

Naloxona, bloqueador opiáceo que reduce el consumo de comidas dulces altas en grasas en mujeres obesas y delgadas de ingesta compulsiva, tipo picoteo¹⁻³

Adam Drewnowski, Dean D Krahn, Mark A Demitrack, Karen Nairn, Blake A Gosnell
Human Nutrition Program, University of Michigan School of Public Health,
Department of Psychiatry, University of Michigan Medical School.

Para comprobar la hipótesis de que los péptidos opioides endógenos influyen, notablemente, en la respuesta hedónica sobre los alimentos dulces y altos en grasa, los agonistas opiáceos naloxona y butorfanol, y un placebo salino se administró a 16 mujeres obesas y 25 de peso normal por perfusión intravenosa. Tal como se había establecido en la entrevista psiquiátrica, veinte de las mujeres (10 obesas y 10 delgadas) rellenaron el criterio de diagnóstico DSM-III-R para la bulimia nerviosa. Durante la perfusión de la droga, las mujeres probaron y puntuaron 20 productos azucarados, y se les ofrecieron ocho tentempiés de contenido variado en azúcar y grasa. La naloxona eliminaba las respuestas hedónicas en todos los grupos de sujetos, y suprimía el consumo de alimentos dulces y altos en grasas en sujetos de ingesta compulsiva, pero no lo hacía en los de ingesta no compulsiva. La naloxona no afectaba a la ingestión de alimentos en mujeres obesas. Tampoco el Butorfanol tenía efecto en la respuesta hedónica, ni en el consumo de comida de ningún grupo. Aunque el bloqueo opiáceo no es una estrategia viable en la reducción del peso en el tratamiento de la obesidad, podría ser útil en el tratamiento clínico del trastorno de ingesta compulsiva, tipo picoteo.

Palabras clave : Péptidos opioides endógenos, naloxona, butorfanol, obesidad, trastorno de ingesta compulsiva, preferencias hedónicas, energía, azúcar, grasa. (American Journal Clinical Nutrition 61:1206-12, 1995)

INTRODUCCION

La sobrealimentación compulsiva de alimentos dulces y altos en grasa se dice que es una característica del perfil de la obesidad humana y del síndrome de ingesta compulsivo (1,2). Las mujeres obesas, las que están a dieta crónica y las que padecen el trastorno alimentario de bulimia nerviosa han informado de tener grandes deseos "ansias" por el chocolate, los helados, la repostería y otros postres dulces (2,3). Varios estudios clínicos y estudios de seguimiento han identificado el chocolate como el único alimento que más ansían las mujeres (4,5), otros informan del vínculo entre las ansias por el chocolate y el ciclo menstrual (6). Las elevadas preferencias por el chocolate también han sido descritas como una forma

de adicción, y diversos investigadores han informado de los obvios vínculos entre la adicción a la comida y la gratificación de la droga (4,7). La ingesta compulsiva también ha sido vinculada al abuso de droga ya que los dos síndromes de comportamiento incluyen intensas ansias y pérdida de control.

La evidencia está en que las preferencias sensoriales por los alimentos dulces y altos en grasa pueden ser reguladas por los péptidos opioides endógenos (8,9). Estudios clínicos e informes anecdóticos sugieren que la adicción opiácea se halla asociada con una elevada respuesta hedónica al gusto dulce (10) y que el síndrome de abstinencia opiáceo puede ser a veces aliviado por los dulces (11). En estudios con ratas de laboratorio los

bloqueadores opiáceos disminuyen las preferencias por el gusto dulce e ingesta de soluciones dulces, mientras que los agonistas opiáceos las aumentan, (12, revisado en 13). Un patrón similar de comportamiento se observó en la ingesta de grasa. Mientras que los agonistas opiáceos morfina y butorfanol aumentaban preferentemente el consumo de grasa en las ratas, el bloqueador opiáceo naltrexona suprimía la ingesta de dulces altos en calorías del tipo picoteo de las cafeterías pero no de las pastillas alimenticias de laboratorio de menor sabor (14). Podría ser que los péptidos opioides endógenos regulasen la ingesta de energía al regular la respuesta placentera por los alimentos sabrosos, notoriamente en aquellos alimentos que son altos en azúcar y grasa (15).

Los episodios de ingesta compulsiva en la obesidad y la bulimia nerviosa pueden, por tanto, regularse por el sistema péptido de los opioides endógenos. Estudios clínicos sugieren que las concentraciones plasmáticas de la endorfina-B puede ser mayor en pacientes con trastornos alimenticios y en obesos, en contraposición a las mujeres de peso normal (13,16). En otros estudios el bloqueador opiáceo naltrexona reduce con éxito, los ataques de hambre en los sujetos obesos y reduce la duración de las ansias de comer en mujeres bulímicas (13). Se proporcionaron pruebas adicionales de las anormalidades opiáceas en los trastornos alimentarios anorexia y bulimia nerviosa en estudios que mostraban los elevados umbrales de dolor en pacientes con trastornos alimenticios al compararlos con sujetos-control (13). Los péptidos opiáceos parecen estar relacionados con la regulación del placer y el dolor.

El comportamiento recurrente de ingesta compulsiva se propuso como una nueva categoría de diagnóstico para su posible inclusión en el *Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales, 4 ed.* (DSMIV; 17). El trastorno de ingesta compulsiva, una nueva entidad de diagnóstico, se halla caracterizado por la ingesta compulsiva sin purga. En los medios hospitalarios los típicos sujetos de ingesta compulsiva presentan diferentes grados de obesidad, y una larga historia de esfuerzos repetidos en dietas (17). Como puede verse en las clínicas de adelgazamiento, los sujetos con el trastorno alimentario ingesta compulsiva, son en proporción más obesos, con un historial marcado por fluctuaciones de peso, de lo que lo hacen los individuos sin dicho patrón. El trastorno de ingesta compulsiva, más común en las mujeres que en los hombres, se ha vinculado a tentativas fallidas de dietas, depresión y abuso de sustancias (17).

