

# El rol del azúcar y los edulcorantes en la adicción a la comida: una mirada desde la neurociencia

## *The role of sugar and sweeteners in food addiction: a view from neuroscience*

Fernando Hernández-Leonardo<sup>1</sup> , Rafael Fernández-Demeneghi<sup>1\*</sup> , Alma Gabriela Martínez-Moreno<sup>1</sup> , César Huerta-Canseco<sup>2</sup> , Alberto Camacho-Morales<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición (IICAN), Universidad de Guadalajara, México.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

\*Autor de correspondencia: Av. Enrique Arreola Silva No. 883, 49000, Ciudad Guzmán, Jalisco, raffernandez@uv.mx

### Perspectiva

**Recibido:** 09-05-2024

**Aceptado:** 03-07-2024

Volumen 4, núm. 7

Julio - Diciembre de 2024

<https://doi.org/10.32870/jbf.v4i7.59>

v4i7.59



**Copyright:** © 2024 by the authors. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

### Introducción

El sobrepeso y la obesidad son problemas de salud pública de alta relevancia a nivel mundial; los últimos reportes revelan que afectaron a más de 3,350 millones de personas en el mundo en el 2022, además se estimó que alcanzaron a 37 millones de niños menores de cinco años (World Health Organization [WHO], 2024). Una de las principales causas de estas patologías es el desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, caracterizado por el sedentarismo y una alimentación inadecuada, que incluye consumo excesivo de bebidas azucaradas, "comida rápida" y alimentos ultraprocesados con ingentes cantidades de kilocalorías, azúcares, grasas, entre otras sustancias (Popkin et al., 2021), y que recientemente se ha revelado una asociación con la doble carga de malnutrición, entendida como la coexistencia de desnutrición

### Resumen

Obesidad y adicción a la comida son un problema emergente de salud pública en el mundo. La adicción a la comida es una propuesta teórica con importantes apoyos experimentales y clínicos. El presente artículo aborda evidencias sobre la adicción a la comida, así como sus bases neurobiológicas y los efectos sobre la plasticidad cerebral tras el consumo de azúcares. Este trabajo se presenta como una perspectiva para puntualizar sobre la capacidad de los alimentos ricos en azúcares para estimular los sistemas de recompensa y ahondar sobre un modelo de adicción a los azúcares, que pueda ser utilizado en investigaciones a nivel preclínico.

**Palabras clave:** adicción a la comida, neurobiología de la alimentación, azúcares.

### Abstract

Obesity and food addiction are an emerging public health problem in the world. Food addiction is a theoretical proposal with important experimental and clinical support. The present article discusses evidence on food addiction, as well as its neurobiological basis and the effects on brain plasticity following sugar consumption. This work is presented as a perspective to clarify the capacity of foods rich in sugars to stimulate reward systems and to delve into a model of sugar addiction, which can be used in preclinical research.

**Key words:** food addiction, neurobiology of food, sugars.

y sobrenutrición en infantes y adolescentes mexicanos (Oviedo-Solís et al., 2022).

La evidencia indica que el consumo excesivo de alimentos ultraprocesados (ricos en energía, proveniente de grasas y azúcares) se acompaña de alteraciones funcionales en el cerebro, especialmente a través de los sistemas de recompensa y vías de neurotransmisión (dopaminérgicas y opioidérgicas), mismos implicados en las respuestas neurobiológicas a drogas de abuso (Volkow et al., 2016; 2022). A pesar de su aparente prevalencia, la adicción a la comida no ha sido reconocida oficialmente como una adicción, trastorno o diagnóstico real en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. La adicción a la comida es un tema en el que se ha producido un importante crecimiento en

los estudios controlados a nivel preclínico, donde es posible controlar de mejor manera un grupo de variables; es por ello que se han desarrollado modelos que permitan responder incógnitas específicas y de forma aislada, como el modelo de adicción al azúcar.

El aumento de la ingesta de azúcares y edulcorantes en las últimas décadas hace que sea de especial interés cuestionarse los efectos de estas sustancias sobre la función reguladora del cerebro. El azúcar es un nutriente capaz de liberar tanto dopamina como opioides en las estructuras del sistema de recompensa, lo que sugiere que su potencial adictivo es admisible (Avena et al., 2008), además, los alimentos con alto contenido de azúcar incrementan la búsqueda compulsiva de los mismos, sugiriendo una fuerte respuesta de la pérdida de control, abstinencia y antojos, desencadenada por el consumo de estos (Meule y Kübler, 2012). Por ello, se han propuesto modelos teórico-experimentales para identificar señales de dependencia al azúcar. Dichos modelos aceptan la definición de conducta adictiva como un comportamiento compulsivo e incontrolable, que se intensifica rápidamente durante el acceso al azúcar (Avena et al., 2008).

Los investigadores de la adicción a la comida sostienen que examinar la obesidad a través de la adicción abrirá nuevas vías para la prevención, el tratamiento, y política de salud pública (Gearhardt et al., 2013); aunque esto, como muchos otros aspectos de los modelos, ha sido cuestionado (Ziauddeen et al., 2012), se continúan generando aproximaciones al entendimiento de los efectos de los azúcares simples y los edulcorantes en la función cerebral. En esta perspectiva, se aborda la evidencia de la adicción a la comida, en especial a los azúcares y los edulcorantes desde una mirada de la neurociencia, lo que conduce a sugerir la inclusión de una nueva leyenda precautoria en el etiquetado de advertencia utilizado en países como Chile, Israel, Perú, Uruguay y México. Finalmente se aborda un modelo preclínico de adicción al azúcar que ha fungido como herramienta para el estudio de la adicción.

### **Evidencia sobre la adicción a la comida**

La adicción a la comida ha sido un tema de gran controversia y ha despertado el interés de numerosos equipos de investigadores desde que se comenzaron a desentrañar los mecanismos neurales subyacentes. Dada su relevancia para comprender mejor la creciente pandemia de obesidad, varios autores han explorado este fenómeno desde la perspectiva del "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales" (DSM) (Brunault et al., 2017; Hauck et al., 2020; Meule y Gearhardt, 2014; Pai et al., 2014). Sin embargo, aún no existe un consenso en la comunidad científica sobre si este fenómeno es equivalente a la adicción a sustancias. A pesar de ello, hay evidencia sólida que sugiere que la alimentación compulsiva comparte componentes moleculares, fisiológicos y neurológicos con otras conductas adictivas (Corsica y Pelchat, 2010; Gearhardt et al., 2011; Hauck et al., 2020; Huerta-Canseco et al., 2023; Weingarten y Elston, 1990).

Koob y Volkow (2016) definen la adicción como un trastorno crónico de recaída caracterizado por la búsqueda compulsiva de la droga, la pérdida de control sobre la ingesta y la aparición de un estado emocional negativo (irritabilidad y ansiedad) cuando el acceso a la sustancia se ve limitado. En el contexto de la alimentación, se ha informado que las personas obesas tienen menos control sobre las conductas

impulsivas frente a la comida, mediado por una reducción en las respuestas neurales de la corteza prefrontal (Kishinevsky et al., 2012; Mullins et al., 2020; Willeumier et al., 2011). Además, la obesidad se asocia con una mayor activación de las regiones corticales somatosensoriales que potencian la percepción y la anticipación de las señales alimentarias (Pursey et al., 2019), lo que sugiere que estas personas perciben de manera diferente las señales asociadas con los alimentos, lo que favorece la presencia de conductas compulsivas.

De manera interesante, Wurtman (1988) destacó que, al alterar el contenido de macronutrientes de un alimento, es posible inducir un estado ansioso por la búsqueda de dicho alimento en animales de laboratorio. Estos estados de ansiedad e impulsividad también son característicos de las personas obesas y se informa que son un obstáculo para el éxito en los tratamientos para la pérdida de peso (Meule y Kübler, 2012; Weingarten y Elston, 1990).

