

01985



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RECEBIDA
ADITIVA
4
Facultad de Psicología

Efectos de los antagonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}
y 5-HT_{2C} sobre la estructura de la conducta alimentaria

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:
JUAN MANUEL MANCILLA DÍAZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. SARA E. CRUZ MORALES

COMITÉ: DR. JAVIER NIETO GUTIERREZ
DRA. GILDA GÓMEZ PEREZ-MITRE
DR. DAVID VELÁZQUEZ MARTÍNEZ
DR. ENRIQUE HONG
DR. JORGE BERNAL HERNÁNDEZ
DRA. ERZEBET MAROSI H.

PROYECTO FINANCIADO PARCIALMENTE
POR DGAPA IN301798

LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2000

23/11/00



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	3
<i>Anatomía</i>	4
<i>Definición de conceptos</i>	9
<i>Hipotálamo</i>	11
<i>Dopamina</i>	18
<i>Gaba</i>	18
<i>Neuropeptido Y</i>	19
<i>Serotonina</i>	20
<i>Método General</i>	27
<i>Efecto pretratamiento mianserina</i>	33
<i>Efecto pretratamiento ciproheptadina</i>	44
<i>Efecto pretratamiento ketanserina</i>	54
<i>Efecto pretratamiento NAN-190</i>	62
<i>Discusión y Conclusiones Generales</i>	72
<i>Referencias</i>	77
<i>Anexo 1</i>	92

Resumen

Dado que las drogas que favorecen la transmisión serotoninérgica reducen la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteínas se ha sugerido la existencia de un mecanismo dependiente de los niveles cerebrales de serotonina (5-HT), para controlar la ingesta. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los subtipos de receptores serotoninérgicos, se hace necesario investigar el papel que juegan algunos de estos subtipos de receptores, sobre la ingesta de alimento. Por lo que el propósito del presente trabajo fue determinar los efectos de la administración de 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) en ratas pretratadas con diferentes antagonistas serotoninérgicos sobre la ingesta de alimento y algunos parámetros alimentarios en animales lesionados y no lesionados. Acorde al objetivo se evaluó el efecto de la 5-HT en sujetos pretratados con los antagonistas siguientes: mianserina; ciproheptadina; ketanserina y NAN-190. El análisis de los datos mostró que el pretratamiento con los antagonistas utilizados bloquearon el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de alimento. Sin embargo, los efectos en la estructura de los parámetros alimentarios; así como el proceso por el cual se modifica la ingesta de alimento fue distinta.

Abstract

Since drugs enhancing serotonergic transmission reduce carbohydrate selection while sparing protein intake, a mechanism depending on brain serotonin (5-HT) levels has been suggested to control carbohydrate intake. However, have identified multiple receptor subtypes for 5-HT make evident the necessity to study the role of different receptor subtypes on feeding behavior. In the present study, we examined the patterns of feeding behavior of lesioned and non-lesioned rats after the administration of serotonergic antagonists (mianserin, ciproheptadine, ketanserin and NAN-190) previous to 5-HT injection. The drugs were injected into the nucleus of paraventricular hypothalamus (PVN). Our results indicate that the administration of serotonergic antagonists into PVN blockade the suppressive effect of 5-HT on carbohydrate intake. However, the effects on patterns of feeding that to modify the food intake were distinct.

ANTECEDENTES

Anatomía

La investigación sobre la alimentación ha señalado, desde hace tiempo, al hipotálamo como el centro del hambre; por lo cual se hace necesario describir cómo es que esta estructura anatómica se asocia a la alimentación. El hipotálamo, aún constituyendo, tan solo un pequeño porcentaje de la masa cerebral total (menos del 1% en humanos), contiene un gran número de circuitos que regulan funciones vitales como la temperatura, la tasa cardiaca, la presión y osmolaridad sanguínea; así como la ingesta de agua y alimento. Anatómicamente, a grosso modo, el hipotálamo puede ser dividido en dirección lateral a medial en las regiones lateral, medial y periventricular, también puede ser dividido en dirección anterior a posterior en la región anterior, la media y la posterior. La región *lateral* contiene fibras largas que proyectan a la médula espinal y a la corteza cerebral, además de numerosas fibras cortas, vías multisinápticas ascendentes y descendentes. El más prominente de este sistema de fibras es el haz medial del cerebro anterior (MFB), que es el principal tracto que corre a través del hipotálamo lateral y continúa rostralmente para terminar en la porción telencefálica; la región *medial* está separada de la región lateral por las columnas descendentes del fórnix y contiene a la mayoría de los núcleos hipotalámicos bien definidos, incluyendo al óptico y al supraquiasmático en la región anterior, los núcleos dorsomedial, ventromedial y paraventricular en la región media, y finalmente el núcleo posterior y los cuerpos mamilares en la porción posterior; la

región *periventricular* se conforma por aquellas porciones inmediatamente delimitadas por el tercer ventrículo (Kandel, Shwartz & Jesell, 1991).

Cada uno de los núcleos hipotalámicos típicamente contribuye a una variedad de funciones, lo cual es más evidente en el núcleo paraventricular, estructura altamente diferenciada que contiene pequeñas regiones de células neuroquímicamente especializadas. Las neuronas hipotalámicas pueden ser divididas en tres grupos de acuerdo a sus patrones de proyección: a) las que proyectan hacia la hipófisis posterior, b) las que lo hacen hacia la eminencia media, y finalmente, c) aquellas que proyectan hacia componentes del sistema nervioso autónomo. La mayoría de los sistemas de fibras son bidireccionales, las proyecciones de y hacia las regiones hipotalámicas caudales están contenidas en el MFB, el tracto mamilotegmental y el fascículo longitudinal dorsal; las estructuras rostrales del hipotálamo están interconectadas por medio del tracto mamilotalámico, el fórnix y la estría terminalis (Cardinali, 1992; Kandel y cols, 1991; Oligati, Netti, Guidobono, & Pecile, 1980).

Con relación a su participación con el control alimentario, algunos de los estudios ya clásicos proporcionaron la evidencia inicial de la participación hipotalámica en la regulación de la conducta alimentaria, donde se postulaba a la región ventromedial como responsable de la cesación de la alimentación, ya que la destrucción de dicha región producía hiperfagia y su estimulación provocaba un efecto contrario (Hetherington & Ranson, 1942; citados en Kandell y cols, 1991). Por otro lado, Delgado & Anand (1953) reportaron que la lesión bilateral de la porción lateral hipotalámica resultaba en afagia, mientras que al estimular ésta

región se observaba que los sujetos iniciaban nuevos periodos de alimentación. Originalmente, los resultados anteriores fueron interpretados de manera que se sugería que el hipotálamo lateral contenía al "centro de hambre" y el hipotálamo medio al "centro de saciedad".

Tal conclusión conceptualmente atractiva, actualmente resulta inadecuada, pues es bien sabido que las manipulaciones experimentales realizadas en estos estudios clásicos involucraban alteraciones adicionales en codificación de la información sensorial, en el equilibrio del peso corporal, interrupción de las fibras de paso (principalmente dopaminérgicas) y en el balance hormonal, más que en la conducta alimentaria propiamente (Grossman, 1976). No obstante, sentaron las bases de lo que posteriormente constituiría la investigación exhaustiva de los sistemas hipotalámicos y extrahipotalámicos que regulan a la conducta alimentaria, originando importantes líneas de investigación y la inherente conceptualización, cada vez más compleja, de la conducta alimentaria.

Al respecto, Ninomiya (1991) sugiere que el estudio de los mecanismos de hambre y saciedad se ha transformado en función de los adelantos contemporáneos. Por un lado, desde una perspectiva periférica, las contracciones del estómago o la activación de los glucorreceptores en el hígado serían las responsables de la sensación de hambre; en cambio, desde el punto de vista central, se atribuye al hipotálamo la capacidad de regular las sensaciones tanto de hambre como de saciedad.

De tal forma, la investigación realizada al respecto en las últimas tres décadas, se ha encaminado a establecer por un lado, cuáles son las estructuras,

discretamente localizadas, que participan en el control de la conducta alimentaria, y paralelamente, el esclarecimiento de la estructura *intima* de los sistemas anatómico-funcionales involucrados.

Los principales resultados arrojados al respecto, apuntan hacia sistemas de neurotransmisores que actúan a través del sistema nervioso central, principalmente en regiones hipotalámicas, y que si bien no son las únicas, probablemente sí las de mayor importancia en términos de la función integradora de la información del contexto ambiental y el flujo metabólico del organismo.

Con referencia a las regiones anatómicas moduladoras, se han identificado una serie de núcleos hipotalámicos con participación importante, tal es el caso de los núcleos paraventricular (NPH) (Blundell, 1984), supraquiasmático (Leibowitz, Weiss & Suh, 1990), ventromedial (HVM) (Leibowitz, ,1980), dorsomedial (Rogers, Mckibbin & Williams, 1991), la región perifornical (PF) (Hoebel, Hernández, Schwartz, Mark, & Hunter, 1989), y la porción lateral (LH) (McCabe & Leibowitz, 1984). Adicionalmente, diversas estructuras extrahipotalámicas han mostrado tener influencia sobre la alimentación de mamíferos, lo que puede ser explicado por sus relaciones anatómicas, constituidas por una serie de conexiones que conforman un complejo neurocircuito regulador de diversas funciones homeostáticas y conductas adaptativas, entre ellas la conducta alimentaria, donde cada región parece cumplir con funciones relativamente específicas con respecto a la ingestión de nutrimentos y con sistemas de neurotransmisores particulares (Ikemoto & Panksepp, 1996; Stratford & Kelly, 1997; 1999).

Diversos estudios han reportado el papel de una gran diversidad de estructuras anatómicas y de neurotransmisores relacionados con la conducta alimentaria. Entre las investigaciones más relevantes, se encuentran aquellas que estudian el papel de los opioides en el núcleo del tracto solitario (Kotz, Billington & Levine, 1997); los receptores del glutamato en el Núcleo Accumbens y su relación con el hipotálamo lateral (Maldonado-Irizarry, Swanson & Kelly, 1995; Stratford, & Kelly, 1997; Stratford, Swanson & Kelly, 1998); la estimulación de la ingesta de alimento por medio de la interacciones entre el ácido gama-aminobutírico y el neuropeptido Y (Pu, Jain, Hovarth, Diano, Kalra & Kalra, 1999); la relación de la dopamina en el Núcleo Accumbens y el apetito (Salamone, 1994); la inducción de la ingesta a través de sustancias como el glutamato, el ácido kaínico, el ácido L- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionico o el ácido N-methyl-D-aspartico; administradas en el hipotálamo lateral (Stanley, Ha, Spears, & Dee, 1993; Trece, Covasa, Ritter & Burns, 1998); el papel de receptores NMDA como mediadores fisiológicos de la alimentación y el control de peso (Stanley, Willert, Donias, Dee & Duva, 1996). Más aun en nuestro laboratorio, al evaluar el efecto del muscimol y la naloxona en el caudado-putamen sobre la ingesta y sus parámetros alimentarios, los resultados sugieren la participación de GABA y opioides tanto en la regulación de la ingesta de alimentos como en los parámetros alimentarios (Escartín, 1997; Escartín, López & Mancilla, 1999; López, Mancilla, Ruelas & Escartín, 1997).