Nosotros pensamos que el comportamiento de ingesta compulsiva observado en un subgrupo de mujeres obesas sin purga y en aquellas con bulimia nerviosa, puede estar

bajo control opioide endógeno. Si es así, entonces las mujeres de ingesta compulsiva deben ser más susceptibles a los efectos opiáceos que los sujetos control de ingesta no compulsiva. Por otro lado, si los opioides endógenos están principalmente involucrados en la regulación de la ingesta de alimentos y en el peso del cuerpo, consecuentemente sus efectos en el consumo de alimentos deben ser más marcados entre los obesos que entre las mujeres de peso normal, a pesar de su situación de ingestión compulsiva.

Por lo tanto, examinamos los efectos de la naloxona y el butorfanol en el consumo de alimentos en las mujeres obesas y delgadas y en las de ingesta compulsiva comparado con las no compulsivas.

Nuestra hipótesis era que los péptidos opioides regulan la entrada de energía al ajustar la respuesta del placer por los alimentos. Si es así, entonces los efectos del bloqueo opiáceo han de ser mayores para los alimentos más gustosos, además deberían asociarse a un correspondiente debilitamiento de las preferencias sensoriales. Aunque los estudios con ratas mostraron que los bloqueadores opiáceos reducían el gusto por los alimentos (12), dichos efectos no siempre eran observados en la investigación clínica con los humanos. En un estudio oral, la naltrexona reducía los grados de placer de las soluciones glucosas y disminuía la aceptación de los olores alimentarios (18). Sin embargo, otros dos estudios hallaron un escaso efecto de la naltrexona en el gusto por los alimentos dulces o salados (19, 20). Otro estudio mostró que el bloqueador opiáceo nalmefene reducía el grado de placer de los alimentos y reducía principalmente las ingestas de los alimentos deseados durante una comida (21). Sin embargo, incluso si los antagonistas opiáceos reducen el gusto de los alimentos, no está claro si este efecto se mantiene por cualquier alimento altamente deseado (20), o si está limitado a alimentos ricos en azúcares o grasas.

Para comprobar la hipótesis de que los efectos opiáceos en la ingesta de alimentos están ampliamente representados, a través de la respuesta sensorial de placer, evaluamos los efectos de la naloxona y del butorfanol en las preferencias hedónicas así como en el consumo de alimentos. Nuestras hipótesis eran que las preferencias hedónicas hacia los estímulos dulces altos en grasa serían disminuidos por la naloxona pero aumentados por el butorfanol. Así mismo, los efectos opiáceos en la entrada de energía serían selectivos y más marcados para los alimentos de gusto dulce y altos en grasa. Por lo tanto, entregamos a los sujetos tentempiés con un contenido variado de carbohidratos, azúcar y grasa. Si los efectos opiáceos en la ingesta de alimentos son nutrientes

específicos, entonces los alimentos altos en azúcar o grasa deberían ser los más afectados. Y a la inversa, si los antagonistas opiáceos reducen el valor de premio de los alimentos, entonces el consumo de los alimentos que más agradan debería ser el más eliminado, a pesar de su composición nutritiva (20).

SUJETOS Y METODOS

Sujetos

Cuarenta y una mujeres de edades entre 18 a 40 años, vinieron a través de los anuncios en los periódicos locales. El grupo incluía 16 mujeres obesas y 25 de peso normal. Veinte mujeres se confesaron de ingesta compulsiva y 21 no lo eran. El diagnóstico que confirmaba la ingesta compulsiva, basado en las respuestas a las preguntas del *Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales, 3° ed. revisada* (DSM-III-R; 22) criterio para la bulimia nerviosa, lo realizó un psiquiatra durante el curso de una entrevista clínica estructurada (23). Si bien las 20 mujeres de ingesta compulsiva cumplían con el criterio de diagnóstico para bulimia nerviosa, la muestra incluía 8 individuos bulímicos no vomitadores. Este último grupo, caracterizado por los "atracones" sin purga, correspondía con la nueva definición del DSM-IV del trastorno de ingesta compulsiva (17). Los no compulsivos informaban de no "atracarse" y no tenían un historial anterior de trastornos alimenticios; ratificado por medio de la entrevista psiquiátrica. Todos los sujetos informaron tener ciclos menstruales regulares y no tomaban ninguna medicación. El examen físico y los datos del laboratorio no revelaron ninguna evidencia de disfunciones gastrointestinales ni endocrinas, que hubiesen requie-

rido su exclusión del estudio. Tanto a los sujetos de ingesta compulsiva como a los no compulsivos se les realizaron las pruebas en la fase folicular de su ciclo menstrual, siendo todas completadas en el 10° día del ciclo. Todos los protocolos se aprobaron por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Michigan. Los sujetos firmaron un formulario de consentimiento y les recomendaron por completar el estudio.

Las características de los sujetos se resumen en la **Tabla 1**. Tanto los sujetos de ingesta compulsiva como los no compulsivos tenían la misma edad, altura y peso, y un índice de masa corporal semejante (IMC; kg/m²). La obesidad fue definida como IMC > 28.8. Las mujeres obesas pesaban significativamente más que las mujeres delgadas y tenían valores IMC significativamente mayores. Las puntuaciones de dieta restrictiva (24) eran más elevadas en las mujeres de ingesta compulsiva que en las no compulsivas y en las obesas que en las de peso normal.

Drogas

Las drogas eran el bloqueador opiáceo naloxona, mezcla opiácea agonista/antagonista butorfanol tártaro y placebo salino. La naloxona un antagonista p de corta duración, fue utilizado en una dosis que había demostrado que disminuía la cantidad de "atracones" en las mujeres bulímicas (25). La dosis era un bolus de 6 mg. seguido de un goteo de 0.1mg. •kg⁻¹•h⁻¹ durante 2.5h. El butarfanol, un agonista/antagonista sintético k-o fue administrado en un bolus 1-μ/kg de peso wt seguido de un goteo intravenoso salino (26). Se seleccionó esta dosificación ya que en un estudio previo había mostrado que aumentaba el consumo de alimentos (26). A parte de provocar somnolencia

TABLA 1

Resumen de las características de los sujetos por grupo¹

Característica	Ingesta compulsiva (n = 20)	Ingesta no compulsiva (n = 21)	Obesas (n = 16)	Delgadas (n = 25)
Edad (a)	25.4± 7.4	29.8 ± 7.3	28.1 ± 7.0	27.4 ± 8.0
Altura (cm)	162.5± 5.4	165.2±5.9	162.7±4.0	164.7±6.6
Peso (kg)	77.4± 21.7	71.2 ±15.2	92.9 ±16.12	62.3 ± 6.3
IMC (kg /M ²)	29.2± 7.9	26.4±6.3	35.1 ±6.02	23.0±2.0
Puntuación restricción ³	24.3± 4.52	15.2±6.6	24.0±3.62	16.8±7.6

¹χ ± SD. Los 41 sujetos fueron divididos en dos grupos según la ingesta compulsiva y separadamente según la IMC. 2

²Significativamente diferente de los otros grupos, p < 0.05

³Referencia 17.

en 1 sujeto, el butorfanol no tenía efectos secundarios notables. Las dosis de droga fueron calculadas por kilogramo de peso, las mujeres obesas recibieron de las dos drogas dosis más altas que las recibidas por las mujeres de peso normal.

