





Memoria del LII Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM

La lógica del hambre

The logic of hunger

Gutiérrez, Ranier¹  

1. Laboratorio de Neurobiología del Apetito, Departamento de Farmacología/Centro de Investigación sobre el Envejecimiento (CIE), Cinvestav.

✉ Calzada de los Tenorios 235, Col. Granjas Coapa, Alcaldía Tlalpan, Cd. de México, C.P. 14330, México. Tel: +52 (55) 8950 5800, Ext. 1009; ranier@cinvestav.mx

Editor responsable: Omar Echeverría-Rodríguez
DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.0188137xp.2025.49.12>

Recibido: **21 de marzo de 2025**
Revisado: **1 de mayo de 2025**
Aceptado: **5 de mayo de 2025**

Resumen

Este artículo describe los mecanismos neuronales que controlan el impulso de comer, resaltando la interacción entre la percepción sensorial (gusto y quemestesis) y las señales fisiológicas internas de hambre y saciedad. Explora cómo los omnívoros aprenden a identificar alimentos seguros y nutritivos a través del eje lengua-intestino-cerebro, resolviendo la paradoja del omnívoro. Se explica que la percepción del sabor dulce es engañosa respecto al valor nutricional, mientras que la absorción intestinal de nutrientes informa directamente al cerebro sobre la ingesta calórica, independientemente del gusto. Las neuronas AgRP, también conocidas como las "neuronas del hambre", promueven la búsqueda de alimento al integrar señales exeroceptivas (visión, olor y sabor) e interoceptivas (absorción de nutrientes y el estado de hambre) para predecir y actualizar el contenido calórico del mismo, delineando una lógica del hambre en la cual comemos para silenciar su actividad, ya que esta resulta molesta. La vía hedónica en el hipotálamo lateral modula la alimentación por placer y aversión. Finalmente, se discute cómo la obesidad altera estos sistemas, afectando la respuesta de hambre y saciedad, y deteriorando la capacidad para aprender el valor

Abstract

This article delineates the neuronal mechanisms governing the drive to consume food, emphasizing the interaction between sensory perception (gustation and chemesthesis) and internal physiological hunger and satiety states. It investigates the process by which omnivorous species learn to identify safe and nutritious food sources via the tongue-gut-brain axis, thereby addressing the omnivore's paradox. The deceptive nature of sweet taste perception concerning nutritional value is elucidated, while the intestinal absorption of nutrients is shown to directly inform the central nervous system regarding caloric intake, irrespective of gustatory input. Agouti-related peptide (AgRP) neurons, also termed "hunger neurons," are described as promoting food-seeking behavior through the integration of exeroceptive (visual, olfactory, and gustatory) and interoceptive (nutrient absorption and hunger state) cues to predict and update the caloric content of food, thus establishing a logic of hunger wherein consumption serves to suppress their activity due to its hedonically negative balance. In contrast, the hedonic pathway within the lateral hypothalamus is shown to modulate feeding behavior based on the principles of pleasure and aversion. Finally, the

nutricional de los alimentos, lo que podría fomentar el consumo excesivo. Por todo esto, se aboga por confiar en las señales internas de hambre y saciedad en lugar de solo poner atención al sabor dulce, especialmente en el entorno alimentario actual con opciones hiperpalatables, pero poco nutritivas.

article discusses the disruptive effects of obesity on these regulatory systems, impacting hunger and satiety responses and impairing the capacity to learn the nutritional value of food, potentially fostering excessive consumption. Consequently, it advocates for reliance on internal hunger and satiety signals rather than the perception of sweet taste in a food environment characterized by hyperpalatable but nutritionally poor options.

Palabras claves: AgRP, hambre, obesidad, sabor dulce, saciedad.

Keywords: AgRP, hunger, obesity, sweet taste, satiety.

El acto de comer

Gran parte de nuestra existencia gira en torno a la búsqueda y el consumo de energía, principalmente la proveniente del sol, transformada en alimento. De manera indirecta, consumimos la energía solar y la convertimos en entropía. La glucosa, un producto indirecto de la fotosíntesis, es un ejemplo clave. Esta energía, ahora en forma química, nos permite mantener el equilibrio homeostático del cuerpo. La alimentación, si bien es una conducta íntima, también conlleva riesgos, ya que introducimos alimentos directamente a nuestro sistema digestivo, donde se absorben los nutrientes vitales.

El dilema del omnívoro

El dilema radica en que algunos alimentos, además de contener nutrientes (como glucosa, grasas y aminoácidos esenciales), pueden estar contaminados con toxinas o alcaloides, generalmente de sabor amargo, que pueden ser mortales. Sin embargo, muchos compuestos amargos son medicinales o incluso nutritivos. Este problema se conoce como el "dilema del omnívoro": a pesar de nuestra capacidad para comer de todo, también corremos el riesgo de morir en el intento (1).

¿Cómo aprendemos qué alimentos son seguros y cuáles no? Este es uno de los aprendizajes más cruciales de nuestras vidas, literalmente un asunto de vida o muerte. Los animales basan su dieta en lo que consumen sus padres, y cuando se enfrentan a un alimento nuevo, muestran neofobia (temor a lo nuevo) hasta que determinan sus consecuencias tras la ingesta: preferencia si aporta nutrientes o aversión si los intoxica. Los humanos, además de la neofobia, hemos desarrollado mecanismos más complejos, como la cultura culinaria (comida mexicana, hindú, francesa, etc.), que dicta cómo preparar e incluso cuándo consumir ciertos alimentos (chiles en nogada en septiembre, por ejemplo).