Definición de conceptos

Debido a que una parte de las investigaciones sobre la ingesta de alimento apuntan hacia sistemas de neurotransmisores que actúan principalmente en regiones hipotalámicas —que si bien no son las únicas, probablemente sí las de mayor importancia—, se hace necesario no sólo investigar cómo actúan estos sistemas sobre la ingesta de alimento; si no además sobre los parámetros alimentarios, por lo que es indispensable definir los conceptos relacionados a la conducta alimentaria.

En la investigación científica sobre el control de la alimentación, se manejan términos como hambre, apetito y saciedad, que tienen significados específicos y que se refieren a estados o procesos muy particulares (Blundell, 1979a). Sin embargo, se puede observar que en la literatura tales términos son usados indiscriminadamente como si se tratara de diferentes versiones del mismo fenómeno. El término apetito utilizado en el presente trabajo sirve para connotar la relación de aquellos eventos que controlan el consumo de alimento.

En el estudio de la ingestión de alimentos, resulta necesario separar las variables de análisis, tales como el comienzo de la alimentación y la cantidad consumida. También, es importante distinguir entre la tendencia a obtener el alimento y la conducta consumatoria. De acuerdo a esto se podría diferenciar entre el hambre, definida como el proceso por el cual se estimula el inicio de comer (contacto con el alimento) y al apetito como el proceso por el cual se dirige y guía el comer (duración del episodio alimenticio y tamaño (g) de la ingesta de

alimento). El término satisfacción se refiere al proceso por el cual la alimentación cesa (cuando la duración de un episodio alimenticio es más largo, se dice que el proceso de satisfacción fue demorado); mientras que la saciedad es el estado de inhibición sobre una próxima alimentación; es decir, cuando el tiempo que transcurre entre un episodio alimenticio y otro es más largo, se dice que el estado de saciedad fue desinhibido (Blundell, 1979b). Frecuentemente la acción de una droga que inhibe la ingesta de alimento es reconocida como una acción sobre el proceso de satisfacción alimentaria. Sin embargo, la satisfacción puede ser sólo desencadenada cuando el cese de la alimentación es realizado como consecuencia de la ingesta de alimento (Velasco-Ariza, 1989). La mera observación del decremento parcial de la ingestión es insuficiente para justificar el uso del término satisfacción o saciedad (Blundell, 1979b; Blundell & Latham, 1979).

La discusión acerca de lo que significan los términos no es simple; sin embargo, la distinción entre diferentes términos es fundamental para separar los procesos que controlan la conducta alimentaria. Ya que la alimentación no es un evento de "encendido y apagado" (por ejemplo, un episodio de alimentación representa el producto final de una interacción entre varias operaciones distintas como acercamientos al comedero, husmear y acicalarse, entre otros). No debe perderse de vista que cada uno de los conceptos relacionados con la conducta alimentaria describe un estado determinado del organismo en un momento particular (Blundell, 1981).

De acuerdo a Blundell (1981), toda conducta tiene lugar en un contexto de actividad cerebral continua y dinámica. Este ambiente neuroquímico ha sido denominado "flujo neuroquímico" por Blundell & Rogers (1978) y es análogo al "flujo metabólico" descrito por Sullivan & Triscari (1976). En este sentido, siguiendo el mismo principio, puede ser útil el hablar del "flujo conductual" para referirse a la red de procesos que hacen posible la actividad de un organismo en su ambiente. De esta manera, los fármacos que influyen en el "flujo neuroquímico y/o metabólico" afectarán creando ajustes de algunos elementos en el "flujo conductual", sugiriendo que las conductas son afectadas por eventos de naturaleza psicológica y neuroquímica. Como consecuencia, cuando se plantea que la 5-HT está involucrada en la ingestión alimenticia es necesario inquirir acerca de las operaciones particulares que puedan resultar afectadas por este neurotransmisor. Así mismo, esto tendría implicaciones en el diseño e interpretación de experimentos (Blundell, 1979a; 1979b; Blundell & Hill, 1986).

Hipotálamo

Dentro de la neurofarmacología de la alimentación, es evidente que el sistema de monoaminas hipotalámicas está involucrado en el control de la ingesta de alimentos, particularmente, parecen tener un efecto sobre los patrones temporales de alimentación y sobre el apetito de nutrimentos específicos (Blundell, 1984; Garattini, Bizzi, Caccia, Codegoni, & Mennini, 1992; Leibowitz, 1980; 1986). La noradrenalina estimula el consumo de proteínas y carbohidratos,

De acuerdo a Blundell (1981), toda conducta tiene lugar en un contexto de actividad cerebral continua y dinámica. Este ambiente neuroquímico ha sido denominado "flujo neuroquímico" por Blundell & Rogers (1978) y es análogo al "flujo metabólico" descrito por Sullivan & Triscari (1976). En este sentido, siguiendo el mismo principio, puede ser útil el hablar del "flujo conductual" para referirse a la red de procesos que hacen posible la actividad de un organismo en su ambiente. De esta manera, los fármacos que influyen en el "flujo neuroquímico y/o metabólico" afectarán creando ajustes de algunos elementos en el "flujo conductual", sugiriendo que las conductas son afectadas por eventos de naturaleza psicológica y neuroquímica. Como consecuencia, cuando se plantea que la 5-HT está involucrada en la ingestión alimenticia es necesario inquirir acerca de las operaciones particulares que puedan resultar afectadas por este neurotransmisor. Así mismo, esto tendría implicaciones en el diseño e interpretación de experimentos (Blundell, 1979a; 1979b; Blundell & Hill, 1986).

Hipotálamo

Dentro de la neurofarmacología de la alimentación, es evidente que el sistema de monoaminas hipotalámicas está involucrado en el control de la ingesta de alimentos, particularmente, parecen tener un efecto sobre los patrones temporales de alimentación y sobre el apetito de nutrimentos específicos (Blundell, 1984; Garattini, Bizzi, Caccia, Codegoni, & Mennini, 1992; Leibowitz, 1980; 1986). La noradrenalina estimula el consumo de proteínas y carbohidratos,

a través de un incremento en la tasa de alimentación (g/tiempo), tamaño (g) y duración de la alimentación. La serotonina (5-HT) en contraste, parece no afectar el consumo de proteínas, o bien sólo existe una tendencia a facilitarlos (Mancilla, Zaragoza & Mejía 1994), suprimiendo particularmente la ingestión de carbohidratos (Wurtman & Wurtman, 1977; 1979a; 1979b), a través de una temprana cesación de la alimentación. Estos descubrimientos han sido interpretados en términos del efecto que las monoaminas ejercen sobre el mecanismo de la saciedad para carbohidratos, más que, sobre el proceso del hambre. La acción de la noradrenalina podría inhibir la saciedad y la serotonina la potenciaría. Los efectos de estos neurotransmisores al parecer se llevan a cabo en el hipotálamo medio, el cual juega un papel importante en la saciedad y, más recientemente, se cree que actúa de manera específica sobre el control de la ingesta de carbohidratos (Leibowitz & Shor-Posner, 1986).

Un sitio particular para la interacción de estos neurotransmisores parece ser el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) (Leibowitz & Papadakos, 1979; Leibowitz, 1980) ya que las lesiones electrolíticas del mismo inducen hiperfagia especialmente de carbohidratos (Shor-Posner, Azar, Insinga & Leibowitz, 1985). También la aplicación de microinyecciones de noradrenalina, en asociación con corticosterona en este núcleo, potencian la ingesta de alimento (Leibowitz, Roland, Hor & Squillari, 1984). Así mismo, la norfenfluramina (liberador de 5-HT) ha mostrado inhibir la alimentación (Grinker, Marinescu & Leibowitz, 1982; Leibowitz & Shor-Posner, 1986; Levitsky & Troiano, 1992).

Por otro lado Tsujii & Bray (1992), han reportado una reducción de la ingesta de alimento después de aplicar salbutamol (agonista β_2 adrenérgico) en el tercer ventrículo. También al aplicar 1-fenilefrina (agonista α -1 adrenérgico) en el núcleo paraventricular hipotalámico, han reportado una supresión en la ingesta de alimento (Davies & Wellman, 1992; Wellman & Davies, 1991; 1992).

Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de la interacción de estos neurotransmisores. Esta acción de las monoaminas en el hipotálamo medio, contrasta con lo que sucede en el hipotálamo lateral, en donde se ha postulado la mediación dopaminérgica y posiblemente adrenérgica en la regulación de ingesta. Autores como McCabe & Leibowitz (1984) reportaron que la anfetamina parece tener una acción inhibitoria sobre la estimulación del mecanismo del hambre, retardando en lo general el inicio de la alimentación y en lo particular, el de las proteínas; un mecanismo similar se ha postulado cuando se aplica la d-anfetamina por vía intraperitoneal (Cooper, Greenwood & Gilbert, 1993).

De esta manera, se puede considerar que estas monoaminas hipotalámicas interactúan estrechamente en el control del consumo de los nutrimentos, afectando no sólo la ingestión de macronutrimentos, sino también modulando la cantidad y los patrones temporales de la ingestión.

Por otro lado, estudios realizados para determinar el sitio de acción de estas monoaminas sobre la alimentación, sugieren que las catecolaminas parecen actuar en el hipotálamo lateral, particularmente en la región perifornical (PFH), la cual es rica en terminaciones y receptores dopaminérgicos (Leibowitz & Brawn,

1980; Leibowitz & Rossakis, 1979a; 1979b; McCabe & Leibowitz, 1984). Hatton, Cobbett & Salm. (1985) han reportado una activa inervación monoaminérgica entre la región PFH y el núcleo paraventricular por medio de la tinción extracelular y colateral de axones del núcleo paraventricular hipotalámico de la rata, a través de técnicas inmunocitoquímicas; sugiriendo que esta activa inervación monoaminérgica actúa en la compleja función de la alimentación.