Estímulos sensoriales

Los estímulos sensoriales eran 20 muestras de productos diarios dulces. Estos incluían muestras de leche entera (3.5% grasa), "half and half" (10%), crema de leche (20%) y nata (36.0%) azucaradas con 2%, 4%, 8%, 16% y 32% wt/wt sacarosa en un diseño factorial de 4 x 5. Los estímulos, enfriados a 5°C, se entregaron a los sujetos en vasos de plástico de 10 ml. y sin ningún orden para las evaluaciones sensoriales y hedónicas. Siguiendo los procedimientos previamente descritos (2, 27), se enseñó

a los sujetos a probar cada estímulo, expectorar y enjuagarse la boca con agua entre las muestras. Los sujetos puntuaron cada estímulo en una escala de preferencia hedónica de nueve puntos que iba desde "no gustar nada" a "gustar mucho" (9,27). Vease que la respuesta de preferencia hedónica para las mezclas de grasa y azúcar estaba basada en los preceptos combinados de gusto, textura y olfato. Para valorar la dulzura, cremosidad y contenido en grasa del estímulo, los sujetos utilizaron tres escalas de categoría unipolar con cada cualidad, que iba desde "ausente" a "máximo".

Estímulo alimentario

Los estímulos alimentarios eran 16 tentempiés que estaban divididos en cuatro categorías según sus contenidos de azúcar y grasa (9,28; Apéndice A). Las categorías

TABLA 2

Alimentos disponibles para ingerir

	Preferencia hedónica ¹	Contenido macronutriente		
		Carbohidrato	Proteína	Grasa
% energía				
Categoría 1: bajo azúcar/baja grasa				
Palomitas	7.2	79	12	9
Crackers	6.0	72	9	19
Palitos pan	6.0	79	12	9
Pretzels	6.6	84	7	8
Categoría 2: bajo azúcar/alta grasa				
Chips maiz	5.5	41	4	55
Crackers/queso crema	4.4	20	8	72
Chip	6.5	38	4	58
Galletas mantequilla	6.1	58	4	38
Categoría 3: azúcar alto/grasa baja				
Caramelos gelatina	5.2	100	0	0
Caramelos malvavisco	5.1	97	3	0
Gelatina con sabor	5.4	100	0	0
Crackers/mermelada	4.2	93	2	5
Categoría 4: azúcar alto/grasa alta				
Galletas pepitas chocolate	7.7	55	4	41
Barras chocolate	6.6	48	10	43
Caramelos chocolate	7.8	54	5	41
Galletas chocolate	6.7	58	4	38

¹Según la escala de la 9; 9 es "ser el mas preferido"

eran, bajo azúcar/baja grasa (categoría 1), bajo azúcar/alta grasa (categoría 2), alto azúcar/baja grasa (categoría 3), y alto azúcar/alta grasa (categoría 4). Algunos alimentos de la categoría 2 eran salados y los cuatro alimentos de la categoría 4 contenían chocolate. La densidad de energía y composición de nutrientes de los alimentos se hallan resumidos en la **Tabla 2**.

A fin de asegurar que los sujetos solo recibían los alimentos que les gustaban, se les pidió que cumplimentasen unas listas de verificación de preferencias de alimentos antes del día de la prueba. Durante la prueba, se le daba a cada sujeto 8 alimentos de una posibilidad de 16 (2 de cada categoría), que ella misma había puntuado más alto. Las puntuaciones medias hedónicas para cada alimento, basadas en las escalas de categoría de nueve puntos, también se muestran en la Tabla 2. Los alimentos eran presentados en porciones de 24 kJ (100 kcal). Se les informó a los sujetos de que podían comer cualquier alimento de la bandeja en el orden que quisieran. Si comían la porción entera, se les entregaba otra porción inmediatamente.

Protocolo experimental

El diseño del estudio era de doble-ciego para los sujetos. Cada sujeto recibía perfusiones de las dos drogas y placebo salino, administrado en un orden al azar y > 2 días separados. En cada día de perfusión los sujetos acudían al Centro Clínico de Investigación a las 8 h. de haber ayunado, desde las 22 h. de la noche anterior. Se colocaba un cateter intravenoso en el brazo y se iniciaba una perfusión salina. Entonces se presentaba a los sujetos el primer grupo de 20 estímulos para las evaluaciones sensoriales y hedónicas (línea base del pretratamiento). Las perfusiones se iniciaban a las 9 h. El segundo grupo de respuestas sensoriales y hedónicas se obtenía tras 1 h. de perfusión (post tratamiento). A las 10'30 h. se les entregaba una bandeja con ocho alimentos y se les permitía elegir y consumir éstos ad libitum durante un período de 1h. Las bandejas se retiraban y la perfusión se paraba a las 11'30 h.

Análisis de los datos

Las mediciones del consumo de alimentos incluían el total energético consumido, así como el consumo de energía según la categoría del alimento y el contenido macronutriente (carbohidrato, proteína y grasa). Los análisis estaban basados en BMDP (BMDP Statistical Software Inc, Los Angeles) análisis de variancia (ANO VA) para las repetidas mediciones, seguido de t tests asociados para las comparaciones entre las medias. El grupo de sujetos (ingesta compulsiva e ingesta no compulsiva u

obesos y delgados) era una variable entre los sujetos, mientras que el de tipo droga (butorfanol, naloxona o salina) era una variable dentro de los sujetos.