Lutter y Nestler (2009) describen que, en animales sanos, el cambio de una dieta normal por una hiperazucarada aumenta el consumo total de alimentos y, cuando se retira, los animales muestran síntomas como agresividad, ansiedad, castañeteo de dientes y sacudidas de cabeza, síntomas que se interpretan como "síndrome de abstinencia". Estos cambios en la conducta también se observan en animales expuestos a dietas con alto contenido en grasas (Davis, 2013). Además, el acceso a una alimentación alta en azúcares durante solo siete semanas generó síntomas similares a la depresión cuando la dieta se cambió por alimento regular en las ratas (Iemolo et al., 2012); sin embargo, estos síntomas se revirtieron una vez que los sujetos volvieron a tener acceso a la dieta alta en azúcares. La influencia en la conducta de este tipo de dietas es tan fuerte que los animales expuestos a ellas mantienen los cambios en los patrones de alimentación incluso cuando se agrega quinina para producir un sabor amargo desagradable (Heyne et al., 2009). La evidencia experimental muestra que el consumo de dietas altas en azúcares y/o ricas en grasas, así como la obesidad, generan cambios conductuales en los patrones de alimentación que favorecen la sobrealimentación y el consumo excesivo de energía. El entendimiento fisiológico y neuroanatómico de estos cambios es fundamental para mejorar los tratamientos dirigidos a la pérdida de peso corporal. Es por eso que, en los últimos años, el interés por comprender los mecanismos que llevan a estos cambios conductuales ha impulsado la investigación en las bases neurológicas de la adicción a la comida. A continuación, abordaremos con más detalle algunos de estos hallazgos.

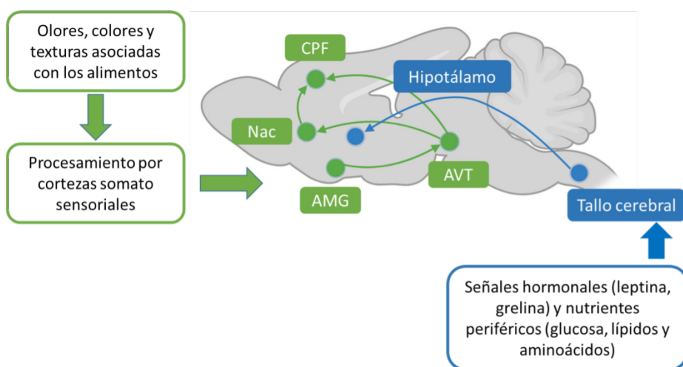
### **Bases neurológicas de la adicción a la comida**

En el contexto de la adicción a sustancias, los circuitos neuroanatómicos que acompañan a las alteraciones conductuales son complejos y con el paso de los años se ha acumulado evidencia de interacciones entre mayor cantidad de estructuras cerebrales. Principalmente, se describe la actividad de neurotransmisores y neuromoduladores como la dopamina, péptidos opioides, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), glutamato, serotonina, acetilcolina y endocannabinoides. Estos actúan sobre estructuras del sistema mesocorticolímbico de recompensa, como el área ventral tegmental (AVT) y el núcleo accumbens (Nac). Estos circuitos también interactúan con otros que intervienen en la regulación del estado de ánimo, como la reactividad al estrés (que afecta a la amígdala y el hipotálamo) y la interocepción (que afecta a la ínsula y

el córtex cingulado anterior, contribuyendo a la conciencia de los estados emocionales negativos) (Koob y Volkow, 2016).

Dado que las necesidades básicas del ser humano implican la obtención de energía para su supervivencia, es lógico que el organismo haya desarrollado mecanismos para asegurar que un individuo consuma la energía necesaria. En su mayoría, el sistema nervioso central ejerce esta regulación a través de diferentes vías (Figura 1). En primer lugar, el tallo cerebral y el hipotálamo regulan las señales de saciedad y hambre mediante el censo del metabolismo periférico a través de la señalización de hormonas como la leptina, la insulina y la grelina, así como el balance de nutrientes (por ejemplo, glucosa, lípidos y aminoácidos) (Kim et al., 2018; Li et al., 2019; Myers y Olson, 2014). Sin embargo, hoy día es sabido que el control de la alimentación no solo involucra la actividad de este balance en las señales metabólicas, sino que también están implicados los mecanismos de recompensa y placer (Huerta-Canseco et al., 2023). Diversos autores señalan que la obesidad y el sobrepeso pueden estar acompañados de una disfunción del sistema de recompensa mesocorticolímbico que afecta al comportamiento alimentario (Huerta-Canseco et al., 2023; Lemmens et al., 2011; Thanarajah et al., 2023).

Las respuestas de recompensa alimentaria están codificadas adecuadamente por el circuito mesocorticolímbico, que se encuentra evolutivamente bien conservado e integra neuronas dopaminérgicas localizadas en el AVT con proyección al Nac y que también inervan varias regiones de la corteza prefrontal (CPF), la amígdala central (ACE), la amígdala basolateral (ABL) y el hipocampo. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) también se proyectan al estriado dorsal, que tradicionalmente se ha asociado con el aprendizaje apetitivo, el rendimiento y la motivación (Alsiö et al., 2010; de Macedo et al., 2016; Weiland et al., 2014).



**Figura 1.** Esquema representativo en un cerebro de roedor de las dos vías principales mediante las cuales el sistema nervioso central regula la ingesta de alimento.

*Nota.* En azul se muestra la vía de regulación de la ingesta por medio del monitoreo de señales periféricas (hormonas y nutrientes) que indican al hipotálamo el estado metabólico del individuo y modifican las señales de hambre y saciedad. En verde se muestra la regulación por medio del sistema mesocorticolímbico de recompensa. Las consecuencias placenteras del alimento generan procesos de aprendizaje asociativo frente a las señales contextuales del mismo por medio de la amígdala. Estas señales son reforzadas por conexiones dopaminérgicas y opioides endógenos en el área ventral tegmental, el núcleo accumbens y cortezas como la prefrontal, generando cerebros eficientes en la búsqueda de estos alimentos. CPF, corteza prefrontal; AVT, área ventral tegmental; AMG, amígdala; Nac, núcleo accumbens.

Aunque la evidencia confirma que la comida es un estímulo de recompensa natural que activa el circuito mesocorticolímbico, la exposición a alimentos de alta densidad energética y palatabilidad podría afectar la

respuesta fisiológica de recompensa (Epstein et al., 2011; Huerta-Canseco et al., 2023). Por ejemplo, en roedores, de manera muy interesante la exposición a una dieta rica en grasas altera la señalización dopaminérgica y la señal de retroalimentación aferente vagal en el sistema mesocorticolímbico, lo que provoca una preferencia por la ingesta de alimentos hiperpalatables (Camacho et al., 2017; Tellez et al., 2013). Asimismo, el consumo de este tipo de dietas reduce la respuesta hipotalámica a las señales alimentarias a solo 24 horas de exposición, alterando el equilibrio nutricional, favoreciendo la sobreingesta (Mazzone et al., 2020). En humanos, la exposición a estas dietas aumenta la preferencia hacia el consumo de grasas (Costanzo et al., 2018) que, a su vez, incrementa la señalización de dopamina en el circuito mesocorticolímbico (Dumas et al., 2016). Este fenómeno plantea la posibilidad de que a largo plazo se vean afectados los sistemas neurales involucrados en la formación de aprendizaje asociativo, lo cual podría potenciar la preferencia hacia el consumo de alimentos hiperpalatables (Thanarajah et al., 2023). Es interesante que estos cambios se observaron incluso sin la presencia de obesidad o trastornos metabólicos preexistentes, lo que indica el efecto de la dieta directamente sobre las alteraciones del sistema neurológico de recompensa.

