

Semejanzas entre obesidad y dependencia a sustancias: señalamiento de la clínica y la neurobiología en común

Diego Tripodi

*Médico residente de psiquiatría. Hospital José T. Borda
E-mail: diego.tripodi@outlook.com*

Resumen

La obesidad y sus complicaciones son unos de los grandes problemas a los que se enfrenta un clínico actualmente. La gran mayoría de los tratamientos implementados tienen baja eficacia, y la obesidad se vuelve de difícil manejo. En las últimas décadas la obesidad pasó a primer plano ya que se duplicó su prevalencia. Una nueva perspectiva para tratar la misma fue tomando importancia. La obesidad dejó de ser considerada una enfermedad netamente metabólica para asociarla al mundo de las adicciones. El objetivo de esta revisión fue buscar las similitudes de la clínica del paciente obeso con la dependencia de sustancias y comportamientos adictivos, para lo cual se hizo una búsqueda en las plataformas Pubmed y Scielo con los términos “addiction”, “foodcraving”, “obesity”, “society” y se agregó el término “serotonin” por evidencias previas que asocian la neurotransmisión mediada por esta indolamina y los mecanismos de recompensa y de saciedad. Resumimos las observaciones publicadas en dieciséis revisiones obtenidas en esta búsqueda. Considerar la obesidad como un trastorno adictivo o trastorno por dependencia de sustancias nos permite no naufragar en la búsqueda de un especificador psicológico o fisiológico único y encarar el problema desde otra perspectiva. A su vez amortigua el impacto del estigma que vive el paciente obeso mórbido como responsable de su enfermedad.

Palabras clave: Obesidad - Sobre ingesta - Apetencia por la comida - Serotonina – Adicción.

SIMILARITIES BETWEEN OBESITY AND SUBSTANCE ABUSE DISORDER

Abstract

Obesity and its complications are one of the biggest problems that a clinician faces today. The vast majority of the treatments implemented have low efficacy, and obesity becomes difficult to manage. In the last decades, obesity prevalence has doubled. A new perspective to deal with it was becoming important. Obesity ceased to be considered a clearly metabolic disease. The objective of this review was to look for the similarities of the obese patient's clinic with addiction of substances and addictive behaviors. For which a search was done on the Pubmed and Scielo databases using the terms “addiction”, “food craving”, “obesity”, “society” and “serotonin” given the evidences that link this neurotransmitter with reward and society mechanisms. We synthesize the observations published in sixteen reviews obtained in this search. Considering obesity as an addictive disorder or substance dependence disorder allows us not to be shipwrecked in the search for a unique psychological or physiological specifier and to approach the problem from another perspective. At the same time, it cushions the impact of the stigma that the morbid obese patient experiences as responsible for his illness.

Keywords: Obesity - Overeating - Food craving - Serotonin - Addiction.

Introducción

La obesidad es un problema de salud pública que ha llegado a niveles alarmantes. Según la OMS en 2014 más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso. Esto representa un 39% de la población adulta con sobrepeso. Alrededor del 13 % de la población mundial tenía obesidad (1). La prevalencia mundial de la obesidad se ha más que duplicado entre 1980 y 2014. La obesidad está asociada a una gran cantidad de enfermedades comórbidas que conllevan a complicaciones médicas e incluso la muerte de no tratarse a tiempo.

Su diagnóstico no es fuente de controversia pero sí lo es su etiología y tratamiento. Hay quienes respaldan un origen psíquico y/o cultural y hacen hincapié en esta área y quienes creen en un origen genético de la misma. Lo cierto es que ninguno es excluyente y las hipótesis hasta ahora planteadas no logran abarcar a una población tan heterogénea como lo es la del paciente con obesidad mórbida.

Sin embargo no sorprende la gran prevalencia de comorbilidades psiquiátricas que tiene esta población, siendo las más frecuentes: ansiedad, depresión y trastornos de la conducta alimentaria (2). Han sido infructuosos aquellos estudios que relacionan personalidad con obesidad mórbida, ya que no se pudo correlacionar esta enfermedad con un estilo de personalidad específico.