Los datos sensoriales, incluyendo las preferencias hedónicas y las puntuaciones de intensidad dulce, se analizaron utilizando el BMDP de 5 vías ANO VA para las repetidas mediciones. Las variables eran, grupo de sujetos, tipo de droga, tratamiento de droga (pre y post), y concentraciones de estímulo (azúcar y grasa). También se realizaron análisis diferentes de los datos de preferencia hedónica para cada droga.

RESULTADOS

Efectos opiáceos y consumo de comida

Los datos del consumo de alimentos para las mujeres de ingesta compulsiva y de ingesta no compulsiva y para las obesas y delgadas se resumen en la Tabla 3.

En la condición salina los sujetos de ingesta compulsiva tendían a consumir más alimentos que los de ingesta no compulsiva (2788 comparado con 2092 kJ), y las mujeres obesas tendían a consumir más alimentos que las mujeres delgadas (2700 comparado con 2259 kJ), sin embargo ninguna diferencia fue estadísticamente significativa.

El test ANO VA mostraba un efecto principal significativo en el tratamiento de drogas ($F^{(2,74)} = 4.38, p < 0.05$) que se debía íntegramente a la naloxona. La media del consumo de energía durante la perfusión de naloxona (1770 kJ, o 423 kcal) era significativamente menor que

TABLA 3

Consumo de energía en sujetos delgados y obesos de ingesta compulsiva y de ingesta no compulsiva como una función de la perfusión de droga¹

	Butorfanol	Salina	Naloxona
	<i>kJ</i>		
Ingesta compulsiva			
Obeso (n=10)	2608 ±2098	3143 ±1521	2027 ±2061
Delgado (n=10)	1898 ±1601	2433 ±1994	1404 ±1149 ²
Media (n=20)	2255 ±1854	2791 ±1766	1715 ±1653
Ingesta no compulsiva			
Obeso (n=6)			
Delgado (n=15)	2144 ±1095	2144 ±890	1722 ±1020
Media (n=21)	2109 ±1004	2096 ±1067	1820 ±1197

¹χ±SD

² Significativamente diferente del salino, p<0.05.

durante la perfusión salina (2435 kJ, o 582 kcal). En contraste, los consumos de energía durante la perfusión de butorfanol (2178 kJ, o 521 kcal) no eran significativamente diferentes de la condición de control salina.

Los *t* test subsecuentes mostraron que la naloxona suprimía el consumo de energía concomitante al salino en los de ingesta compulsiva ($t = 3.21$, $df = 20$; $p < 0.01$), pero no en los no compulsivos ($t < 1$, $df = 21$, NS). Los consumos de energía en las mujeres obesas no eran reducidos significativamente por la naloxona ($t = 1.39$, $df = 16$, NS). El Butorfanol no tenía efectos significativos en el consumo de alimentos en ningún grupo.

Ya que sólo se obtuvieron efectos significativos de la naloxona en las mujeres de ingesta compulsiva y no en las obesas, hacen falta posteriores análisis de datos comparando sólo la ingesta compulsiva con la no compulsiva. Los efectos de las drogas en los consumos de energía para cada categoría de alimentos se encuentran resumidos en la **Tabla 4**. Diferentes análisis del consumo para categorías de alimentos mostraron que la supresión del consumo conseguida por la naloxona en la ingesta compulsiva era

TABLA 4

Consumo de energía en sujetos de ingesta compulsiva y no compulsiva en cada categoría alimentaria como función de la perfusión de droga¹

	Butorfanol	Salina	Naloxona
	kJ		
Ingesta compulsiva			
Categoría 1: bajo azúcar/ baja grasa	464± 548	406 ± 351	335± 494
Categoría 2: bajo azúcar/ alta grasa	753± 962	891 ± 866	619± 870
Categoría 3: azúcar alto/ grasa baja	293± 326	469 ± 377	280± 297
Categoría 4: azúcar alto/ grasa alta	745± 820	1025 ± 979	481± 736 ²
Total	2255 ±1854	2791 ± 1766	1715± 1653 ²
No ingesta compulsiva			
Categoría 1: bajo azúcar/ baja grasa	385± 289	435 ± 272	393± 285
Categoría 2: bajo azúcar/ alta grasa	849± 653	828 ± 628	590± 477
Categoría 3: azúcar alto/ grasa baja	285± 335	264 ± 280	251± 234
Categoría 4: azúcar alto/ grasa alta	590± 456	569 ± 536	586± 766
Total	2109± 1004	2096 ± 1067	1820± 1197

¹ $\chi \pm SD$

²Significativamente diferente de la salina, $P < 0.01$

significativa, sólo en los alimentos dulces y altos en grasa de la categoría 4 ($t = 3.28$, $df = 39$, $p < 0.01$). Como se ha visto previamente, el butorfanol no tenía efectos significativos en el consumo de alimentos.

La mediada reducción de naloxona en el consumo de energía no era específicamente macronutriente. En contraste con algunos estudios con ratas, la naloxona no redujo selectivamente el consumo de ningún macronutriente. Como se muestra en la **Tabla 5**, la observada reducción en el consumo de energía estaba asociada a reducciones significativas en el consumo de los tres macronutrientes: carbohidrato, proteína y grasa. El Butorfanol no tenía efectos en la composición

TABLA 5

Contenido macronutriente de los alimentos, consumidos por los sujetos de ingesta compulsiva y los no compulsivos como función de la perfusión de droga¹

	Butorfanol	Salina	Naloxona
	kJ		
Ingesta compulsiva			
Carbohidrato	1359± 1009	1711± 1008	1046± 9081
Proteína	120± 99	134± 96	84± 842
Grasa	773± 835	946± 774	590± 7492
No compulsiva			
Carbohidrato	1239± 643	1217± 527	1100± 661
Proteína	107± 51	109± 59	100± 71
Grasa	756± 453	770± 548	623± 515

¹ $\chi \pm SD$.

²Significativamente diferente de la salina, $P < 0.05$.

macronutriente de los tentempiés seleccionados.

Los efectos de la naloxona no se hallaban relacionados con las autopuntuaciones del gusto de los alimentos. En verdad, el consumo de algunos alimentos no dulces, altamente deseados como las palomitas se incrementaban durante la perfusión de naloxona. No existía una correlación significativa entre la magnitud de los efectos de la naloxona (expresados como un porcentaje del placebo salino) y las puntuaciones de los alimentos gustosos. ($r=0.25$, NS). En vez, como se resume en la Figura 1, la naloxona reducía el consumo de alimentos que eran ricos en grasas, azúcares o ambos.

