

EL HAMBRE: MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Dr. Rafael Arciniegas¹ 

Resumen

Se llevó a cabo una revisión de literatura científica con el objetivo de registrar los mecanismos fisiológicos del hambre estudiados hasta el momento. Se utilizaron cuatro bases de datos para la búsqueda de artículos: PubMed (NCBI), Cochrane Library, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Scholar. Los artículos incluidos fueron publicados a partir del año 2000. Los términos que se emplearon en la búsqueda fueron: "hunger human", "hunger physiology", "Hunger physiological mechanisms", "control of food intake", "microbiota and hunger", "hedonic hunger" con el operador de búsqueda: "or". La exploración arrojó un universo de 1609 publicaciones de literatura científica. Se ejecutó una revisión y extracción de información de artículos, quedando un total de 33. Se excluyeron las publicaciones que correspondieran a sustancias, fármacos, dietoterapias u cualquier otro método de tratamiento o experimentación que modificara el hambre; también se excluyó literatura con información sobre temas de salud pública, publicaciones exclusivamente acerca de animales de experimentación, excepto en el ámbito del hambre relacionado a la microbiota, donde una importante cantidad de la información proviene justamente de animales de experimentación. Se describen en esta revisión los mecanismos del hambre agrupados en factores homeostáticos, hedónicos y, de manera emergente, los influenciados por la microbiota intestinal. El hambre y la conducta alimentaria parecen ser el resultado de un complejo sistema de interacciones imbricadas entre la fisiología homeostática, la psicología hedónica y la ecología de la microbiota intestinal. La concepción del hambre debe ser comprendida como una arquitectura multifactorial y adaptable, influenciada por señales endocrinas, neurales, cognitivas, microbianas, e incluso variables ambientales y culturales. *Diabetes Actual, 2025; Vol 3 (1): 46-59.*

Palabras clave: Hunger, hunger physiology, control of food intake, unger physiological mechanisms, microbiota and hunger, hedonic hunger.

HUNGER: PHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Abstract

A review of scientific literature was carried out with the aim of recording the physiological mechanisms of hunger studied to date. Four databases were used to search for articles: PubMed (NCBI), Cochrane Library, Virtual Health Library (BVS) and Google Scholar. The included articles were published from the year 2000 onwards. The terms used in the search were: "human hunger", "physiology of hunger", "physiological mechanisms of hunger", "control of food intake", "microbiota and hunger", "hedonistic hunger" with the search operator: "or". The search was carried out based on a universe of 1609 scientific literature publications. A review and extraction of information from articles was carried out, leaving a total of 33. Publications that corresponded to substances, drugs, diet therapies or any other treatment or experimentation method that modified hunger were excluded; Literature with information on public health issues was also excluded, publications exclusively about experimental animals, except in the field of hunger related to the microbiota, where a significant amount of the information comes precisely from experimental animals. In this review, the hunger mechanisms grouped into homeostatic and hedonic factors and, emergently, those influenced by the intestinal microbiota are described. Hunger and eating behavior appear to be the result of a complex system of intertwined interactions between homeostatic physiology, hedonic psychology and the ecology of the intestinal microbiota. The conception of hunger must be understood as a multifactorial and adaptable architecture, influenced by endocrine, neural, cognitive, and microbial signals, and even environmental and cultural variables. *Diabetes Actual, 2025; Vol 3 (1): 46-59.*

Keywords: Hunger, hunger physiology, control of food intake, hunger physiological mechanisms, microbiota and hunger, hedonic hunger.

¹Médico Cirujano. Especialista en Psiquiatría. Centro Clínico Profesional Caracas, Grupo Cero Obesidad.
Correo electrónico: rafaelarciniegas@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El acto de comer se ha utilizado indistintamente como un sinónimo de tener hambre, sin embargo, ya desde cierto tiempo, sobre todo en el siglo XXI, pero ya desde el XX, se disponía de suficiente teoría y ahora evidencia experimental que sugiere que la relación hambre-comer es de tipo multicausal. Se reconoce así la existencia de múltiples variables, tanto individuales como ambientales que afectan la correspondencia entre hambre y comer¹⁻³.

Gran parte de nuestra comprensión de lo homeostático y hedónico del hambre se debe al procesamiento de información acerca de la ingesta de alimentos de estudios en animales, traduciendo luego estos mecanismos celulares observados a los humanos, lo cual ha sido complejo. Sin embargo, avances en métodos no invasivos, técnicas de neuroimagen que incluyen imágenes anatómicas y funcionales, han permitido la evaluación de la ingesta de alimentos y su desregulación, proporcionando información valiosa^{4,5}.

Usando resonancia magnética, se han comparado sujetos con alteraciones de conducta alimentaria frente a controles saludables. Existe evidencia de disminución en el volumen de materia gris en la red neuronal usada en el circuito de recompensa y áreas de procesamiento sensoriomotor en personas con sobrepeso u obesidad, sugiriendo una base estructural subyacente para el procesamiento de recompensas y desregulación del procesamiento sensoriomotor en sujetos con sobrepeso y obesidad, que contribuyen al mantenimiento de la sobrealimentación. No existe evidencia de que dichos cambios precedieran al aumento del peso⁶.

La resonancia magnética estructural permite investigar la anatomía y características

morfológicas de las áreas del cerebro en general, más la resonancia magnética funcional (fMRI) ofrece información sobre la dinámica de los aspectos de la actividad cerebral durante la actividad alimentaria. Los estudios descritos que están relacionados con la comida toman en cuenta los patrones de actividad cerebral a través de cambios hemodinámicas o por uso de contrastes, que están asociados con activación neuronal en respuesta a alimentos. Se han empleado varios diseños de fMRI para investigar la ingesta de alimentos, con el objetivo de determinar los mecanismos neuronales que subyacen a la recompensa alimentaria, saciedad y respuestas a señales alimentarias, como imágenes u olores de comida. En estos estudios, los participantes suelen estar expuestos a imágenes de alimentos, mientras que se registra su actividad cerebral: cuando una región del cerebro es más activa, recibe más flujo sanguíneo y este cambio puede ser detectado y visualizado⁷.