También se han reportado cambios a nivel de amígdala y cortezas sensoriales y prefrontal en individuos obesos (Boutelle et al., 2015; Geha et al., 2017; Pursey et al., 2019), así como alteraciones en las concentraciones y acción de la dopamina (Adams et al., 2015; Lee et al., 2018). La obesidad también disminuye la expresión de receptores opioides en el circuito mesolímbico (Tuominen et al., 2015), lo que podría asociarse a una disminución de sensaciones placenteras provenientes del consumo de alimentos, favoreciendo la búsqueda de alimentos hiperpalatables en mayor cantidad.

### Teoría de adicción a los carbohidratos

Los alimentos son estímulos altamente gratificantes para los individuos. Según las observaciones de Charles Darwin, la conducta de alimentación aparece innata en los seres humanos debido a su crucial papel en la supervivencia. En el entorno evolutivo, los alimentos energéticamente densos eran escasos y se asociaban principalmente con épocas de cosecha abundante o la maduración natural de frutas. En la actualidad, no es sorprendente que los alimentos ricos en grasas, sal y azúcar sean los más susceptibles al abuso en el consumo (Camacho et al., 2017; Davis, 2013).

De acuerdo con los investigadores Berridge y Robinson (2003), la recompensa es un conjunto de múltiples procesos fisiológicos y neuronales que se pueden agrupar en tres aspectos fundamentales. En primer lugar, la percepción, que engloba la capacidad de los sujetos para captar y procesar las señales ambientales asociadas con los estímulos recompensantes, como los colores, olores o las texturas, normalmente asociadas a la activación de cortezas somatosensoriales (Berridge y Robinson, 1998). También, las conductas de aproximación y consumo de los estímulos, determinadas por las propiedades recompensantes del estímulo en cuestión y las consecuencias placenteras que desencadenan en los sujetos. En el primer caso, se ha reportado la función dopaminérgica de estructuras como el AVT y el Nac, implicadas en este proceso denominado "*Wanting*"; en el segundo, denominado "*Liking*", la evidencia sugiere la

participación del sistema de opioides endógenos en el Nac (Berridge y Robinson, 2003). Por último, toda esta información debe consolidarse en procesos de aprendizaje y memoria para que, en futuras exposiciones al estímulo, los sujetos sean más eficientes en conseguir la interacción con el mismo, un proceso muy relacionado con la función de diferentes núcleos de la amígdala (Huerta-Canseco et al., 2023).

Los sabores dulces desencadenan reacciones de "*Liking*" las cuales son compartidas entre humanos, orangutanes, chimpancés e incluso roedores (Berridge y Robinson, 2003). Además, el azúcar es un nutriente capaz de liberar tanto dopamina como opioides en las estructuras del sistema de recompensa, lo que sugiere que su potencial adictivo es admisible (Avena et al., 2008). Los alimentos con alto contenido de azúcar también han demostrado generar incrementos en la búsqueda compulsiva de los mismos (*food cravings*), sugiriendo una fuerte respuesta de "*Wanting*" desencadenada por el consumo de estos (Meule y Kübler, 2012; Spring et al., 2008; Wurtman, 1988; Weingarten y Elston, 1990).

Resulta particularmente interesante que el potencial adictivo de este macronutriente parece ser mayor en ciertos contextos, como el que reportan Spring et al. (2008), donde mujeres con obesidad previamente identificadas con patrones conductuales de ingesta impulsiva de carbohidratos, presentaron mayores índices de preferencia, una mayor sensación de "*Liking*" y una mayor sensación reconfortante durante la ingesta, cuando consumían una bebida alta en carbohidratos, pero no al ingerir una bebida alta en carbohidratos con proteína añadida. Trabajos en modelos animales apuntan a que estos efectos podrían estar mediados por el sistema de opioides endógenos (Delamater et al., 2000). En cuanto a los procesos de aprendizaje y memoria, los carbohidratos simples son capaces de generar memoria emocional asociativa hacia los contextos en los que interactúan con ellos, tanto en roedores (Delamater et al., 2000; Figlewicz et al., 2001; Papp et al., 1991; Perks y Clifton, 1997; White y Carr, 1985) como en humanos (Blass et al., 1984; Stevenson et al., 2000; Yeomans et al., 2006). Además, el consumo de carbohidratos simples también parece favorecer la formación de memoria emocional asociativa más rápidamente que en el consumo de otras sustancias (Vitale et al., 2003). Esto sugiere que el consumo de azúcares simples puede generar cambios fisiológicos que perduran en el tiempo, generando susceptibilidad en los sujetos hacia perfiles de adicción. La evidencia indica que el consumo de azúcares activa los sistemas de recompensa de una manera distinta a la de otros macronutrientes como las proteínas, y que el consumo prolongado de los mismos podría generar cambios en la manera en que se perciben las señales asociadas a estos, favoreciendo su consumo excesivo y la acumulación de ese exceso de energía restante en el organismo.

### Efectos de azúcares y edulcorantes en el cerebro

¿El consumo de azúcar afecta la neuroplasticidad del sistema de recompensa? Esta pregunta también ha sido trasladada a los laboratorios obteniendo interesantes hallazgos. Winterdahl et al. (2019) reportan que el consumo excesivo de azúcares disminuye la disponibilidad de receptores opioides (de tipo  $\mu$ ) y dopaminérgicos (D2 y D3) en estructuras del sistema mesocorticolímbico de recompensa, como el núcleo accumbens, el tálamo, la amígdala, la corteza cingulada y la corteza prefrontal de mini cerdos Göttingen. La ingesta

de agua con sacarosa incrementó un 305% la cantidad de dopamina presente en el Nac en comparación con el agua sola en ratas macho de la cepa Sprague-Dawley (Hajnal y Norgren, 2001). Bello et al. (2002) reportaron que la adición de sacarosa a la dieta normal durante siete días genera una disminución en la densidad de receptores dopaminérgicos D2 en la porción de la concha del Nac y en el estriado dorsolateral. Además, el consumo prolongado de carbohidratos simples produce una desregulación de la señalización de esteroides a nivel sistémico, en el hipotálamo y en el sistema mesocorticolímbico de recompensa, así como altera la señalización dopaminérgica en el Nac (Tobiansky et al., 2020).

Por otro lado, el consumo de una gran cantidad de azúcares simples en etapas tempranas del desarrollo neuronal, como la niñez y la adolescencia, podría favorecer el desarrollo futuro de hiperactividad, deficiencias en memoria de trabajo y alteraciones de la sincronización sensorial (Hirai et al., 2021). Los autores señalan que estas alteraciones podrían estar estrechamente ligadas a la neuroinflamación. En cuanto a las estructuras amigdalinas, se ha reportado que el consumo a corto y largo plazo de sacarosa produce una reducción en la longitud total de los árboles dendríticos de las neuronas principales de la amígdala basolateral (Shariff et al., 2017).

Asimismo, los datos de Packard et al. (2017) revelaron que el consumo de sacarosa podría afectar las respuestas ante el estrés, alterando la señalización excitación-inhibición entre la amígdala basolateral y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. Igualmente, Li et al. (2012) reportaron que ratas obesas ingieren una mayor cantidad de sacarosa en una misma ventana de tiempo (conducta similar a atracón) que ratas con peso normal; además, estos animales obesos presentan una mayor activación de la amígdala central evidenciada por una mayor expresión del gen c-Fos, dicha hiperexpresión podría jugar un papel importante en la regulación de señales positivas/excitatorias frente a estímulos alimentarios. En ese sentido, Uejima et al. (2007) reporta que la administración del agonista LY379268, que disminuye la liberación de glutamato en la amígdala central, reduce la búsqueda compulsiva de sacarosa en ratas con exposición previa y prolongada a la misma.