Algunos autores (Leibowitz, 1980; 1986; Leibowitz, Shor-Posner, Brennan & Alexander, 1993), han reportado que la noradrenalina incrementa la ingesta de carbohidratos y suprime o no afecta el consumo de proteínas en el NPH y que la administración de dopamina en la porción lateral de este núcleo disminuye el consumo de carbohidratos. Las neuronas serotoninérgicas, en contraste, pudieran funcionar como un sensor de respuesta de los aminoácidos circulantes en plasma (Wurtman, Hefti, & Melamed, 1981; Wurtman & Wurtman, 1984).

Por otro lado, Leibowitz y cols, (1990), examinaron si los efectos de la 5-HT sobre la ingesta están localizadas en una región específica del cerebro incluyendo al NPH, o si también ocurre en otros sitios del hipotálamo o en regiones fuera de éste. Los autores reportaron que al aplicar 2.5 nmoles de 5-HT en forma directa al NPH, se produce una supresión en la ingesta de alimento del 55%. El mismo efecto se produjo al aplicar 5-HT en el núcleo ventromedial y el núcleo supraquiasmático. Cuando se aplicó en el núcleo dorsomedial no se evidenció una clara supresión de la ingesta. Para los sitios extrahipotalámicos como la amígdala, el Núcleo Accumbens, el septum, la banda diagonal de Broca y el núcleo dorsal de Reuniens, no se encontraron efectos significativos al suministrar

la 5-HT. Concluyendo, que si bien es cierto que el NPH no es el único núcleo responsable de la ingesta, la localización anatómica si se limita a la región de los núcleos mediales del hipotálamo.

Algunos trabajos han mostrado que la aplicación local en el núcleo de rafé, de fármacos agonistas de los receptores 5-HT_{1A} tales como la 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT), reducen la neurotransmisión serotoninérgica e inducen la ingesta (Cooper & Ciccocioppo, 1993; Fletcher & Davies, 1990a; Fletcher & Coscina, 1993; Poeschila, Gibbs, Simansky & Smith, 1992). Los efectos de la 8-OH-DPAT, al parecer están mediados en parte por autorreceptores somatodendríticos serotoninérgicos del núcleo del rafé dorsal, los cuales normalmente regulan la actividad eléctrica de las neuronas serotoninérgicas del mismo núcleo (Fletcher, 1991; Fletcher & Davies, 1990a). La 8-OH-DPAT tiene un efecto bifásico ya que se ha reportado que a dosis elevadas el consumo de alimento disminuye, esto puede ser explicado por la estimulación directa de los receptores postsinápticos serotoninérgicos al alcanzar las concentraciones necesarias en el espacio sináptico, ya que también muestra afinidad por sitios postsinápticos 5-HT₁ (Dourish, Hutson & Curson, 1985a; 1985b).

Con la aplicación (i.v) de 8-OH-DPAT en cerdos con alimentación *ad libitum* se ha encontrado incremento en la ingesta de alimento (Baldwin & de la Riva, 1995). También se ha reportado que al aplicar la CCK-8 (i.p), ésta contrarresta los efectos producidos por la administración del agonista 8-OH-DPAT; así como la aplicación del WAY-100135 (i.p) (antagonista del receptor 5-HT_{1A}) anula el efecto anoréxico producido por la CCK-8 (Voigt, Pink & Marsden, 1995). Sugiriendo esto,

que los receptores del subtipo 5-HT_{1A} están involucrados en la mediación de la interacción 5-HT-CCK para el control de la ingesta en ratas. Sin embargo, autores como Ebenezer & Brooman (1994), han reportado que al aplicar la CCK-8 (s.c) a animales pretratados con 8-OH-DPAT, con distintos períodos de privación de alimento, la 8-OH-DPAT no fue capaz de anular el efecto supresor de la CCK-8.

Fletcher & Davies (1990b), al investigar si la supresión de la actividad neural serotoninérgica del rafé dorsal puede incrementar la conducta alimentaria, encontraron que la aplicación de microinyecciones a dosis bajas de d-fenfluramina (bloqueador del mecanismo de recaptura de la 5-HT), de un inhibidor de la recaptura de 5-HT (zimelidina), o del inhibidor de la monoamino oxidasa de tipo A (brofaromina), inducen aumentos en la ingesta. Estos aumentos, pueden deberse a la posible inhibición de la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafé dorsal.

Por otro lado, el descubrimiento de la 5-HT hace ya más de 50 años ha probado ser el neuromediador central más universal desde un punto de vista filogenético y ontogenético (Vergé & Calas, 2000). El rol de este neurotransmisor ha sido demostrado en un gran variedad de vertebrados e invertebrados. A pesar de su limitada localización (principalmente en el núcleo de rafé), su profusa distribución explica una gran variedad de funciones en las cuales está involucrada; tales como el sueño, la termorregulación, la conducta sexual y la conducta alimentaria —que compete a este trabajo—, entre otras. Además, las disfunciones serotoninérgicas han sido reportadas en numerosos procesos neuropatológicos tales como los trastornos del sueño, la ansiedad y la depresión, la agresividad, la

anorexia y bulimia, o bien en condiciones neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntigton.

La clasificación de los receptores serotoninérgicos, en principio, proponía la existencia de dos subtipos de receptores; los receptores M —antagonizados por la morfina— y los receptores D —antagonizados por la dibenammina—. Sin embargo, con el desarrollo de las técnicas de radioligandos para marcar los sitios de acople en la superficie de las membranas, los receptores serotoninérgicos se han clasificado en siete clases de receptores: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y los que aún no están del todo caracterizados, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ (Hoyer, Clarke, Fozard, Hartig, Martin, Mylechrane, Saxena & Humprey, 1994; Mazzola-Pomieto, Aulakh & Murphy, 1995). Así como la división de éstos, en subtipos de receptores: 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}); 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}); 5-HT₅ (5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}) (Hoyer, y cols., 1994; Mazzola-Pomieto y cols., 1995; Pandey, Davis & Pandey, 1995). En este sentido y dada la heterogeneidad de los receptores serotoninérgicos, se ha generado la necesidad de investigar cuál de los subtipos está relacionado con la ingesta. La literatura señala al receptor 5-HT₁ como el responsable para mediar el efecto anoréxico (Kitchener & Dourish, 1994). Sin embargo, otros autores (Lawton & Blundell, 1993a; McArthur, 1982) han reportado que cuando las condiciones experimentales son favorables se observa el efecto, pero si se hacen variaciones en las dietas los resultados pueden ser contradictorios.

Dopamina

En las investigaciones sobre la conducta alimentaria, también se ha reportado que algunos antagonistas de los receptores dopaminérgicos atenúan los efectos inducidos por la 8-OH-DPAT. Fletcher (1991), al explorar la naturaleza de la interacción entre 5-HT y dopamina, aplicó en el rafé (medio o dorsal) 8-OH-DPAT, induciendo un incremento de la ingesta en ratas. En un grupo pretratado subcutáneamente con haloperidol (antagonista D_2/D_1), se observó una inhibición del efecto inducido por la 8-OH-DPAT en el rafé medio. En otro grupo de animales, se encontró el mismo efecto tanto en el rafé medio y dorsal como en el Núcleo Accumbens al aplicar alfa-flupenthixol (bloqueador de los receptores dopaminérgicos D_1/D_2). La aplicación del alfa-flupenthixol en el núcleo caudado en sus porciones dorsolateral, dorsomedial y ventromedial, también indujeron una inhibición de los efectos de la 8-OH-DPAT del rafé dorsal, pero no del rafé medio (Fletcher, 1991). También se ha reportado (Salomone, Mahan, & Rogers, 1993), que la depleción de dopamina en el estriado ventrolateral, a través de la neurotoxina 6-hidroxi-dopamina, reduce la ingesta de alimento por impedir las funciones motoras necesarias que se requieren para la conducta alimentaria.

GABA

En estudios con microinyecciones de agonistas GABAérgicos en el núcleo de rafé medio y dorsal se ha encontrado que modifican la actividad motora, la ingesta de comida y líquido, e incrementan los niveles de corticoesteroides en plasma (Liljequist, 1993). Así Paris, Mitsushio & Lorens (1991), al aplicar muscimol, un agonista $GABA_A$, en el núcleo de rafé indujeron la activación

conductual (hiperactividad). Estos autores, han reportado que infusiones similares de taquicinina producen hiperactividad a través de la activación de los receptores de la neuroquinina-3 (NK-3), localizados sobre el cuerpo de las células serotoninérgicas. Paris y cols. (1991), al administrar en el rafe medio y dorsal un agonista de NK-3, el senktide o el muscimol, encontraron que este último aplicado en el rafe medio incrementó la ingesta tanto de agua como de alimento, mientras que en el rafe dorsal sólo incrementó la ingesta de alimento. En contraste, la aplicación de senktide en el rafe medio disminuyó, además de la ingesta de agua, la de alimento, y en el rafe dorsal sólo suprimió la ingesta de alimento. Con base en esto, los resultados indican que los efectos conductuales inducidos por el muscimol y la NK-3 en el rafe son distintos y que la NK-3 en el rafe medio puede estar involucrada en los mecanismos consumatorios de la ingesta de sólidos y líquidos.

Neuropeptido Y

Rogers y cols. (1991), han reportado que el neuropeptido Y (NPY) coexiste en varias áreas hipotalámicas con la 5-HT estando relacionada esta última con la supresión de la ingesta. Rogers y cols. (1991), al aplicar fenfluramina (10 mg/kg, ip) evaluaron las concentraciones de NPY a través de microdisecciones del hipotálamo, encontrando decrementos significativos en los niveles de NPY, sobre todo en los núcleos ventromedial, dorsomedial y también en el hipotálamo lateral y en el área preóptica lateral. Los cambios en el NPY después de aplicar la fenfluramina, sugieren una interacción funcional entre los sistemas NPYérgicos y

serotoninérgicos; indicando que el NPY posiblemente está involucrado en la mediación del efecto anoréxico de la 5-HT. También se ha reportado que la aplicación de NPY en el NPH aumenta la ingesta (Brown & Coscina, 1995); así mismo la aplicación del antagonista no selectivo metisergida en el NPH aumenta las concentraciones de NPY y, como consecuencia, aumenta la ingesta de alimento (Dryden, Wang, Frankish, Pickavance & Williams, 1995).