Es por eso que en los últimos años, después de los fracasos de los tratamientos tradicionales, hay quienes respaldan la hipótesis de considerar a la obesidad como una adicción a ciertos alimentos. Es una teoría polémica pero varios estudios son llevados a cabo en esta línea. La realidad es que si bien se la tiende a considerar una enfermedad metabólica es cada vez mayor el interés de los puntos en común que tiene con la dependencia de sustancias. Los tratamientos también siguen esta línea con la aparición de instituciones que remedan la terapia de doce pasos, grupos de tratamiento, hospitales de día y medicación cuyo objetivo es similar sino el mismo que aquellas que buscan tratar las adicciones.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las plataformas Pubmed y Scielo. Se utilizaron como criterios de búsqueda los siguientes términos: *serotonin*, *foodcraving*, *addiction*, *obesity* y *society*. De los 16 trabajos seleccionados quince pertenecen a Pubmed. Fueron seleccionados aquellos trabajos que se referían a las semejanzas entre la clínica y la terapéutica de la obesidad y de las adicciones. Hay quince revisiones y un estudio randomizado doble ciego.

Resultado

Se encontraron trabajos con diferentes líneas de investigación: los que describen las similitudes entre la clínica de las adicciones y la que presentan los pacientes con obesidad, los trabajos que muestran la neurobiolo-

gía común entre la ingesta de alimentos y la de consumo de drogas y aquellos trabajos que describen la regulación neuroendócrina de la alimentación.

Algunos siguen la línea del estudio de los neurotransmisores y las implicancias en la ingesta de alimento o conductas similar consumo de drogas. Otros, describen la regulación neuroendócrina de la alimentación, y por último están los trabajos que señalan las similitudes entre la clínica de las adicciones y la de los pacientes con obesidad. Se priorizó empezar por estos últimos para después describir el componente neurobiológico.

Semejanzas clínicas entre adicción a sustancias y conducta asociada a la obesidad

Si bien tradicionalmente se atribuía el término adicción a la producida por aquellas sustancias cuya ingestión repetitiva producían dependencia física caracterizada por tolerancia y síntomas de retirada, este concepto fue variando hasta considerar dentro de las adicciones aquellos comportamientos donde no necesariamente hay una sustancia pero sí un camino final común, donde vemos conductas patológicas, por ejemplo en el juego, el sexo, redes sociales, la compras y alimentarse entre otras (3).

Las semejanzas halladas entre este tipo de conductas y la que caracteriza a la dependencia a sustancias han llevado a investigar sus puntos en común. A su vez se demostró que este tipo de conducta genera cambios a nivel cerebral.

La polémica se genera cuando algunos investigadores señalan que es imposible sostener los criterios de dependencia a sustancias en relación al consumo de alimentos, ya que no se puede, como en las drogas y el alcohol, abstenerse de las comidas, y que los marcadores fisiológicos de dependencia, discontinuación y *craving* por comida no están caracterizados ni conocidos en este momento (3).

Sin embargo este tipo de críticas se disipa cuando entra en juego la alimentación como una conducta problemática y se hace foco en aquellos consumibles de alta palatabilidad y procesados que no aportan ningún valor nutricional y que son la fuente del exceso en la gran mayoría de los casos de sobreingesta y obesidad (3).

Según un estudio de Barry y cols. Los criterios del DSM IV TR para la dependencia de sustancias podrían tener validación externa cuando se aplican a la sobreingesta que lleva a la obesidad (*Overeating disorder*). Tan es así que en un mismo sujeto puede estar los 7 criterios que hacen al diagnóstico de trastorno por dependencia de sustancias (3).