La evidencia experimental revela que el consumo de azúcar genera activación del sistema mesocorticolímbico de recompensa y otros sistemas implicados en la regulación de la ingesta. De igual manera, indica que la exposición prolongada a este tipo de carbohidrato puede generar alteraciones a largo plazo con implicaciones importantes en la sobreingesta calórica y la obesidad. En los últimos años, los edulcorantes artificiales no calóricos o reducidos en calorías se han presentado como una alternativa segura para combatir el problema de la sobreingesta calórica, el sobrepeso y la obesidad; sin embargo, hasta la fecha, su influencia sobre el SNC es parcialmente conocida.

Van Opstal et al. (2021) evaluaron a nivel clínico la actividad de estructuras como la corteza cingulada, el tronco encefálico y el AVT mediante resonancia magnética. En ese sentido describieron una actividad significativa en estas estructuras únicamente en el consumo de glucosa, y no cuando el sujeto consumía edulcorantes no calóricos como sucralosa y alulosa, e incluso con el consumo de fructosa (edulcorante calórico), señalando que la poca activación de estas estructuras en el cerebro por el consumo de fructosa podría deberse al paso por metabolismo hepático de la misma, lo que podría generar



un retraso en la comunicación con las zonas exploradas del SNC. Los autores también mencionan un fenómeno similar en el hipotálamo y apuntan a que esta podría ser la causa del menor efecto saciante de estos edulcorantes en comparación con la glucosa (van Opstal et al., 2019).

El trabajo de Erbaş et al. (2018) revela que la exposición durante seis semanas en ratas a edulcorantes artificiales no calóricos (aspartamo, sacarina y sucralosa) puede tener efectos nocivos sobre la cognición y la integridad del hipocampo en ratas, evidenciando una población neuronal significativamente menor en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo de ratas con consumo prolongado de aspartamo. En ese sentido, Ashok et al. (2013) señalan también que el consumo prolongado y repetido de aspartamo puede ser tóxico para el cerebro, ya que incrementa los niveles de radicales libres y altera la actividad enzimática en el cerebro. Frank et al. (2008) reportan que el consumo de sucralosa en mujeres adultas sanas generó activación en regiones involucradas con el sabor como el cíngulo anterior y la corteza prefrontal; sin embargo, únicamente la sacarosa mostró activación del AVT. Cabe destacar que, al evaluar la percepción hedónica o placentera, no se observaron diferencias significativas entre ambos edulcorantes. De igual forma, el trabajo de Griffioen-Roose et al. (2013) señala que, de manera muy interesante, cuando se consumen bebidas con edulcorantes calóricos o no calóricos sin previo conocimiento de los sujetos, la evaluación sensorial de gusto y recompensa no cambia, independientemente del valor calórico. Es importante señalar que la muestra utilizada en este protocolo fueron hombres y mujeres normopeso con una media de edad de 21 años. Estos datos son interesantes porque podrían implicar que, aunque los edulcorantes no calóricos no activan el sistema de recompensa *per se*, en personas adultas no hay una disminución en la percepción manifestada de recompensa debido a mecanismos de aprendizaje y memoria generados por la exposición constante al sabor dulce. Además, en modelos animales expuestos a contextos específicos como la larga exposición seguida de abstinencia, los edulcorantes no calóricos como la sacarina pueden desencadenar episodios de búsqueda compulsiva como lo reportado en sacarosa (Aoyama et al., 2014; Murray et al., 2016).

Estos resultados plantean cuestionamientos que deben abordarse en futuras investigaciones. Por ejemplo, ¿existen consecuencias de la manifestación de percepción hedónica reportada sin la activación de los circuitos mesolímbicos? ¿Podría generar en los sujetos una sensación de una necesidad no cumplida? ¿Estos efectos podrían ser más severos en el contexto de la restricción calórica como en las dietas agresivas para la pérdida de peso? Si bien la evidencia hasta el momento nos indica que la interacción de los edulcorantes artificiales no calóricos genera una menor activación de los sistemas mesocorticolímbicos de recompensa, se necesitan más estudios para entender las implicaciones a largo plazo de estas sustancias en la salud metabólica y del SNC. Muchos estudios han llegado a la conclusión de que son necesarios ensayos controlados aleatorios a largo plazo, de alta calidad y con la potencia adecuada para evaluar la relación entre el uso de edulcorantes no calóricos y el control del peso corporal, mitigando los riesgos a largo plazo (Griffioen-Roose et al., 2013).

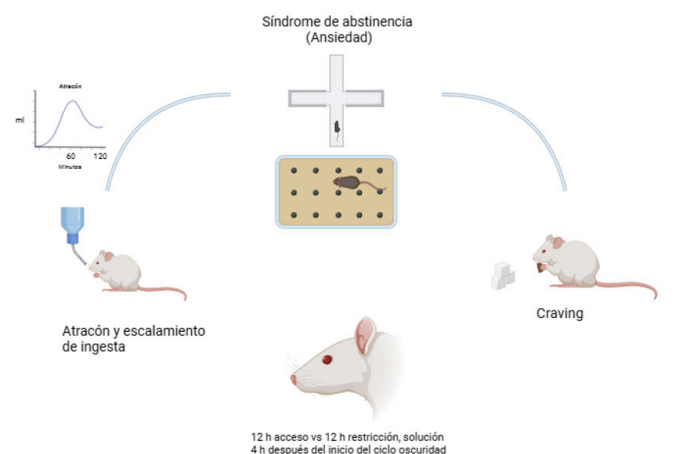
### Modelo de adicción al azúcar en ratas

Los ratones y las ratas, al ser mamíferos, comparten una fisiología notablemente similar a la humana en comparación con otras especies no mamíferas. En las últimas décadas, aproximadamente el 60% de la investigación preclínica se ha realizado en estos animales, impulsado en parte por su tamaño reducido, alta fecundidad con camadas de 6 a 12 crías (según la cepa), ciclo reproductivo corto de 4-8 semanas hasta la madurez sexual, y un período de gestación de solo tres semanas, lo que los convierte en una opción económica para los investigadores (Kleinert et al., 2018).

Las ratas han demostrado la capacidad de autoadministrarse la mayoría de las drogas adictivas, como la cocaína, y de desarrollar comportamientos característicos de la adicción tras un periodo prolongado de acceso (Ahmed et al., 2013). La investigación preclínica con animales no humanos ha sido crucial para entender los factores de riesgo de la adicción, las neuroadaptaciones después de la exposición crónica a las drogas, y el desarrollo de farmacoterapias efectivas contra la adicción (Field y Kersbergen, 2019).

Aunque existen modelos animales de adicción al azúcar, es difícil demostrar la conducta adictiva de manera directa. Por ello, se han propuesto modelos teórico-experimentales para identificar señales de dependencia al azúcar, definiendo la adicción como un comportamiento compulsivo e incontrolable que se intensifica rápidamente durante el acceso al azúcar (Avena et al., 2008). Dada la complejidad de estudios en humanos, los modelos animales ofrecen diversas formas de investigar los diferentes estadios de la adicción a las drogas (Deroche-Gamonet y Vincenzo, 2014).

Rada et al. (2005) propusieron un modelo en tres etapas para caracterizar el desarrollo de la adicción. Este modelo requiere que las ratas pasen 12 horas sin comida ni agua, seguidas de 12 horas con acceso a una solución azucarada (25% de glucosa o 10% de sacarosa), durante las primeras cuatro horas de su actividad nocturna, cuando tienen más hambre y son más propensas a desarrollar comportamientos de atracón. Estas tres etapas se denominan: atracón y escalamiento, síndrome de abstinencia y *craving* (Figura 2).



**Figura 2.** Representación gráfica del modelo de adicción al azúcar en ratas.

*Nota.* Se observan las tres etapas de la adicción. Se describe el condicionamiento del animal, después se representa el atracón durante la primera hora de acceso a la sustancia, después se encuentra el síndrome de abstinencia, caracterizado por la ansiedad, la cual puede ser medida mediante la prueba del laberinto de cruz elevado y la prueba de *hole board*. Finalmente, el *craving* o deseo subjetivo por la sustancia (en este caso la sacarosa). Fuente: elaboración propia.