Efectos opiáceos en las preferencias del gusto

Si el bloqueo opiáceo reduce el consumo de alimentos principalmente al reducir la respuesta de placer sensorial hacia los alimentos, entonces la caída del consumo de

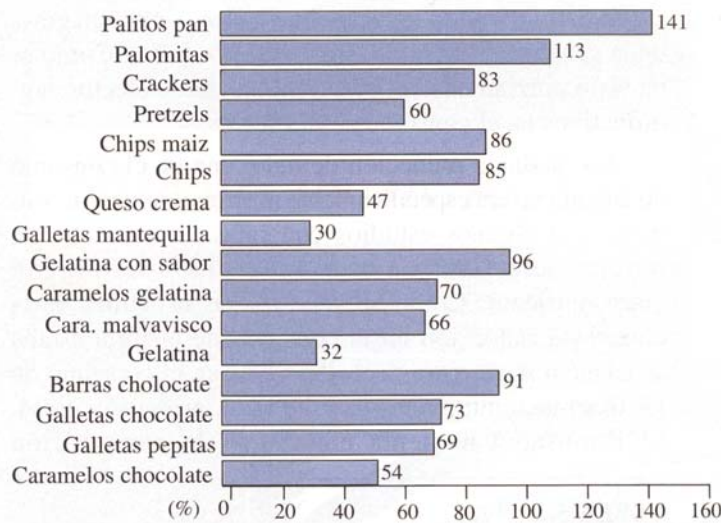


Fig.1. Ingestas medias de los diferentes alimentos por los sujetos tratados con naloxona (n = 4) expresado como porcentaje de las ingestas durante el placebo salino

alimentos debería ser paralela a un declive en la respuesta hedónica hacia el azúcar y las mezclas grasas.

Las preferencias hedónicas de los sujetos de ingesta compulsiva y no compulsiva hacia los productos azucarados se muestran en la Figura 2. En concordancia con anteriores resultados (27), los sujetos de ingesta compulsiva preferían más intensamente las muestras dulces de lo que lo hacían los no compulsivos; la interacción del grupo del azúcar era significativa ($F_{(4,156)} = 4.04, p < 0.05$). La escala ANOVA también mostraba significativos efectos principales del azúcar ($F_{(4,156)} = 13.01, p < 0.01$) y la grasa ($F_{(3,111)} = 9.15, p < 0.05$).

La naloxona suprimía la respuesta hedónica hacia las mezclas de azúcar y grasa en los sujetos de ingesta compulsiva y en los sujetos-control. No se observaba ninguna interacción de tratamiento en los grupos. Los datos de la preferencia hedónica de los sujetos de ingesta compulsiva se muestran en la Figura 3 y aquellos de los no compulsivos en la Figura 4.

El análisis de cinco vías ANOVA mostraba un efecto principal del tratamiento de drogas ($F_{(1,39)} = 41.17, p < 0.01$), así como un significativo tratamiento por interacción del tipo de droga ($F_{(276)} = 7.22, p < 0.01$).

Diferentes datos de análisis para cada droga mostraron que sólo la naloxona suprimía las valoraciones de la preferencia hedónica por el azúcar y mezclas grasas ($F_{(1,39)} = 17.3, p < 0.01$). Las perfusiones de naloxona reducían las preferencias sensoriales por la grasa de manera más fuerte que por el azúcar; la interacción del tratamiento en la cantidad de grasa era significativa ($F_{(3,117)} = 2.77, p <$

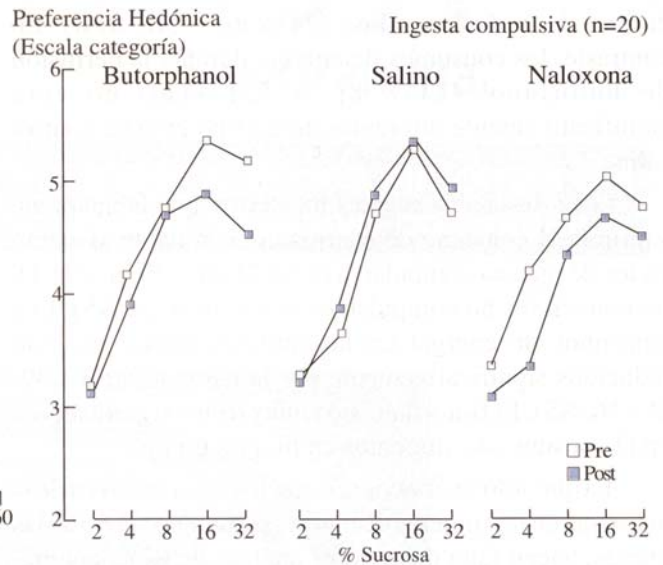


Fig.3. Perfiles hedónicos de ingesta compulsiva antes y después de las perfusiones mostrado como función del contenido de azúcar separadamente para cada tipo de droga. Los datos, evaluados por el contenido de grasa, son $\chi \pm SEM$.

0.05), mientras que el tratamiento por interacción del azúcar no lo era. En contraste, ni la solución salina ni el butorfanol tenían efectos significativos en la respuesta hedónica. No se observaba ningún efecto principal del tratamiento de drogas en las puntuaciones hedónicas ni interacciones entre los grupos en tratamiento.

Efectos opiáceos en las percepciones del gusto

Las perfusiones de naloxona reducían las respuestas hedónicas sin alterar las opiniones de la intensidad del dulce o el contenido de grasa (9). Las puntuaciones de la intensidad del dulce aumentaban en función de las concentraciones de sacarosa pero no diferían entre los grupos de sujetos y no estaban afectadas por el tratamiento de drogas. La proporción de las puntuaciones de la intensidad del dulce entre los sujetos de ingesta compulsiva y no compulsiva se muestran en la Figura 5. El análisis ANOVA mostró que las puntuaciones del dulce aumentaban con el contenido del estímulo de azúcar ($F_{(4,156)} = 477.7, p < 0.01$) y se hallaban influenciadas por el estímulo de grasa ($F_{(3,117)} = 8.97, p < 0.01$). Sin embargo, no se observaban efectos de ningún grupo o tratamiento.