Sin embargo, todos los omnívoros nos enfrentamos constantemente a la decisión de qué, cuándo y cuánto comer. Estas decisiones son el resultado de una estrecha interacción y

comunicación continua entre nuestro cerebro, lengua e intestino, lo que llamaremos el eje lengua-intestino-cerebro.

Las decisiones alimenticias se dividen en dos grandes procesos: uno exteroceptivo (percepción consciente) y otro interoceptivo (con un componente inconsciente –absorción de nutrientes en el intestino– y otro consciente –hambre y saciedad–).

Procesos exteroceptivos conscientes (percepción sensorial)

La parte consciente de la alimentación es la que más disfrutamos (o aborrecemos) y es precisamente la responsable de la percepción del sabor (dulce, amargo, salado, ácido y umami). Percibimos sabores gracias a que en nuestra cavidad oral tenemos células receptoras del sabor (TRC, por sus siglas en inglés, *Taste Receptor Cells*). Algunas de estas células están contenidas en papilas gustativas (circunvaladas, foliadas y fungiformes), mientras que otras TRC simplemente están embebidas en el paladar.

Estas TRC pueden detectar diversos químicos porque en su parte apical expresan proteínas que sirven como receptores gustativos (los receptores son como "antenas" dirigidas a detectar una señal específica, o más bien, a activarse –cambiando su estructura tridimensional– cuando un compuesto químico determinado –ligando– se une a ellos). El tipo de receptor que cada célula TRC expresa determina a qué químico (o grupo de sustancias) puede responder. Por ejemplo, la célula receptora del sabor dulce es aquella que expresa el heterodímero llamado T1R2/T1R3 (2). A este heterodímero se unen todos los compuestos que actualmente conocemos que inducen la sensación de dulzor en los humanos, como carbohidratos simples y edulcorantes calóricos (glucosa, fructosa, sacarosa). No obstante, el receptor de lo dulce también es activado por edulcorantes no calóricos como la sacarina, sucralosa y acesulfamo-K. Por lo tanto, la percepción del sabor dulce es incapaz de distinguir

si un alimento es rico en nutrientes, como la glucosa, de aquellos que no aportan energía al cuerpo.

Adicionalmente, algunos azúcares de alcohol, D-aminoácidos y proteínas también inducen la sensación de sabor dulce, todos ellos porque son capaces de activar al receptor de lo dulce (3). De tal forma que la percepción del sabor dulce es una simple ilusión o pista gustativa exteroceptiva, una experiencia perceptual consciente, que no puede distinguir por sí sola qué alimentos son nutritivos de los que no lo son.

Siguiendo la misma lógica, las células del sabor amargo expresan receptores diferentes a los de lo dulce, todos ellos de la familia de los T2Rs. En humanos existen más de 26 receptores diferentes. Aunque algunos de estos receptores del sabor amargo pueden ser muy específicos a un compuesto, hay otros que son promiscuos, activados por múltiples compuestos amargos. No obstante, al encontrarse expresados en combinación en las mismas células TRC, los mamíferos, incluyendo los humanos, son incapaces de distinguir entre distintos compuestos amargos, por lo que probablemente experimentamos una sensación unificada de amargura.

Por lo tanto, al igual que con lo dulce, usando la percepción del sabor amargo es imposible discernir con certeza si un alimento con sabor amargo es un veneno, es medicinal o nutricional (4). Por ejemplo, el octa-acetato de sacarosa, un tipo de azúcar que tiene un sabor amargo muy intenso, pero baja toxicidad. Por el contrario, también existen compuestos con sabor dulce que son venenosos, como el acetato de plomo, que es literalmente un dulce veneno. Entonces, no todo lo dulce es bueno y lo amargo, malo para el cuerpo.

Finalmente, es importante mencionar que todas las sensaciones gustativas son transmitidas de la periferia al cerebro por medio de tres nervios gustativos: el par craneal facial VII (rama *chorda tympani*), el hipogloso XII y el nervio vago X. Llegan al primer relevo gustativo, el núcleo del tracto solitario anterior (NTS), donde esta información se distribuye en paralelo a múltiples estructuras cerebrales hasta llegar a la corteza insular o gustativa primaria (3,5).

Además del sabor, otras pistas exteroceptivas generadas en la cavidad oral derivan de la textura, la temperatura y los irritantes orales, todos ellos mediados por la rama lingual del nervio trigémino. Por lo tanto, no son sensaciones gustativas, sino quemestésicas (*chemesthesis* en inglés) (6). Las sensaciones pungentes están mediadas por la activación de receptores de la familia TRP (*Transient Receptor Potential*) (7).

A estas sensaciones se les conoce como quemestésicas (picor –chile–, entumecimiento –clavo–, picazón –canela–, burbujeo –CO₂–). La más característica, el picor del chile, es causado por la capsaicina, su compuesto principal. La capsaicina activa al receptor TRPV1, y el mentol, en la menta, al receptor TRPM8. Curiosamente, ambos receptores no solo son activados por diversas especias o condimentos que usamos en la cocina, sino que también son sensibles a la temperatura. Por tal motivo, cuando nos enchilamos, no solo sentimos dolor sino también calor, aunque la temperatura de la lengua no aumente (de ahí el nombre en inglés *hot pepper*). El receptor TRPM8 es sensible a temperaturas bajas, por lo que sentimos fresca al comer menta. Es decir, estas sensaciones pungentes son incapaces de distinguir por sí solas si nos estamos enchilando o nos estamos quemando.