El *foodcraving* parece estar asociado a la sobreingesta en quienes experimentan síntomas similares a la adicción a sustancias. Los dulces y los carbohidratos procesados parecen estar más asociados a conductas similares a las adictivas como los atracones. Mientras que el *craving*/anhelo por grasas está más asociado a la obesidad (4).

Los pacientes con *Binge eating disorder* (BED) o trastorno por atracones usualmente describen que los episo-

Tabla 1.

Posibles criterios paralelos para Trastorno de sobreingesta usando los criterios del DSM IV TR para dependencia de sustancias¹

- 1- Tolerancia. Ejemplo: la mayoría de los pacientes siente necesidad de comer cada vez más para conseguir la saciedad o bienestar buscado.
- 2- Abstinencia. Ejemplo: pacientes puestos a dieta o con prohibición de ciertos alimentos muestra preocupación y búsqueda de sustituyentes como la nicotina para no sentir hambre.
- 3- Las personas comen más de lo que necesitan y pasan más tiempo comiendo.
- 4- Gran cantidad de esfuerzos infructuosos para adelgazar o deseo persistente de interrumpir el consumo del exceso de alimentos.
- 5- Las personas pasan mucho tiempo consiguiendo algunos alimentos y recuperándose física y psicológicamente del consumo de los mismos.
- 6- Las personas cortan lazos sociales y actividades placenteras por consecuencia de su obesidad o modo de comer.
- 7- Las personas siguen comiendo grandes cantidades o alimentos dañinos a pesar de conocer el perjuicio a su salud física y psicológica que le ocasionan.

1. Tomado y modificado de Barry et al. *Obesity and Its Relationship to Addictions: Is Overeating a Form of Addictive Behavior?* Am J Addict. 2009; 18(6): 439-451.

dios de atracones están asociados a una urgencia incontrolable y sentimientos de disforia que se alivian con el atracón. También se puede hacer un paralelismo con las drogas cuando el paciente relata que algunos atracones son gatillados por estrés psicológico o por la ingestión de una cantidad pequeña de alimentos "prohibidos" (5).

Mecanismos neurobiológicos de la sobreingesta

Tanto la serotonina (5-HT) como la dopamina (DA) están relacionadas con el humor, el apetito y el control de diferentes conductas. Participan en la ingesta y de las conductas adictivas (6,7). Por eso no es de extrañar que una gran cantidad de investigaciones tuvieran como objetivos estos neurotransmisores y los sistemas donde actúan.

Al hablar de 5-HT actualmente se sabe que son 3 los receptores que tienen mayor influencia, sobre la conducta alimentaria: 5-HT_{2c}, 5-HT₆ y 5-HT_{1b} (6) al que se agrega el transportador de 5-HT (SERT por sus siglas en inglés) (7).

Se sabe que bajos niveles de 5-HT cerebral promueven la ingesta de carbohidratos y que así se promovería el ingreso de triptófano (precursor de la 5-HT) al cerebro. El triptófano compite con los aminoácidos neutros grandes (LNAA) por el transportador en la barrera hematoencefálica. De hecho, es la relación triptófano / LNAA la que determina la cantidad de triptófano disponible para el cerebro. Por lo tanto, una dieta rica en proteínas, que proporciona abundantes aminoácidos, reduciría la relación triptófano / LNAA, reduce el triptófano que ingresa al cerebro y, como resultado, la síntesis de 5-HT disminuiría. Por el contrario, los hidratos de carbono promueven la liberación de insulina que facilita la absorción de LNAA en los tejidos periféricos, mejorando así la relación triptófano / LNAA, facilitando la entrada de triptófano y la síntesis de 5-HT (8).

Niveles superiores de 5-HT en el SNC mejoran el humor y la astenia. La hipótesis es que la sobreingesta de

carbohidratos asociada a estados de ansiedad y estrés es un intento de auto tratamiento para mejorar estos cuadros. Sin embargo estamos ante una verdad a medias pues se reconoce que mucho del efecto que tiene sobre el humor la ingesta de ciertos alimentos placenteros (carbohidratos sobre todo) es la respuesta a los estados afectivos que da el sistema opioide endógeno a la presencia de alimentos de alta palatabilidad (7).