Las puntuaciones de la percepción del contenido de grasa calculadas entre los sujetos de ingesta compulsiva y no compulsiva se muestran en la Figura 6. El análisis ANOVA mostró significativos efectos principales de los contenidos de grasas ($F_{(3,117)} = 125.3, p < 0.01$) y azúcares ($F_{(4,156)} = 28.9, p < 0.01$). No se observaron efectos del tratamiento de drogas o del tipo de droga.

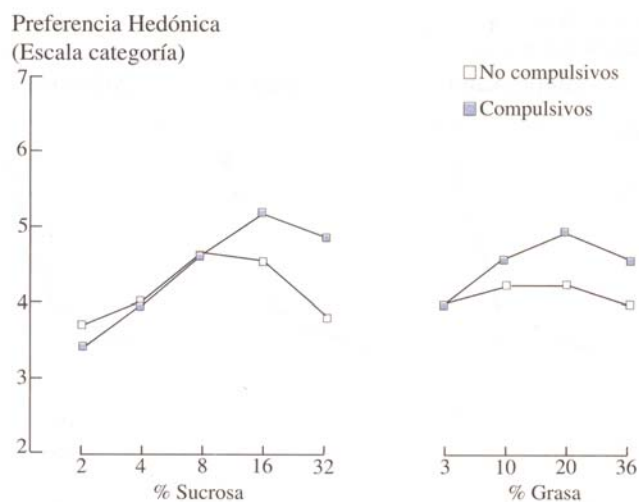


Fig.2. Línea base de las preferencias de la ingesta compulsiva y no compulsiva como una función del contenido de azúcar evaluado por el contenido de grasa (panel izqu.), y como una función del contenido de grasa evaluado por el contenido de azúcar (panel dcha.). $\chi \pm$ SEM.

DISCUSION

La naloxona, un bloqueador opiáceo, suprimía selectivamente el consumo de alimentos dulces altos en grasa en los sujetos de ingesta compulsiva obesos y delgados, pero no en los no compulsivos. En contraste el consumo de energía en los obesos en oposición a las mujeres delgadas no estaba afectado por la naloxona, a pesar del hecho de que las mujeres obesas recibían dosis absolutas más elevadas de droga. Estos datos sugieren, que el comportamiento de ingesta compulsiva tanto en las mujeres obesas como en las delgadas, puede haber intervenido el sistema opioide endógeno de los péptidos. Si esto es así, entonces podrían haber algunas similitudes entre la nueva definición del trastorno de ingesta compulsiva del DSM-IV y el comportamiento de ingesta compulsiva en la bulimia nerviosa.

Los datos apoyan la hipótesis de que la naloxona puede actuar reduciendo la recompensa de alimento. Los efectos más marcados de la naloxona se obtuvieron para algunos de los alimentos de mayor preferencia, caramelos de chocolate, barritas de chocolate y galletas con pepitas de chocolate. Dichos alimentos pueden ser descritos apropiadamente como mezclas de azúcar y grasa (28). Hasta el 98% de energía en los caramelos de chocolate, proviene de solo dos ingredientes, azúcar y grasa (28). Sin embargo, el azúcar y la grasa pueden no ser las únicas sustancias involucradas. El chocolate era un ingrediente en los cuatro alimentos de la categoría 4. Además del azúcar y la grasa, el chocolate contiene cafeína,

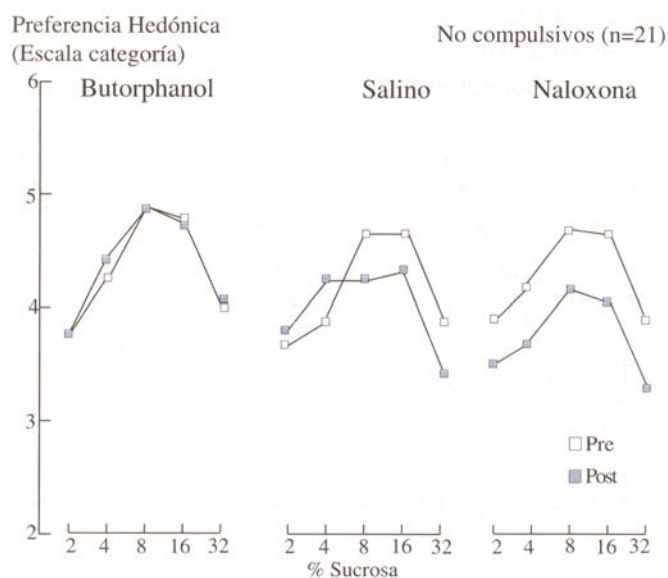


Fig.4. Perfiles hedónicos de ingesta no compulsiva antes y después de las perfusiones mostrado como una función del contenido de azúcar separadamente para cada tipo de droga. Los datos, evaluados por el contenido del estímulo de grasa, son $\chi \pm$ SEM.

feniltelamina y numerosas moléculas volátiles de sabor. El chocolate ha sido descrito como el único alimento más a menudo "ansiado" por las mujeres, y las ansias por el chocolate y otros postres figuran de manera destacada en informes clínicos de ingesta compulsiva en la bulimia nerviosa y en el trastorno de ingesta compulsiva (29, 30).

Sin embargo, los datos no apoyaban de manera total una hipótesis previa (21) de que los efectos de la naloxona serían mayores para los alimentos más deseados, a pesar de su composición de nutrientes. A pesar de que los alimentos de chocolate de la categoría 4 eran los más deseados, nuestros sujetos informaron de casi la misma preferencia por el maíz y los pretzels. Aunque el consumo de alimentos dulces y altos en grasa de la categoría 4 los reducía la naloxona, el consumo de palomitas lo aumentaba. No existía una correlación significativa entre la magnitud de los efectos de la naloxona y el auto-informe de preferencias por los alimentos, medido en la escala de categoría de nueve puntos. Sin embargo hemos dado pasos para optimizar la aceptación de alimentos para que se les dieran los tentempiés que les gustaban. Como resultado, nuestro estudio no permitió un gran contraste entre los alimentos deseados y los no deseados.

