la serotonina tiene un importante papel en la patogenia de la depresión mayor en relación con las alteraciones que presentan los pacientes deprimidos en la actividad serotoninérgica cerebral⁶ y la demostrada efectividad de los fármacos antidepresivos que aumentan la neurotransmisión serotoninérgica de forma selectiva⁷. Sin embargo, no está claro que una deficiente función serotoninérgica sea la reponsable de los signos clínicos del trastorno depresivo mayor. Algunos estudios han tratado de evaluar si el descenso en la actividad serotoninérgica cerebral secundaria a la depleción de su precursor (triptófano) podría producir una recaída clínicamente significativa en personas vulnerables a padecer este trastorno, llegando a la conclusión de que un descenso rápido en la función serotoninérgica cerebral podría precipitar sintomatología depresiva⁸.

La bulimia nerviosa (BN) es el trastorno de conducta alimentaria más frecuente entre las mujeres que mantienen un peso normal¹¹. La BN se caracteriza por alteraciones en el apetito, atracones, conductas purgativas, alteraciones en la imagen corporal, ánimo disfórico y alteraciones neuroendocrinas¹², así como ánimo depresivo, obsesiones y ansiedad comórbidos. La fisiopatología no está clara. Algunos estudios sugieren que un descenso en la neurotransmisión de serotonina podría contribuir a la patogenia tanto de la bulimia como de la anorexia nerviosa (AN).

La serotonina tiene un papel muy importante en la regulación de la ingesta alimentaria⁹. La estimulación de los receptores 5HT postsinápticos parece inhibir de forma específica el consumo de carbohidratos en ratas; asimismo una estimulación más intensa reduce la ingesta calórica total¹⁰. Una hipótesis propuesta sugiere que los atracones en la bulimia nerviosa están precipitados por una reducción de la actividad serotoninérgica cerebral¹³. Este hecho puede ser explicado por numerosos estudios experimentales. En primer lugar, es bien sabido que la reducción de la transmisión serotoninérgica en el cerebro por vías farmacológicas estimula la ingesta alimentaria⁹. Por otra parte, algunos estudios sugieren que las pacientes bulímicas no recuperadas tienen una actividad serotoninérgica disminuida evidenciada por una respuesta aplanada de prolactina tras la administración de fármacos con acciones serotoninérgicas^{14,15}. En tercer lugar, los fármacos involucrados en la transmisión de serotonina se han mostrado útiles en el control de los atracones de pacientes bulímicas. Es importante reseñar que otros antidepresivos focalizados en la actividad noradrenérgica son también eficaces en la BN, sugiriendo la probable implicación de otros sistemas de neurotransmisión.

Los efectos de la ATD tienen también interés en pacientes con riesgo de padecer una BN. Una dieta moderada puede causar por sí misma una disminución del triptófano plasmático¹⁶, y es de todos conocido que la mayoría de los casos de bulimia surgen en personas que siguen una dieta normal. Esto hace posible que la BN aparezca en parte como una consecuencia de los déficit de la función serotoninérgica cerebral inducidos por la dieta en personas vulnerables para desarrollar el trastorno^{17,18}. Esto podría ser explicado por el hecho de que en las pacientes bulímicas la liberación de triptófano al tejido cerebral se encuentra desfavorecida como consecuencia de las alteraciones del cociente triptófano/LNAA en condiciones basales o en respuesta a la ingesta alimentaria, disminuyéndose la síntesis y liberación de serotonina cerebral. Los cambios postsinápticos resultantes de la acción serotoninérgica podría desencadenar en patrones alimentarios aberrantes. Desde que se conoce que el papel de la serotonina en la regulación del comportamiento alimentario es predominantemente inhibitorio, un defecto en la función serotoninérgica podría contribuir a la aparición de atracones en pacientes bulímicas¹⁹. Algunos estudios apoyan la hipótesis de que la impulsividad es uno de los síntomas cardinales de la BN, habiéndose evidenciado que bajos niveles de serotonina están asociados con impulsividad y

AN, aunque la relación entre esta última y la impulsividad es menos conocida que la asociación con BN^{20,21}. Existen pruebas en la literatura que involucran al sistema serotoninérgico en la patogénesis de la AN, siendo contradictorios los resultados en estas pacientes, de tal forma que la relación entre la función serotoninérgica central y la AN no está clara. Por este motivo varios estudios han propuesto dos subtipos de AN: sin atracones (*a*) y con atracones (*b*), manteniendo la hipótesis de que el grupo *a* se caracterizaría por baja impulsividad y actividad serotoninérgica normal o aumentada y el grupo *b* por alta impulsividad y actividad serotoninérgica disminuida en relación al hecho de que los cambios en la serotonina en pacientes con AN se asociarían con comportamientos impulsivos²². De otra parte se ha demostrado que las pacientes anoréxicas con bajo peso tienen una actividad serotoninérgica disminuida en probable relación con una falta de triptófano necesario para sintetizar serotonina²³.

