



1. Trabajos de difusión en investigación

Perfil neuropsicológico de la leptina Neuropsychological profile of leptin

M.C. Nuria Berenice Ramírez Alanís
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.
nuriaberermz@gmail.com

<https://doi.org/10.22201/fesz.20075502e.2025.15.58.94869>

Resumen

La leptina es una hormona anorexigénica que tiene una gran gama de acciones en nuestro cuerpo, tanto periféricamente como central. Se han estudiado sus niveles en múltiples enfermedades tanto metabólicas como neuropsicológicas, en estas últimas se destaca la Depresión, Ansiedad, Trastorno Obsesivo-Convulsivo, Trastorno del Juego y la adicción a la comida, hasta el momento la relación ha resultado de tipo positiva. Todas estas patologías se encuentran correlacionadas con un índice de Masa Corporal elevado (sobrepeso y obesidad). El incremento de los niveles de leptina genera una resistencia por disfunción de su receptor, alteración de las vías neuronales o de los tejidos periféricos. La leptina llega a afectar la actividad dopaminérgica, pues las neuronas de esta vía tienen receptores para comunicarse con esta hormona, cuando hay disfunción de estos y un incremento de los niveles de leptina, se genera una reducción en la liberación de dopamina y el ser humano en su afán de incrementar sus niveles empieza a consumir de forma excesiva alimentos altamente palatables y gratificantes, lo que promueve la adicción a la comida. En diversos estudios se ha encontrado una asociación entre el incremento de los niveles de leptina con la ansiedad fóbica, impulsividad, desregulación emocional, peor flexibilidad cognitiva y control inhibitorio, esto se explica por el impacto de esta hormona a nivel del sistema límbico. Sin embargo, se requiere de más investigaciones para profundizar y esclarecer la información en cuanto el perfil neuropsicológico de la leptina.

Palabras clave: leptina, neuropsicológico, atracón, depresión, resistencia.

Abstract

Leptin is an anorexigenic hormone that has a wide range of actions in our body, both peripherally and centrally. Its levels have been studied in multiple metabolic and neuropsychological diseases, the latter including depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, gambling disorder, and food addiction. So far, the relationship has been positive. All these pathologies are correlated with a high body mass index (overweight and obesity). Increased leptin levels cause resistance due to receptor dysfunction, alteration of neural pathways, or peripheral tissue. Leptin affects dopaminergic activity, as the neurons in this pathway have receptors to communicate with this hormone. When these receptors are dysfunctional and leptin levels increase, there is a reduction in dopamine release, and humans, in their eagerness to increase their levels, begin to consume highly palatable and rewarding foods excessively, which promotes food addiction. Various studies have found an association between increased leptin levels and phobic anxiety, impulsivity, emotional dysregulation, poorer cognitive flexibility, and inhibitory control. This is explained by the impact of this hormone on the limbic system. However, further research is needed to deepen and clarify this association.

Keywords: leptin, neuropsychological, binge eating, depression, resistance.

Recibido el 12 de noviembre de 2024.

Aceptado el 29 de mayo de 2025.



Introducción

La leptina es considerada una hormona pleiotrópica y que es sintetizada por los adipocitos, se conforma de 146 aminoácidos y tiene un peso de 16 kDa. Sus niveles normales van de 5 a 15 ng/ml en el torrente sanguíneo. Se expresa a nivel central (hipotálamo) en los núcleos arcuato, dorso-medial, ventro-medial y lateral. Su liberación se ve ligada a los niveles de insulina, glucocorticoides, citocinas y la ingesta de alimentos y disminuye sus niveles por la presencia de testosterona, hormona tiroidea y exposición a bajas temperaturas (Diéguez-Campa, et al., 2022).

Entre sus funciones estimula la síntesis de neuropéptidos anorexigénicos CART (Transcripción Regulada por Cocaína y Anfetamina) y POMC (Proopiomelanocortina), inhibiendo a los péptidos orexigénicos NPY (Neuropéptido Y) y AgRP (Proteína relacionada con agutí), esto significa que favorece la saciedad. El gen de la leptina se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.3). La leptina puede cruzar la barrera hematoencefálica por vía de un sistema de transporte saturable y genera una comunicación entre el metabolismo de los diversos órganos periféricos con las áreas que lo regulan en el hipotálamo. En cuanto al receptor de la leptina, se conforma de 6 isoformas, las cuales se activan a través de la Janu Kinasa para señalización dentro de las células (Diéguez-Campa, et al., 2022).