Antes de explicar las etapas, se hará referencia a los materiales y procedimientos descritos en el modelo. Principalmente se utilizan ratas de la cepa Sprague Dawley y pueden ser tanto machos como hembras, con edades entre las 6 y 12 semanas al inicio del estudio. Las ratas deben dividirse en grupos experimentales y de control con al menos ocho a diez ratas por grupo con un peso similar (no mayor a 10 % de variación) y alojarse individualmente. El lugar donde se encuentren los roedores debe contar con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a 21° C. Para preparar la solución de endulzada al 10 %, disuelva lentamente 100 g de sacarosa (azúcar de mesa) en aproximadamente 800 ml de agua purificada, posteriormente llene el recipiente hasta los 1000 ml con agua purificada. Preparar solo la cantidad necesaria de solución para cada día, en dado caso de que haya un excedente, se puede guardar a 4°C durante un máximo de tres días, ya que después de ese periodo puede favorecer el crecimiento de bacterias y moho. Finalmente, las botellas utilizadas deben ser vaciadas, lavadas y volver a ser llenadas con una solución nueva cada día, con la finalidad de evitar el crecimiento microbiano (Bocarsly y Avena, 2020).

### **Atracón y escalamiento**

Después de unos pocos días de este programa, las ratas comienzan a desarrollar comportamientos tipo atracón, el cual se caracteriza por una gran ingesta en un periodo corto de tiempo. El episodio de atracón más destacado se observa durante la primera hora de acceso, donde los animales consumen aproximadamente el 20% de su ingesta diaria total de azúcar (Bocarsly y Avena, 2020).

Por otro lado, el escalamiento hace referencia al aumento gradual en la cantidad consumida, manifestado como un patrón de "altibajos" en los días siguientes a la primera exposición (Hoebel et al., 2009; Rada et al., 2005). En modelos animales, durante este proceso se observa un incremento notable en la actividad motora, la cual se intensifica a medida de que el animal desarrolla adicción. La restricción del acceso a la sustancia promueve el consumo excesivo, lo que resulta en un aumento significativo de los niveles de dopamina en el cerebro, un efecto que contribuye al desarrollo de la adicción (Rada et al., 2005). El aumento de la ingesta en forma de atracones puede deberse tanto a la sensibilización como a la tolerancia a las propiedades sensoriales de una sustancia de abuso que se produce con su administración repetida (Avena et al., 2008).

### **Síndrome de abstinencia**

Cuando se retira la solución azucarada, los animales muestran un síndrome de abstinencia, caracterizado por la manifestación de signos y síntomas tras la interrupción abrupta o la reducción en el consumo de la sustancia, o mediante la administración de un agente antagonista, como la naloxona (Avena et al., 2008). Estos síntomas son típicamente opuestos a los efectos producidos por el azúcar durante el período de exposición. La naloxona, un antagonista opioide, induce signos somáticos de abstinencia en estos animales, como castañeteo de dientes, temblor de las patas delanteras, sacudidas de cabeza y ansiedad, evaluada por la disminución del tiempo en los brazos abiertos de un laberinto en cruz elevado (Avena, 2010). Este síndrome de abstinencia es similar al observado con nicotina o morfina, sugiriendo que la adicción al azúcar podría implicar una dependencia de los opioides endógenos

liberados en respuesta a la ingesta de azúcar (Smail-Crevier et al., 2018).

Otra característica notable de esta fase es la tolerancia a la droga, definida como la reducción gradual de los efectos de una dosis constante de sustancia debido a su administración continua (Martín et al., 2018). Los consumidores requieren dosis crecientes para experimentar el mismo efecto subjetivo inicial, ya que desarrollan tolerancia a algunos efectos principales como la euforia y la supresión del apetito. Este fenómeno puede estar relacionado con la mayor eliminación de la droga, influenciada por procesos neuroquímicos adaptativos en el sistema nervioso central (Fernández-Espejo, 2006). Tanto la tolerancia como la abstinencia son factores que contribuyen significativamente a la conducta de búsqueda y consumo, siendo fundamentales en el ciclo de la adicción.

### **Craving**

La fase final, conocida como *craving*, se caracteriza por un intenso deseo por la sustancia, manifestado por un aumento en la tasa de respuesta de palanca en un programa de refuerzo, donde el animal se autoadministra la sustancia adictiva (Avena et al., 2005). Este comportamiento puede resistir incluso un procedimiento de extinción en entornos experimentales (Rada et al., 2005). En ratas entrenadas para autoadministrarse azúcar intravenosa presionando una palanca, se observa una reducción en la autoadministración de cocaína y heroína, sugiriendo que los alimentos dulces pueden tener un refuerzo más potente a largo plazo que la cocaína, incluso en animales con historial prolongado de consumo de drogas. Aunque este fenómeno es prevalente en la mayoría de las ratas en este modelo, existe una minoría que prefiere la cocaína sobre el azúcar, lo que podría indicar una población "vulnerable", similar a la observada en humanos (Cantín et al., 2010).

El *craving* puede ser conceptualizado de varias maneras, incluyendo un fuerte deseo o urgencia por consumir azúcar (Sun y Kober, 2020) y ha sido descrito como el anhelo de experimentar nuevamente los efectos de la droga, un deseo subjetivo intenso, una necesidad obsesiva, la búsqueda de alivio durante el síndrome de abstinencia, un estímulo emocional para consumir la droga, la anticipación de efectos positivos, y un proceso cognitivo no automático (Grimm et al., 2004; Spring et al., 2008). En el contexto de las recaídas, el *craving* está estrechamente asociado y puede manifestarse mucho después de que desaparezca el síndrome de abstinencia. Según el modelo de adicción al azúcar, similar al de las drogas de abuso, el *craving* por el azúcar se intensifica cuando su consumo se ve restringido (Benton, 2010).

Aunque el modelo proporciona una comprensión detallada de cómo las ratas pueden desarrollar adicción al azúcar, considerando variables como el tiempo de exposición a la solución, la concentración de azúcar, el procedimiento utilizado y las medidas necesarias, enfrenta limitaciones adicionales. Estas incluyen la influencia de variables no controladas, la dificultad de replicar completamente el entorno natural de consumo de azúcar humano, y la posible influencia de otros factores biológicos, ambientales o genéticos en el desarrollo de la adicción. Por lo tanto, aunque el modelo aporta valiosa información, es crucial reconocer sus limitaciones y la necesidad de investigaciones adicionales para una comprensión más completa de la adicción al azúcar y sus implicaciones.

## Conclusiones

La adicción a la comida y/o a los azúcares es un diagnóstico controvertido que no se incluye en los actuales sistemas clasificatorios creados por la Asociación Americana de Psiquiatría o la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, la evidencia científica tanto a nivel preclínico como clínico establece algunos paralelismos con la adicción a drogas de abuso; de hecho, la principal explicación de la patogénesis de la adicción a la comida continúa siendo una disfunción en el sistema de recompensa. Ante el incremento de enfermedades relacionadas con el estado nutricional ligado a la "adicción alimentaria", como el sobrepeso y la obesidad, se vuelve innegable que el consumo excesivo de alimentos ricos en azúcares y/o combinados con grasas (como los ultraprocesados) posee una capacidad estimulante sobre el sistema de recompensa. Se requieren más estudios para seguir elucidando los mecanismos involucrados en la adicción a los alimentos y las bebidas azucaradas. A pesar de ello, los avances derivados de diversas investigaciones hasta la fecha han contribuido a progresos significativos en políticas públicas, como la implementación del etiquetado de advertencia en algunos países de América Latina. No obstante, según el conocimiento actual proporcionado por la literatura científica, consideramos esencial la inclusión de la leyenda precautoria "potencialmente adictivo" en el etiquetado frontal de productos ultraprocesados que contengan altas cantidades de azúcares y/o grasas. Este enfoque tiene como objetivo prevenir y mitigar la alteración de las señales vinculadas a los mecanismos de recompensa y placer asociados con la sobreingesta de tales productos. Es crucial proporcionar una herramienta sencilla, práctica y eficaz para orientar las decisiones de compra y consumo, dado que los alimentos con alto contenido de azúcar pueden intensificar la búsqueda compulsiva de consumo, evidenciando una marcada respuesta que incluye la pérdida de control, la abstinencia y los deseos o antojos. Además, su conexión con la pandemia de sobrepeso y obesidad es innegable.