Objetivos del estudio

El objetivo principal es demostrar mediante la respuesta a la depleción de triptófano la existencia de una disfunción serotoninérgica en pacientes con TCA (BN y AN) respecto a un grupo control sano.

Entre los objetivos secundarios se encuentran:

- Investigar si la respuesta sintomática a la depleción de triptófano puede discriminar entre las pacientes con BN y aquellas con anorexia restrictiva dada la relación de las disfunciones serotoninérgicas con la sintomatología impulsiva.
- Obtener datos preliminares que justifiquen estudios sobre la importancia de una adecuada dieta rica en triptófano en el tratamiento y prevención de los trastornos en los que existe alteración en el control de impulsos.
- Identificar la existencia de una posible heterogeneidad biológica dentro de los TCA en función de otras variables de índole temperamental.
- En general, poseer datos preliminares que permitan diseñar un estudio a mayor escala encaminado a validar la utilidad de la prueba de depleción de triptófano en la detección de las pacientes bulímicas susceptibles de tratamiento farmacológico.

MÉTODO

Se incluyeron 57 pacientes mujeres diagnosticadas según criterios DSM-IV de trastornos de la conducta alimentaria en el momento de la evaluación (22 anorexia restrictiva, 30 anorexia purgativa y 27 BN) que acudieron de forma ambulatoria y consecutiva a las consultas externas del hospital. Como grupo control utilizamos una muestra de 20 volunta-

Tabla 1	Características de la muestra
Edad (años)	24,2; DE: 6,4 (18-34)
IMC	17,1; DE: 2,8 (16,5-21)
ANr	14 (23%)
ANcp	19 (32%)
BN	24 (45%)
Tiempo de trastorno (años)	5,9; DE: 2,7 (rango: 1,5-11,5)
Estudios superiores	21 (36%)
Estudios medios	36 (64%)

IMC: índice de masa corporal; ANr: anorexia nerviosa restrictiva; ANcp: anorexia nerviosa compulsivo-purgativa; BN: bulimia nerviosa; DE: desviación estándar.

rias sanas de las mismas características de edad y peso. El grupo control fue seleccionado entre personal femenino del hospital y población estudiantil, equilibrando las muestras por edad y por niveles educativos. En el grupo de controles sanos se realizaron de igual forma la prueba de depleción de triptófano (dieta + solución de aminoácidos), las depleciones plasmáticas de triptófano y la aplicación de los instrumentos de medición de variables psicopatológicas.

Las pacientes no consumieron ninguna medicación en los 15 días previos al estudio (5 semanas en el caso de fluoxetina). En el caso de pacientes que tomaban medicación se realizó un lavado progresivo de la misma, permitiéndose el consumo de 1 mg de lorazepam por la noche si consumían benzodiazepinas previamente. Se excluyeron aquellos pacientes con desnutrición grave, enfermedades orgánicas, historia actual de abuso de sustancias, trastornos del humor y antecedentes de trastorno bipolar o esquizofrenia. Se informó a los pacientes de los objetivos y características del proyecto y se les pidió por escrito su consentimiento para su participación en el estudio.

Prueba de depleción de triptófano

Para conseguir la depleción transitoria de triptófano los pacientes siguieron durante 2 días una dieta pobre en triptófano (menos de 160 mg/día) seguido a la mañana siguiente de la ingesta de una solución de aminoácidos carentes de triptófano para conseguir disminuir más y de forma aguda los niveles de triptófano. La administración de la solución de aminoácidos fue necesaria, ya que si la depleción fuera progresiva el sistema serotoninérgico central podría poner en marcha mecanismos compensatorios que evitarían la reaguadización de la sintomatología.

La dieta pobre en triptófano (menos de 160 mg/día) fue elaborada por el Servicio de Nutrición del Hospital Ramón y Cajal. La dieta no supuso ningún riesgo para las pacientes,

estando calibrada con 30 g de aceite de oliva, suficientes para asegurar el aporte necesario de ácidos grasos esenciales. Además aportamos 1.073 kilocalorías, 19 g de proteínas, 48 g de lípidos y 149 g de hidratos de carbono, 158,6 mg de triptófano que se distribuyeron de la siguiente manera (las cantidades corresponden a los pesos de los alimentos en crudo):

- Desayuno: café con leche entera (100 g), azúcar (10 g), manzana (200 g) y naranja (200 g).
- Comida: judías verdes salteadas (100 g); arroz blanco (30 g) con salsa de tomate (25 g), manzana (200 g) y gelatina sabores (1/2 sobre = 40 g).
- Merienda: gelatina sabores (1/2 sobre = 40 g).
- Cena: ensalada: lechuga (100 g), tomate (75 g), vinagre, aceite, naranja (200 g), café con leche (100 g), azúcar (10 g) y galletas tipo granola (40 g = 4 galletas).

