



# La transferencia de adicciones como fenómeno sustentador del concepto de adicción a la comida

## The transfer of addictions as a phenomenon underpinning the concept of food addiction

Luis Fernando Alguacil Merino

Instituto Universitario de Estudios de las Adicciones IEA-CEU

### KEYWORDS

Addiction transfer  
Food addiction  
Clusterin

### ABSTRACT

*According to the “addiction transfer” hypothesis, those patients with morbid obesity who develop a post-surgical addiction are experiencing a conversion of their pre-existing “food addiction.” Therefore, characterizing this phenomenon would indirectly validate the biological and clinical validity of the concept of “food addiction.” We have tried to progress in this direction by identifying biomarkers common to deficient control of food intake and addiction to substances. The findings summarized here show that clusterin levels in serum or saliva are similarly dependent on addictive behaviors of morbidly obese individuals and smokers. Moreover, genetic variants of the clusterin gene were found to be associated with the individual risk of substance dependence. This relationship between clusterin and addiction has been corroborated by preclinical studies in animal models of addictive eating behavior, which have found alterations of the protein expression in brain areas of the reward system that are key to addiction. These results support the idea that both “addiction transfer” and “food addiction” are valid concepts on the basis of the existence of at least one biomarker common to different types of addictive behaviors.*

### PALABRAS CLAVE

Transferencia de adicciones  
Adicción a la comida  
Clusterina

### RESUMEN

Según la hipótesis de la “transferencia de adicciones”, aquellos pacientes de obesidad mórbida que desarrollan una adicción postquirúrgica estarían experimentando una conversión de su “adicción a la comida” previa. Por tanto, la caracterización de este fenómeno permitiría refrendar de forma indirecta la validez biológica y clínica del concepto de “adicción a la comida”. Para avanzar en esta dirección nuestro grupo de trabajo ha tratado de identificar biomarcadores comunes al control deficiente de la ingesta de alimentos y a la adicción a sustancias. Los trabajos que aquí se resumen demuestran que los niveles de clusterina en suero o saliva dependen de los comportamientos adictivos que exhiben tanto los pacientes de obesidad mórbida como los fumadores. Por otra parte, se ha encontrado una



asociación entre diversas variantes genéticas del gen de clusterina y el riesgo individual de desarrollar una dependencia de sustancias. Esta relación entre clusterina y adicción ha sido refrendada por estudios preclínicos en modelos animales de conducta adictiva hacia la dieta en los que se han encontrado alteraciones de la expresión de la proteína en áreas cerebrales del sistema de refuerzo y recompensa que son clave para las adicciones. Estos resultados apoyan la idea de que tanto la “transferencia de adicciones” como la “adicción a la comida” son conceptos válidos sobre la base de la existencia de al menos un biomarcador común a distintos tipos de conductas adictivas.

---

## 1. INTRODUCCIÓN

“La cirugía de reducción de peso no fue la que me llevó a convertirme en una alcohólica. Yo nací adicta”. Esta frase atribuida en las redes sociales a la actriz y compositora musical norteamericana Carnie Wilson resume perfectamente la naturaleza y las consecuencias de un fenómeno al que denominamos “transferencia de adicción” (“*addiction transfer*”). De acuerdo con él, cuando una persona sufre una conducta adictiva (abusa de una droga, es víctima de juego patológico, etc.) y por alguna causa suspende o abandona dicha conducta sin que hayan desaparecido las alteraciones biopsicosociales subyacentes, éstas últimas pueden manifestarse de nuevo mediante la aparición de una conducta adictiva diferente (el abuso de otra droga o el desarrollo de otra adicción comportamental). Esto es, cuando se observa un fenómeno de esta naturaleza no es que la primera adicción haya desaparecido y luego haya aparecido otra adicción posterior independiente, sino que sería la misma enfermedad adictiva la que se habría transferido de una conducta a otra. Traducido al caso concreto de Wilson, la conducta de ingesta excesiva que había desembocado en un problema de obesidad se interrumpió como consecuencia de la cirugía bariátrica, cuyas consecuencias impiden físicamente cualquier tipo de atracón, pero aquello que había dado lugar a su conducta maladaptativa original hacia la comida había permanecido y se había vuelto a manifestar en forma de alcoholismo. Por tanto, no es descabellada la hipótesis de que, al menos algunos de los pacientes que desarrollan algún tipo de adicción después de la cirugía, podrían deber esta complicación a un proceso de transferencia de su conducta adictiva previa (esto es, de su “adicción a la comida” primaria). Y si esta hipótesis de transferencia de adicción se comprueba, resulta un apoyo indirecto, pero sólido, a que dicha “adicción a la comida” es un concepto válido y significativo desde un punto de vista biológico y clínico.