Además, se puede describir la sincronización entre actividades neuronales en diferentes regiones, ya sea durante una determinada tarea o en reposo. La fMRI funcional también examina la actividad cerebral de una persona que no se dedica a ninguna tarea específica, lo que permite una amplia base para comparación. Mediante este enfoque se ha estudiado la función del cerebro según su arquitectura. Esto generalmente se usa para evaluar alteraciones en la funcionalidad y conectividad usándose la comparación en estados postprandiales y en ayunas⁷.

Tanto el hambre como la saciedad se encuentran regulados por un sistema neuroendocrino integrado a nivel del hipotálamo. Este sistema está basado en un entramado de circuitos neurohormonales que incluye también señales moleculares de origen periférico y central conocido como homeostático, que a su vez se conecta con otro tipo de factores de carácter

sensorial, mecánico y cognitivo. Ese último conjunto de factores ha sido denominado hedónico y se asocia a la activación del sistema neuronal de recompensa como respuesta a un alimento con una alta palatabilidad, es decir, alimentos que independientemente de su valor nutricional, producen una sensación de placer. Para ser prácticos, aplicaremos como sinónimos a los términos apetito y hambre, aunque son conceptos levemente diferenciados, pero para esta revisión ambos serán sinónimos porque son disparadores de la búsqueda de alimentos¹⁻³.

La interacción entre el tracto gastrointestinal y el cerebro, el eje intestino-cerebro, emerge como un coordinador central de la ingesta alimentaria diaria un comportamiento cuidadosamente regulado que existe como ciclo entre hambre y saciedad, que el Diccionario Cambridge⁸ define como el acto de satisfacerse completamente con la comida, punto en el que la persona se siente lleno o pleno y no desea comer más. Pero para ser más específicos usaremos los términos saciación para la plenitud inmediatamente luego de una comida (saciedad intracomida) y saciedad propiamente dicha, para referirnos al estado de no hambre entre comidas. El hambre se refiere al estado que incita a la ingesta de alimentos, mientras que la saciación es la sensación de plenitud y controla el tamaño de la comida (duración de la comida) y la saciedad es un proceso posprandial con ausencia de deseo de volver a alimentarse¹⁻³.

Se requiere de una excelsa coordinación bidireccional entre el cerebro y el intestino en la fisiología del hambre¹; así se ha reconocido, incluso por la Comisión Europea⁹, que ha financiado dos macroestudios multidisciplinarios de investigación, dentro del Séptimo Programa Marco (7PM), en específico "Full4Health" y SAtiety INnovation (SATIN). Full4Health investigó acerca de los mecanismos que controlan el hambre y saciedad, mientras que SATIN buscó establecer

formulaciones de alimentos para mejorar la saciedad en búsqueda de generar beneficios para la salud a largo plazo.

Aunque no fueron directamente proyectos sobre una enfermedad específica como la obesidad, su objetivo fue proporcionar una base de evidencia sobre la cual construir soluciones, abordar el consumo excesivo de nutrientes como parte del problema de la obesidad. Los mecanismos dilucidados igualmente se pueden usar para abordar el consumo insuficiente de calorías, no producto de su carencia, sino de hiporexia como la que se observa en algunos ancianos o en personas clínicamente comprometidas, por ejemplo, en caquexia por cáncer⁹.

Entre sus conclusiones, podemos señalar que, hasta el momento, aparte de existir varias líneas actuales de investigación, se asume un enfoque holístico del hambre y de la conducta alimentaria; esto dentro de lo publicado el 12 de diciembre de 2023, como un punto específico acerca del Mapeo de estilos de vida saludables, estudio que hizo un balance de dos años de actividad de la campaña HealthyLifestyle4All ya del último, Octavo Programa Marco europeo (8PM)⁹.

Para efectos funcionales, los intrincados mecanismos que intervienen en la regulación del hambre se pueden caracterizar a través de tres macro mecanismos distintos, pero altamente interconectados: homeostático, hedónico y el influenciado por el microbiota¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir los mecanismos fisiológicos del hambre en humanos. Se llevó

a cabo una búsqueda exhaustiva de literatura científica en las siguientes bases de datos: PubMed (NCBI), *Cochrane Library*, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y *Google Scholar*. La búsqueda se limitó a artículos publicados desde el año 2000 hasta la actualidad.

Los términos de búsqueda utilizados fueron: "*hunger human*", "*hunger physiology*", "*Hunger physiological mechanisms*", "*control of food intake*", "*microbiota and hunger*", "*hedonic hunger*". Estos términos se combinaron con el operador booleano "OR" para ampliar el alcance de la búsqueda.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- 1) Artículos que evaluaran el hambre en el contexto de sustancias, fármacos, dietoterapias o cualquier otro método de tratamiento o experimentación que modificaran el hambre.
- 2) Literatura enfocada exclusivamente en salud pública.
- 3) Publicaciones sobre experimentos en animales, con la excepción de aquellos estudios relacionados con el hambre y la microbiota intestinal, donde la evidencia actual proviene mayoritariamente de modelos animales.

La búsqueda inicial arrojó un total de 1609 publicaciones. Tras la eliminación de duplicados, la revisión de títulos y resúmenes, y la aplicación de los criterios de selección, se procedió a la revisión a texto completo. Finalmente, 33 artículos fueron seleccionados para el desarrollo de la investigación.

DESARROLLO

Hambre y teoría homeostática. El concepto de homeostasis fue introducido por Cannon quien caracterizó las condiciones físicas y químicas constantes de un organismo que puede mantenerse vivo. Bajo este término se agrupan los mecanismos que tienen como función regular las variaciones para mantener la vida: los mecanismos fisiológicos^{1,3}.