Las pacientes siguieron la dieta en su domicilio y se les advirtió que no podían consumir ningún alimento que no hubiera sido prescrito. Tras los 2 días de dieta se administró una bebida dietética con todos los aminoácidos (alanina, arginina, cisterna, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, valina y tirosina) excepto triptófano (Xlys, Xtry maxamaid); dicha solución fue comercializada por SHS. La administración se realizó a las 9 de la mañana en ayunas, en el ámbito hospitalario y bajo control médico. Las pacientes reiniciaron una dieta normal tras completar los estudios clínicos y biológicos que fueron finalizados a las 2 de la tarde del mismo día.

Estudios previos han verificado la perfecta tolerabilidad a la dieta y a la solución rica en aminoácidos carentes de triptófano, así como a la ausencia de efectos secundarios reseñables durante y tras su administración.

Determinación de los niveles de triptófano plasmático

Las mediciones del triptófano plasmático total y libre se realizaron en el mediante HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia) con material consumible (Buffers) para la determinación de aminoácidos suministrados por Beckman.

Las muestras de sangre para la determinación de triptófano se obtuvieron antes de comenzar la dieta pobre en triptófano y 5 h después de la administración de la solución de aminoácidos carente de triptófano para confirmar la depleción transitoria de triptófano.

Estudios clínicos y de personalidad

A todas las pacientes y al grupo control se les administró antes del inicio de la dieta y a la hora, a las 3 h y a las 5 h de la administración de la solución de aminoácidos unas escalas analógicas de síntomas diseñada específicamente al

efecto, incluyendo síntomas relacionados con las emociones (tristeza, ansiedad, irritabilidad, ira, miedo) o síntomas del círculo alimentario (apetito, ansia de comer, sensación de vacío gástrico, saciedad, náuseas, pensamientos relacionados con el peso o la figura, distorsión de la imagen corporal). Se aplicaron también la escala de síntomas SCL-90, la escala de Hamilton para la depresión, la escala de Hamilton para la ansiedad y diferentes escalas específicas de impulsividad.

Asimismo antes del inicio de la dieta se hizo un estudio de la personalidad de los pacientes mediante el Temperament and Character Inventory (TCI) de Cloninger y el Eysenck's Personality Disorders (EPQ).

Análisis estadísticos

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva de las variables sociodemográficas de la muestra. Las comparaciones en la respuesta sintomática entre pacientes diagnosticadas de TCA y controles, así como entre los diferentes subgrupos clínicos de TCA se realizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de las diferentes variables cuantificadas y con posteriores comparaciones pareadas múltiples mediante aquellas variables en las que el ANOVA resultó significativo.

Para el análisis de correlaciones entre las respuestas sintomáticas y las características temperamentales e impulsivas de base se utilizaron pruebas de correlación bivalente múltiple con posterior corrección de Bonferroni. El análisis se realizó para el grupo global de la muestra y dentro de cada subgrupo clínico de la misma.

El análisis de las modificaciones en los niveles plasmáticos de triptófano libre y total se realizó comparando los niveles plasmáticos de triptófano antes de iniciar la prueba de depleción con los niveles obtenidos a las 3 h de la realización de la prueba mediante pruebas pareadas (*t* de Student). El decremento del triptófano plasmático conseguido se correlacionó con las variables sintomáticas medidas.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

La reducción de las cifras de triptófano plasmático libre y de triptófano unido a proteínas fueron del 25% a las 2 h de la administración y del 72% a las 5 h con respecto a los valores basales de la muestra global.

La prueba fue bien tolerada en general, aunque 26 pacientes (34%) presentaron náuseas al intentar ingerir la bebida debido al sabor desagradable y también al volumen necesario (200 cc). Dos pacientes tuvieron que abandonar la prueba por ello y fueron retiradas del estudio. Ninguna paciente presentó efectos adversos clínicamente reseñables.

DISCUSIÓN

El análisis de esta primera parte del estudio permite confirmar que la prueba de depleción de triptófano ha resultado eficaz en los sujetos estudiados. Esto significa que las cifras de triptófano plasmático se han reducido considerablemente. En este sentido, los resultados son concordantes con los de los estudios previos de depleción de triptófano en otros trastornos mentales^{3,8}.

La utilización de la depleción como medida de la actividad serotoninérgica tiene una explicación doble en los trastornos de la conducta alimentaria. En primer lugar, como cualquier otro trastorno de tipo afectivo o impulsivo en el que se sospecha que pueda existir una disfunción de la serotonina, la prueba permite conocer la relación de este neurotransmisor con los síntomas del trastorno. Por otra parte, al ser el triptófano un elemento de las dietas, la prueba puede aportar datos en relación a las propiedades patógenas o saludables del triptófano en las misma, y su implicación en fenómenos como los atracones, el apetito o la saciedad^{19,20}.