Con respecto a la obesidad, se ha investigado su relación con el aumento de los niveles de leptina, lo cual genera resistencia, esto se explica porque existe disfunción de su receptor, alteración de las vías neuronales o de los tejidos periféricos (Diéguez-Campa, et al., 2022). Estos efectos son reversibles. Cuanto más alto se encuentren los niveles, mayor será la sensación de hiperfagia en personas que padecen obesidad por la resistencia del cuerpo a los niveles de esta hormona. El consumo o no de alimentos se encuentra relacionado con la acción de diversas hormonas que cumplen funciones metabólicas y hedónicas, como es el caso de la grelina como parte de las hormonas orexigénicas y la leptina con función anorexigénica (Neri, et al., 2015; Etxandi, et al., 2023).

Las hormonas referidas con anterioridad presentan receptores a nivel de Sistema Nervioso Central, específicamente en estructuras que forman parte del

Sistema Límbico, lo que a su vez significa regulación en el consumo de alimentos, depresión y ansiedad, los cuales son las principales alteraciones psicológicas que pueden llegar a presentar las personas con Obesidad (Neri, et al., 2015).

Se ha estudiado un *estado inflamatorio hipotalámico*, el cual está relacionado con la obesidad y que a su vez potencializado por el incremento en la liberación regional de citocinas proinflamatorias por la estimulación de los lipopolisacáridos (Islam, et al., 2023; Sehgal & Khanna, 2021).

Las citocinas proinflamatorias promueven una resistencia central a la leptina (Islam, et al., 2023; Sehgal & Khanna, 2021). Por ejemplo, la proteína C reactiva favorece la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a la leptina, pero el aumento de esta citona bloquea la fusión de la hormona a sus respectivos receptores (Neri, et al., 2015).

Sistema hedónico: el problema principal que genera la adicción a la comida

Las personas con obesidad y con adicción a la comida tienen una mayor probabilidad de elegir alimentos considerados “sabrosos” y con ello, incrementar el consumo de calorías provenientes de lípidos y proteínas, así como también tienen mayor riesgo de adquirir enfermedades como la depresión (Gupta, Osadchiy, & Mayer, 2020).

A nivel central, se generan alteraciones con respecto a la regulación inhibitoria normal en el sistema de recompensas a través de una reducción de la modulación o la conectividad, lo que resulta en un consumo excesivo de alimentos. Estas modificaciones también se pueden deber a situaciones periféricas que respecta al eje cerebro-intestino. La *alteración en el sistema de recompensa* trae consigo un incremento de los antojos, de la adicción a la comida y de la motivación para el consumo de alimentos hiperpalatables (Gupta, Osadchiy, & Mayer, 2020).

La reducción de dopamina o una inhibición de sus receptores D2 trae consigo alteraciones en los neurotransmisores como serotonina, encefalinas y GABA. El ser humano en su afán de incrementar los niveles de dopamina empieza a consumir de forma excesiva alimentos altamente palatables y gratificantes aumentando con ello, el riesgo de generar una adicción a la comida (Gupta, Osadchiy, & Mayer, 2020;

Van Son, et al., 2021). En consecuencia, se requerirá un estímulo cada vez más fuerte para superar la capacidad de respuesta disminuida del sistema de dopamina y al fracasar se genera un incremento de los antojos de comida y activación de la respuesta al estrés. La leptina y grelina llegan a afectar la actividad dopaminérgica.

Efecto de la leptina en personas con obesidad a nivel psicológico

La leptina se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco, tejido linfoide, mucosa gástrica, placenta, glándula mamaria, ovario, músculo esquelético, hipófisis, médula ósea, glándulas salivales y páncreas. Como se mencionó con anterioridad, existen receptores de leptina en diversas áreas que forman parte del sistema límbico. Además, hay isoformas, hasta el momento se han detectado 6 isoformas que incluyen desde LepRa a LepRf. La isoforma más larga, es la **LepRb**, la cual se llega a expresar en múltiples áreas del hipotálamo (núcleo arcuato, núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial, área hipotalámica lateral, núcleo paraventricular, amígdala y sustancia nigra) (Neri, et al., 2015).