Aunque la existencia de este tipo de transferencias está generalmente asumida, permanecen por esclarecer muchas de las características del fenómeno. Es el caso por ejemplo de su prevalencia. En una revisión que incluye los resultados de 40 estudios, Li y Wu (2016) encontraron que el desarrollo de un nuevo consumo de sustancias afectaba a una horquilla que iba del 34 al 89% de los pacientes de cirugía bariátrica después de la intervención. Sin embargo, otros estudios muestran que,



al menos a corto plazo, la reducción de peso provocada por la cirugía no se acompaña de incrementos paralelos significativos en el test AUDIT, una herramienta validada y ampliamente utilizada para la evaluación del abuso de alcohol; es más, la cirugía tampoco aumentó las puntuaciones en las escalas que cuantifican otras conductas de tipo adictivo como el juego patológico (escala SOGS), la adicción a Internet (s-IAT), la conducta hipersexual (HBI), las compras compulsivas (PBS) o el ejercicio físico excesivo (EDS-21) (Dickhut *et al.*, 2021). Por tanto, resultan necesarios nuevos estudios para delimitar la trascendencia real del fenómeno de “transferencia de adicciones” en términos de frecuencia, tiempo necesario para su aparición, tipos de conductas transferibles o características individuales de los pacientes afectados. Tampoco se conocen en profundidad las bases neurobiológicas del proceso de transferencia; en este sentido, la identificación de mecanismos y biomarcadores que sean comunes a distintos tipos de adicciones puede resultar de gran utilidad para dos fines que son complementarios: ayudar a prevenir posibles complicaciones postquirúrgicas de tipo adictivo en el tratamiento de la obesidad mórbida, por una parte, y profundizar en la comprensión de la “adicción a la comida” desde un punto de vista biológico, por otra. Esta última estrategia ha sido la adoptada por nuestro grupo de investigación, tal y como se detalla en los siguientes apartados.

## 2. IDENTIFICACIÓN DE CLUSTERINA COMO BIOMARCADOR DE ADICCIÓN A LA COMIDA EN PERSONAS CON OBESIDAD MÓRBIDA

En este primer estudio nos planteamos como objetivo identificar biomarcadores séricos de adicción a la comida en pacientes de obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica (Rodríguez-Rivera *et al.*, 2019). Como herramienta de fenotipado conductual utilizamos el cuestionario FCQ-T que permite evaluar específicamente la pérdida de control sobre la ingesta (*loss of control*, LC), una variable que es predominante en la adicción a la comida. Optamos por usar esta escala en vez del standard YFAS (*Yale Food Addiction Scale*) ya que, al ser esta última escala multifactorial y al tener acceso a una población de tamaño limitado, la variabilidad esperable en las puntuaciones de YFAS podría impedir la consecución de resultados significativos. Cuando estudiamos la variable LC en nuestra población de pacientes de obesidad y en una población control de referencia, observamos en primer lugar que las puntuaciones eran marcadamente superiores en los pacientes, y en segundo lugar que la distribución de puntuaciones entre estos últimos era aparentemente bimodal, con un 22% de pacientes exhibiendo altas puntuaciones, superiores a 25 sobre un máximo de 30 (Figura 1). Diversos estudios han permitido estimar que la adicción a la comida está presente en aproximadamente el 20-25% de los pacientes con obesidad mórbida (Schankweiler, Raddatz, Ellrott & Cirkel, 2023), por lo que aparentemente nuestro cuestionario parecía ser útil para identificar esta última subpoblación que sería asimilable a la que exhibe altas puntuaciones de LC.