Se ha propuesto que la ingesta de carbohidratos estimula el sistema opioide y que sería una respuesta conductual a un sistema opioide endógeno inhibido. Es interesante la observación de que pacientes que discontinuaron el consumo de opioides desarrollan una preferencia por este tipo de alimentos (7).

Por lo tanto queda planteado así que la ingesta de alimento es regulada tanto por la necesidad de energía como por el sistema opioide (componente placentero), siendo el sabor dulce el de mayor peso en este último.

Tanto el abuso de drogas como la sobreingesta de alimentos de palatabilidad placentera fueron asociados a una disfunción del sistema de recompensa donde el receptor D₂ cumple un rol fundamental. Se vio en ratas que la disponibilidad de alimentos grasos de alta palatabilidad producía cambios a nivel cerebral similares a los observados en los adictos a otras sustancias (9).

Relacionados con la ingesta y que directa o indirectamente actúan sobre el sistema de control de la alimentación están el sistema de recompensa (mayormente regulado por la DA), la genética, en interacción con el ambiente y el eje HPA con la liberación de glucocorticoides (a corto plazo da anorexia pero un estado de estrés sostenido son orexígenos). Una descripción de los mismos excede los objetivos de este trabajo (10).

La división planteada en el control de la conducta alimentaria podría sintetizarse de la siguiente manera la DA (sistema motivacional y de recompensa) representa el *querer*, el sistema opioide el *gustar y placer* y la 5-HT la *necesidad de energía*. Esta división es muy cuestionada

pues estos sistemas están muy entrelazados entre sí, sobre todo entre la DA y los opioides ya que participan en los mismos circuitos (7).

El sistema serotoninérgico es actualmente estudiado tanto por sus implicancias en la regulación de la conducta alimentaria (7) como por su participación en las conductas adictivas. En este momento se plantea el uso de medicación que actúa sobre este sistema para tratar tanto la obesidad como la dependencia a drogas (11).

Tratamientos

Terapias

Desde la clínica se han desarrollado diferentes enfoques terapéuticos.

Han surgido así grupos de Terapia de Doce Pasos (Overeaters Anonymous, OA). La terapia de tipo cognitivo conductual para adicción a drogas y alcoholismo ha sido extrapolada para el tratamiento del trastorno por atracones y la obesidad así como también la terapia de manejo de contingencias (3). Hay quienes prefieren en casos de gravedad seguir la línea de una terapia de reducción de daños.

Farmacoterapia

Ya sabiendo la implicación de diferentes neurotransmisores y sus vías se plantea una variedad de medicamentos que actuarían a estos niveles. Sin embargo tienen que cumplirse ciertos criterios a la hora de decidir medicar a un paciente. La droga en sí tiene que tener efecto de pérdida de peso de al menos 10-20%, lo que representa un objetivo intermedio entre las intervenciones en el estilo de vida (5-10% en promedio) y la cirugía bariátrica (20-30% de pérdida de peso). Por esta razón, la FDA considera que un medicamento adecuado para el tratamiento de la obesidad debe cumplir con las siguientes características:

a) una pérdida de peso significativamente diferente (> 5%) en comparación al placebo después de un año de tratamiento y

b) que la cantidad de individuos que alcanzan > 5% de pérdida de peso es al menos 35% en comparación con placebo, con diferencias estadísticamente significativas. En cualquier caso, el tratamiento con drogas para la obesidad estaría indicado en aquellos pacientes con un índice de masa corporal, IMC ≥ 30 kg / m² o ≥ 27 kg / m² con comorbilidades mayores asociadas a la obesidad (12).

Las drogas que se enumeran y describen a continuación se utilizan para tratar la obesidad pero debemos aclarar que no aprobacion formal por parte de las agencias regulatorias para este objetivo terapéutico.