En el hambre homeostática el eje cerebro-intestino es cardinal, específicamente este apetito o saciedad es ordenada por el hipotálamo, que a su vez recogerá información principalmente del tracto intestinal. La ausencia de nutrientes de manera aguda indicará necesidad de ingesta o hambre, y al comer, se producirá un período en el cual, no existirá la sensación de hambre, hasta volver a aparecer. Este sería un planteamiento muy básico del proceso de alimentación^{1,2,3,5,10-11}.

El hipotálamo es la principal estructura orgánica en la regulación del hambre homeostática. Los núcleos hipotalámicos involucrados en ello son: núcleo ventromedial, el área hipotalámica lateral, el núcleo paraventricular, que además está conectado con otros núcleos cerebrales, como la amígdala o la corteza, y el núcleo arqueado, poseedor de las principales neuronas secretoras de péptidos reguladores del apetito. Todos los núcleos están interconectados recibiendo información aferente del sistema nervioso central, estímulos hormonales y señales procedentes del aparato digestivo. Los núcleos laterales del hipotálamo estimulan el impulso de búsqueda de alimento: el hambre. Los núcleos ventromediales del hipotálamo, actúan como centros de saciedad y cuando se obtiene alimento, estos centros se estimulan inhibiendo los núcleos laterales, provocando tanto la saciación como la saciedad^{1-3,5,10-16}.

El hipotálamo tiene un control sin igual del organismo porque tiene información sobre ciertos metabolitos que son representación directa del estado nutricional. Para ello, el hipotálamo posee una importante red de receptores, de hormonas, de neurotransmisores, de péptidos de origen intestinal y otros. Las sustancias que actúan sobre estos receptores, y que afectaran la ingesta, pueden clasificarse en inductores de esta o factores orexígenos, o en inhibidores o factores anorexígenos^{1-3,5,13-17}.

Existe un complejo sistema de regulación entre factores orexígenos y anorexígenos que ocurre en el hipotálamo. El núcleo arqueado posee dos circuitos neuronales opuestos. Un circuito que produce hambre, sensible a los orexígenos, en especial neuropéptido Y (NPY) y la Proteína relacionada con agutí (AgRP); y otro que la inhibe, anorexígeno, principalmente formado por el sistema de melanocortinas (POMC) y Transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART). Los dos circuitos neuronales envían sus señales principalmente al núcleo paraventricular para regular directamente el hambre y saciedad, también influido por factores periféricos. Las neuronas POMC secretan proopiomelanocortinas que son precursores de inhibidores del apetito. Uno de relevante papel, la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), ejerce su efecto uniéndose a receptores para melanocortinas (MCR) presentes en una mayor proporción en el núcleo paraventricular del hipotálamo. La activación de estos produce una reducción en dicha ingesta y un incremento en el gasto energético, mientras que una inhibición tiene el efecto contrario^{1-3,5,8,9,13-16}.

Se ha observado que tanto la α -MSH, así como el CART, que incrementa su síntesis como respuesta a un incremento de leptina, cuando no existe resistencia a la misma. Estas neuronas

CART a su vez, influyen sobre numerosos núcleos del hipotálamo informando de este incremento de leptina en el organismo. Extiende sus axones hacia los núcleos paraventriculares y hacia las aéreas laterales. Por su parte, las neuronas que secretan los factores orexígenos actuarán como antagonistas a estas neuronas productoras de proopiomelanocortinas. Una de estas sustancias orexígenas, AGRP, es un inhibidor potente de los receptores MCR-3 y MCR-4 situados en el núcleo paraventricular, por lo que inhibe efectos de α -MSH incrementando el hambre^{13,14,16}.

Otro factor orexígeno es el NPY, producido por neuronas orexígenas presentes sobre todo en el núcleo arqueado del hipotálamo, activadas por indicadores de disminución de reservas energéticas en el cuerpo: bajos niveles de leptina o ayuno, actuando principalmente en receptores 1 y 5 en otras neuronas incrementando la sensación de hambre, y en las neuronas POMC/CART disminuyen la frecuencia de sus activaciones. Tanto los péptidos orexígenos (NPY, AgRP), así como los péptidos anorexígenos (α -MSH y CART) son producidos por el núcleo arqueado y liberados en el núcleo paraventricular^{3,5,13-16}.

Diversas sustancias, como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), secretado como respuesta a la ingesta de nutrientes, tiene un efecto directo sobre la síntesis de insulina y ejerce su efecto anorexígeno al actuar sobre el núcleo arqueado y el paraventricular, disminuyendo el hambre. Además, disminuye el vaciado y la secreción gástrica. "El péptido YY (PYY), es sintetizado principalmente en la porción distal del tracto digestivo, en las células intestinales L y actúa inhibiendo la liberación del neuropéptido Y, estimulando la producción de proopiomelanocortinas"¹². Se secreta en presencia de alimentos digeridos en el intestino delgado proximal y conduce principalmente

a la saciación, de corto plazo (intracomida). La hipoglucemia parece desencadenar el hambre al regular la actividad de neuronas hipotalámicas específicas que responden a los niveles séricos de glucosa^{9,12,15}.

La Colecistoquinina, secretada en el intestino delgado en respuesta a la presencia de nutrientes favorece los procesos de saciación y saciedad al actuar sobre el hipotálamo. La Grelina, péptido secretado por el estómago, tiene evidencia de que sus niveles circulantes "aumentan antes de las comidas y disminuyen después de esta; sus receptores se expresan en el núcleo arqueado y en el hipotálamo ventromedial"¹³. La Grelina aumenta el apetito mediante la activación de su receptor, GR1a, en las neuronas del hipotálamo productoras de ácido γ -aminobutírico (GABA), que a su vez producen el péptido relacionado con el agutí (AgRP)^{2,13,17}.