En esta situación procedimos a comparar el proteoma plasmático de los pacientes con altas puntuaciones de LC con el de bajas puntuaciones, pudiendo identificar dos puntos con densidades significativamente diferentes que tras espectrometría de masas resultaron corresponder a las proteínas clusterina y

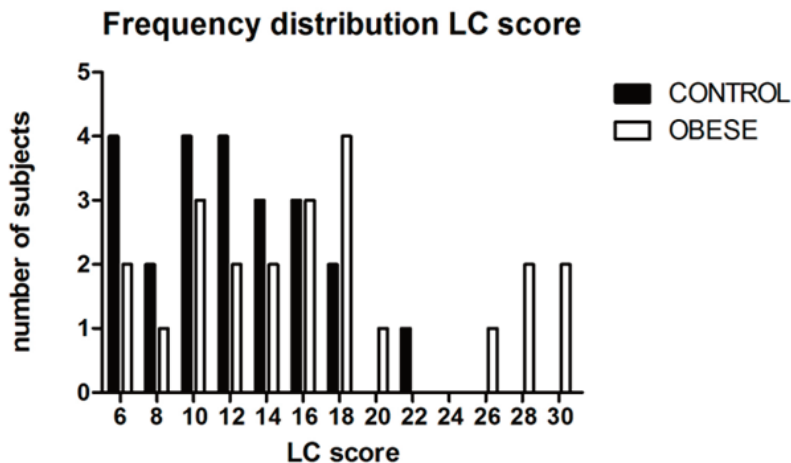
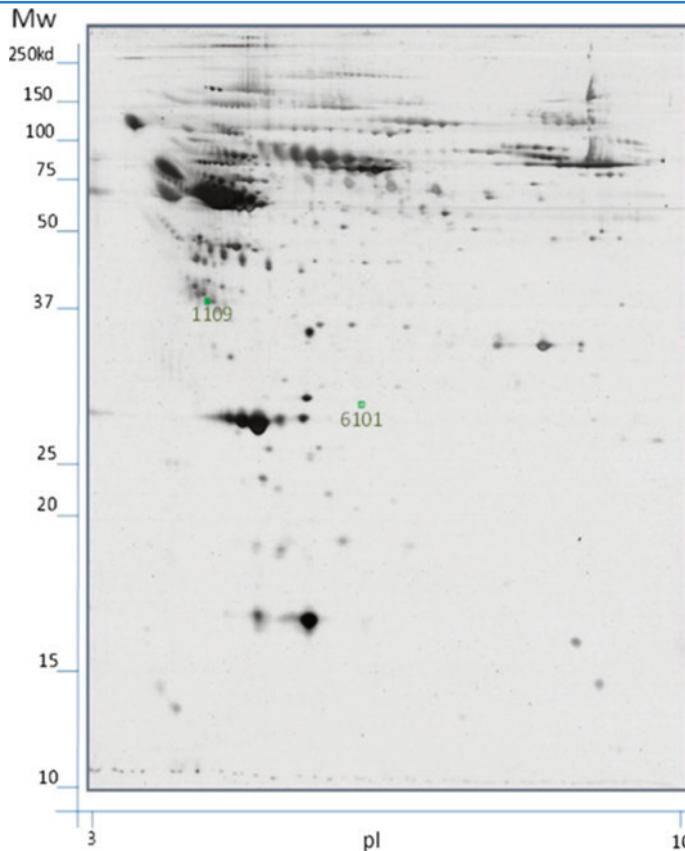


Figura 1. Distribución de las puntuaciones de pérdida de control sobre la ingesta (loss of control, LC) obtenidas mediante el cuestionario FCQ-T en la población normopeso control y la población de pacientes de obesidad mórbida (OBESE) incluidos en el estudio de Rodríguez-Rivera et al., 2019.

amiloide sérico P (SAP). Ambos marcadores potenciales se validaron estudiando las posibles correlaciones entre su concentración y las puntuaciones de LC de todos los pacientes de obesidad mórbida por dos métodos diferentes: el análisis óptico de la densidad de los puntos en los proteomas, y la cuantificación directa de las dos proteínas en las muestras originales mediante ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*). Ambos estudios confirmaron una correlación positiva entre valores de LC y niveles de clusterina, pero no así de SAP. La figura 2 resume los resultados de este estudio, que permite concluir que clusterina se comporta como un marcador plasmático de pérdida de control de la ingesta en los pacientes de obesidad mórbida, y por tanto como un marcador de adicción a la comida.