En resumen, el acto de comer es una experiencia multisensorial, y todas las sensaciones orales, ya sean gustativas o quemestésicas, son simples pistas sensoriales (percepciones sensoriales conscientes) desencadenadas por ciertos compuestos químicos en el ambiente que los sistemas sensoriales están afinados a detectar. Sin embargo, no pueden distinguir con certeza un alimento nutritivo de uno venenoso, o si algo nos enchila, quema o duele. Por lo tanto, debemos entender la percepción consciente como lo hizo Platón en el año 427-347 a. C.: desconfiar de nuestros sentidos, basándonos en la idea de que las percepciones pueden ser engañosas. Es decir, son simples ilusiones generadas por nuestro cerebro o representaciones imperfectas de la naturaleza.

Las sensaciones orales son simples pistas sensoriales que el cerebro usa para predecir sus subsecuentes consecuencias post-ingestionales y asignarles un significado conductual. Es gracias a la integración multisensorial que podemos generar un concepto global de lo que significa, por ejemplo, comer un delicioso mamey.

¿Qué le sucede a la percepción del sabor dulce durante la obesidad?

Estudios en roedores y humanos han demostrado que la exposición crónica a bebidas endulzadas disminuye o atenúa su percepción. Es decir, el exceso de azúcar dificulta su percepción, con cambios que van desde la pérdida de yemas o botones gustativos en roedores hasta cambios en la sensibilidad para detectar bajas concentraciones de azúcar en tareas de psicofísica en humanos (para una revisión de estos cambios, ver Gutiérrez *et al.*, 2020 (3)). Esto sugiere que acostumbrar a nuestro cuerpo a consumir mucha azúcar hace más difícil saber cuánta azúcar realmente estamos comiendo.

Afortunadamente, reducir la cantidad de azúcar agregada en la dieta permite recuperar la sensibilidad a lo dulce.

Procesos interoceptivos inconscientes (absorción de nutrientes)

Una vez que el alimento cruza el umbral de la boca, comienza la digestión. El proceso digestivo es un viaje fascinante que transforma los alimentos en nutrientes esenciales para nuestro cuerpo. Este viaje comienza en la boca, donde los alimentos se trituran y mezclan con saliva y enzimas, iniciando la digestión de carbohidratos. El bolo alimenticio baja por el esófago hasta el estómago, donde se mezcla con el jugo gástrico, descomponiendo proteínas y creando un ambiente hostil para las bacterias. El quimo resultante pasa al intestino delgado, donde se absorben la mayoría de los nutrientes gracias a las vellosidades intestinales y sus células enteroendocrinas. En el intestino grueso, se reabsorbe agua y electrolitos, mientras que los restos no digeridos se convierten en heces, que son expulsadas del cuerpo.

Este proceso está finamente regulado por hormonas periféricas y señales nerviosas que controlan la secreción de jugos digestivos y la motilidad intestinal. Una digestión saludable es esencial para obtener los nutrientes necesarios y mantener un buen estado de salud.

Lo más interesante de todo el proceso digestivo es que, en su mayoría, es inconsciente (8). Aunque en el intestino existen algunas subunidades del receptor a lo dulce o amargo, su activación no es capaz de inducir ninguna percepción consciente de dulzor o amargor. Solo los receptores en la cavidad oral pueden acceder a una percepción consciente (3).

No obstante, la absorción de nutrientes en el intestino delgado, como la glucosa, juega un papel fundamental para desarrollar preferencia por alimentos ricos en este compuesto (8). Incluso, animales que son incapaces de detectar el sabor dulce, como los felinos (tienen la subunidad T1R2 truncada), pueden seguir metabolizando glucosa y, por lo tanto, podrían usar otras pistas exteroceptivas adicionales al sabor dulce (como el color y olor del alimento y/o la posición espacial del bebedero) para aprender qué alimento contiene glucosa.

Este proceso quedó más claramente demostrado en ratones *knockout* del receptor de lo dulce. Con entrenamiento, estos ratones, ciegos al sabor dulce, pueden aprender a preferir beber de una botella con glucosa en lugar de una con solo agua, siempre y cuando el bebedero con glucosa se coloque consistentemente en la misma posición de su caja experimental (9). Sin embargo, estos mismos ratones son incapaces de desarrollar preferencia por

edulcorantes no calóricos, ya que no pueden detectar el sabor dulce ni distinguir una botella con edulcorantes artificiales de otra con solo agua.

Otra serie de evidencias proviene de permitir que los animales se autoinfundan directamente nutrientes al estómago, saltándose la lengua. De estas evidencias experimentales, es claro que los animales son capaces de autoadministrarse nutrientes directamente al estómago (principalmente glucosa), demostrando sin lugar a duda que la absorción de nutrientes en el intestino por sí sola es suficiente para desarrollar preferencia por alimentos con valor nutricional (10).