Serotonina

Existen varias dificultades para analizar la farmacología de los distintos subtipos de receptores de la 5-HT. Los receptores pueden mostrar distintas actividades, dependiendo del tejido o de la especie utilizada para el análisis, el agente utilizado, las condiciones del laboratorio; así como las diferencias encontradas cuando se realiza en *vitro* o en *vivo*. La afinidad para los receptores 5-HT, también presenta dificultades en mostrar valores de afinidad en varios componentes. La medida cuantitativa de afinidad se da en términos de la constante de asociación (K_A) y la constante de disociación (K_D); el concepto de selectividad deriva del hecho que una sustancia exhiba afinidad para un receptor pero menor afinidad para otros (Barnes & Sharp, 1999). Sin embargo, las técnicas conductuales aportan cada vez más evidencias experimentales para caracterizar el papel que juegan distintos compuestos sobre los subtipos de receptores.

Una de las estrategias que viene utilizándose en el estudio de la conducta alimentaria es la de la microdiálisis, la cual significa una alternativa de gran porvenir en la investigación del área que a este trabajo compete, dado que, a

través de este método se puede dar cuenta de los aspectos tanto farmacológicos como fisiológicos involucrados en la conducta alimentaria "in vivo". Hoebel y cols (1989), han reportado mediante este método lo siguiente: a) la NA es liberada en el NPH durante el período de alimentación; b) el metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) también se incrementa en el NPH al mismo tiempo que se sucede la conducta de ingestión; c) la amfetamina introducida localmente al hipotálamo lateral (HL), a través de la diálisis reversible, incrementa las actividades sinápticas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas; d) la aplicación (local) de d-fenfluramina incrementa la actividad neural serotoninérgica en el HL y, también, incrementa el metabolito de la dopamina, el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), sugiriendo esto que la 5-HT y la dopamina en el HL podrían contribuir a que la fenfluramina induzca saciedad. La inyección local de d-fenfluramina en el HL o su infusión local por diálisis reversible, también incrementa los niveles de serotonina y disminuye los de su metabolito, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), e interfiere localmente con el metabolismo de la dopamina, reflejado en una disminución de DOPAC y del ácido homovanílico (HVA). Otros autores como Orosco, Rouch, Meile & Nicolaidis (1995), también han reportado incrementos en la 5-HT, 5-HIAA, dopamina (DA) y decrementos en el DOPAC en la región rostromedial del hipotálamo durante la alimentación espontánea de ratas.

Shimizu, Take, Hori & Oomura (1991), utilizando la técnica de microdiálisis administraron mazindol (liberador de dopamina y bloqueador de su recaptura) en el HL, encontrando un incremento significativo en los niveles de 5-HT de este

núcleo, así como una supresión significativa en la ingesta. Posteriormente se aplicó mazindol al HL de ratas pretratadas por vía periférica con metisergida (bloqueador con mayor afinidad por los receptores de la 5-HT₂), la cual antagonizó la anorexia inducida por el mazindol. Estos datos sugieren que la anorexia inducida por el mazindol en el HL está mediada por un mecanismo serotoninérgico.

En otros estudios, Kendrick, Hinton, & Baldwin, (1991) para dilucidar qué neurotransmisores influyen en la actividad de las neuronas de la zona incerta sobre la alimentación y la percepción visual, midieron la liberación de aminoácidos y neurotransmisores monoaminérgicos en ovejas, a través de microdiálisis. Primero, establecieron qué células respondían ante la alimentación y ante la percepción visual de objetos alimenticios y no alimenticios. Posteriormente, cuando los animales fueron privados de alimento, se encontró un incremento en la liberación de GABA en la zona incerta ante la presentación de estímulos visuales alimenticios, así como ante respuestas alimenticias, pero no se encontró cambio alguno en los niveles de ácido aspártico, glutamato, taurina, noradrenalina, dopamina o serotonina. La liberación de GABA resultó nula cuando se les mostraron objetos no alimenticios o ante la ingestión de solución salina. Estos resultados son una evidencia de que el GABA es un neurotransmisor importante en el circuito neural que controla la regulación de la ingesta de alimento. Este tipo de análisis neuroquímico, complementado con estrategias conductuales tales como el análisis microestructural de la conducta alimentaria, darán grandes aportaciones para el desarrollo de esta área. El uso de la microdiálisis podría

aportar datos que faciliten la identificación del complejo neurocircuito responsable de la alimentación, mientras que el análisis de la microestructura alimenticia (Mancilla & Pérez, 1992), daría cuenta de cómo es expresada, tanto en términos cuantitativos como cualitativos.

Dentro de los procedimientos conductuales para investigar la alimentación, se requiere que las observaciones y el análisis de la estructura de la conducta alimentaria no sólo sea una técnica para detectar ligeros efectos de las drogas sobre la cantidad de alimento consumida, sino también es necesario evidenciar procesos motivacionales fundamentales (hambre, saciedad, satisfacción, entre otros), los cuales controlan la alimentación y son afectados por los fármacos. De acuerdo a esto se han creado nuevos procedimientos para el estudio de la farmacología de la alimentación, que incluyen un análisis más fino de la estructura temporal de la conducta alimentaria. En este sentido, la intención de este trabajo es la de aportar más información de lo que podría ofrecer solamente la interpretación sobre el consumo de alimento. Bajo este punto de vista, es posible demostrar que la conducta alimentaria de los mamíferos comprende secuencias complejas de conductas que tienen lugar de manera discontinua.

De esta manera, el análisis microestructural posibilita al investigador el realizar medidas de diferentes parámetros; tales como la porción (g) de tales comidas, la duración de éstas y el intervalo entre ellas, así como las interrelaciones entre estas variables. Esta técnica permite caracterizar de manera precisa lo que constituye un período de alimentación tanto en sus aspectos cuantitativos como cualitativos.

Por otro lado, la administración de 5-HT en animales ha mostrado ser efectiva en la reducción de peso corporal (Edwards, 1995). De esta manera, los efectos farmacológicos de drogas que actúan sobre el sistema serotoninérgico como la fluoxetina (inhibidor de la recaptura de 5-HT), en animales, sugiere un uso potencial en programas de reducción de peso en la obesidad de humanos (Drent, Zelissen, Koppeschaar, Nieuwenhuysen, Luterman & Van der Veen, 1995; Lawton, Wales, Hill & Blundell, 1995; Munro, Scott & Hodge, 1992; Wise, 1992; Yent & Feller, 1992). En una investigación sobre la opinión que tienen los expertos en obesidad, sobre las causas y tratamientos de la misma Bray, York & DeLany (1992), reportan que todos los grupos cuestionados (Europeos, Norteamericanos e Ingleses), ven a las drogas serotoninérgicas como un tratamiento efectivo y que su uso puede incrementar durante los próximos diez años.

La acumulación de evidencia, que sugiere que la disminución de 5-HT causa una estimulación sobre la alimentación, podría ayudar en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de la anorexia clínica (Garattini, Mennini, Bedetti, Invernizzi & Samanin, 1986). Los estudios sobre el papel que juega la 5-HT en la alimentación de humanos, básicamente viene realizándose en tres líneas. Una que se deriva del trabajo con animales, donde se observa el efecto de agonistas de un neurotransmisor particular sobre la ingesta de alimento (Kyrkakides & Silverstone, 1979). La segunda está centrada en evaluar cómo afecta el precursor de un neurotransmisor (Fernstrom, 1981). Finalmente, la tercera se aboca a evaluar la interacción de drogas que bloquean los receptores y afectan la ingesta (Silverstone & Goodall, 1986).

En este sentido, se ha reportado que la mianserina antagonista de los receptores 5-HT_{1B/2A/1D} ($K_A = 6.0$ para 5-HT_{1B}; Hoyer y cols, 1994) atenúa la los efectos del agonista TFMPP (Grignashi & Samanin, 1992; Klodinska & Chojnacka-Wojcik, 1990). La ciproheptadina, antagonista de receptores 5-HT_{2C} ($K_A = 7.9$ para 5-HT_{2C}; Hoyer y cols, 1994) ha mostrado antagonizar los efectos supresores sobre la ingesta de alimento con la administración del precursor (5-hidroxitriptófano) de la serotonina (Ju & Tsai, 1995) y del agonista, deoxinivalenol (Prelusky, Rotter, Thompson & Trenhol, 1997). Con la administración de ketanserina, antagonista de receptores 5-HT_{2A} ($K_A = 9.3$ para 5-HT_{2A}; Hoyer y cols, 1994) se ha reportado que es capaz de antagonizar el efecto hipofágico, inducido por la aplicación de alfa-metil-5-HT (Sugimoto, Yamada, Yoshikawa, Noma & Horisaka, 1996).

Experimentalmente la reducción de la actividad de la 5-HT en animales incrementa la ingesta de alimento, mientras que el incremento de la 5-HT tiene el efecto contrario. Diversos estudios (Brewerton, 1995; Brewerton, Mueller, Lesem, Brandt, Quearry, George, Murphy & Jimerson, 1992; Kaye & Weltzin, 1991; Weltzin, Fernstrom & Kaye, 1994; Weltzin, Fernstrom, Fernstrom, Neuberger & Kaye, 1995), sugieren que las mujeres con bulimia nerviosa muestran una reducción en la actividad de la 5-HT o que las personas con bulimia nerviosa son menos sensibles a la estimulación serotoninérgica (Pji, Cohen, Verkes, Koppeshaar, Iestra, Shoemaker, Prolich, Onkenhout & Meinders, 1995).

En algunos estudios (Jimerson, Lesem, Kaye & Brewerton, 1992; Kaye, Ballenger, Lydiard, Stuart, Laraia, O'neill, Fossey, Stevens, Lesser & Hsu, 1990), donde se ha medido el metabolito 5-HIAA en el fluido cerebroespinal de pacientes

con bulimia nerviosa en comparación con pacientes control, se ha observado que los pacientes con bulimia nerviosa presentan cantidades menores de 5-HIAA que los controles. También se ha reportado concentraciones bajas de prolactina basal en pacientes con bulimia en comparación con pacientes control (Fichter, Pirke, Pollinger, Wolfram & Brunner, 1990).

La hipótesis que se plantea en el presente trabajo, es que los cambios provocados por la administración en el NPH de la 5-HT reduzcan la ingesta de alimento y al pretratar a los animales con los antagonistas serotoninérgicos (mianserina, antagonista 5-HT_{1B/2A/1D}; NAN-190, antagonista 5-HT_{1A}; ketanserina, antagonista 5-HT_{2A/2C} y ciproheptadina, antagonista 5-HT_{2C}) se observen cambios en la ingesta de alimento; así como también se generen ajustes en los parámetros de la estructura de la conducta alimentaria.