### 3. EXPRESIÓN DE CLUSTERINA Y GENOTIPADO DEL GEN CLU EN ADICTOS A SUSTANCIAS

Con el fin de comprobar si el biomarcador de adicción a la comida clusterina exhibía también una expresión diferencial en pacientes adictos a drogas, hicimos una primera valoración de los niveles de esta proteína en saliva de fumadores (Pallardo-Fernández, Iglesias, Rodríguez-Rivera, González-Martín & Alguacil, 2020). El estudio reveló un incremento significativo de clusterina en las muestras de aquellos pacientes que mostraban mayor consumo puntual o acumulado a lo largo del tiempo. Además, pudo observarse que el tratamiento de deshabituación tabáquica redujo significativamente estos niveles a los seis meses de la intervención (figura 3). Estos resultados revelaron que clusterina se comportaba como un marcador de consumo de tabaco.



	Clusterin	Serum amyloid P protein
Spot number	1109	6101
UniProt ID	P10909	P02743
Theoretical molecular weight	53,031	25,485
Theoretical isoelectric point	5.89	6.10
Score	236	72
Coverage (%)	19	26
Peptides matched	7	5
Tandem mass spectrometry sequence data	TLIEKTNEER QQTHMLDVMQDHFSR ASSIIDELFQDR EPQDTYHYLPFSLPHR RPHFFFPK ELDESLQVAER LFSDSPITVTVPEVSR	AYSLFSYNTQGR DNELLYYKER VGEYSLYIGR QGYFVEAQPK IVLGQEQDSYGGKFDR
Correlation to LC	0.5263 (0.1214–0.7811)	0.3977 (– 0.04198 to 0.7084)
Proteomics	$p = 0.0119$	Not significant
Correlation to LC (ELISA)	0.6244 (0.1706–0.8596)	– 0.1233 (– 0.5684 to 0.3776)
	$p = 0.0097$	Not significant

Figura 2. El panel superior muestra un proteoma representativo en el que se señalan los puntos 1109 y 6101 que se hallaron diferencialmente expresados en los pacientes de obesidad mórbida según sus valores de pérdida de control sobre la ingesta (LC). Dichos puntos fueron identificados por espectrometría de masas como correspondientes a clusterina y SAP. Se muestran también los datos de las correlaciones entre la densidad de estas proteínas y las puntuaciones de LC (Rodríguez-Rivera et al., 2019).

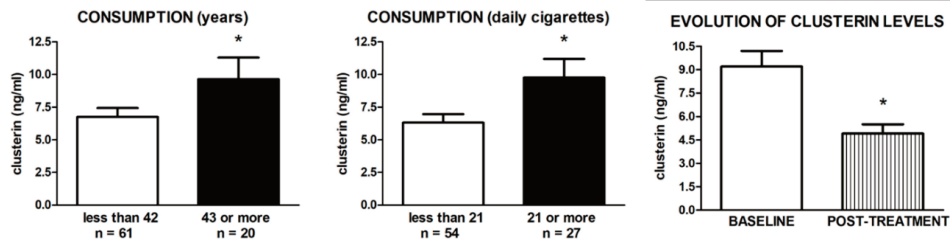


Figura 3. Los dos primeros paneles muestran los niveles de clusterina en saliva de fumadores en función de los años de consumo y los cigarrillos diarios actualmente consumidos. El tercer panel muestra la evolución de dichos niveles tras un tratamiento de cesación tabáquica de seis meses. Datos procedentes del estudio de Pallardo-Fernández, Iglesias, Rodríguez-Rivera, González-Martín y Alguacil (2020).