En palabras más sencillas, es posible engañar a la lengua, pero no al intestino. Esto nos lleva a preguntarnos: ¿cómo puede el intestino distinguir una solución con glucosa de una con un edulcorante no calórico? Esta es una pregunta fascinante que ha llevado al descubrimiento de un cotransportador específico de glucosa llamado SGLT1 (*Sodium/Glucose Cotransporter 1*), que se encuentra expresado en algunas células enteroendocrinas especiales llamadas células neuropods (ya que tienen un pequeño brazo con el cual pueden comunicarse directamente –quizá vía sináptica– con el nervio vago) (11).

Por lo tanto, cuando un alimento rico en glucosa llega al intestino, las células neuropods pueden informar directamente al cerebro, en cuestión de segundos, sobre la presencia de glucosa en el cuerpo. Esta es una vía de comunicación expés, comparada con la vía endocrina de señales periféricas de saciedad, que es más lenta. Otra subpoblación de células neuropods expresa una subunidad de lo dulce y podría discriminar la presencia de edulcorantes a través de este receptor (12). Es decir, a diferencia de la lengua, el intestino sí es capaz de distinguir si un alimento tiene nutrientes o no, pero no puede generar una experiencia consciente de este proceso. La presencia de SGLT1 en la vena porta también es necesaria para la absorción de glucosa en el cuerpo y el desarrollo de preferencias alimenticias, pero este es en sí mismo un proceso completamente interoceptivo e inconsciente.

La glucosa detectada a través de la vena porta activa a un grupo específico de células en el ganglio nodoso del nervio vago, que responden al azúcar, mientras que otra población de células del ganglio nodoso responde a la infusión de lípidos (13). Es decir, el nervio vago utiliza dos tipos de células distintas para detectar si se está absorbiendo glucosa o lípidos. Cuando ambas células del ganglio nodoso se activan simultáneamente, se induce una sinergia (13). Esta sinergia también se puede ver reflejada al medir los niveles de dopamina en el estriado del

cerebro; los niveles de este neurotransmisor son mayores cuando se combina grasa y azúcar (13,14). No es de extrañar por qué nos gusta tanto el helado.

Procesos de interocepción consciente (hambre y saciedad)

Una de las sensaciones interoceptivas más importantes para la supervivencia es la sensación de hambre y de saciedad. Estas son dos sensaciones interoceptivas que sí pueden acceder a procesos de consciencia y, por ende, podemos percibir las claramente, al menos en personas sanas (ver más abajo los efectos de la obesidad). Experimentamos hambre cuanto mayor sea el tiempo transcurrido desde nuestra última comida, ante la falta de nutrientes, mientras que la saciedad ocurre minutos después de haber comido y nos incapacita temporalmente para sentir hambre. De igual forma, el hambre es uno de los más grandes motivadores en la vida, y también aumenta el aprendizaje y la motivación. Pero, ¿cuál es la lógica del hambre y de la saciedad? Recientemente, esta pregunta ha sido descifrada en gran detalle.

Las neuronas del hambre

“Así como la gravedad es el gran represor de la tierra, el hambre es el gran motivador”

Las neuronas AgRP emiten una señal de hambre al integrar pistas exteroceptivas (vista, olor, sabor) con información interoceptiva (nutrientes en el intestino y señales periféricas de saciedad) para predecir y actualizar si un alimento tiene calorías.

Estas neuronas, un pequeño grupo localizado en el núcleo arcuato del hipotálamo, en la base del cerebro, están estratégicamente ubicadas muy cerca del tercer ventrículo cerebral, lo que les permite detectar señales periféricas casi directamente. Las neuronas AgRP expresan el gen de la proteína relacionada con *agouti* (AgRP) y son GABAérgicas; es decir, liberan GABA, un neurotransmisor inhibitorio. Cuando se activan, estimulan el apetito, incluso en animales saciados (15).

A pesar de ser un grupo pequeño, las neuronas AgRP se dividen en subgrupos que envían proyecciones a diferentes regiones cerebrales, lo que les permite propagar su señal de hambre de manera eficiente a todo el cerebro (16,17). En ratones privados de alimento, estas neuronas se encuentran sobreactivadas; sin embargo, sorprendentemente, la simple vista, el olor o el sabor de un alimento familiar las silencia rápidamente, incluso antes de su consumo (18). Esta inhibición rápida solo ocurre con alimentos familiares que contienen nutrientes. La vista, el olfato y el sabor son experiencias sensoriales exteroceptivas que generan una percepción consciente del alimento, en la cual las

neuronas AgRP utilizan como pistas para aprender si un alimento familiar tiene valor nutritivo.

Aún más interesante, las neuronas AgRP no solo se inhiben rápidamente ante la presencia de un alimento familiar, sino que también pueden aprender a no inhibirse ante alimentos inaccesibles. En un estudio, se observó que aprendieron a no inhibirse ante un alimento que no podía ser consumido, incluso si antes lo habían hecho (18). Además, estas neuronas pueden monitorear el contenido calórico de los alimentos. Solo un alimento calórico puede inhibirlas, y si a ese alimento familiar se le elimina el contenido calórico (es decir, se convierte en un alimento "light"), las neuronas del hambre dejan de inhibirse. Esto indica que las neuronas AgRP pueden aprender, en un solo encuentro, que un alimento ha perdido su valor nutritivo y que, si se le reincorporan las calorías, se inhibirán nuevamente.