## Agradecimientos

F.H.L. (Programa de doctorado), R.F.D. y C.H.C. (Estancias posdoctorales por México) son becarios del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) de México.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Referencias

Adams, W. K., Sussman, J. L., Kaur, S., D'souza, A. M., Kieffer, T. J., y Winstanley, C. A. (2015). Long-term, calorie-restricted intake of a high-fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling – two markers of addiction vulnerability. *European Journal of Neuroscience*, 42(12), 3095-3104. <https://doi.org/10.1111/ejn.13117>

Ahmed, S., Guillem, K., y Vandaele, Y. (2013). Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16(4), 434-439. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328361c8b8>.

Alsö, J., Olszewski, P. K., Norbäck, A. H., Gunnarsson, Z. E. A., Levine, A. S., Pickering, C., y Schiöth, H. B. (2010). Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs

depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience*, 171(3), 779-787. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.046>

Aoyama, K., Barnes, J., y Grimm, J. W. (2014). Incubation of saccharin craving and within-session changes in responding for a cue previously associated with saccharin. *Appetite*, 72, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.10.003>

Ashok, I., Sheeladevi, R., y Wankhar, D. (2013). Long term effect of aspartame (Artificial sweetener) on membrane homeostatic imbalance and histopathology in the rat brain. *Free Radicals and Antioxidants*, 3, S42-S49. <https://doi.org/10.1016/j.fra.2013.09.003>

Avena, N. M. (2010). The study of food addiction using animal models of binge eating. *Appetite*, 55(3), 734-737. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.09.010>

Avena, N. M., y Hoebel, B. G. (2003). A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to low dose of amphetamine. *Neuroscience*, 122, 17-20. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00502-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00502-5).

Avena, N.M., Bocarsly, M.E., y Hoebel, B.G. (2012). Animal models of sugar and fat bingeing: relationship to food addiction and increased body weight. En: F. H. Kobeissy (Ed.) *Psychiatric Disorders. Methods and Protocols*. Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-458-2\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-458-2_23)

Avena, N. M., Long, K. A., y Hoebel, B. G. (2005). Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiology & Behavior*, 84(4), 359-362. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.12.016>.

Avena, N. M., Rada, P., Moise, N., y Hoebel, B. G. (2006). Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience*, 139, 813-820. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.037>

Avena, N. M., Rada, P., y Hoebel, B. G. (2008). Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(1), 20-39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>

Bello, N. T., Lucas, L. R., y Hajnal, A. (2002). Repeated sucrose access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *NeuroReport*, 13(12), 1575.

Benton, D. (2010). The plausibility of sugar addiction and its role in obesity and eating disorders. *Clinical Nutrition*, 29, 288-303. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.001>.

Berridge, K. C., y Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)

Blass, E. M., Ganchrow, J. R., y Steiner, J. E. (1984). Classical conditioning in newborn humans 2-48 hours of age. *Infant Behavior and Development*, 7(2), 223-235. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(84\)80060-0](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(84)80060-0)

Bocarsly, M.E., y Avena, N.M. (2020). Animal models of binge-eating palatable foods: Emergence of addiction-like behaviors and brain changes in the rat. En: Avena, N.M. (Ed.) *Animal Models of Eating Disorders*. Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0924-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0924-8_10)

Boutelle, K. N., Wierenga, C. E., Bischoff-Grethe, A., Melrose, A. J., Grenesko-Stevens, E., Paulus, M. P., y Kaye, W. H. (2015). Increased brain response to appetitive tastes in the insula and amygdala in obese compared with healthy weight children when sated. *International Journal of Obesity*, 39(4), 620-628.



- <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.206>
- Brunault, P., Courtois, R., Gearhardt, A. N., Gaillard, P., Journiac, K., Cathelain, S., Réveillère, C., y Ballon, N. (2017). Validation of the French version of the DSM-5 Yale Food Addiction Scale in a nonclinical sample. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *62*(3), 199-210. <https://doi.org/10.1177/0706743716673320>
- Camacho, A., Montalvo-Martinez, L., Cardenas-Perez, R. E., Fuentes-Mera, L., y Garza-Ocañas, L. (2017). Obesogenic diet intake during pregnancy programs aberrant synaptic plasticity and addiction-like behavior to a palatable food in offspring. *Behavioural Brain Research*, *330*, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.014>
- Cantin, L., Lenoir, M., Augeir, E., Vanhille, N., Dubreucq, S., Serre, F., Vouillac, C., y Ahmed, S. H. (2010). Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLOS ONE*, *5*(7), 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011592>
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N. M., Chadeayne, A., y Hoebel, B. G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, *10*(6), 478-488. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.66>
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J. L., Schwartz, G. J., Moran, T. H., y Hoebel, B. G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, *12*(16), 3549-3552.
- Corsica, J. A., y Pelchat, M. L. (2010). Food addiction: True or false? *Current Opinion in Gastroenterology*, *26*(2), 165. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328336528d>
- Costanzo, A., Nowson, C., Orellana, L., Bolhuis, D., Duesing, K., y Keast, R. (2018). Effect of dietary fat intake and genetics on fat taste sensitivity: a co-twin randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *107*(5), 683-694. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy022>
- Davis, C. (2013). Compulsive overeating as an addictive behavior: Overlap between food addiction and binge eating disorder. *Current Obesity Reports*, *2*(2), 171-178. <https://doi.org/10.1007/s13679-013-0049-8>
- de Macedo, I. C., de Freitas, J. S., y da Silva Torres, I. L. (2016). The influence of palatable diets in reward system activation: A mini review. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, *2016*, e7238679. <https://doi.org/10.1155/2016/7238679>
- Delamater, A. R., Sclafani, A., y Bodnar, R. J. (2000). Pharmacology of sucrose-reinforced place-preference conditioning: effects of naltrexone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *65*(4), 697-704. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00251-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00251-8)
- Deroche-Gamonet, V., y Vincenzo P. (2014). Psychobiology of cocaine addiction: Contribution of a multi-symptomatic animal model of loss of control. *Neuropharmacology*, *76*, 437-449. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.014>
- Dumas, J. A., Bunn, J. Y., Nickerson, J. P., Crain, K. I., Ebenstein, D. B., Tarleton, E. K., Makarewicz, J., Poynter, M. E., y Kien, C. L. (2016). Dietary saturated fat and monounsaturated fat have reversible effects on brain function and the secretion of pro-inflammatory cytokines in young women. *Metabolism, Clinical and Experimental*, *65*(10), 1582-1588. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.08.003>
- Epstein, L. H., Carr, K. A., Lin, H., y Fletcher, K. D. (2011). Food reinforcement, energy intake, and macronutrient choice123. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(1), 12-18. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010314>
- Erbaş, O., Erdoğan, M. A., Khalilnezhad, A., Solmaz, V., Gürkan, F. T., Yiğittürk, G., Eroglu, H. A., y Taskiran, D. (2018). Evaluation of long-term effects of artificial sweeteners on rat brain: A biochemical, behavioral, and histological study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *32*(6), e22053. <https://doi.org/10.1002/jbt.22053>
- Fernández-Espejo, E. (2006). Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. *Revista de Neurología*, *43*(3), 147-154.
- Field, M., y Kersbergen, I. (2019). Are animal models of addiction useful? *Addiction*, *115*(1), 6-12. <https://doi.org/10.1111/add.14764>
- Figlewicz, D. P., Higgins, M. S., Ng-Evans, S. B., y Havel, P. J. (2001). Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats. *Physiology & Behavior*, *73*(1), 229-234. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00486-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00486-3)
- Frank, G. K. W., Oberndorfer, T. A., Simmons, A. N., Paulus, M. P., Fudge, J. L., Yang, T. T., y Kaye, W. H. (2008). Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *NeuroImage*, *39*(4), 1559-1569. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.061>
- Gearhardt, A., Roberts, M., y Ashe, M. (2013). If sugar is addictive... what does it mean for the law?. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, *41*(S1), 46-49. <https://doi.org/10.1111/jlme.12038>
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R., y Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, *68*(8), 808-816. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>
- Geha, P., Cecchi, G., Todd Constable, R., Abdallah, C., y Small, D. M. (2017). Reorganization of brain connectivity in obesity. *Human Brain Mapping*, *38*(3), 1403-1420. <https://doi.org/10.1002/hbm.23462>
- Griffioen-Roose, S., Smeets, P. A. M., Weijzen, P. L. G., Rijn, I. van, Bosch, I. van den, y Graaf, C. de. (2013). Effect of replacing sugar with non-caloric sweeteners in beverages on the reward value after repeated exposure. *PLOS ONE*, *8*(11), e81924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081924>
- Grimm, J. W., Fyall, A. M., y Osincup, D. P. (2004). Incubation of sucrose craving: effects of reduced training and sucrose pre-loading. *Physiology & Behavior*, *84*, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.10.011>
- Hajnal, A., y Norgren, R. (2001). Accumbens dopamine mechanisms in sucrose intake. *Brain Research*, *904*(1), 76-84. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02451-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02451-9)
- Hauck, C., Cook, B., y Ellrott, T. (2020). Food addiction, eating addiction and eating disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, *79*(1), 103-112. <https://doi.org/10.1017/S0029665119001162>
- Heyne, A., Kiesselbach, C., Sahún, I., McDonald, J., Gaiffi, M., Dierssen, M., y Wolffgramm, J. (2009). Research focus on compulsive behaviour in animals: An animal model of compulsive food-taking behaviour. *Addiction Biology*, *14*(4), 373-383. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00175.x>
- Hirai, S., Miwa, H., Tanaka, T., Toriumi, K., Kunii, Y., Shimbo, H., Sakamoto, T., Hino, M., Izumi, R., Nagaoka, A., Yabe, H., Nakamachi, T., Shioda, S., Dan, T., Miyata, T., Nishito, Y., Suzuki, K., Miyashita, M., Tomoda, T., ... y Okado, H. (2021). High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. *Science Advances*, *7*(46), eabl6077. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl6077>