Nuestro grupo de trabajo tuvo acceso a 500 muestras de ADN de personas con un diagnóstico de dependencia al alcohol, cocaína o ambas drogas, en las que procedimos a genotipar 44 SNP (*single nucleotide polymorphisms*) seleccionados del gen que codifica para clusterina de forma comparativa con una población control (Pallardo-Fernández, Muñoz-Rodríguez, González-Martín & Alguacil, 2020). Este estudio permitió asociar 4 de estos SNP con la presencia de un diagnóstico de dependencia de drogas, sugiriendo así una relación entre clusterina y riesgo genético de adicción (Tabla 1).

SNP	Locus	Association	Genotype	OR	c.i.
rs867232	Signal peptide exon	-	A <sub>-</sub>	0.24	0.06 - 1.00
rs867232	Signal peptide exon	-	AA	0.12	0.03 - 0.50
rs867231	Signal peptide exon	+	G <sub>-</sub>	4.38	1.08 - 17.72
rs867231	Signal peptide exon	+	GG	8.76	2.16 - 35.44
rs11787077	UTR / intron	+	T <sub>-</sub>	4.39	1.48 - 13.01
rs11787077	UTR / intron	+	TT	8.79	2.97 - 26.02
rs9331896	Signal peptide exon	-	C <sub>-</sub>	0.26	0.09 - 0.77
rs9331896	Signal peptide exon	-	CC	0.13	0.04 - 0.38

Tabla 1. Variantes genéticas del gen de la clusterina significativamente asociadas con la presencia de un trastorno por uso de sustancias en el estudio de Pallardo-Fernández, Muñoz-Rodríguez, González-Martín y Alguacil (2020). +, incremento del riesgo; -, disminución del riesgo; OR, odds ratio; c.i., intervalo de confianza (95%).



#### 4. EXPRESIÓN DE CLUSTERINA EN EL CEREBRO DE ANIMALES CON CONDUCTAS ADICTIVAS

Clusterina es una proteína chaperona que ha mostrado un papel protector ante distinto tipo de agresiones celulares, entre ellas las que afectan al sistema nervioso central (ver revisión de Rodríguez-Rivera, Garcia, Molina-Álvarez, González-Martín & Goicoechea, 2021). En este sentido, y dada la multiplicidad funcional de la proteína, resulta necesario conocer el papel biológico que juega de forma específica en las áreas cerebrales involucradas en las conductas adictivas para poder establecer una relación directa con estas últimas. En nuestro equipo hemos hecho una primera aproximación a esta cuestión evaluando mediante inmunohistoquímica la densidad de clusterina en el cerebro de ratones sometidos a una dieta rica en grasa, utilizando para ello un protocolo capaz de generar déficits de recompensa similares a los que se observan en distintos modelos de adicción (Rodríguez-Rivera et al., 2021). Los animales sometidos a esta dieta mostraron un incremento de la expresión de clusterina en núcleo accumbens, un área clave del sistema cerebral de refuerzo y recompensa, pero no en otras áreas de menor (o nula) implicación en las conductas adictivas tales como la corteza cingulada (Figura 4).