Sistema serotoninérgico

Con la experiencia pasada de la (dex)fenfluramina, de gran éxito terapéutico pero con graves efectos adversos cardiovasculares, las investigaciones se diri-

gieron a encontrar drogas que actúen sobre los receptores serotoninérgicos implicados en la ingesta de alimentos pero que no presentaran reacciones adversas. Los receptores implicados en los efectos inhibidores de la serotonina en la alimentación son principalmente los subtipos 5-HT1b y 5-HT2c. Los ratones *knockout* para el receptor 5-HT2c muestran hiperfagia, aumento del peso corporal y un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, y las mutaciones 5-HT1b y 5-HT2a dan como resultado hiperfagia con un aumento leve del peso corporal. Curiosamente, los ratones *knockout* 5-HT1b muestran sensibilidad reducida a 5-HT2c, ya que son resistentes a la hipofagia inducida por estos agonistas. Además, los ratones *knock-out* 5-HT6 muestran una conducta de menor ingesta y de menor ganancia de peso corporal y otros han demostrado que son resistentes al aumento de peso cuando se exponen a una dieta alta en grasas. Estos tres receptores son los que parecen asociados a las conductas alimentarias cuando se interviene sobre ellos farmacológicamente y por ello han sido de interés para ensayos clínicos en humanos (13).

Así en este momento está en el mercado internacional (no en nuestro país) la *lorcaserina*, un agonista 5-HT2c (6) cuyo uso se aprobó junto con intervenciones en el estilo de vida. A su vez varias líneas de investigación estudian la aplicación de la *lorcaserina* en el tratamiento de las adicciones, control de los impulsos y prevención de recaídas en el período de abstinencia en modelos de adicción en animales (11).

Sistema opioide

La naltrexona se usa en combinación con bupropión.

El bupropion estimula la neuronas proopiomelanocortina (POMC) hipotalámica que liberan hormona alfa-melanocitoestimulante (α -MSH) que, a su vez, se une a los receptores de melanocortina-4, (MC4R) y por lo tanto, favorece su acción anorexígena. Cuando la α -MSH se libera, las neuronas POMC liberan simultáneamente β -endorfina, un agonista endógeno del receptor opioide μ . La unión de β -endorfina a receptores μ -opioides en neuronas POMC media un circuito de retroalimentación negativa en las neuronas POMC que conduce a una disminución en la liberación de α -MSH. Bloqueando esta retroalimentación negativa con naltrexona se facilitaría una activación más potente y duradera de las neuronas POMC. Como resultado, la administración conjunta de bupropion y naltrexona produce un efecto sustancialmente mayor en las neuronas POMC, lo que sugiere que las drogas actúan sinérgicamente.

Se estudia también la aplicación del antagonista opioide naloxona y el agonista opioide buprenorfina (12, 14).

Sistema dopaminérgico

Se ha ensayado el bupropión, tanto solo como en combinación con naloxona. A su vez se estudia en combinación con zonisamida (anticonvulsivante con acción 5-HT y DA).

El interés por estos dos últimos sistemas como los mayormente implicados en el sistema de recompensa dirige varias investigaciones para intervenir sobre los mismos. Hay quienes aseguran que este sistema puede anular el sistema regulador metabólico, entendiendo que este último no posee la función de prevenir la obesidad. Por lo que se puede hipotetizar que la constante estimulación de alimentos procesados de alta palatabilidad y densidad energética prioriza a un sistema (el de recompensa) por el otro (metabólico) (15).

Otros

Actualmente la FDA aprobó la combinación de topiramato y fentermina. Sin embargo esta combinación no fue aprobada en Europa ya que algunos estudios detectaron riesgo cardiovascular. Tampoco se conocen sus efectos en el campo cognitivo y psiquiátrico para esta presentación (12).