Los datos sensoriales se ajustaban a la noción de que los efectos de un bloqueo opiáceo era secundario a los cambios de la recompensa alimenticia. La caída del consumo de alimentos estaba acompañada por reducidas puntuaciones hedónicas en los estímulos sensoriales que

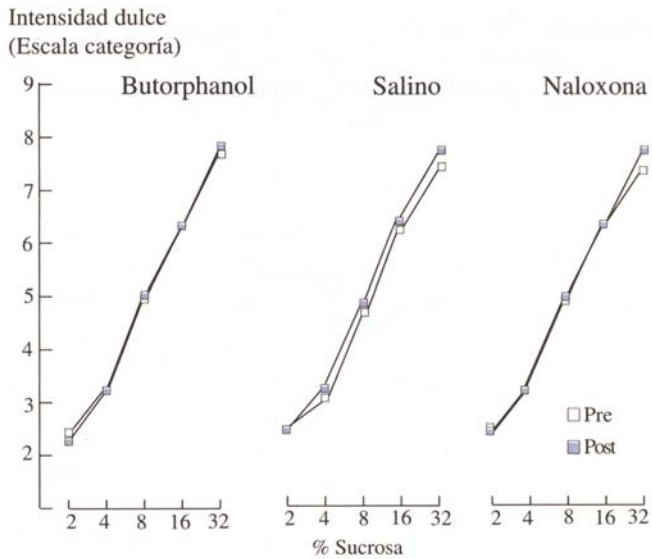


Fig. 5. Puntuaciones de la intensidad del dulce antes y después de las perfusiones. Los datos evaluados de la ingesta compulsiva y no compulsiva, se muestran como una función del contenido del estímulo de azúcar y separadamente para cada tipo de droga. Los datos, evaluados por el contenido del estímulo de grasa, son $\chi \pm SEM$.

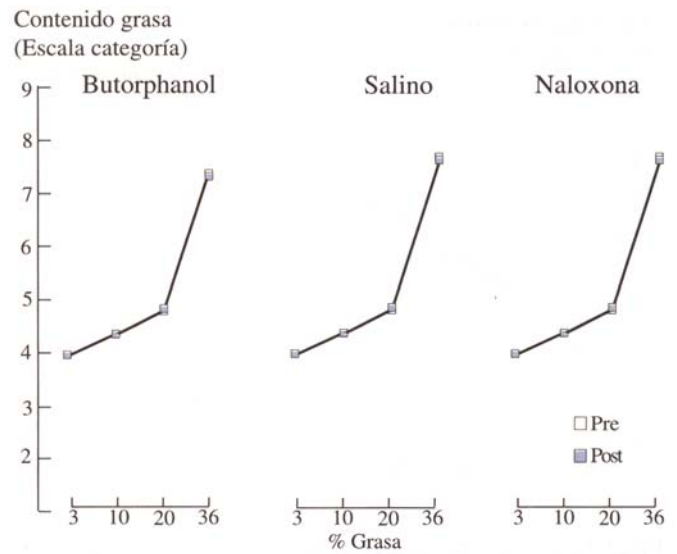


Fig. 6. Puntuaciones del contenido de grasa antes y después de la perfusión. Los datos evaluados de la ingesta compulsiva y no compulsiva, se muestran como una función del contenido del estímulo de azúcar y separadamente para cada tipo de droga. Los datos, evaluados por el contenido del estímulo de azúcar, son $\chi \pm SEM$.

contenían azúcares y grasas. La naloxona disminuye las preferencias por el azúcar y mezclas de grasa tanto en los sujetos de ingesta compulsiva como los no compulsivos, sin alterar las puntuaciones de la intensidad dulce o el estímulo del contenido de grasa. Previamente hemos mostrado que una caída inducida de naloxona en la respuesta hedónica no se debía al cambio de las puntuaciones del hambre o la saciedad (9). Los efectos de la naloxona parecen estar dirigidos no al hambre sino a la recompensa de alimento.

Si los bloqueadores opiáceos actúan disminuyendo la recompensa de alimentos, entonces los efectos de la naloxona deben restringirse a los alimentos de gusto dulce y altos en grasa. En otras palabras, la naloxona solo debería eliminar el componente de sobrealimentarse que está asociado con las dietas gustosas. Esta selección de los efectos de la naloxona puede ayudar a explicar por qué los tratamientos crónicos con naloxona o naltrexona no han logrado inducir la pérdida de peso en muchos individuos obesos. Aunque algunos estudios perspicaces mostraron que el bloqueo opiáceo reduce el consumo de energía de los sujetos obesos y bulímicos en una sola comida (31), el tratamiento crónico de naltrexona no influía en el peso del cuerpo (32). En nuestro estudio, la naloxona reducía el consumo de energía de la ingesta compulsiva pero erraba a la hora de reducir el consumo de energía de las mujeres obesas. El principal valor terapéutico de los antagonistas

opiáceos puede por tanto residir en la reducción de la duración y magnitud de los episodios de ingesta compulsiva y no en el control a largo plazo del peso.

Nuestra hipótesis era que las respuestas hedónicas hacia el azúcar y las mezclas de grasas y el valor de la recompensa de alimento, podrían ser intensificadas por el agonista opiáceo butorfanol. Seleccionamos el butorfanol como el único agonista opiáceo no adictivo disponible, que en un estudio previo había mostrado que aumentaba el consumo de alimentos en los sujetos bulímicos (26). Sin embargo, contrariamente a las expectativas, el butorfanol falló al aumentar en nuestra muestra de sujetos tanto las preferencias hedónicas como el consumo de alimentos. Es posible que contrariamente a nuestra hipótesis, los péptidos opiáceos no se encuentren relacionados con la recompensa de alimento. Sin embargo, numerosos estudios realizados con animales sugirieron que la morfina y otros agonistas si que aumentaban el consumo de energía, particularmente el de la grasa. Nuestra interpretación sobre el fracaso del butorfanol en producir los efectos esperados descansa en el hecho de que el butorfanol es una mezcla agonista/antagonista. También fue administrado en una única dosis. Podría ser que otros agonistas opiáceos, incluyendo los receptores agonistas α y μ pudiesen tener más éxito en modular la respuesta de los alimentos apetecibles.