La distensión del tracto gastrointestinal, mayormente de estómago y duodeno, también inhibe el centro del hambre del hipotálamo. En el estómago, los mecanorreceptores de los nervios vago y esplácnico detectan distensión^{12,17}.

La Insulina, a nivel central, estimula el núcleo arqueado y el ventromedial, disminuyendo el hambre, a nivel periférico genera una señal indirecta orexigénica al disminuir los niveles de glucosa en sangre. La síntesis de insulina depende entre otros factores de los niveles de glucosa, glucógeno y glucagón en sangre, así como del sistema simpático y parasimpático^{2,13,15}.

La Leptina, "produce una señal de información al cuerpo de suficiencia de energía, cruza la barrera hematoencefálica y una vez en el sistema nervioso central influye sobre el control del apetito"¹². Esto ocurre al inhibir

la producción de los factores orexígenos como el neuropéptido Y, la AgRP en el núcleo arqueado del hipotálamo^{1,3,12,16}.

El estrés, por lo general, es orexígeno. Desde el punto de vista biológico y molecular, porque el hipotálamo secreta Adenocorticotropina (ACTH), que, a su vez, estimula a la corteza adrenal liberando cortisol. Niveles elevados de cortisol en el organismo provocan que se inhiba la secreción de leptina, adicionalmente existe una estimulación de la ingesta por liberación del neuropéptido Y^{7,16}.

La colecistoquinina (CCK), secretada a nivel intestinal, también es anorexígena. La CCK disminuye la ingesta principalmente porque activa la vía de la melanocortina en el hipotálamo. Pero esta no es su única vía de actuación pues existe evidencia de contribución en el cierre del esfínter duodenal, reduciendo el vaciado gástrico. Reduce las contracciones gástricas, enviando al cerebro señales para producir saciación, estimula al nervio vago^{2-4,13,17}.

El hipotálamo forma parte de un circuito de comunicación neuronal con el tálamo, la amígdala, el hipocampo y varias áreas de la corteza cerebral, y también forma parte del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA); que proyectan aferencias sobre neuronas productoras de señales moleculares centrales que integran la conducta alimentaria. También se relaciona esta red con los estados de ánimo^{4,14}.

Cuando hay hambre homeostática, fisiológicamente existen ciertos estímulos que la inducen como las contracciones gástricas, glucoprivación importante, neurotransmisores, neuropéptidos, orexígenos. Una vez iniciada la ingesta, deben existir señales que estimulen el

centro de la saciedad del hipotálamo para que cese el hambre, a pesar de que no ha transcurrido suficiente tiempo para que ocurran cambios significativos en las reservas energéticas. Es la regulación a corto plazo, la saciación. Esta señal inicial, se refuerza posteriormente por la presencia de aminoácidos y ácidos grasos específicos en el tracto gastrointestinal, que producen saciedad, supresión del hambre intercomidas^{1-3,5,8,13-15,18}.

Hambre hedónica.

Dentro de los factores que regulan la ingesta o hambre hedónica se encuentran las percepciones de las sensaciones visuales, gustativas, olfativas, de texturas e incluso sonidos asociados a gustos y preferencias; a su vez el estado de ánimo predominante y las emociones. También influyen hábitos y costumbres que son parte de un papel decisivo en la elección de tipos y cantidades de alimentos¹⁹⁻²².

Asimismo, existe evidencia de la contribución de la influencia educativa, social y hasta la influencia grupal o socioantropológica. Estos determinantes coexisten con los mecanismos fisiológicos homeostáticos^{1,19,20,23,24}.

La serotonina es un neurotransmisor que tiene participación en la regulación del hambre hedónica. Se ha demostrado hipo funcionamiento de circuitos prioritariamente serotoninérgicos asociado al hambre relacionada con emociones negativas, hambre de preferencia por hidratos de carbono y compulsiva tipo atracón^{4,7,24}.

En el hambre hedónica es cardinal el sistema límbico, el cual está formado por diferentes regiones: estructuras del cerebro, implicadas en

la integración superior de la información visceral, olfatoria y somática, así como en las respuestas homeostáticas que incluyen los comportamientos fundamentales para la supervivencia, entre ellas el hambre: amígdala, epítalamo, giro del cíngulo, hipocampo, hipotálamo, circunvolución parahipocámpica, núcleos septales, núcleos anteriores del tálamo, porciones de ganglios basales. Éste a su vez tiene conexiones a la corteza prefrontal. Varios neurotransmisores en este circuito (GABA, glutamato y opioides) operan en varios aspectos de la recompensa. La dopamina es uno de los neurotransmisores clave para la recompensa por alimentación y el control del hambre hedónica. Las alteraciones en arquitectura donde existe predominancia de uso de dopamina están fuertemente asociadas con el comportamiento adictivo^{4,6,20,21,23-25}.

El hambre hedónica está regida principalmente por una interrelación indispensable con el sistema de recompensa cerebral (SRC), arquitectura responsable de las sensaciones de placer y aprendizaje de este. La activación del SRC puede dar lugar a la repetición de un comportamiento. Hay evidencia de que está estrechamente relacionado con el uso de sustancias y comportamientos psicoactivos, alimentos, relaciones sexuales, acciones vinculadas a la supervivencia, entre otros. El SRC, esencialmente constituido por el sistema mesolímbico-mesocortical, donde neuronas proyectan conexiones desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal y al hipocampo, el núcleo accumbens, a la amígdala, que participan en la composición del mencionado sistema límbico. Estudios de neuroimagen del funcionamiento de la arquitectura involucrada se acompañaron con refuerzos positivos y negativos en drogas de abuso, incluso, contribuyeron a la identificación de este, con una autoestimulación intracraneal. Su umbral puede ser modulado a través de la plasticidad sináptica^{1,3,4,6,19,21,23-25}.