Conclusión

Con toda la polémica que puede suscitar, considerar

la obesidad como la consecuencia de un trastorno por dependencia de sustancias, permite no naufragar en la búsqueda de un especificador psicológico que lleve a la misma y poder probar una terapéutica más acorde a la que vemos los clínicos en el día a día. Podemos tomar a la obesidad como un “trans diagnóstico” que puede coexistir tanto en pacientes con comorbilidad psiquiátrica como con los que no la presentan, siempre teniendo en cuenta que este modelo no es de ninguna manera el único aplicable y que se necesitan más y mejores trabajos en esta dirección. A su vez hay que remarcar que hay una disponibilidad nunca antes vista de consumibles, sin ningún valor nutricional, de alta palatabilidad y gran poder adictivo. Mientras este estado de cosas no se modifique difícilmente las distintas intervenciones tengan el efecto buscado.

Agradecimientos

El autor agradece a la Dra. Silvia Wikinski por su constante colaboración para la redacción y publicación de este trabajo. ■

Referencias bibliográficas

1. Pampillón, Reynoso, Solimano, Sánchez, Aguirre Ackerman y otros. Actualización del consenso argentino de nutrición en cirugía bariátrica. Vol. 17 N° 1 Marzo de 2016: 19-32 ISSN 1667-8052.
2. Rojas, Brante, Miranda, Pérez-Luco. Descripción de manifestaciones ansiosas, depresivas y autoconcepto en pacientes obesos mórbidos, sometidos a cirugía bariátrica. *RevMed Chile* 2011; 139: 571-578
3. Barry, Clarke, Petry. Obesity and Its Relationship to Addictions: Is Overeating a Form of Addictive Behavior? *AmJAddict*. 2009; 18(6): 439-451. doi:10.3109/10550490903205579.
4. Michelle A. Joyner, Ashley N. Gearhardt, and Marney A. White. *Food Craving as a Mediator between Addictive-like Eating and Problematic Eating Outcomes*. *EatBehav*. 2015 December; 19: 98-101. doi:10.1016/j.eatbeh.2015.07.005
5. Kelley, Bakshi SN, Haber TL, Steininger MJ, Zhang M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology & Behavior* 76 (2002) 365- 377.
6. Burke LK. 5-Hydroxytryptamine Medications for the Treatment of Obesity. *Journal of Neuroendocrinology*, 2015, 27, 389-398.
7. Ventura T, Santander J, Torres R, Contreras AM. Neurobiologic basis of craving for carbohydrates. *Nutrition* 30 (2014) 252-256.
8. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.065>.
9. Johnson P, Kenny Paul. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience* 2010/08/01/online 131033 <http://dx.doi.org/10.1038/nn0810-1033c10.1038/nn0810-1033c>.
10. Gonzalez Hita ME, Aambrosio Macias KG, Sánchez Enríquez S. Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Artemisa*. Vol. VIII, Número 3, Diciembre 2006.
11. Higgins GA, Fletcher PJ. Therapeutic Potential of 5-HT2C Receptor Agonists for Addictive Disorders. *ACS Chemical Neuroscience*. DOI: 10.1021/acschemneuro.5b00025.
12. Cabrerizo García L. Update on pharmacology of obesity: Benefits and risks. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl. 5):121-127.
13. Versteeg RI et al. Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease. *Neuroscience* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.067>
14. CenkTek M.D. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Naltrexone to Counteract Antipsychotic-Associated Weight Gain: Proof of Concept. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 October; 34(5): 608-612. doi:10.1097/JCP.0000000000000192
15. Berthoud H-R. Neural control of appetite: cross-talk between homeostatic and non-homeostatic systems. *Appetite* 43 (2004) 315-317.
16. Perez-Cornago A, Ramirez MJ, Zulet MA, Martinez JA. Effect of dietary restriction on peripheral monoamines and anxiety symptoms in obese subjects with metabolic syndrome, *Psychoneuroendocrinology* (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.05.003>