De esta manera, las neuronas AgRP actualizan constantemente sus predicciones sobre el contenido calórico de los alimentos en cada encuentro. Tienen una capacidad impresionante de integrar información sensorial con el objetivo de generar una predicción precisa del contenido calórico de un alimento. En otras palabras, las neuronas del hambre se especializaron en predecir el valor nutritivo de los alimentos, lo que las convierte en un componente crucial del sistema neuronal de control del apetito.

Además del componente exteroceptivo de inhibición rápida, las neuronas AgRP también responden, inhibiéndose, aunque de manera más lenta, a señales internas relacionadas con la presencia de nutrientes en el intestino y a hormonas que regulan el apetito. La grelina, que induce hambre, las activa, mientras que señales periféricas (hormonas) de saciedad, como CCK, PYY y la amilina, las inhiben.

En animales saciados, la activación de las neuronas AgRP es capaz de recapitular casi todos los procesos relacionados con el hambre, no solo promueven el consumo de alimentos calóricos; incluso aumentan la motivación para trabajar por comida. Por ello, se les ha llamado "neuronas del hambre". De hecho, la preestimulación de estas neuronas 5-20 minutos antes de darles acceso a la comida provoca que los ratones presenten un consumo voraz cuando finalmente se les permite comer, como si su preestimulación fuera capaz de acumular una sensación de hambre. De tal forma que su preestimulación antes del alimento recapitula una sensación de hambre más fisiológica (16).

Aún más impresionante es el hecho de que los ratones reportan conductualmente sentir hambre cuando las neuronas AgRP son activadas; sin embargo, contrariamente a lo esperado, su inhibición no induce la sensación interoceptiva de saciedad

(19). Esto sugiere que el hambre y la saciedad son dos procesos separados, mediados por distintos circuitos neuronales (ver más adelante).

De igual forma que nos desagradaba sentir hambre (lo que en inglés se denomina con un juego de palabras entre *hunger* (hambre) y *angry* (enojo), llamado "hangry") (20), la activación de las neuronas AgRP también induce una sensación de valencia negativa (sin llegar a ser una aversión franca). Por este motivo, a los ratones no les gusta comer alimentos que sean incapaces de silenciar a las neuronas AgRP (por ejemplo, comida poco calórica o "light") ni tampoco les gusta estar en lugares donde estas neuronas estén sobreactivadas. Es decir, los ratones no desarrollan preferencia por alimentos y lugares que no sean capaces de "apagar" a estas neuronas (18). Por el contrario, desarrollan preferencia por alimentos y lugares donde puedan silenciarlas directamente.

En resumen, a los ratones (y quizá a los humanos también) no les gusta tener activas a las neuronas del hambre, y realmente comen para silenciarlas. El silenciamiento de las neuronas AgRP es en sí mismo recompensante y tiene una valencia positiva, por lo que esta señal de inhibición sirve como recompensa (16). Esta es, en sí misma, una de las recompensas que nos motiva y nos mantiene comiendo por el resto de nuestra vida. En términos de Baruch Spinoza, cuando se acaba el deseo por comer, se apaga el *conatus* o impulso por sobrevivir. Entonces, la lógica del hambre es muy simple: comemos para silenciar a las neuronas del hambre.

La vía homeostática: la lógica del hambre (comemos para silenciar a las neuronas AgRP)

Aunque son un grupo pequeño de neuronas, una vez que están activas, propagan su información de hambre de manera muy eficiente, por lo que todo el cerebro se entera rápidamente de que el cuerpo necesita nutrientes. Otra propiedad muy interesante de estas neuronas es que inducen el consumo voraz, pero selectivo, solo de alimentos nutritivos con energía, como la glucosa, pero no de edulcorantes no calóricos como la sacarina. Es decir, al igual que el intestino, no se puede engañar a las neuronas del hambre.

Por tal motivo, consumir alimentos pobres en nutrientes ("light") es una mala estrategia dietaria en sí misma, ya que son alimentos más caros, pero con menos nutrientes, además de ser incapaces de silenciar a las neuronas del hambre. Otra implicación de estas neuronas es que, durante una dieta o restricción calórica extrema, las neuronas del hambre estarán sobreactivadas, lo que podría aumentar el deseo por comer y facilitar el abandono

de la dieta, promoviendo el famoso efecto rebote en el peso corporal.

En la obesidad, las neuronas del hambre se estropean

En un estudio muy reciente (21), la Dra. Lisa Beutler se preguntó qué les sucede a las neuronas AgRP cuando un ratón es expuesto a una dieta alta en grasa. El resultado fue impresionante: las neuronas del hambre atenuaron su capacidad para inhibirse, tanto de forma exteroceptiva rápida como en su inhibición lenta interoceptiva de absorción de nutrientes, selectivamente ante la infusión de lípidos (pero no de glucosa intragástrica). También perdieron su capacidad para inhibirse por la infusión de hormonas periféricas de saciedad (CCK o PYY). Es decir, un ratón obeso no recibe las señales periféricas de saciedad y valor nutricional con la misma intensidad que un ratón de peso normal. Por lo tanto, un ratón obeso tiene afectada la función principal de las neuronas AgRP, que es, como ya mencionamos, la predicción y el aprendizaje calórico. En particular, el daño a la inhibición de las AgRP inducida por el consumo de grasas se mantuvo incluso después de someter a los ratones a una dieta, lo que sugiere que algunos cambios inducidos por la obesidad son a largo plazo (21).