Esta vía de producción de hambre es estimulada mayormente por alimentos de alta palatabilidad. Existe evidencia que sustenta que luego de la ingesta, hay liberación de dopamina y serotonina. El nivel de dopamina se correlaciona con el nivel de placer obtenido y el de serotonina se asocia con la sensación de bienestar postprandial, la mejora del estado de ánimo y la promoción de la motivación para la ingesta de alimentos^{3,4,20-22}.

Se entiende por hambre hedónica a la motivación creada por la exposición y el consumo repetido de alimentos considerados por el sujeto como agradables y placenteros. Mientras que el hambre homeostática es típica de las personas que experimentan privación de alimentos, el hambre hedónica (motivada por el placer) se caracteriza por el deseo de comer en presencia o ausencia de una necesidad calórica. "En el hambre homeostática, el equilibrio hambre-saciedad, estrechamente regulado, se ajusta para mantener la homeostasis metabólica, previniendo la ingesta calórica excesiva"¹⁶. Sin embargo, en presencia de una disponibilidad sustancial de alimentos, el SRC pueden sobrepasar el control hipotalámico del equilibrio energético, llevando a ingesta de alimentos densos en energía, ricos en grasas y azúcares, no por necesidad, sino por placer^{1,3,9,13,15,16,20,21,23}.

Los patrones de alimentación, relacionados con el hambre hedónica "se ven influenciados por preferencias gustativas, así como por las sensaciones placenteras en el SRC que se desencadenan incluso por la anticipación de consumir alimentos sabrosos"²⁰. Este apetito es influenciado por emociones negativas y positivas, sin guardar una correlación similar en cada individuo, lo que resulta en diferencias de la conducta alimentaria; Más allá de la fisiología de estructuras activadas o desactivadas, como estímulos sensoriales-perceptivos, existen también estímulos superiores como los

educativos, culturales, antropológicos, centrados principalmente en funciones cognitivas superiores, pero variables e inconstantes en el tiempo^{20-22,24}.

Existe evidencia de que incluso, "anuncios de alimentos, pueden iniciar la liberación de dopamina en las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa e incitar pensamientos y deseos relacionados con la alimentación"²². Los cannabinoides endógenos, las vías opioides endógenas, la señalización de la Orexina, intervienen en la recompensa hedónica de la ingesta de alimentos. "La Escala del Poder de los Alimentos (*Power Food Scale* PFS), desarrollada en 2009 para cuantificar el hambre hedónica, evalúa los efectos psicológicos de vivir en entornos con abundancia de alimentos"²³. La escala mide la motivación para consumir alimentos apetecibles^{22,23}.

Individuos "con puntuaciones altas de PFS dirigen su atención visual hacia alimentos apetecibles. La neuroimagen funcional en estas personas ha demostrado la activación de áreas de procesamiento en la corteza visual cuando se exponen a imágenes o descripciones de alimentos apetecibles. Por el contrario, quienes tienen puntuaciones bajas de PFS no presentan la misma activación de los circuitos neuronales que conectan las regiones asociadas con el hambre"²³. A pesar de ello, las puntuaciones altas de PFS no necesariamente se correlacionan con consumo de alimentos, a pesar de registrarse la motivación para hacerlo. La evidencia sugiere que el hambre hedónica por sí sola es insuficiente "para predecir la ingesta de alimentos, pero podría favorecer el consumo excesivo si coexiste con otras características individuales, como un control deficiente de los impulsos"²³. Estudios sugieren que existe una relación entre el hambre hedónica y un impulso

alimentario descontrolado, y que el grado de hambre hedónica está asociado con la magnitud de dicho impulso. El hambre hedónica que responde inexorablemente a las medidas por PFS, parece estar relacionada con los trastornos alimentarios^{22,23,25}.

Otro elemento para considerar es que la palatabilidad de un alimento no es estable. Estudios evidencian su disminución a medida que aumenta su ingesta: saciedad sensorial específica, la cual se asocia a una posterior elección de alimento hiperpalatables distintos. El agrado por un alimento puede disminuir a medida que avanza su ingesta. Estudios científicos han indicado que un aumento en la variedad sensorial de los alimentos disponibles en un mismo tiempo de comida conduce a un aumento en la ingesta por hambre hedónica. A mayor variedad de alimentos disponibles, el efecto estimulante es mayor, lo que podría ser explicado por la saciedad sensorial específica^{4,19,21}.

Existe evidencia de asociación, en ciertos individuos, de que al estar más expuestos a señales de evocación de imágenes de alimentos hay presencia de hambre hedónica, esto a pesar de que por variables homeostáticas debería haber saciedad. Se ha demostrado la importancia de una red neuronal que incluye la amígdala, la corteza prefrontal medial y el hipotálamo lateral para que ocurra el fenómeno de la alimentación en ausencia de hambre homeostática. Sinapsis entre hipotálamo, amígdala y corteza prefrontal medial son necesarias para vincular estímulos condicionados específicos de hambre hedónica. La participación de las neuronas oralaxinas hipotalámicas laterales y sus proyecciones al sistema de dopamina mesolímbico parece también involucrado, haciendo la arquitectura implicada más compleja e imbricada. Estas estructuras, excluyendo al hipotálamo, se han

implicado en el consumo de opioides y en la reincorporación de búsqueda de sustancias altamente adictivas. Se ha mostrado que una reducción en la actividad eléctrica de las neuronas en la corteza orbitofrontal puede reflejar la saciedad sensorial específica, siendo una hipótesis que algunas de las neuronas en la corteza orbitofrontal dirijan señales al hipotálamo lateral y, por lo tanto, amplifiquen la vulnerabilidad a las señales de alimentos que estén condicionados a pesar de la saciedad intercomidas^{1,4,19,21,23,-26}.