El propósito del presente trabajo fue determinar los efectos de la administración de 5-HT en ratas pretratadas con diferentes antagonistas serotoninérgicos administrados en el NPH, sobre la ingesta de alimento y algunos de los parámetros alimentarios de ratas lesionadas y no lesionadas.

Se considera que esta investigación es importante ya que desde el punto de vista teórico puede contribuir a la mejor comprensión de cómo caracterizar de manera precisa lo que constituye un período de alimentación y cómo se expresan conductualmente los cambios provocados por aspectos neuroquímicos. Desde el punto de vista aplicado ayudará al conocimiento y evaluación de la farmacología de trastornos alimentarios tales como la obesidad, la anorexia y la bulimia.

MÉTODO GENERAL

Sujetos:

Se utilizaron 120 ratas macho de la cepa Wistar de 200-230 g al inicio del experimento. Mantenido en un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12 hr, en cajas individuales con acceso libre al agua y a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas (las cajas habitación tienen 3 comederos). Los animales se obtuvieron del bioterio de la ENEP Iztacala, UNAM.

Diets: Proteínas, carbohidratos y grasas. La dieta de proteínas consistió en proteína aislada de soya al 91.5% (Supro 500 E proteína aislada de soya. Distribuida por Protein Technologies International, S.A. de C.V. Chekerboard Square, St. Louis, MO). La dieta de carbohidratos fue compuesta por harina de maíz (Maseca, Maíz nixtamalizado, Molinos Azteca de Chalco S.A. de C.V., planta Teotihuacan). La dieta de grasa fue manteca (Inca, elaborada por Anderson Clayton & Co. S.A. de C.V., Tultitlán, Estado de México).

Fármacos: 5-hidroxitriptamina, 5,6-dihidroxitriptamina, mianserina, ciproheptadina, ketanserina, DMSO (de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) y NAN-190 (RBI, St. Louis, MO).

PROCEDIMIENTO

FASE I

En grupos de diez, hasta completar 120 animales, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a cajas habitación individuales. Cada grupo de animales se pesó una hora antes de iniciar el ciclo de oscuridad (8:00 hr). Cada nutrimento se cambió de lugar de acuerdo a un orden preestablecido, para evitar "preferencia de lugar". El tiempo bajo estas condiciones fue de una semana.

FASE II

En esta fase se realizaron por espacio de una semana dos registros de duración continua. El primero inició a las 9:10 (R1) y el segundo inició a las 10:00 hr (R2); cada registro tuvo una duración de 20 minutos. Esto fue para determinar tanto el patrón de ingesta, como las conductas involucradas en la conducta alimentaria.

Las variables registradas fueron: la ingesta (g) de alimento; el tiempo entre episodios alimenticios (s); la duración (s) y frecuencia de los episodios alimenticios; la tasa local de alimentación (ingesta/duración); el tiempo (s) que dedican a beber agua y el tiempo (s) que dedican a dormir. También se pesaron y rellenaron los comederos (recolectando lo que cayera del comedero), a las 8:50; 9:35 (P1) y a las 10:30 hr (P2) para determinar el consumo.

Los registros de duración continua se realizaron desde un cuarto contiguo, a través de una cámara de circuito cerrado para bajas intensidades, para no interferir con la alimentación de los animales.

FASE III

Después de lo anterior, los animales se anestesiaron con hidrato de cloral (1.5 mg/kg, ip). Una vez anestesiados, se colocaron en un estereotáxico y mediante un corte longitudinal en la piel de aproximadamente 2.5 cm se expusieron los huesos craneanos. Uno de los huesos parietales se perforó utilizando un taladro (foredom) con una fresa de 1.5 mm de diámetro para colocar un tornillo (acero inoxidable de 4 mm de longitud x 1.5 mm de diámetro), que sirvió como punto de fijación para el cemento dental. Se realizó un segundo orificio de aproximadamente 3.5 mm de diámetro sobre el área suprayacente al NPH del lado derecho. Se utilizaron las siguientes coordenadas: posterior a bregma -1.40; lateral a la línea media 0.3 y de profundidad a partir de dura madre 7.7 (Paxinos y Watson, 1985). Las coordenadas fueron corregidas por ensayo y error, inyectando azul de metileno a través de la cánula guía hasta teñir el NPH. Una vez corregidas las coordenadas, se implantó una cánula guía (aguja hipodérmica No.21) en el NPH y se fijó con cemento dental. Las coordenadas finales fueron: posterior a bregma -1.30; lateral a la línea media 0.4 y de profundidad a partir de dura madre 6.3. Finalmente se aplicaron 50.000 U/kg, im de penicilina benzatínica para prevenir infecciones.

FASE IV

Esta fase constó de un período de cuatro días para la recuperación quirúrgica.

FASE V

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de doce grupos, con diez animales cada uno, para proceder a la aplicación intrahipotalámica de las sustancias en estudio. La aplicación intracerebral se realizó 10 min antes de iniciar el período de oscuridad (9:00 hr). Haciendo los mismos registros y actividades en los horarios ya establecidos.

DOSIS: 5-HT (2 μ g); mianserina (2 μ g); ciproheptadina (2 μ g); ketanserina (2 μ g); NAN-190 (2 μ g) y 5,6-DHT (2 μ g). La 5-HT, la mianserina, la ciproheptadina, la NAN-190 y la ketanserina se infundieron a una velocidad de 1 μ l x 3 min; mientras que la 5, 6-DHT se infundió a una velocidad de 1 μ l x 5 min, ocho días antes de la prueba experimental. La 5-HT, la mianserina, la ciproheptadina, la ketanserina y la 5,6-DHT fueron diluidos en un volumen de 1 μ l de solución salina antes de su aplicación; mientras que la NAN-190 fue diluida en DMSO (6 %) y sonicada, posteriormente, se adicionó la solución salina hasta obtener un volumen 1 μ l. Para asegurar la difusión completa de las sustancias el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía, luego fue retirada.

FASE VI

En esta fase los animales fueron perfundidos intracardialmente, primero con NaCl 0.9 % isotónica y luego con formalina al 10 %, para la remoción de cerebro, el cual se mantuvo 15 días en formol al 10 %; posteriormente se

realizaron cortes histológicos coronales de 60 μ de espesor con un vibratomo, para luego teñirlos con la técnica de Nissl y poder así verificar el sitio de implantación.

Análisis de resultados

Los grupos (**factores**) quedaron conformados de la manera siguiente: 1) grupo vehículo no lesionado (control); 2) grupo vehículo lesionado; 3) grupo 5-HT no lesionado; 4) grupo 5-HT lesionado; 5) grupo 5-HT pretratado con mianserina no lesionado; 6) grupo 5-HT pretratado con mianserina lesionado; 7) grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina no lesionado; 8) grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina lesionado; 9) grupo 5-HT pretratado con ketanserina no lesionado; 10) grupo 5-HT pretratado con ketanserina lesionado; 11) grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado y 12) grupo 5-HT pretratado con NAN-190 lesionado.

Cada unidad de análisis (**variables dependientes**) de cada grupo: ingesta (g) de proteínas, carbohidratos y grasas; así como cada una de las estructuras alimentarias: tiempo entre episodios alimenticios, duración y frecuencia de los episodios alimenticios, tasa local de alimentación; y el tiempo que dedican a beber agua y a dormir, fueron analizadas bajo un análisis de varianza de una entrada (ANOVA) y la comparación por pares se hizo con la prueba de Tukey (López-García & Ato-García, 1994).

El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el paquete denominado SPSS (versión 8.0 para windows).

Las figuras de los cuatro experimentos realizados se encuentran en el anexo 1.

Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en ratas lesionadas y no lesionadas sobre la estructura de la conducta alimentaria

Introducción

Diversas investigaciones señalan que los fármacos que favorecen la transmisión serotoninérgica reducen la ingesta de alimento (Kitchener & Dourish, 1994; Klodzinska, & Chojnacja-Wojcik, 1990; Leibowitz y cols, 1990, entre otros), particularmente de carbohidratos sin afectar la de proteínas (Wurtman & Wurtman, 1977, 1979a; 1979b), por lo que se ha sugerido la existencia de un mecanismo dependiente de los niveles cerebrales de serotonina (5-HT) para controlar la ingesta. Sin embargo, dada la diversidad de receptores de la 5-HT y sus subtipos (Hoyer y cols, 1994; Mazzola-Pomieto y cols, 1995; Pandey y cols, 1995), se hace necesaria la investigación del papel que éstos juegan en la conducta alimentaria.

La literatura señala a los receptores 5-HT₁ como los responsables de mediar el efecto anoréxico (Kitchener & Dourish, 1994). Sin embargo, otros autores (Lawton & Blundell, 1993a) han reportado que cuando las condiciones experimentales son favorables se observa el efecto, pero si se hacen variaciones en las dietas los resultados pueden ser contradictorios.

Algunos trabajos han mostrado que la aplicación local en el núcleo de rafé de la 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT), agonista de los receptores 5-HT_{1A} reduce la neurotransmisión serotoninérgica e induce la ingesta (Cooper & Ciccocioppo, 1993; Fletcher & Davies, 1990a; Fletcher & Coscina; 1993; Poeschila y cols, 1992). Los efectos de la 8-OH-DPAT, al parecer están

mediados en parte por autorreceptores somatodendríticos serotoninérgicos del núcleo del rafé dorsal, los cuales normalmente regulan la actividad eléctrica de las neuronas serotoninérgicas del mismo núcleo (Fletcher, 1991; Fletcher & Davies, 1990b). La 8-OH-DPAT tiene un efecto bifásico ya que se ha reportado que a dosis elevadas el consumo de alimento disminuye, esto puede ser explicado por la estimulación directa de los receptores postsinápticos serotoninérgicos al alcanzar las concentraciones necesarias en el espacio sináptico, ya que también muestra afinidad por sitios postsinápticos 5-HT₁ (Dourish, Hutson & Curson, 1985b).