Recientemente, se realizó el experimento complementario, exponiendo a ratones a una dieta alta en sacarosa. Aunque los ratones ganaron ligeramente más peso, la exposición continua a este macronutriente atenuó selectivamente la inhibición de las neuronas AgRP inducida por la infusión intragástrica de glucosa, pero no afectó la inhibición inducida por lípidos (22). Esto demuestra que, más que el consumo calórico *per se*, es el consumo excesivo de un macronutriente específico lo que deteriora, de manera dependiente del nutriente, la inhibición de las neuronas AgRP, quizá utilizando dos vías independientes: una para lípidos y otra para glucosa. Debido a que la dieta obesogénica de un humano normalmente está compuesta de alimentos ricos en grasas y azúcares, es probable que la combinación de macronutrientes cause un efecto sinérgico (13), deteriorando aún más el correcto funcionamiento del sistema del hambre.

La vía hedónica: las neuronas del deseo por comer algo palatable y la aversión

Además del sistema homeostático (neuronas AgRP), que se activa por la falta de nutrientes, los organismos pueden regular su alimentación mediante un segundo circuito neuronal. Este circuito también promueve la alimentación, pero no genera hambre, sino que se activa por el placer o la gula. Se conoce como vía hedónica (23). Es decir, existe otro

circuito que induce la alimentación, pero de manera indiscriminada, de cualquier alimento que se encuentre a la mano, ya sea calórico o no calórico.

La vía hedónica, ubicada en el hipotálamo lateral (HL), está compuesta por neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas que ejercen efectos opuestos y bidireccionales sobre la alimentación y la recompensa. La activación de las neuronas GABAérgicas del HL resulta gratificante y desencadena un consumo indiscriminado de sacarosa (calórico) o sucralosa (no calórico), mientras que su inhibición tiene un efecto aversivo y detiene el consumo (24). Por el contrario, la activación de las neuronas glutamatérgicas del HL genera aversión y detiene la alimentación, mientras que su inhibición produce una sensación de recompensa y promueve el consumo de alimentos (25). Es decir, las neuronas GABAérgicas y las glutamatérgicas son como un *yin-yang* (o un sube y baja) de la alimentación y la recompensa, que oscilan entre el placer y la aversión, controlando de manera bidireccional y opuesta la alimentación y la recompensa.

En un estudio reciente, se encontró que las neuronas GABAérgicas se activan incluso al lengüetear un bebedero vacío, pero su activación es aún mayor cuando los ratones consumen azúcar, especialmente la solución con la mayor concentración disponible (26). Curiosamente, en animales saciados, su activación desencadena la alimentación del alimento que esté a la mano, pero si el alimento que se encuentra cerca es, además, palatable (por ejemplo, sacarosa al 20%), estas neuronas incrementan aún más su consumo. Es decir, las neuronas GABAérgicas codifican información sobre la cercanía y la palatabilidad de un alimento para promover su sobreconsumo, principalmente mediado por el placer (26). Estas neuronas pueden hacer que un ratón consuma más allá de sus necesidades fisiológicas homeostáticas y podrían ser responsables de caer en la tentación cuando un chocolate se encuentra cerca, muy cerca (por ejemplo, en las cajas de pago de los supermercados).

La lógica de la saciedad se encuentra en el punto medio entre dejar de sentir placer y la aversión

Curiosamente, a diferencia de las neuronas AgRP del hambre, las neuronas GABAérgicas no son capaces de inducir una señal interoceptiva de hambre. Primero, porque su preestimulación no induce un consumo posterior; es decir, los animales saciados solo comen mientras estas neuronas están activas (26). Pero, aún más convincente, en una tarea de discriminación interoceptiva de hambre y saciedad, donde los ratones podían reportar si tenían hambre apretando una palanca o si sentían saciedad

apretando otra, se encontró que en la configuración de actividad en la que estas neuronas son recompensantes e inducen alimentación (es decir, cuando las neuronas GABA se activan y/o las glutamatérgicas se inhiben), los animales no apretaban la palanca asociada a una respuesta de hambre. Esto significa que, a diferencia de las neuronas AgRP del núcleo arcuato, las neuronas del HL no inducen una sensación interoceptiva de hambre.

De manera interesante, en el patrón de modulación que es aversivo y que detiene el consumo (neuronas GABAérgicas inhibidas y/o glutamatérgicas activadas), los ratones apretaban más la palanca asociada a la saciedad. Es decir, estas dos poblaciones de neuronas, dependiendo de su patrón de actividad, pueden inducir la sensación de saciedad (19). Entonces, la lógica de la saciedad se encuentra en el punto medio entre dejar de sentir placer y la aversión, lo que apoya la idea de que el hambre y la saciedad están codificadas por circuitos distintos.

Una posible implicación de tener circuitos separados para el hambre y la saciedad es que, si un experimentador pudiera modular simultáneamente las neuronas AgRP y las GABAérgicas/glutamatérgicas, un ratón, en teoría, podría sentir hambre y saciedad al mismo tiempo. Contar con circuitos neuronales separados nos permite comer por necesidad, pero también comer por placer, más allá de nuestras necesidades fisiológicas.

¿Qué les sucede a las neuronas GABAérgicas y a las glutamatérgicas durante la obesidad?