Las llamadas respuestas de la fase cefálica a la vista y el olfato, de pensamiento o evocación de recuerdos de alimentos específicos, pueden desencadenar un comportamiento de generación de hambre hedónica. Estudios asocian una vulnerabilidad a las señales de hambre condicionada a situaciones generadoras de estrés. Se ha demostrado el consumo de alimentos como un alivio subsiguiente a la percepción de estrés, angustia y tristeza, aunque de manera temporalmente corta, generando en ciertos individuos un ciclo reiterativo. Los estímulos del entorno tienen, en ciertos individuos, la capacidad de anular temporalmente la regulación homeostática. Además, el valor de recompensa de un alimento no solo está representado por su sabor y olor durante la fase de consumo; estímulos sensoriales y estados emocionales diferentes y asociados contribuyen a la experiencia de la recompensa. Hay evidencia de que posteriormente a la ingesta de ciertos alimentos, lograda la saciación hedónica, se experimenta placer. Por ejemplo, se ha demostrado que aún con eliminación del gusto por manipulación genética, los ratones aún aprenden a preferir el azúcar en lugar del agua, lo que sugiere la generación de recompensa de alimentos por los procesos de utilización de la glucosa. La participación del placer y la recompensa es multifacética en

el comportamiento ingestivo, por lo que se hipotetiza que debe haber múltiples sistemas neuronales redundantes involucrados. Estudios de neuroimagen en sujetos humanos sugieren que el placer, medido por valoración subjetiva de FPS se computa en porciones de la corteza orbitofrontal e insular, aunque ello es variable. Sistemas neuronales involucrados en la adicción a drogas y alcohol, han sido implicados también en el hambre hedónica^{20,21,23,26,27}.

La exposición repetida a sustancias de abuso causa cambios neuro adaptativos en el SRC asociados a elevación en el umbral de recompensa, interpretado como tolerancia, con una recompensa reducida, lo que impulsa el consumo de mayor cantidad de la sustancia, para obtener similar recompensa. Siguiendo "la observación de que los adictos a la cocaína y los sujetos humanos obesos presentan una baja disponibilidad de receptores D2 en el cuerpo estriado dorsal"²⁶. La plasticidad de la dopamina debido al consumo repetido de alimentos considerados sabrosos por el individuo puede ser similar a lo que ocurre con el consumo repetido de sustancias de abuso²⁵⁻²⁷.

La Microbiota y el hambre

Existe evidencia de que el hambre, también puede ser influenciada por la microbiota intestinal del huésped, de manera indirecta a través de hormonas o metabolitos, aunque investigaciones aplicadas a modular la microbiota para la reducción del hambre han aportado datos aún contradictorios, por lo que es un tema en desarrollo^{1,28-30-33}.

El equilibrio del microbioma intestinal humano se correlaciona con marcadores metabólicos positivos para la salud, en contraposición a la disbiosis o desequilibrio en la misma, que se ha asociado, entre otros con concentraciones elevadas de leptina en personas con sobrepeso. Tanto en animales de experimentación (ratones deficientes de leptina) como en personas con obesidad se ha encontrado microbiota intestinal menos diversa, con abundancia relativa de Firmicutes y reducciones simultáneas de Bacteroidetes; asimismo, pero hasta ahora sólo en animales de experimentación, reducción de Bifidobacterium y aumento de Halomonas y Sphingomonas. Estos cambios asociados al aumento de la permeabilidad intestinal se plantean como facilitadores del paso de componentes de la microbiota desde el intestino al tejido adiposo del huésped, inhibiendo la señalización de la leptina, con asociación de disglucemia^{1,28,33}.

El prebiótico oligofruktosa parece disminuir la percepción de hambre y se asocia al aumento de la síntesis de GLP-1 y PYY y menor producción de Grelina tanto en adultos delgados como con sobrepeso. Se relaciona esta disminución del hambre a productos de fermentación, con generación de ácidos de cadena corta, específicamente ácido butírico asociado a diferenciación de células L en el colon proximal. Sin embargo, en estudios en niños, la suplementación de inulina enriquecida con oligofruktosa condujo a una disminución de la ingesta de alimentos; igualmente, a la disminución de las concentraciones de Grelina, pero sin variaciones en GLP-1, PYY^{1,30,31}.

La reducción de la diversidad de la microbiota se ha asociado con resistencia a la insulina. Y en ratones obesos, luego de administración de probióticos y restablecimiento del equilibrio de

la composición microbiana intestinal, observada en ratones normopesos, se registró menos hambre, mejoría de resistencia a la insulina y menor expresión del neuropéptido Y^{28,30,33}.

Ácidos grasos de cadena corta pueden suprimir el hambre uniéndose al receptor de ácidos grasos libres 2 y al receptor acoplado a proteína G 43, lo que puede conducir a la liberación de GLP-1, PYY, insulina y leptina. Existe evidencia de que el ácido graso de cadena corta propionato colónico puede reducir el hambre, por la vía hedónica por inhibición SRC y el acetato de las bacterias colónicas puede cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir directamente las neuronas AgRP en el hipotálamo^{1, 29, 33}.

El indol, otro metabolito derivado de la microbiota, puede suprimir el hambre al estimular la liberación de GLP-1 y estimular la producción de triptófano, indispensable para la formación y liberación de serotonina de las células enteroendocrinas, también asociado a la resistencia a la insulina y el hambre^{1,33}.

CONCLUSIONES

El estudio de la ingesta de alimentos ha evolucionado hacia una comprensión de su complejidad intrínseca, reconociéndola como un comportamiento multicausal y altamente regulado. La evidencia científica del siglo XXI, respaldada por avances tecnológicos como la neuroimagen ha permitido desentrañar intrincados mecanismos subyacentes, revelando una compleja interacción entre factores homeostáticos, hedónicos y, de manera emergente, la microbiota intestinal.