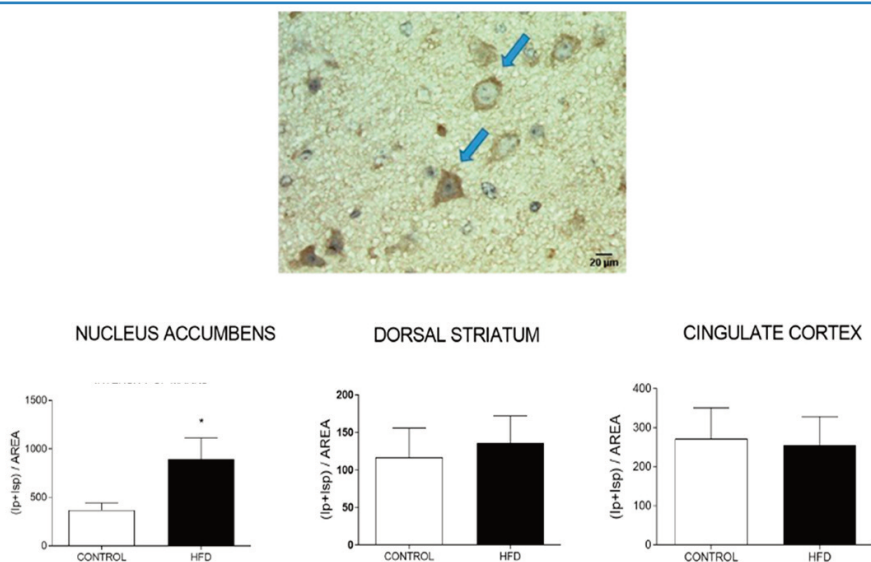


Figura 4. Expresión de clusterina en el cerebro de animales sometidos a una dieta control o una dieta rica en grasas (high fat diet, HFD) en el estudio de Rodríguez-Rivera et al., 2021. El panel superior muestra una imagen representativa del inmunomarcaje de la proteína en núcleo accumbens (flechas azules, 40x). Los diagramas de barras muestran la densidad del marcaje en distintas áreas cerebrales expresada como la suma de las células que muestran un marcaje intenso (Ip) o muy intenso (Isp) \*,  $p < 0,05$  vs control.

Se realizó también un estudio de la expresión de clusterina mediante *Western-blot* en el cerebro de ratas que habían sido sometidas a malnutrición perinatal y restricción dietética posterior, una circunstancia que también provoca alteraciones



de la recompensa cerebral en el adulto (Rodríguez-Rivera *et al.*, 2022). De nuevo, se observó una sobreexpresión de clusterina en las neuronas del núcleo accumbens. Dicha sobreexpresión no apareció en los animales que tuvieron acceso post-natal a una dieta normal *ad libitum*, aunque dicha corrección dietética no fue capaz de situar los niveles de la proteína dentro de los márgenes de la normalidad (Figura 5).

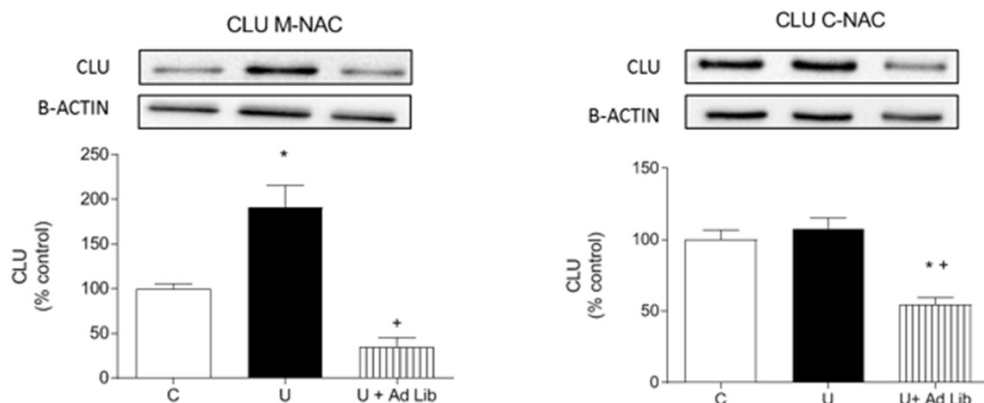


Figura 5. Expresión de clusterina (CLU) en las fracciones mitocondrial y citosólica del núcleo accumbens (M-NAC y C-NAC, respectivamente) de ratas controles (C), ratas sometidas a desnutrición perinatal y restricción dietética (U), y ratas sometidas a desnutrición perinatal y dieta normal posterior *ad libitum* (U+ Ad Lib). \*,  $p < 0,05$  vs C; +,  $p < 0,05$  vs U. Datos procedentes del estudio de Rodríguez-Rivera *et al.*, 2022.