- Hoebel, B. G., Avena, N. M., Bocarsly, M. E., y Rada, P. (2009). Natural addiction: A behavioral and circuit model based on sugar addiction in rats. *Journal of Addiction Medicine*, 3, 33-41. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31819aa621>.
- Huerta-Canseco, C., Caba, M., y Camacho-Morales, A. (2023). Obesity-mediated lipoinflammation modulates food reward responses. *Neuroscience*, 529, 37-53. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.08.019>
- Iemolo, A., Valenza, M., Tozier, L., Knapp, C. M., Kornetsky, C., Steardo, L., Sabino, V., y Cottone, P. (2012). Withdrawal from chronic, intermittent access to a highly palatable food induces depressive-like behavior in compulsive eating rats. *Behavioural Pharmacology*, 23(5 and 6), 593. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328357697f>
- Kim, K.-S., Seeley, R. J., y Sandoval, D. A. (2018). Signalling from the periphery to the brain that regulates energy homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(4), 185-196. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.8>
- Kishinevsky, F. I., Cox, J. E., Murdaugh, D. L., Stoeckel, L. E., Cook, E. W., y Weller, R. E. (2012). fMRI reactivity on a delay discounting task predicts weight gain in obese women. *Appetite*, 58(2), 582-592. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.11.029>
- Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S. M., Moore, M. C., Renner, S., Woods, S. C., Huypens, P., Beckers, J., De Angelis, M. H., Schürmann, A., Bakhti, M., Klingenspor, M., Heiman, M. L., Cherrington, A. D., Ristow, M., Lickert, H., Wolf, E., Havel, P. J., Müller, T., y Tschöp, M. H. (2018). Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(3), 140-162. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
- Koob, G. F., y Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Lee, Y., Kroemer, N. B., Oehme, L., Beuthien-Baumann, B., Gschke, T., y Smolka, M. N. (2018). Lower dopamine tone in the striatum is associated with higher body mass index. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 719-731. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.009>
- Lemmens, S. G., Rutters, F., Born, J. M., y Westerterp-Plantenga, M. S. (2011). Stress augments food 'wanting' and energy intake in visceral overweight subjects in the absence of hunger. *Physiology & Behavior*, 103(2), 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.009>
- Li, J., Chen, K., Yan, J., Wang, Q., Zhao, X., Yang, X., Yang, D., Zhao, S., Zhu, G., y Sun, B. (2012). Increased sucrose intake and corresponding c-Fos in amygdala and parabrachial nucleus of dietary obese rats. *Neuroscience Letters*, 525(2), 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.07.053>
- Li, M. M., Madara, J. C., Steger, J. S., Krashes, M. J., Balthasar, N., Campbell, J. N., Resch, J. M., Conley, N. J., Garfield, A. S., y Lowell, B. B. (2019). The paraventricular hypothalamus regulates satiety and prevents obesity via two genetically distinct circuits. *Neuron*, 102(3), 653-667.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.028>
- Lutter, M., y Nestler, E. J. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of Nutrition*, 139(3), 629-632. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618>
- Martín, C. S., Díaz, F. P., Cañete, A., Laborda, M. A., y Míguez, G. (2018). Readquisición de la tolerancia asociativa al etanol: el efecto de la extinción masiva. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 36(2), 419-429. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.5727>
- Mazzone, C. M., Liang-Guallpa, J., Li, C., Wolcott, N. S., Boone, M. H., Southern, M., Kobzar, N. P., Salgado, I. de A., Reddy, D. M., Sun, F., Zhang, Y., Li, Y., Cui, G., y Krashes, M. J. (2020). High-fat food biases hypothalamic and mesolimbic expression of consummatory drives. *Nature Neuroscience*, 23(10), 1253-1266. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0684-9>
- Meule, A., y Gearhardt, A. N. (2014). Food addiction in the light of DSM-5. *Nutrients*, 6(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/nu6093653>
- Meule, A., y Kübler, A. (2012). Food cravings in food addiction: The distinct role of positive reinforcement. *Eating Behaviors*, 13(3), 252-255. <https://doi.org/10.1016/j.eat-beh.2012.02.001>
- Mullins, C. A., Gannaban, R. B., Khan, M. S., Shah, H., Siddik, M. A. B., Hegde, V. K., Reddy, P. H., y Shin, A. C. (2020). Neural underpinnings of obesity: the role of oxidative stress and inflammation in the brain. *Antioxidants*, 9(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/antiox9101018>
- Murray, S., Tulloch, A., Criscitelli, K., y Avena, N. M. (2016). Recent studies of the effects of sugars on brain systems involved in energy balance and reward: Relevance to low calorie sweeteners. *Physiology & Behavior*, 164, 504-508. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.004>
- Myers, M. G., y Olson, D. P. (2014). SnapShot: Neural pathways that control feeding. *Cell Metabolism*, 19(4), 732-732.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.015>
- Oviedo-Solís, C. I., Monterrubio-Flores, E. A., Cediél, G., Denova-Gutiérrez, E., y Barquera, S. (2022). Trend of ultraprocessed product intake is associated with the double burden of malnutrition in Mexican children and adolescents. *Nutrients*, 14(20), 4347. <https://doi.org/10.3390/nu14204347>
- Packard, A. E. B., Di, S., Egan, A. E., Fourman, S. M., Tasker, J. G., y Ulrich-Lai, Y. M. (2017). Sucrose-induced plasticity in the basolateral amygdala in a 'comfort' feeding paradigm. *Brain Structure and Function*, 222(9), 4035-4050. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1454-7>
- Pai, N., Vella, S.-L., y Richardson, K. (2014). Is food addiction a valid phenomenon through the lens of the DSM-5? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(3), 216-218. <https://doi.org/10.1177/0004867413512384>
- Papp, M., Willner, P., y Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia: Attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*, 104(2), 255-259. <https://doi.org/10.1007/BF02244188>
- Perks, S. M., y Clifton, P. G. (1997). Reinforcer reevaluation and conditioned place preference. *Physiology & Behavior*, 61(1), 1-5. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(96\)00243-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(96)00243-0)
- Popkin, B. M., Barquera, S., Corvalan, C., Hofman, K. J., Monteiro, C., Ng, S. W., Swart, E. C., y Taillie, L. S. (2021). Towards unified and impactful policies to reduce ultra-processed food consumption and promote healthier eating. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(7), 462-470. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00078-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00078-4)
- Pursey, K. M., Contreras-Rodriguez, O., Collins, C. E., Stanwell, P., y Burrows, T. L. (2019). Food addiction symptoms and amygdala response in fasted and fed states. *Nutrients*, 11(6), <https://doi.org/10.3390/nu11061285>
- Rada, P., Avena, N. M., y Hoebel, B. G. (2005). Adicción al azúcar: ¿mito ó realidad? *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 3(2), 02-12.
- Shariff, M., Klenowski, P., Morgan, M., Patkar, O., Mu, E., Be-