Por otro lado, estudios previos han mostrado que los agonistas 5-HT_{1C}, 5-HT_{1B} o 5-HT₂ tales como la 5-methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)H-indole (RU 24969), 1-(3-chlorophenyl) piperazina (mCPP), 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl] piperazina (TFMPP) y el 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropano (DOI) suprimen la ingesta en animales privados y no privados (Benedotti, & Samanin, 1987; Dourish, 1992; Kennett, Dourish, & Curzon, 1987; Kennett & Curzon, 1988a; 1988b; Samanin, Mennini, Ferraris, Bendotti, Borsini, & Garattini, 1979; Wilkinson, & Dourish, 1991). Por otra parte, la aplicación de mianserina (antagonista de los receptores 5-HT_{1B/2A/1D}) incrementa la ingesta (Egan, Earley & Leonard, 1979) y atenúa los efectos del agonista TFMPP (Grignashi & Samanin, 1992; Klodzinska & Chojnacja-Wojcik, 1990).

Por lo que el propósito del presente experimento fue determinar los efectos de la mianserina (antagonista de los receptores _{1B/2A/1D}) administrada 10 min antes que la 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH), sobre los parámetros alimentarios de ratas con y sin lesión del NPH.

Método

Sujetos:

Se utilizaron 60 ratas macho de la cepa Wistar de 200-230 g al inicio del experimento.

Las dietas utilizadas se encuentran descritas en el "método general".

Para este experimento se reportan los datos con la 5-HT, la 5,6-DHT y la mianserina, las dosis y diluciones se encuentran descritas en el "método general".

Procedimiento

Se siguió el procedimiento descrito en el "método general".

Análisis de resultados

En este análisis se reportan los datos obtenidos para los grupos: grupo vehículo no lesionado (control); grupo vehículo lesionado; grupo 5-HT no lesionado; grupo 5-HT lesionado; grupo 5-HT pretratado con mianserina no lesionado y grupo 5-HT pretratado con mianserina lesionado

Una vez verificado el sitio de implantación, los grupos quedaron conformados de la manera siguiente: grupo vehículo (control), n=10; grupo vehículo lesionado, n=7; grupo 5-HT no lesionado, n=10; grupo 5-HT lesionado,

n=9; grupo 5-HT pretratado con mianserina no lesionado, n=10 y grupo 5-HT pretratado con mianserina lesionado, n=8.

El análisis estadístico se encuentra descrito en el “método general”.

RESULTADOS

Ingesta

En la figura 1 se observa, que con respecto a la ingesta de proteínas, no se encontraron diferencias significativas. Para el caso de la ingesta de carbohidratos, se observaron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.21; p=.02$] en el periodo uno (P1). En la comparación por pares (Tukey), las diferencias se dieron al comparar al grupo control contra el grupo 5-HT no lesionado; siendo significativamente menor la ingesta en el grupo 5-HT no lesionado. En el período dos (P2) de la ingesta de carbohidratos, también se observaron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.44; p=.01$]. En la comparación por pares, se observó una ingesta menor en el grupo 5-HT pretratado con mianserina no lesionado en comparación con el grupo 5-HT pretratado con mianserina lesionado. En la ingesta de grasas no se observaron efectos.

Frecuencia

En la figura 2, se observa que para la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas (R1 y R2) no se encontraron diferencias significativas. En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos se observaron

diferencias significativas [$F(11, 91)=2.59; p=.007$] en R1; en la comparación por pares se observó que el grupo 5-HT sin lesión y el grupo 5-HT pretratado con mianserina no lesionado disminuyeron significativamente la frecuencia de los episodios alimenticios en comparación con el grupo control. En la frecuencia de los episodios alimenticios de grasas no se observaron efectos significativos.

Duración

En la duración de los episodios alimenticios (fig. 3) de proteínas, carbohidratos y grasas no se encontraron diferencias significativas.

Tiempo entre episodios alimenticios

En la figura 4 se señalan las medias del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas. En el análisis de los datos realizado no se encontraron diferencias significativas.

Tasa local de alimentación (ingesta/duración)

En la figura 5 se señalan las diferencias encontradas en la tasa local de alimentación. En la tasa local de proteínas no se encontraron cambios importantes. En la tasa local de alimentación de carbohidratos (R1), se observó una tasa local significativamente menor [$F(11, 91)=3.59; p<.0001$] al comparar a los grupos 5-HT no lesionado y 5-HT pretratado con mianserina no lesionado contra el grupo control. Para la tasa local de grasas no se observaron diferencias.

Beber y dormir

Para el tiempo que dedican los animales a beber y dormir (Fig. 6), sólo se encontraron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.42; p=.01$] en la conducta de beber de R1; resultando menor el tiempo que dedican a beber los animales del grupo 5-HT pretratados con mianserina no lesionados, comparados con el grupo 5-HT no lesionado.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los datos del presente trabajo coinciden con algunas investigaciones que han reportado que la aplicación de 5-HT (Wurtman & Wurtman, 1977) o de sus agonistas (Clineschmidt, 1973; 1979), suprime la ingesta de carbohidratos, particularmente en el "arranque" del ciclo natural de la alimentación que inicia en el período de oscuridad (Shor-Posner, Ian, Brennan, Cohn, Moy, Ning & Leibowitz, 1993; Tempel, Shor-Posner, Dwyer & Leibowitz, 1989). En este estudio, el efecto supresor de la 5-HT en animales no lesionados sobre la ingesta de carbohidratos fue atenuado con la aplicación de mianserina (antagonista de los receptores 5-HT_{1B/2A/1D}), también en los animales sin lesión.

Los cambios en los parámetros alimentarios que caracterizaron a la ingesta de carbohidratos, posterior a la aplicación de 5-HT, fue una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios y una tasa local de alimentación menor; indicando con esto una menor ingesta por unidad de tiempo. Los parámetros

alimentarios en el grupo de animales a los que se les administró 5-HT, pretratados con mianserina no lesionados, mostraron una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios asociado a una tendencia a aumentar la duración de los episodios alimenticios. La tasa local de alimentación en este grupo, también mostró una menor ingesta por unidad de tiempo en comparación con el grupo control.

En este estudio, la facilitación de la ingesta de proteínas reportada con la aplicación de 5-HT (Mancilla, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Osornio & Rosales, 1994a; 1994b), fue potenciada por la administración de mianserina en el período de “arranque” de la alimentación. Lo que sugiere que en este efecto, podrían participar en la mediación los receptores 5-HT_{1B}. Si bien es cierto que la mianserina no es un antagonista específico para los receptores 5-HT_{1B}, también es cierto que se le reporta con mayor afinidad por éste (Hoyer y cols, 1994).

En los parámetros alimentarios de la ingesta de proteínas, se observó una tendencia a aumentar la duración de los episodios alimenticios en el grupo 5-HT pretratados con mianserina sin lesión, en comparación con el grupo control.

El tiempo que dedican los animales a beber aumentó significativamente en el grupo de animales con 5-HT no lesionados, en comparación con el grupo al que se le aplicó 5-HT, pretratado con mianserina no lesionado.

En este estudio la administración de 5-HT, en animales pretratados o no con mianserina, no mostró efectos importantes sobre la ingesta y los parámetros

alimentarios de grasas ni sobre la conducta de dormir; lo que sugiere, que éstas, podrían ser dependientes de otros sistemas.

Con la administración de neurotóxicos se ha reportado que la 5,6-DHT rápidamente depleta las vesículas de almacenamiento y puede inducir la liberación de 5-HT (Wolf & Bobik, 1988). Estos efectos ocurren por el desplazamiento de las vesículas de almacenamiento de la 5-HT. El deterioro en la síntesis y el almacenamiento de la 5-HT, al aplicar 5,6-DHT, puede contribuir a esa rápida depletación. También se ha reportado que la lesión unilateral en el núcleo ventromedial con 5,7-DHT, produce un incremento en la densidad de receptores de 5-HT₁ en los núcleos hipotalámicos, ventromedial y dorsomedial (Frankfurt, Allen, Luine & Beaudet, 1987; Frankfurt, Mendelson, Mckittrick & McEween, 1993). Por otro lado Grignaschi & Samanin (1992), al estudiar el funcionamiento de varios receptores serotoninérgicos, reportaron un efecto hipofágico al aplicar fluoxetina (agonista 5-HT) a animales lesionados con 5, 6-DHT, el cual fue prevenido con la aplicación de mianserina. Por otro lado, al evaluar la selectividad de neurotóxicos sobre el sistema serotoninérgico; se ha reportado que la 5,6-DHT es más selectiva que la 5,7-DHT (Odd-Geir, Ole, Lars & Kjell, 1985; Paré, Descarries & Wilklund, 1987).

En los animales lesionados de este estudio no se encontraron cambios importantes en la ingesta de proteínas ni en los parámetros alimentarios, de este nutrimento. Para la ingesta de carbohidratos en el P1 no se encontraron cambios; contrastando esto con otros estudios (Díaz, Elison & Masvoka, 1974), donde se han reportado cambios en la ingesta de animales lesionados con 5,6-DHT. Sin

embargo, son consistentes con lo reportado por Currie, Coscina & Fletcher (1998). La tendencia a aumentar la duración de los episodios alimenticios de carbohidratos de los grupos 5-HT lesionado, 5-HT pretratado con mianserina no lesionado y 5-HT pretratado con mianserina lesionado, en comparación con el grupo control y el grupo 5-HT no lesionado; así como la disminución en la tasa local de alimentación, de los grupos 5-HT pretratado con mianserina lesionado y 5-HT pretratado con mianserina no lesionado, pero en comparación con el grupo control, sugieren que la mianserina juega un papel importante en la mediación de estos parámetros alimentarios, al menos en el período de "arranque" del ciclo natural de la alimentación (Shor-Posner y cols, 1993; Tempel y cols, 1989).

En otros estudios se ha reportado que la mianserina bloquea el efecto anoréxico producido por la aplicación de 1-(3-(trifluoromethyl) phenil) piperazina (TFMPP), agonista de los receptores 5-HT_{1B/1C} y 5-HT₂ (Klodzinska & Chojnacja-Wojcik, 1990), lo que coincide con la parte de este estudio donde la mianserina atenuó el efecto supresor de la 5-HT. Sin embargo, en este estudio la administración de la mianserina en animales lesionados (en el P2), no bloqueó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta, sino más bien aumentó significativamente la ingesta de carbohidratos en los animales lesionados en comparación con el grupo 5-HT no lesionado y el grupo 5-HT pretratado con mianserina no lesionado; estos datos sugieren la posible participación de receptores 5-HT_{1B} postsinápticos en el NPH. Este supuesto apoyaría y tendría sustento en lo reportado por Manrique, Segu, Hery, Faudon, & Francois-Bellan (1993), en el sentido de que los receptores 5-HT_{1B} en el hipotálamo son

autoreceptores presinápticos y receptores postsinápticos. La incapacidad de la 5-HT para suprimir la ingesta de carbohidratos en los animales lesionados con 5,6-DHT, sugiere que el efecto de la aplicación de 5-HT en el NPH, depende parcialmente de la integridad del sistema serotoninérgico.