En un trabajo muy interesante, se pudo monitorear la actividad de las neuronas glutamatérgicas del HL mientras un ratón desarrollaba obesidad. Se encontró que estas neuronas, cuya activación induce saciedad, se activaban menos. Es decir, los ratones obesos tienen un menor "freno" de saciedad (25).

Aún se desconoce qué les sucede a las neuronas GABAérgicas del HL durante el desarrollo de la obesidad, pero una posibilidad es que su actividad se encuentre potenciada. Resultados preliminares de nuestro laboratorio parecen apoyar esta hipótesis (27). Si esto es cierto, sugeriría que, durante la obesidad, el freno de la saciedad estaría dañado, y que, adicionalmente, al tener hipersensibilizada la vía hedónica (a las neuronas GABAérgicas del HL), aumentaría la susceptibilidad de los sujetos obesos a consumir alimentos palatables que se encuentren a su alcance. Quizá por esto mismo la industria alimenticia bombardea constantemente con publicidad, aumentando el "ruido alimenticio" y

generando un ambiente obesogénico ideal para aumentar sus ventas.

Conclusión

Sorano de Éfeso, en el año 100 d.C., fue el primer médico griego en diagnosticar y tratar la obesidad. Su recomendación era bien conocida: comer bien, hacer ejercicio y usar algunos diuréticos. A pesar de los avances científicos, la visión sobre la obesidad aún recae, en gran medida, sobre el individuo, responsabilizándolo y dejándolo a merced de su fuerza de voluntad para resolver el problema. Sin embargo, los avances científicos han revelado una realidad más compleja.

El estudio del control neuronal del apetito ha descifrado gran parte de la lógica del sistema gustativo y del sistema de hambre y saciedad. Basados en estas nuevas evidencias, es claro que el hambre y la saciedad son dos procesos separados, mediados por circuitos neuronales distintos, lo que nos permite comer por necesidad (vía homeostática) o por placer (vía hedónica). La alimentación es una de las conductas más importantes que realizamos a lo largo de nuestra vida; es multisensorial e involucra una perfecta comunicación entre la lengua, el intestino y el cerebro.

La percepción del sabor dulce es una simple ilusión generada por nuestro cerebro que no puede distinguir si un alimento es nutritivo. Ahora sabemos que comemos para silenciar a nuestras neuronas del hambre y que la lógica del hambre se basa en

generar una simple predicción de si un alimento es nutritivo o no. Este aprendizaje calórico es fundamental para nuestra supervivencia, y actualmente la industria alimenticia está "hackeando" nuestra propia biología para aumentar sus ganancias.

Además del problema de los alimentos hiperpalatables, el uso de edulcorantes artificiales no calóricos y alimentos "light" son solo productos que confunden aún más nuestro aprendizaje calórico. Es claro que la exposición constante a cantidades excesivas de grasas y azúcares de alimentos chatarra tiene un costo muy alto para el funcionamiento adecuado de nuestro cuerpo y que puede causar cambios drásticos en el sistema de hambre y saciedad, muchos de ellos irreversibles.

En el entorno actual, plagado de alimentos procesados y altamente palatables, la frase de Platón "desconfía de tus sentidos" cobra especial sentido. No debemos guiarnos únicamente por el sabor, ya que este no siempre es un indicador confiable de valor nutricional. En palabras más simples, que algo nos sepa rico no significa que sea nutritivo; esta idea es un mito común que puede llevar a decisiones poco saludables. ¡Deja que el hambre y la saciedad sean tu guía!

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo de CONAHCyT donativo CF-2023-G-518 para R.G.

Referencias

1. Michael Pollan. 2006. *The omnivore's dilemma*. Penguin Press.
2. Nelson G., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N.J.P. & Zuker, C.S. (2001). Mammalian Sweet Taste Receptors. *Cell* 106, 381-90.
3. Gutiérrez, R., Fonseca, E. & Simon, S.A. (2020). The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity. *Cell Mol Life Sci* 77, 3469-502.
4. Gutiérrez, R. & Simon S.A. (2021). *Physiology of Taste Processing in the Tongue, Gut, and Brain Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 2489-523.
5. Fonseca, E., de Lafuente, V., Simon, S.A. & Gutiérrez, R. (2018). Sucrose intensity coding and decision-making in rat gustatory cortices. *eLife* 7, e41152.
6. Green, B.G. (2012). Chemesthesis and the chemical senses as components of a "chemofensor complex." *Chem Senses* 37, 201-6.
7. Roper, S.D. (2014). TRPs in taste and chemesthesis. *Handb Exp Pharmacol* 223, 827-71.
8. De Araujo, I.E., Schatzker, M. & Small, D.M. (2020). Rethinking Food Reward. *Annu Rev Psychol* 71, 139-64.
9. De Araujo, I.E., Oliveira-Maia A.J., Sotnikova, T.D., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., Nicolelis, M.A.L. & Simon S.A. (2008). Food Reward in the Absence of Taste Receptor Signaling. *Neuron* 57, 930-41.
10. Sclafani, A. 2013. Gut-brain nutrient signaling. *Appetition vs. satiation*. *Appetite* 71, 454-8.
11. Kaelberer, M.M., Buchanan, K.L., Klein, M.E., Barth, B.B., Montoya, M.M., Shen, X. & Bohórquez, D.V. (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361, aat5236.
12. Buchanan, K.L., Rupperecht, L.E., Kaelberer, M.M., Sahasrabudhe, A., Klein, M.E., Villalobos, J.A., Liu, W.W., Yang, A., Gelman, J. & Park, S. (2022). The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nature neuroscience* 25, 191-200.
13. McDougale, M., de Araujo, A., Singh, A., Yang, M., Braga, I., Paille, V., Mendez-Hernandez, R., Vergara, M., Woodie, L.N., Gour, A., Sharma, A., Urs, N., Warren, B. & de Lartigue, G. (2024). Separate gut-brain circuits for fat and sugar reinforcement combine to promote overeating. *Cell Metabolism* 36, 393-407.
14. DiFeliceantonio, A.G., Coppin, G., Rigoux, L., Thanarajah, S.E., Dagher, A., Tittgemeyer, M. & Small, D.M. (2018). Supra-Additive Effects of Combining Fat and Carbohydrate on Food Reward. *Cell Metabolism* 28, 33-44.
15. Aponte, Y., Atasoy, D. & Sternson, S.M. (2011). AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat Neurosci* 14, 351-5.
16. Chen, Y., Lin, Y.-C., Zimmerman, C.A., Essner, R.A. & Knight, Z.A. (2016). Hunger neurons drive feeding through a sustained, positive reinforcement signal. *eLife* 5, e18640.
17. Livneh, Y., Ramesh, R.N., Burgess, C.R., Levandowski, K.M., Madara, J.C., Fenselau, H., Goldey, G.J., Diaz, V.E., Jikomes, N., Resch, J.M., Lowell, B.B. & Andermann, M.L.