A diferencia de las pruebas de provocación basadas en agonistas o antagonistas serotoninérgicos receptoriales, como la fenfluramina, la clomipramina, la bupiriona o la ciproheptadina, la utilización de la prueba de depleción de triptófano produce una reducción global de la actividad serotoninérgica cerebral. En las pruebas receptoriales pueden modificarse elementos más específicos y parciales del sistema que producen modificaciones clinicobiológicas distintas entre ellos^{25,26}. La depleción de triptófano por sí misma no permite discriminar las partes del sistema serotoninérgico que pudieran estar distorsionadas (receptores pre o postsinápticos, distintos subtipos de receptores, etc.), pero sí permite conocer la vulnerabilidad del sistema a una reducción brusca de la concentración de serotonina, así como la relación de los fenómenos clínicos con la actividad global del sistema serotoninérgico²⁷. De ello podrán extraerse conclusiones clínicas (diferenciación de subtipos clínicos, clasificación de síntomas) y psicobiológicas (déficit serotoninérgico presináptico primario, déficit de activación postsináptica)^{24,28}.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, De Montigny C, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5308-13.
- Carpenter LL, Anderson GM, Pelton CH, Gudín JA, Kirwin PD, Price LH, et al. Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:26-35.
- Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain Serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science* 1971; 173:149-52.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:411-8.
- Biggio G, Fadda F, Fanni P. Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid by a tryptophan free diet. *Life Sci* 1974;14:1321-29.
- Delgado PL, Price LH, Heninger GR, Charney DS. Neurochemistry. En: Paykel ES, editor. *Handbook of affective disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992; p. 219-53.
- Kasper S, Fuger J, Moller H-J. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs* 1992;43:11-23.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997;349:915-9.
- Blundell JE. Serotonin and the biology of feeding. *Am J Clin Nutr* 1992;55:155S-9S.
- Leibowitz SF, Weiss GF, Shor Posner G. Hypothalamic serotonin: pharmacological, biochemical, and behavioural analyses of its feeding suppression action. *Clin Neuropharmacol* 1998;1:551-71.
- Fairburn CG, Cooper JP. Self induced vomiting and bulimia nervosa: an undetected problem. *Br Med J (Clin Res)* 1982;284: 1153-5.
- Gwirtsman HE, Roy-Burne P, Yager J. Neuroendocrine abnormalities in bulimia. *Am J Psychiatry* 1983;140:559.
- Kaye WH, Gwirtsman HE, Brewerton TD, Wurtman RJ. Bingeing behaviour and plasma aminoacids: a possible involvement of brain serotonin in bulimia nervosa. *Psychiatry Res* 1988;23:31-43.
- Brewerton TD, Mueller EA, Lesem MD, Brandt HA, Quearry B, George T, et al. Neuroendocrine responses to m-chlorophenylpiperazine and L-tryptophan in bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:852-61.
- Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger ED, Finkelstein DM, Cooper TB, Levine JM. Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:529-34.
- Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme EA, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5HT function in women. *Psychol Med* 1990;20:785-91.
- Díaz-Marsá M, Carrasco JL, César J, Hollander E, Sáiz J. Decreased platelet monoaminoxidase in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:226-30.
- Brewerton TD. Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:561-90.
- Hanno P, Adam F, Robert J. Plasma Aminoacids ratios related to brain serotonin synthesis in response to food intake in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1995;38:659-68.
- Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Hollander E, César J, Sáiz-Ruiz J. Decreased platelet monoaminoxidase activity in female bulimia nervosa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:113-7.
- Weiss SR, Ebert MH. Psychological and behavioural characteristics of normal-weight bulimics and normal weight controls. *Psychosom Med* 1983;45:241-7.
- Askenazy F, Candito M, Caci H, Myquel M. Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations, and impulsivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998;43:188-95.

23. Favaro A, Caregato L, Burlina A, Santonastaso P. Tryptophan levels, excessive exercise, and nutritional status in anorexia nervosa. *Psychosom Med* 2000;62:535-8.
24. Weltzin TE, Fermstrom M, Fermstrom J. Acute Typtophan depletion and increase food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1669-71.
25. López-Ibor JJ, Lana F, Saiz J. Conductas autolíticas impulsivas y serotonina. *Actas Lus-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afin* 1990;18: 316-25.
26. Hollander E, DeCaria CM, Nitescu A, Gully R, Suckow RF, Cooper TB, et al. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:21-8.
27. Hollander E, Mullen LS, Carrasco JL, DeCaria CM, Stein DJ. Symptom relapse in bulimia nervosa and obsessive compulsive disorder after treatment with serotonin antagonists. *J Clin Psychiatry* 1991;52:261-2.