## 5. CONCLUSIONES

Los estudios que se resumen en este artículo permitieron identificar un biomarcador de pérdida de control sobre la ingesta, clusterina, que apareció relacionado también con el abuso de sustancias en humanos y exhibió cambios significativos de expresión en el sistema cerebral de refuerzo y recompensa de animales con conductas adictivas hacia la comida. Por tanto, clusterina podría servir para identificar distintos tipos de adicciones (a la comida y a las drogas), siendo así un biomarcador potencial del riesgo de transferencia entre ellas. Aunque los resultados obtenidos son consistentes entre sí, resulta evidente la necesidad de realizar estudios adicionales confirmatorios. Por ejemplo, sería importante comprobar que los cambios en los niveles de clusterina sérica son paralelos a la emergencia de conductas adictivas postquirúrgicas en obesos mórbidos y/o a la gravedad del abuso de drogas. Por otra parte, es necesario progresar con los modelos animales hasta poder establecer una relación directa e individualizada entre las modificaciones cuantitativas de los niveles cerebrales de clusterina y las conductas adictivas, así como conocer las posibles correlaciones entre los niveles de clusterina en cerebro, suero y saliva. A la espera de estos avances, las evidencias disponibles apoyan a nuestro juicio la validez de los conceptos de “transferencia de adicciones” y de “adicción a la comida”, objetivo principal de esta línea de investigación.



## Agradecimientos

El autor desea agradecer su trabajo a todos los científicos de nuestro grupo de investigación que figuran como coautores de las publicaciones referenciadas en el texto. Mi agradecimiento es particularmente especial para los doctores Carmen Rodríguez-Rivera, Iñigo Pallardo-Fernández y José Ramón Muñoz-Rodríguez, cuyas tesis doctorales se inscribieron en esta línea de investigación, así como para la profesora Carmen González-Martín, quien compartió conmigo el liderazgo del grupo.

## 6. REFERENCIAS

1. Dickhut, C., Hase, C., Gruner-Labitzke, K., Mall, J.W., Köhler, H., de Zwaan, M. & Müller A. (2021). No addiction transfer from preoperative food addiction to other addictive behaviors during the first year after bariatric surgery. *European Eating Disorders Review*, 29(6), 924-936.
2. Li, L. & Wu, L-T. (2016). Substance use after bariatric surgery: A review. *Journal of Psychiatric Research*, 76, 16-29.
3. Pallardo-Fernández, I., Iglesias, V., Rodríguez-Rivera, C., González-Martín, C. & Alguacil, L.F. (2020). Salivary clusterin as a biomarker of tobacco consumption in nicotine addicts undergoing smoking cessation therapy. *Journal of Smoking Cessation*, 15, 171-174.
4. Pallardo-Fernández, I., Muñoz-Rodríguez, J.R., González-Martín, C. & Alguacil, L.F. (2020). Human clusterin gene polymorphisms associated with substance use disorders. *Revista de Toxicología*, 37, 3-5.
5. Rodríguez-Rivera, C., Pérez-García, C., Muñoz-Rodríguez, J.R., Vicente-Rodríguez, M., Polo, F., Ford, R.M., Segura, E., León, A., Salas, E., Sáenz-Mateos, L., González-Martín, C., Herradón, G., Beato-Fernández, L., Martín-Fernández, J. & Alguacil, L.F. (2019). Proteomic identification of biomarkers associated with eating control and bariatric surgery outcomes in patients with morbid obesity. *World Journal of Surgery* 43(3), 744-750.
6. Rodríguez-Rivera, C., Garcia, M.M., Molina-Álvarez, M., González-Martín, C. & Goicoechea, C. (2021). Clusterin: Always protecting. Synthesis, function and potential issues. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111174.
7. Rodríguez-Rivera, C., Pérez-Ortiz, J.M., Pook, E., Conjaerts, N., Alguacil, L.F. & González-Martín, C. (2021). Clusterin overexpression as a potential neuroprotective response to the pathological effects of high fat dieting on the brain reward system. *Food and Chemical Toxicology*, 152, 112186.
8. Rodríguez-Rivera, C., González-Martín, C., Fernández-Millán, E., Álvarez, C., Escrivá, F. & Alguacil, L.F. (2022). Perinatal undernourishment provokes long-lasting alterations of clusterin and fumarate hydratase expression in the rat nucleus accumbens. *Nutritional Neuroscience*, 25(9), 1796-1800.
9. Schankweiler, P., Raddatz, D., Ellrott, T., & Cirkel, C.H. (2023). Correlates of food addiction and eating behaviours in patients with morbid obesity. *Obesity Facts*, 16(5), 465-474.