- llingham, M., Belmer, A., y Bartlett, S. E. (2017). Binge-like sucrose consumption reduces the dendritic length and complexity of principal neurons in the adolescent rat basolateral amygdala. *PLOS ONE*, *12*(8), e0183063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183063>
- Smail-Crevier, R. L., Maracle, A. C., Wash, S. I., y Olmstead, M. C. (2018). Binge-like intake of sucrose reduces the rewarding value of sucrose in adult rats. *Physiology & Behavior*, *194*, 420-429. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.06.027>
- Spring, B., Schneider, K., Smith, M., Kendzor, D., Appelhans, B., Hedeker, D., y Pagoto, S. (2008). Abuse potential of carbohydrates for overweight carbohydrate cravers. *Psychopharmacology*, *197*(4), 637-647. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1085-z>
- Stevenson, R. J., Boakes, R. A., y Wilson, J. P. (2000). Counter-conditioning following human odor-taste and color-taste learning. *Learning and Motivation*, *31*(2), 114-127. <https://doi.org/10.1006/lmot.1999.1044>
- Sun, W., y Kober, H. (2020). Regulating food craving: From mechanisms to interventions. *Physiology & Behavior*, *222*, 112878. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112878>
- Tellez, L. A., Medina, S., Han, W., Ferreira, J. G., Licon-Limón, P., Ren, X., Lam, T. T., Schwartz, G. J., y de Araujo, I. E. (2013). A gut lipid messenger links excess dietary fat to dopamine deficiency. *Science*, *341*(6147), 800-802. <https://doi.org/10.1126/science.1239275>
- Thanarajah, S., DiFeliceantonio, A. G., Albus, K., Kuzmanovic, B., Rigoux, L., Iglesias, S., Hanßen, R., Schlamann, M., Cornely, O. A., Brüning, J. C., Tittgemeyer, M., y Small, D. M. (2023). Habitual daily intake of a sweet and fatty snack modulates reward processing in humans. *Cell Metabolism*, *35*(4), 571-584.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.015>
- Tobiansky, D. J., Kachkovski, G. V., Enos, R. T., Schmidt, K. L., Murphy, E. A., y Soma, K. K. (2020). Sucrose consumption alters steroid and dopamine signalling in the female rat brain. *Journal of Endocrinology*, *245*(2), 231-246. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0386>
- Tuominen, L., Tuulari, J., Karlsson, H., Hirvonen, J., Helin, S., Salminen, P., Parkkola, R., Hietala, J., Nuutila, P., y Nummenmaa, L. (2015). Aberrant mesolimbic dopamine-opiate interaction in obesity. *NeuroImage*, *122*, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.001>
- Uejima, J. L., Bossert, J. M., Poles, G. C., y Lu, L. (2007). Systemic and central amygdala injections of the mGluR2/3 agonist LY379268 attenuate the expression of incubation of sucrose craving in rats. *Behavioural Brain Research*, *181*(2), 292-296. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.04.019>
- van Opstal, A. M., Kaal, I., van den Berg-Huysmans, A. A., Hoeksma, M., Blonk, C., Pijl, H., Rombouts, S. A. R. B., y van der Grond, J. (2019). Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. *Nutrition*, *60*, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.004>
- Van Opstal, A. M., Hafkemeijer, A., van den Berg-Huysmans, A. A., Hoeksma, M., Mulder, Theo. P. J., Pijl, H., Rombouts, S. A. R. B., y van der Grond, J. (2021). Brain activity and connectivity changes in response to nutritive natural sugars, non-nutritive natural sugar replacements and artificial sweeteners. *Nutritional Neuroscience*, *24*(5), 395-405. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1639306>
- Vitale, M. A., Chen, D., y Kanarek, R. B. (2003). Chronic access to a sucrose solution enhances the development of conditioned place preferences for fentanyl and amphetamine in male Long-Evans rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *74*(3), 529-539. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)01034-1](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)01034-1)
- Volkow, N. D., Koob, G. F., y McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, *374*(4), 363-371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra151148>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., y McLellan, A. T. (2022). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *Evaluating the Brain Disease Model of Addiction*, 25-34. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Weiland, B. J., Heitzeg, M. M., Zald, D., Cummiford, C., Love, T., Zucker, R. A., y Zubieta, J.-K. (2014). Relationship between impulsivity, prefrontal anticipatory activation, and striatal dopamine release during rewarded task performance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *223*(3), 244-252. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.015>
- Weingarten, H. P., y Elston, D. (1990). The phenomenology of food cravings. *Appetite*, *15*(3), 231-246. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(90\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0195-6663(90)90023-2)
- White, N. M., y Carr, G. D. (1985). The conditioned place preference is affected by two independent reinforcement processes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *23*(1), 37-42. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90127-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90127-3)
- Willeumier, K. C., Taylor, D. V., y Amen, D. G. (2011). Elevated BMI is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using SPECT imaging in healthy adults. *Obesity*, *19*(5), 1095-1097. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.16>
- Winterdahl, M., Noer, O., Orłowski, D., Schacht, A. C., Jakobsen, S., Alstrup, A. K. O., Gjedde, A., y Landau, A. M. (2019). Sucrose intake lowers  $\mu$ -opioid and dopamine D2/3 receptor availability in porcine brain. *Scientific Reports*, *9*(1), 16918. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53430-9>
- World Health Organization: WHO. (2024). Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wurtman, J. J. (1988). Carbohydrate cravings: A disorder of food intake and mood. *Clinical Neuropharmacology*, *11* Suppl 1, S139-45.
- Yeomans, M. R., Mobini, S., Elliman, T. D., Walker, H. C., y Stevenson, R. J. (2006). Hedonic and sensory characteristics of odors conditioned by pairing with tastants in humans. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *32*(3), 215-228. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.32.3.215>
- Ziauddeen, H., y Fletcher, P. C. (2012). Is food addiction a valid and useful concept? *Obesity Reviews*, *14*(1), 19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2012.01046.x>