La leptina (hormona anorexigénica) encontrada a nivel gástrico y tejido adiposo controlan diversas funciones a nivel del hipotálamo, con ello se regula la ingesta de alimentos y gasto energético. El aumento de los niveles de leptina se encuentra relacionado con el incremento de peso y disminución de la actividad física, los cuales dan lugar a la obesidad (Neri, et al., 2015; Cani & Van-Hul et al., 2024; Sehgal & Khanna, 2021).

Por la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos se detecta un incremento en las concentraciones de leptina. Lógicamente, se esperaría que fuese un mecanismo para disminuir la ingesta de alimentos, pero no sucede ello, sino todo lo contrario, similar al mecanismo de la resistencia a la insulina. La resistencia a la leptina se debe a modificaciones de esta hormona en el torrente sanguíneo para cruzar la barrera hematoencefálica, bloqueo de la señalización de leptina en las neuronas, deficiencia y mutaciones en los genes de leptina y sus respectivos receptores, así como la señalización a la baja de las respuestas celulares a la leptina y respuesta inflamatoria. La tormenta de citocinas que engloba la obesidad promueve el aumento de la leptina en el torrente sanguíneo (Neri, et al., 2015).

El efecto de la leptina en el sistema límbico

La leptina tiene impacto sobre diversas neuronas dopaminérgicas del hipotálamo en las áreas tegmental medial y lateral, lo que genera en condiciones adecuadas, la disminución en la ingesta de alimento, así como de los niveles de depresión y ansiedad. Esto es secundario a la regulación de la acción de las neuronas de tipo dopaminérgicas, alterando la actividad de la tirosina hidroxilasa y del transportador activo de dopamina (Neri, et al., 2015).

La leptina puede modular la actividad mesolímbica mediante receptores en las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo, como indirectamente por su impacto en el hipotálamo. Esto puede favorecer en el caso de los desajustes un aumento de la impulsividad (Etxandi, et al., 2023).

La activación del cuerpo estriado ventral inducida por las respuestas a señales de hambre se ha relacionado positivamente con el IMC y la secreción de leptina (Cani & Van-Hul et al., 2024).

Los efectos a nivel neuropsicológico de los niveles de leptina

La resistencia a la leptina favorece cambios en el estado de ánimo, favoreciendo la depresión y ansiedad. Existe una relación positiva entre los niveles de leptina y diversas alteraciones alimentarias como la anorexia nerviosa, bulimia y trastorno por atracón. En múltiples estudios se ha intentado correlacionar la presencia de alteraciones psicológicas con los niveles elevados o disminuidos de hormona anorexigénica, lo cual ha generado resultados contradictorios, esto puede ser explicado por la complejidad de la respuesta del cuerpo humano a la leptina en pacientes con obesidad que generalmente presentan niveles elevados de esta hormona. El incremento de los niveles de leptina junto con el aumento de la grasa visceral es considerado como factores predictores de depresión (Neri, et al., 2015).

Neri y colaboradores (2015), refieren que de acuerdo a múltiples estudios en personas con sobrepeso tanto en hombres como mujeres los niveles elevados y disminuidos de leptina se correlacionan de forma positiva a la presencia de depresión y trastorno obsesivo convulsivo. En cuanto a mujeres con sobrepeso y obesidad los niveles aumentados

de leptina se asocian a mayor riesgo de presentar ansiedad y trastorno por atracón.

La leptina y la adiponectina, ambas sintetizadas por el tejido adiposo se encuentran relacionadas con la impulsividad (Cani & Van-Hul et al., 2024). Se ha planteado que las concentraciones más altas de leptina en ayuno explican la ingesta excesiva de alimentos.

El estudio transversal llevado a cabo por Etxandi y colaboradores (2023), emitió como resultado que la leptina se encuentra relacionada con la adicción a la comida en pacientes con Trastorno del juego (se encuentra dentro del Manual DSM-V en la sección de trastornos relacionado con el control de impulsos y las adicciones).