Recientemente se informó de que el antagonista

opiáceo naltrexona suprime las ansias por el alcohol y previene la recaída de los alcohólicos en recuperación (33). Puede ser que los mismos mecanismos psicológicos se hallen involucrados en la intervención de preferencia y recompensa de alimentos. Los datos actuales apoyan la hipótesis de que la selección de alimentos entre los sujetos de ingesta compulsiva puede estar influenciada por el sistema péptido opioide endógeno y sugiere que las elevadas preferencias hacia algunos alimentos apetecibles como el chocolate pueden ser reducidas efectivamente por el bloqueo opiáceo.

BIBLIOGRAFIA

- Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Saari J. Food preferences in human obesity; carbohydrates versus fats. *Appetite* 1992;18:207-21.
- Drewnowski A. Taste responsiveness in eating disorders. In: Schneider LH, Cooper SJ, Halmi KA, eds. *The psychobiology of human eating disorders*. Ann N Y Acad Sci 1990;575:99-409.
- Wurtman JJ. The involvement of brain serotonin in excessive carbohydrate snacking by obese carbohydrate cravers. *J Am Diet Assoc*. 1984;9:1004-7.
- Hetherington MM, Macdiarmid JI. "Chocolate addiction": a preliminary study of its description and its relationship to problem eating. *Appetite* 1993;21.
- Rozin P, Levine E, Stoess C. Chocolate craving and liking. *Appetite* 1991;17:199-212.
- Tomelleri R, Grunewald KK. Menstrual cycle and food cravings in young college women. *J Am Diet Assoc* 1987;87:311-6.
- Vandereycken W. The addiction model in eating disorders: some critical remarks and a selected biography. *Int J Eating Disord* 1990;9:95-101.
- Cooper SJ, Jackson A, Kirkham TC, et al. Endorphins, opiates and food intake. In: Rodgers RJ, Cooper SJ, eds. *Endorphins, opiates and behavioral processes*. New York: Wiley & Sons, 1988:143-86.
- Drewnowski A, Krahn DI, Demitrack MA, et al. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opiod involvement. *Physiol Behav* 1992;51:371-9.
- Willenbring ML, Morley JE, Krahn DD, et al. Psychoneuroendocrine effects of methadone maintenance. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14:371-91.
- Morabia A, Fabre J, Chee E, et al. Diet and opiate addiction: a quantitative assessment of the diet of non-institutionalized opiate addicts. *Br J Addict* 1989;84.
- Reid LD. Endogenous opiod peptides and regulation of drinking and feeding. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1099-132.
- Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates:1991. *Peptides* 1992;13:1247-87.
- Apfelbaum M, Mandenoff A. Naltrexone suppresses hyperphagia induced in the rat by a highly palatable diet. *Pharmacol Biochem Behav* 1981;15:89-91.
- Giraude SQ, Grace MK, Welch CC, et al. Naltrexone's anorectic effect in dependent upon the relative palatability of food. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:917-21.
- Waller D, Kiser RS, Hardy BW, et al. Eating behavior and plasma betaendorphin in bulimia. *Am J Clin Nutr* 1986;44:20-3.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
- Fantino M, Hosotte J, Apfelbaum M. An opiod antagonist naltrexone, reduces preference for glucose in humans. *Am J Physiol* 1986;251:R91-6.
- Bertino M, Beauchamp GK, Engelman K. Naltrexone, an opiod blocker alters taste perception and nutrient intake in humans. *Am J Physiol* 1991;261.
- Hetherington MM, Vervaeke N, Blass E, et al. Failure of naltrexone to affect the pleasantness or intake of food. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:185-90.
- Yeomans MR, Wright P, Macleod HA, et al. Effects of nalmefene on feeding in humans: dissociations of hunger and palatability. *Psychopharmacology* 1990;100:426-32.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. revised (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibson M, et al: *Structured clinical interview for DSM-III-R. Non-patient version*. New York: New York State Psychiatric Institute, 1987.
- Herman CP. Restrained eating. *Psychiatr Clin North Am* 1978;595-607.
- Michell JE, Laine DE, Morley JE, et al. Naloxone but not CCK-8 may attenuate binge-eating behavior in patient with the bulimia syndrome. *Biol Psychiatr* 1986;21:1399-406.
- Morley JE, Parker S, Levine AS. Effect of butorphanol tartrate on food and water consumption in humans. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1175-8.
- Drewnowski A, Halmi KA, Pierce B, et al. Taste and eating disorders. *Am J Clin Nutr* 1987;46:442-50.
- Pennington JAT. *Bowes and Church's food values of portions commonly used*. New York: Lippincott & Co, 1994.
- Drewnowski A. Changes in mood following carbohydrate consumption. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:703 (letter).
- Abraham SF, Beumont PJV. How patients describe bulimia or binge eating. *Psychol Med* 1982;12:625-35.
- Wolkowitz OM, Doran AR, Cohen MR, et al. Single-dose naloxone acutely reduces eating in obese humans: behavioral and biochemical effects. *Biol Psychiatr* 1988;24:483-7.
- Mitchell JE, Morley JE, Levine AS, et al. High-dose naltrexone therapy and dietary counseling for obesity. *Biol Psychiatr* 1987;23:35-42.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatr* 1992;49:876-80.

APENDICE A

Productos alimentarios utilizados en el estudio

Alimento	Nombre comercial y fabricante
Palomitas maiz	Natural flavor, Kroger CO, Cincinnati
Crackers	Saltines, Keebler CO, Elmhurst, NY
Palitps pan	Stella d'Oro Biscuit Co, Bronx, NY
Pretzels	Kroger CO, Cincinnati
Chips maiz	Fritos, Frito-Lay, Dallas, TX
Queso crema	Philadelphia brand, Kraft Co, Glenview, IL
Patatas chips	Frito-Lay, Dallas, TX
Galletas mantequilla	Loma Doone, Nabisco Foods, East Hanover, NJ
Caramelos gelatina	Ej Branch Co, Chicago
Caramelos malvavisco	Kroger CO, Cincinnati
Gelatina con sabor	Jello brand, General Foods, White Plains, NY
Gelatina	Kraft Co, Glenview, IL
Galletas pepitas	Ahoy, Nabisco Foods, East Hanover, NJ
chocolateChips	Snickers bars, Mars Inc, Hackettstown, NJ
Barritas de chocolate	M&Ms, Mars Inc, Hackettstown, NJ
Caramelos chocolate	Oreo brand, Nabisco Foods, East Hanover, NJ
Galletas chocolate	