- (2017). Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex. *Nature* 546, 611-6.
18. Betley, J.N., Xu, S., Cao, Z.F.H., Gong, R., Magnus, C.J., Yu, Y. & Sternson, S.M. (2015). Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. *Nature* 521, 180-5.
 19. Siemian, J.N., Arenivar, M.A., Sarsfield, S. & Aponte, Y. (2021). Hypothalamic control of interoceptive hunger. *Curr Biol* 31, 3797-809.
 20. Betley, J.N. (2021). Eliminating the “Hanger” from Hunger. *N Engl J Med* 385, 2005-7.
 21. Beutler, L.R., Corpuz, T.V., Ahn, J.S., Kosar, S., Song, W., Chen, Y. & Knight, Z.A. (2020). Obesity causes selective and long-lasting desensitization of AgRP neurons to dietary fat. *eLife* 9, e55909.
 22. Lorch, C.M., Hayes, N.W., Xia, J.L., Fleps, S.W., McMorro, H.E., Province, H.S., Frydman, J.A., Parker, J.G. & Beutler, L.R. (2024). Sucrose overconsumption impairs AgRP neuron dynamics and promotes palatable food intake. *Cell Rep* 43, 113675.
 23. Saper, C.B., Chou, T.C. & Elmquist, J.K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36, 199-211.
 24. Jennings, J.H., Ung, R.L., Resendez, S.L., Stamatakis, A.M., Taylor, J.G., Huang, J., Veleta, K., Kantak, P.A., Aita, M., Shilling-Scriver, K., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Otte, S. & Stuber, G.D. (2015). Visualizing Hypothalamic Network Dynamics for Appetitive and Consummatory Behaviors. *Cell* 160, 516-27.
 25. Rossi, M.A., Basiri, M.L., McHenry, J.A., Kosyk, O., Otis, J.M., van den Munkhof, H.E., Bryois, J., Hübel, C., Breen, G., Guo, W., Bulik, C.M., Sullivan, P.F. & Stuber, G.D. (2019). Obesity remodels activity and transcriptional state of a lateral hypothalamic brake on feeding. *Science* 364, 1271-4.
 26. García, A., Coss, A., Luis-Islas, J., Puro-Sierra, L., Luna, M., Villavicencio, M. & Gutiérrez, R. (2021). Lateral Hypothalamic GABAergic Neurons Encode and Potentiate Sucrose’s Palatability. *Front Neurosci* 14, 608047.
 27. Pérez, C.I., Luis-Islas, J., López, A., Diaz, X., Molina, O., Arroyo, B., Moreno, M.G., Lievana, E.G., Fonseca, E., Castañeda-Hernández, G. & Gutiérrez, R. (2023). Tesofensine, a novel antiobesity drug, silences GABAergic hypothalamic neurons. *PLoS One* 19, e0300544.



DR. RANIER GUTIÉRREZ
ORCID: 0000-0002-9688-0289

El Dr. Ranier Gutiérrez es investigador del Cinvestav y experto en neurobiología del apetito. Obtuvo su doctorado en la UNAM y realizó un posdoctorado en el Departamento de Neurobiología del Centro Médico de la Universidad Duke, en Estados Unidos. Actualmente, es Investigador del Cinvestav 3D y dirige el Laboratorio de Neurobiología del Apetito en el Departamento de Farmacología y en el Centro de Investigación sobre el Envejecimiento (CIE, Cinvestav), y es miembro nivel III del Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Su investigación se centra en el control neuronal del apetito, utilizando técnicas avanzadas como optogenética y microendoscopia. Ha recibido premios como la Presea "Miguel Alemán Valdés" (2016), el Premio de Investigación de la Academia Mexicana de Ciencias (2017) y la Cátedra Marcos Moshinsky (2019). Su trabajo ha sido fundamental para entender las bases biológicas y los circuitos neuronales que controlan la alimentación.