El hambre homeostática se rige por un sistema neuroendocrino integrado, con el hipotálamo como su eje central. Esta estructura cerebral, que funciona como un termostato metabólico, recibe y procesa una vasta red de señales periféricas y centrales. Específicamente, los núcleos hipotalámicos como el arqueado (NA), el ventromedial (NVM) y el paraventricular (NPV), orquestan la ingesta a través de la síntesis y liberación de péptidos orexígenos (activadores del apetito), como el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el agutí (AgRP), y péptidos anorexígenos (inhibidores del apetito), como el sistema de melanocortinas (POMC) y el transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART). La modulación de estos circuitos es influenciada por una sinfonía de señales moleculares, incluyendo hormonas periféricas como la leptina (señal de saciedad a largo plazo), la insulina (indicador de reservas de glucosa), la Grelina (péptido orexígeno preprandial) y la colecistoquinina (CCK), junto con el péptido YY (PYY) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que promueven la saciación intracomida y la saciedad posprandial.

La interacción entre el cerebro y el tracto gastrointestinal (el eje intestino-cerebro) se confirma como un pilar fundamental en la fisiología del hambre y la saciedad. La distensión gástrica y la presencia de nutrientes en el intestino delgado activan quimio y mecanorreceptores que, a través de señales neurales (vía nervio vago) y hormonales, informan al hipotálamo, promoviendo el cese de la ingesta. Esta regulación, que opera a un nivel fino y coordinado, demuestra que el acto de comer no es simplemente una respuesta a la carencia de nutrientes, sino un proceso biológico finamente ajustado.

El apetito no se limita a la necesidad calórica; el hambre hedónica emerge como un poderoso motor de la ingesta de alimentos. Este comportamiento está mediado por el sistema de recompensa cerebral (SRC), principalmente el sistema mesolímbico-mesocortical, que involucra estructuras como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal. A diferencia del hambre homeostática, que busca la supervivencia, el hambre hedónica está impulsada por el placer y el deseo de consumir alimentos percibidos como altamente palatables, independientemente de la necesidad fisiológica. Esta vía es modulada por neurotransmisores clave, en particular la dopamina (asociada al placer y la motivación) y la serotonina (relacionada con el bienestar posprandial).

La neuroimagen funcional, particularmente la resonancia magnética funcional (fMRI), ha revelado que la exposición a señales de alimentos apetecibles activa los circuitos de recompensa, incluso en estados de saciedad homeostática. Esta vulnerabilidad a estímulos externos, como imágenes u olores, sugiere un desacoplamiento entre las necesidades fisiológicas y el deseo de comer. La palatabilidad de los alimentos y la variedad sensorial actúan como potentes inductores del hambre hedónica, lo que puede sobrepasar la regulación hipotalámica y contribuir a la sobrealimentación. Este fenómeno se ve reforzado por la saciedad sensorial específica, donde el agrado por un alimento disminuye con su consumo, incentivando la búsqueda de otros alimentos para mantener el placer.

La plasticidad del SRC, evidenciada por la asociación entre la baja disponibilidad de receptores D2 de dopamina en el cuerpo estriado de personas con obesidad, de manera similar a la respuesta a sustancias adictivas, sugiere

un paralelismo entre el consumo excesivo de alimentos hiperpalatables y el desarrollo de conductas adictivas.

La evidencia reciente subraya que la regulación del hambre no está limitada al huésped, sino que también está influenciada por la microbiota intestinal. El desequilibrio (o disbiosis) del microbioma se ha correlacionado con marcadores metabólicos y conductuales. Estudios en modelos animales y humanos han asociado la obesidad con una menor diversidad microbiana, con una abundancia relativa de ciertas familias bacterianas como los Firmicutes y reducciones simultáneas de Bacteroidetes. La modulación de la microbiota, por ejemplo, a través de prebióticos como la oligofructosa, ha demostrado un potencial para disminuir la percepción de hambre y alterar la producción de hormonas reguladoras del apetito (GLP-1, PYY, Grelina).

Los metabolitos derivados de la fermentación bacteriana, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (butirato, propionato, acetato), emergen como mediadores cruciales en esta comunicación. Estos AGCC pueden suprimir el hambre actuando directamente sobre receptores celulares en el intestino (liberando hormonas anorexígenas) o, en el caso del acetato, cruzando la barrera hematoencefálica para inhibir directamente las neuronas orexígenas en el hipotálamo. De manera similar, otros metabolitos como el indol, derivado del triptófano, pueden influir en la liberación de serotonina y GLP-1, conectando la microbiota con los sistemas homeostático y hedónico. A pesar de los hallazgos prometedores, esta área de investigación aún está en desarrollo y requiere más estudios clínicos para comprender plenamente su aplicabilidad terapéutica.

Por todo lo anteriormente plateado, el hambre y la conducta alimentaria parecen ser el resultado de un complejo sistema de interacciones imbricadas entre la fisiología homeostática, la psicología hedónica y la ecología de la microbiota intestinal. La concepción del hambre como una estricta necesidad biológica es hoy un concepto insuficiente. En su lugar, debe ser comprendida como una arquitectura multifactorial y adaptable, influenciada por señales endocrinas, neurales, cognitivas, microbianas, además de variables incluso ambientales y culturales.

La desregulación de este sistema multifactorial, en particular la predominancia de la vía hedónica sobre los mecanismos homeostáticos, puede fácilmente conducir al sobrepeso y a patologías como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y ciertos trastornos de la conducta alimentaria, sobre todo de tipo atracón.