Finalmente, la evidencia experimental de este estudio sugiere lo siguiente:

- A) Los efectos de la mianserina sobre el sistema serotoninérgico afectan principalmente a los carbohidratos.
- B) Los efectos supresores de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos, incluso en el período de "arranque" de la alimentación, fueron atenuados por la administración de mianserina.
- C) La aplicación de 5-HT incluso en animales pretratados con mianserina en el NPH reduce la frecuencia de episodios alimenticios de carbohidratos y tiende a aumentar la duración de los episodios; en consecuencia, el proceso que posiblemente se ve afectado es el de satisfacción (proceso por el cual cesa la alimentación). También se observó que los animales ingieren menores cantidades de éste nutrimento (carbohidratos) por unidad de tiempo.
- D) La facilitación en la ingesta de proteínas, observada con animales pretratados con mianserina no lesionados, se caracterizó por una tendencia a aumentar la duración de los episodios alimentarios. En consecuencia, el efecto fue una tendencia a demorar el proceso de satisfacción.
- E) Los receptores serotoninérgicos postsinápticos $1B/2A$ juegan un papel importante en la ingesta, al menos en lo que a carbohidratos se refiere.

F) La administración de 5-HT y de mianserina, en las condiciones de este estudio, no mostró tener efectos sobre la ingesta y parámetros alimentarios de grasas ni para la conducta de dormir.

Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en ratas lesionadas y no lesionadas sobre la estructura de la conducta alimentaria

Introducción

Desde hace tiempo la ciproheptadina, antagonista (5-HT_{2C}) de la serotonina, clínicamente ha sido utilizada para incrementar la ingesta de alimento y aumentar el peso corporal en humanos (Noble, 1969; Silverstone & Schuyler, 1975). Sin embargo, en roedores el efecto de la ciproheptadina es contradictorio (Comer, Haney, Fischman & Foltin, 1997; Konstandi, Dellia-Sfikaki & Varonos, 1996), ya que en algunas investigaciones se reportan incrementos en la ingesta de alimento (Shor-Posner, Grinker, Marinescu, Brown & Leibowitz, 1986), aumento en la duración de la ingesta de alimento (Baxter, Miller & Soroko, 1970), así como aumento en la ingesta de agua y ganancia de peso (Ghosh & Parvathy, 1973); mientras que en otras se muestra que no afecta o disminuye la ingesta de alimento (Blavert, DeFeudis & Clostre, 1982; Fletcher, 1988). En programas de reforzamiento continuo o mixto se ha reportado disminución en la tasa de la respuesta de presión de palanca reforzada con comida, sin embargo, con dosis altas (20 mg/kg) no se observa tal efecto (Radha, Rai, & Thombre, 1982).

En un estudio Ju & Tsai (1995), al investigar sobre los mecanismos serotoninérgicos involucrados en la supresión de la ingesta de alimento, observaron que la administración de ciproheptadina (4 mg/kg, ip), en ratas, antagonizó el efecto anoréxico producido por la aplicación (100 mg/kg, ip) del 5-hidroxitriptófano (5-HTP), precursor de la serotonina. Indicando estos resultados que la acción

anoréctica del 5-HTP son mediadas por receptores 5-HT₂. En otro estudio, Prelusky y cols (1997), han reportado la capacidad de la ciproheptadina para antagonizar el efecto anoréctico producido por el deoxynivalenol (agonista de la 5-HT). En pichones se ha reportado que la ciproheptadina antagoniza los efectos producidos por la aplicación de zimeldina, agonista serotoninérgico (Gunturkun, Grothues, Hautkappe, Vise, Wawrzyniak, & Zwillling, 1989). También en pollos se ha reportado que la ciproheptadina aumenta la ingesta de alimento (Injidi, & Forbes, 1987).

Por lo que el propósito del presente experimento fue determinar los efectos de la ciproheptadina (antagonista de los receptores 5-HT_{2C}) administrada 10 min antes que la 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH), sobre los parámetros alimentarios de ratas con y sin lesión en el NPH.

Método

Sujetos:

Las características de los sujetos y las condiciones de alojamiento están descritas previamente en el "método general".

Las dietas utilizadas se encuentran descritas en el "método general".

Para este experimento se reportan los datos con la 5-HT, la 5,6-DHT y la ciproheptadina; las dosis y diluciones se encuentran descritas en el "método

general".

Procedimiento

Se siguió el procedimiento descrito en el "método general".

Análisis de resultados

En este análisis se reportan los datos obtenidos para los grupos: 1) grupo vehículo (control); 2) grupo vehículo lesionado; 3) grupo 5-HT no lesionado, 4) grupo 5-HT lesionado; 5) grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina no lesionado y 6) grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina lesionado.

Después de verificar el sitio de implantación, los grupos quedaron conformados de la manera siguiente: grupo vehículo (control), n=10; grupo vehículo lesionado, n=7; grupo 5-HT no lesionado, n=10; grupo 5-HT lesionado, n=9; grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina no lesionado, n=8 y grupo vehículo 5-HT pretratado con ciproheptadina lesionado, n=8.

El análisis estadístico se encuentra descrito en el "método general".

RESULTADOS

Ingesta

En la figura 7 se presentan los resultados obtenidos con los fármacos en términos de las medias de ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas. Los datos obtenidos para la ingesta de proteínas no revelaron diferencias significativas. En

la ingesta de carbohidratos (P1) se encontraron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.21$; $p=.02$]; en la comparación por pares se observó una disminución de la ingesta en el grupo 5-HT no lesionado en comparación con el grupo control. La aplicación de ciproheptadina bloqueó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos. Para la ingesta de grasas no se observaron efectos.

Frecuencia

En la figura 8 se muestran las medias de la frecuencia de los episodios alimenticios de los tres nutrientes evaluados. En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos (R1), se encontraron diferencias [$F(11, 91)=2.59$; $p=.007$] entre el grupo control y el grupo 5-HT no lesionado; resultando menor la frecuencia de los episodios en el grupo 5-HT no lesionado. En la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas y grasas no se encontraron diferencias significativas

Duración

Para la media de duración de los episodios alimenticios (fig. 9) se observaron diferencias para carbohidratos en R1 [$F(11, 91)=3.46$; $p<.0001$]. En la comparación por pares, se encontró que el grupo 5-HT, pretratado con ciproheptadina lesionado aumentó significativamente la media de duración de los episodios alimenticios en comparación con los otros cinco grupos. El análisis no reveló cambios para la duración de los episodios alimenticios de proteínas y

grasas.

Tiempo entre episodios alimenticios

El análisis para la media del tiempo entre los episodios alimenticios (fig. 10), no reveló diferencias para proteínas, carbohidratos y grasas.

Tasa local de alimentación (ingesta/duración)

En el análisis de la tasa local de alimentación (fig. 11) de carbohidratos se observó una disminución significativa [$F(11, 91)=3.59; p<.0001$] en los grupos, 5-HT no lesionado, 5-HT pretratado con ciproheptadina no lesionado y el grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina lesionado en comparación con el grupo control. Indicando esto, una menor cantidad de alimento consumida por unidad de tiempo. En la tasa local de alimentación para proteínas y grasas no se encontraron cambios importantes.

Beber y dormir

Para el tiempo que dedican los animales a beber y dormir (Fig. 12), no se observaron cambios importantes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La ciproheptadina ha sido utilizada terapéuticamente como un estimulante del apetito, su acción parece estar mediada por una actividad antiserotonérgica.

Un aumento en el consumo de alimento después de la administración de ciproheptadina ha sido reportado en varios trabajos, tanto en humanos como en animales (Baxter y cols, 1970; Bergen, 1969; Chakrabarty, Pillai, Anand & Singh, 1967; Noble, 1969; Orthen-Gambill, 1987; Silverstone & Schuyler, 1975;). Sin embargo, el mecanismo de acción por el cual la ciproheptadina modula el apetito aún no es claro. Previos estudios han mostrado que la administración de este fármaco reduce la ingesta de líquidos (Konstandi y cols, 1996). También se ha reportado que la ciproheptadina incrementa la frecuencia de lamidas (Flaherty, Turovsky & Krauss, 1994). En otros trabajos (Radha y cols, 1982), se ha reportado en ratas que la tasa de presionar una palanca bajo un programa de reforzamiento continuo y de reforzamiento mixto con alimento fue reducida significativamente por una dosis de ciproheptadina (5 y 10 mg/kg). Sin embargo, dosis altas (20 mg/kg) de ciproheptadina administrada subsecuentemente de una dosis baja, no modificó la tasa de respuestas de presión de palanca, bajo los mismos programas de reforzamiento.

En un modelo de conducta alimentaria condicionada, la administración oral de ciproheptadina (1-100 mg/kg), 30 minutos antes de la presentación de alimento, produce una reducción en la ingesta de alimento en ratas dependiente de la dosis, este efecto anoréxico persiste por 24 hr. Estos resultados son una evidencia de que bajo ciertas condiciones, la ciproheptadina puede producir anorexia (Blavert y cols, 1982).

Ghosh & Parvathy (1973) observaron, posterior a la administración de ciproheptadina, algunos incrementos en el peso corporal y en la ingesta de agua

en ratas adultas, pero no en ratas jóvenes. Estudios previos han mostrado que la administración de 5-HT suprime la ingesta de alimento, principalmente a través de una disminución en la ingesta de carbohidratos (Wurtman & Wurtman, 1977). La 5-HT en el núcleo paraventricular de ratas tiene un efecto supresor sobre la conducta alimentaria y causa una disminución selectiva en la ingesta de carbohidratos, específicamente en el arranque natural del período de alimentación (Shor-Posner y cols, 1993; Tempel y cols, 1989). En este estudio, el efecto de la administración central de 5-HT en ratas pretratadas con ciproheptadina sobre la ingesta, mostró que el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta fue bloqueado por la ciproheptadina en el período de arranque de la ingesta de carbohidratos; mientras que la ingesta de proteínas y grasas no fue alterada.