El trastorno del juego es una adicción de tipo conductual que se caracteriza por un impulso no controlado para apostar a pesar de saber sus consecuencias, lo que genera un deterioro o angustia significativa clínicamente hablando (Islam, et al., 2023).

Los pacientes con adicción a la comida presentan un IMC más alto, lo cual conlleva un exceso de los niveles de hormonas anorexigénicas como la leptina, además de presentar mayor desregulación emocional y un peor estado psicopatológico general. Se encontró en el estudio que el incremento de las concentraciones de leptina se asocia con ansiedad fóbica y dimensiones obsesivas-compulsivas, impulsividad, desregulación emocional y peor flexibilidad cognitiva y control inhibitorio. La leptina tiene un impacto en el aprendizaje y la memoria dependientes del hipocampo y este a su vez se encuentra participando en la flexibilidad cognitiva. La resistencia a la leptina puede promover el deterioro de esta última función en pacientes con adicción a los alimentos y el Trastorno del juego (Etxandi, et al., 2023).

La presencia de los receptores de leptina en las neuronas dopaminérgicas dentro del sistema límbico ha provocado especulaciones sobre su posible participación en la regulación de comportamientos relacionados con la recompensa, contribuyendo a la neuroinflamación, el estrés oxidativo y cambios motivadores en la plasticidad cerebral (Islam, et al., 2023).

Los niveles de leptina se han estudiado en los últimos años y se ha llegado a la conclusión de que el incremento de

la misma favorece la resistencia a su acción en órganos periféricos como centrales, lo que a su vez favorece la presencia de múltiples enfermedades como Sobrepeso, Obesidad, Depresión, Ansiedad, Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Adicción a los alimentos. Esto es explicado por la acción que tiene en el sistema límbico, incluyendo a las neuronas dopaminérgicas.

Referencias

- Cani, P. D., & Van-Hul, M. (2024). Gut microbiota in overweight and obesity: Crosstalk with adipose tissue. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 21(3), 164-183. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00867-z>
- Diéguez-Campa, C. E., Castillo Ledón-Pretellini, J., de los Santos-Coyotl, J. A., Angel-Chávez, L. I., Flores-Apodaca, I. A., & Pérez-Neri, I. (2022). La leptina y su papel en la neuroendocrinología de la obesidad. *Archivos de Neurociencias (Méjico)*, 27(3), 28-36. <https://doi.org/10.31157/an.v27i3.323>
- Etxandi, M., Baenas, I., Mora-Maltas, B., Granero, R., Fernández-Aranda, F., Tovar, S., Solé-Morata, N., Lucas, I., Casado, S., Gómez-Peña, M., Moragas, L., Del Pino-Gutiérrez, A., Tapia, J., Valenciano-Mendoza, E., Potenza, M. N., Gearhardt, A. N., Diéguez, C., & Jiménez-Murcia, S. (2023). Plasma concentration of leptin is related to food addiction in gambling disorder: Clinical and neuropsychological implications. *Journal of Behavioral Addictions*, 12(4), 1019-1031. <https://doi.org/10.1556/2006.2023.00051>
- Gupta, A., Osadchiy, V., & Mayer, E. A. (2020). Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 655-672. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0341-5>
- Islam, M. M., Islam, M. M., Rahman, M. A., Ripon, M. A. R., & Hossain, M. S. (2023). Gut microbiota in obesity and related complications: unveiling the complex interplay. *Life Sciences*, 334, 122-211. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122211>
- Neri-Calixto, M., Ayllón-Álvarez, D., Vieyra-Reyes, P., Hernández-González, M. M., Jiménez-Garcés, C., & Flores-Ocampo, P. M. (2015). Influencia de grelina y leptina sobre alteraciones psiquiátricas en sujetos con obesidad. *Medicina e Investigación*, 3(2), 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.017>
- Sehgal, K., & Khanna, S. (2021). Gut microbiota: a target for intervention in obesity. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(10), 1169-1179. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1963232>
- Van-Son, J., Koekkoek, L.L., La-Fleur, S.E., Serlie, M.J., & Nieuwdorp, M. (2021). The role of the gut microbiota in the gut-brain axis in obesity: Mechanisms and future implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2993. <https://doi.org/10.3390/ijms22062993>