En el futuro, es muy posible que la investigación irá enfocándose en la integración de estos sistemas en un modelo holístico que permita el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas. El enfoque no debe limitarse a un solo componente, sino a intervenciones que modulen simultáneamente el eje neuroendocrino, fortalezcan los circuitos de control hedónico y promuevan un microbioma saludable. Es imperativo que la comunidad médica y científica continúe desentrañando estas complejas interconexiones para abordar de manera integral los desafíos de la salud pública en este campo de enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la alimentación y la nutrición en el siglo XXI.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fasano A. The Physiology of Hunger, *N Engl J Med* (2025); 392:372-81.
2. López A, Martínez H. ¿Qué es el hambre? Una aproximación conceptual y una propuesta experimental. *Investigación en Salud* (2002), IV(1) [Consultado 22 Mayo 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14240104>
3. Alemany-García C, Molineiro A. Factores que influyen sobre el apetito: revisión bajo un prisma evolutivo. *Rev Divulg e Invest en Cs Nat.* (2014) Vol 2.
4. Salem V, Dhillo WS. Imaging in endocrinology: the use of functional MRI to study the endocrinology of appetite. *Eur J Endocrinol.* (2015);173 (2): 59-68.
5. Florent V, Baroncini M, Jissendi-Tchofo P, Lopes R, Vanhoutte M, Rasika S, *et al* Hypothalamic Structural and Functional Imbalances in Anorexia Nervosa. *Neuroendocrinology.* 2020;110(6):552-562. doi: 10.1159/000503147. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31484186.
6. Li L, Yu H, Zhong M, Liu S, Wei W, Meng Y, *et al.* Gray matter volume alterations in subjects with overweight and obesity: Evidence from a voxel-based meta-analysis. *Front. Psychiatry* (2022); Vol13-2022 doi:10.3389/fpsy.2022.955741
7. Clarke G, Page A, Eldeghaidy S The gut-brain axis in appetite, satiety, food intake, and eating behavior: Insights from animal models and human studies *Pharmacol Res Perspect* (2024);12: e70027.
8. Cambridge Dictionary. (2023). Palabra: Saciedad. Cambridge University Press, Cambridge (UK): Cambridge University Press; (2023) [citado 20 Mayo 2025]. Disponible en: [<https://dictionary.cambridge.org/es/diccionario/espanol-ingles/saciedad>]. Hall K, Heymsfield S,
9. European Commission. Mapping on healthy lifestyles. [Consultado 20 Mayo 2025]. Disponible en: <https://sport.ec.europa.eu>
10. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr.* 2012 Apr;95(4):989-94. doi: 10.3945/ajcn.112.036350.
11. Guyenet S, Schwartz M Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97, 745-755.
12. Carranza L, Physiology of appetite and hunger. *Enfermería Investiga* (2016); Vol 1.No3 117-122.

13. Cummings D, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* (2007) 117:13-23.
14. Hussain S, Bloom S. The regulation of food intake by the gut-brain axis. *Int J Obes* (2013) 37:625-33.
15. Wang R. The regulation of Glucose excited neurons in the hipotalamic arcuato nucleus by glucose. *Diabetes* (2004) 1959-1965.
16. Hall, J. *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences. 2011
17. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, *et al*. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*. 2003 Feb 20;37(4):649-61. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00063-1. PMID: 12597862.
18. Bao, A, Swaab D. The human hypothalamus in mood disorders: the HPA axis in the center. *IBRO Reports* (2019) 6:45-53
19. Michaels TI, Stone E, Singal S, Novakovic V, Barkin RL, Barkin S. Brain reward circuitry: The overlapping neurobiology of trauma and substance use disorders. *World J Psychiatry*. 2021 Jun 19;11(6):222-231.
20. Fuente, C. Relación entre la alimentación emocional, el consumo de alimentos hiperpalatables, densos en energía e indicadores del estado nutricional. Una Revisión Sistemática. Facultad de Ciencias Naturales Universidad Autónoma de Querétaro; 2020
21. Fuente E, Chávez, J, De la Torre, K. Master program in comprehensive clinical nutrition *Journal of Obesity* (2022). Disponible en <https://doi.org/10.155/2022/424368>
22. Litwin R, Goldbacher EM, Cardaciotto L, Gambrel LE. Negative emotions and emotional eating: the mediating role of experiential avoidance. *Eat Weight Disord*. 2017 Mar;22(1):97-104.
23. Blundell J, Latham C. Manipulation of feeding behaviour; possible influences of serotonin and dopamine on food intake. *J. Pharmacological* (2000) 83-109
24. Wurtman J, Wurtman R Fenfluramine and Serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. *Current Medical Research and Opinion*.(2009); 6: 28-33.
25. Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, Annunziato RA, Thomas JG, Crerand CE, *et al*. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*. 2009 Aug;53(1):114-118. doi: 10.1016/j.appet.2009.05.016. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19500623.
26. Espel-Huynh H, Muratore A, Lowe M. A narrative review of the construct of hedonic hunger and its measurement by the Power of Food Scale *Obes Sci Pract*. (2018) Feb 28;4(3):238-249.
27. Kringelbach M, Stein A, van Hartevelt T. The functional human neuroanatomy of food pleasure cycles. *Physiol Behav* (2012); 106: 307-16.
28. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, *et al* The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1474.
29. Monteleone AM, Troisi J, Serena G, Fasano A, Dalle Grave R, Cascino G, *et al*. The Gut Microbiome and Metabolomics Profiles of Restricting and Binge-Purging Type Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 2021 Feb 4;13(2):507. doi: 10.3390/nu13020507. PMID: 33557302; PMCID: PMC7915851.30.
30. Jésus P, Ouelaa W, François M, Riachy L, Guérin C, Aziz M, *et al*. Alteration of intestinal barrier function during activity-based anorexia in mice. *Clin Nutr*. 2014 Dec;33(6):1046-53.
31. Mörk S, Lackner S, Meinitzer A, Mangge H, Lehofer M, Halwachs B, *et al*. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur J Nutr*. 2018 Dec;57(8):2985-2997.
32. Dominique M, Legrand R, Galliche M, Azhar S, Deroissart C, Guérin C, *et al*. Changes in Microbiota and Bacterial Protein Caseinolytic Peptidase B During Food Restriction in Mice: Relevance for the Onset and Perpetuation of Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 2019 Oct 18;11(10):2514. doi: 10.3390/nu11102514. PMID: 31635300; PMCID: PMC6835841.
33. O'Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025 Mar 18;6(3):101982. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.101982. Epub 2025 Mar 6. PMID: 40054458; PMCID: PMC11970326.

Recibido: 14/03/2025
Aceptado: 24/04/2025