Los datos de este trabajo son consistentes con un estudio donde se evaluó el efecto de la administración periférica de zimelidina, agonista de la 5-HT, y la ciproheptadina sobre el consumo de alimento y agua de pichones (Gunturkun y cols, 1989). Estos autores reportaron que la administración de ciproheptadina facilita el consumo de alimento y agua a dosis dependiente por arriba de una dosis de 160 microgramos por 100 g de peso corporal en pichones no privados. Dosis altas reducen la ingesta, probablemente mediados por una depresión conductual. El efecto de la zimelidina fue antagonizada por la ciproheptadina. Nuestros datos también son consistentes con lo reportado por Ju & Tsai (1995), donde el efecto anoréctico del 5-HTP fue antagonizado por la administración de ciproheptadina.

Los cambios que caracterizaron a los patrones alimentarios de carbohidratos, posterior a la administración de 5-HT sin lesión, fue una disminución de la frecuencia de episodios alimenticios; así como una tasa local menor, en comparación con el grupo control. Indicando esto, un consumo de alimento menor por unidad de tiempo. Los parámetros alimentarios en el grupo 5-HT, pretratado con ciproheptadina no lesionado, mostró una tendencia disminuir el tiempo entre los episodios alimenticios en comparación con el grupo 5-HT no lesionado y una disminución en la tasa local de alimentación en comparación con el grupo control. En los parámetros de alimentación de proteínas y grasas no se encontraron cambios importantes. Sin embargo, con la aplicación de 5-HT se observó la facilitación en la ingesta de proteínas (Mancilla y cols, 1994a; 1994b) y en los animales pretratados con ciproheptadina no lesionados esta facilitación, aunque no significativa, fue más evidente.

Algunas observaciones (Klodzinka & Chojnacja-Wojcik, 1990), han sugerido que los receptores antagonistas 5-HT₁ parecen bloquear el efecto anoréxico. Sin embargo, los datos del presente trabajo coinciden con investigaciones donde se ha sugerido que en la alimentación de las ratas, la mediación de los receptores 5-HT₁ puede ser más discutido que los receptores 5-HT₂ (Swiergiel & Peters, 1990).

En los animales lesionados de este estudio no se encontraron cambios importantes en la ingesta y parámetros alimentarios de proteínas y en la ingesta de carbohidratos; lo cual coincide con lo reportado por Currie y cols (1998). El aumento en la duración de los episodios alimenticios del grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina lesionado en comparación con los otros cinco grupos, así

como la disminución en la tasa local de alimentación en comparación con el grupo control, sugieren que los receptores 5-HT_{2C} pueden jugar un papel importante en la mediación de estos parámetros alimentarios en el período de “arranque” del ciclo natural de la alimentación (Leibowitz, Alexander, Cheung & Weiss, 1993).

En otros estudios se ha reportado que la metergolina, bloqueador de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂, bloquea el efecto supresor de la 5-HT aplicado en el NPH sobre la ingesta de carbohidratos (Leibowitz y cols, 1993), coincidiendo con los datos de este estudio donde el pretratamiento de ciproheptadina bloqueó el efecto supresor de la 5-HT. También coincide con datos encontrados en nuestro laboratorio, donde la administración de ciproheptadina (ip) bloqueó el efecto supresor de la aplicación de 5-HT en el NPH (Mancilla, 1994). Estos datos, asociados a los cambios encontrados en la duración y la tasa local de alimentación en los animales lesionados, pretratados con ciproheptadina, sugieren la posible participación de receptores 5-HT_{2C} postsinápticos en el NPH.

La incapacidad de de la 5-HT para suprimir la ingesta de carbohidratos en los animales lesionados con 5,6-DHT, sugiere que la aplicación de 5-HT en el NPH, depende parcialmente de la integridad del sistema serotoninérgico.

En conclusión, los datos del presente trabajo sugieren lo siguiente:

- A) El efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos, incluyendo el período de “arranque” de la alimentación, fue bloqueado por la aplicación de ciproheptadina en los animales no lesionados.

- B) La disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios, observada con la aplicación de 5-HT, fue bloqueada con la administración de ciproheptadina en animales no lesionados.
- C) La administración de la ciproheptadina en el NPH, con animales lesionados, incrementó la duración de los episodios alimentarios. Indicando esto, que el proceso que se afecta es el de satisfacción (proceso por el cual cesa la alimentación), a través de inhibir tardíamente el cese de la alimentación. La ciproheptadina no mostró capacidad para bloquear la reducción de la tasa local de alimentación producida por la administración de 5-HT.
- D) En el grupo de animales lesionados y no lesionados, la administración de ciproheptadina, no fue capaz de bloquear el aumento del tiempo entre los episodios alimenticios observado con la aplicación de 5-HT. Lo que indica que la ciproheptadina no afecta el estado de saciedad (estado de inhibición sobre una próxima alimentación).
- E) Los receptores 5-HT_{2c} juegan un papel importante en la conducta alimentaria.
- F) La administración de 5-HT y ciproheptadina, en las condiciones de este estudio, no mostró tener efectos sobre la ingesta y parámetros alimentarios de grasas.

Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en ratas lesionadas y no lesionadas sobre la estructura de la conducta alimentaria.

Introducción

Los fármacos que facilitan la transmisión serotoninérgica disminuyen la ingesta de alimento (Kitchener y cols, 1994; Klodzinska & Chojnacja-Wojcik, 1990; Leibowitz y cols, 1990; Leibowitz & Alexander, 1998), afectando principalmente la ingesta de carbohidratos (Wurtman & Wurtman, 1977, 1979a, 1979b). Se ha reportado que tanto los depletadores como los antagonistas de 5-HT estimulan la ingesta de alimento (Breisch, Zemian & Hoebel, 1976; Clineschmidt, McGuffin & Werner, 1974; Saller & Stricker, 1976). Sin embargo, el papel que juegan los subtipos de receptores de la serotonina (5-HT) aún no es claro.

Distintos receptores de 5-HT (Conn & Sanders-Bush, 1987; Hoyer y cols, 1994; Peroutka, 1988) han sido subdivididos dentro de los receptores 5-HT_{1A} (Pedigo y cols, 1981); 5-HT_{1B} (Peroutka, 1986); 5-HT_{1C} (Hoyer y cols, 1985); 5-HT_{1D} (Heuring & Peroutka, 1987); 5-HT₂ (Peroutka & Snyder, 1979) y 5-HT₃ (Peroutka, 1988).

Los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} estimulan la ingesta de alimento, presumiblemente por la activación de autoreceptores de 5-HT (Dourish y cols, 1985a; 1985b; Dourish y cols, 1986; Gilbert & Dourish, 1987, Hutson y cols, 1986, 1988). Sin embargo, Scheter & Simansky (1988) sugieren que la acción anoréctica de la administración periférica de 5-HT es mediada por receptores 5-HT₂.

Park, Harrold, Widdowson & Williams (1999), al estudiar los cambios en la densidad regional de unión de los receptores 5-HT, transportadores y niveles de triptófano hidroxilasa —en ratas con obesidad inducida por una dieta alta en energía—, reportaron que la unión específica para receptores 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) aumentó significativamente en el rafe dorsal y medio en un 90% y un 132% respectivamente, comparado con el grupo control. Los sitios para la unión de los receptores 5-HT_{1B} (cyanopindolol), aumentaron significativamente en el núcleo arcuato hipotalámico (58%). También, los sitios de unión de los receptores 5-HT_{2A} aumentaron en el núcleo arcuato (44%) y en el área lateral hipotalámica (121%); sugiriendo que la reducción en la ingesta de alimento, posterior a la administración de 5-HT, posiblemente esté mediada por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2A}.

Por lo que el propósito del presente experimento fue determinar los efectos de la ketanserina (antagonista de los receptores 5-HT_{2A/2C}), administrada 10 min antes que la 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH), sobre los parámetros alimentarios de ratas con y sin lesión en el NPH.

Método

Sujetos:

Las características de las ratas y las condiciones de alojamiento se encuentran descritas en el "método general".

Las dietas utilizadas están descritas en el "método general"

Para este experimento se reportan los datos con la 5-HT, la 5,6-DHT y la ketanserina; las dosis y diluciones se encuentran descritas en el "método general".

Procedimiento

Se siguió el procedimiento descrito en el "método general".

Análisis de resultados

En este análisis se reportan los datos obtenidos para los grupos: 1) grupo vehículo (control); 2) grupo vehículo lesionado; 3) grupo 5-HT no lesionado, 4) grupo 5-HT lesionado; 5) grupo 5-HT pretratado con ketanserina no lesionado y 6) grupo 5-HT pretratado con ketanserina lesionado.

Una vez verificado el sitio de implantación, los grupos quedaron conformados de la manera siguiente: grupo vehículo (control), n=10; grupo vehículo lesionado, n=7; grupo 5-HT no lesionado, n=10; grupo 5-HT lesionado, n=8; grupo 5-HT pretratado con ketanserina no lesionado, n=8 y grupo 5-HT pretratado con ketanserina lesionado, n=8.

El análisis estadístico se encuentra descrito en el "método general".

RESULTADOS

Ingesta

En la figura 13 se presentan las medias de ingesta de proteínas,

carbohidratos y grasas con cada tratamiento. Los datos obtenidos para la ingesta de proteínas no revelaron diferencias significativas. En la ingesta de carbohidratos (P1) se encontraron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.21; p=.02$]; en la comparación por pares se observó una disminución de la ingesta en el grupo 5-HT no lesionado en comparación con el grupo control. La aplicación de ketanserina, en el grupo sin lesión, atenuó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos. Para la ingesta de grasas no se observaron efectos.

Frecuencia

En la figura 14 se observa que para la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas (R1 y R2) no se encontraron diferencias significativas. En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos se observaron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.59; p=.007$] en R1; en la comparación por pares se observó que el grupo 5-HT no lesionado disminuyó significativamente la frecuencia de los episodios alimenticios en comparación con el grupo control. El pretratamiento con ketanserina, en animales no lesionados, atenuó la reducción en la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos, observada con la aplicación de 5-HT sin lesión. En la frecuencia de los episodios alimenticios de grasas y proteínas no se observaron efectos significativos

Duración

En la duración de los episodios alimenticios (fig. 15) de proteínas, carbohidratos y grasas, no se encontraron cambios importantes.

Tiempo entre episodios alimenticios

En la figura 16 se señalan las medias del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas. En el análisis de los datos realizado no se encontraron diferencias significativas.

Tasa local de alimentación (ingesta/duración)

En la figura 17 se señalan las diferencias encontradas en la tasa local de alimentación. En la tasa local de proteínas no se encontraron cambios importantes. En la tasa local de alimentación de carbohidratos (R1), se observó una tasa local significativamente menor [$F(11, 91)=3.59; p<.0001$] en los grupos 5-HT no lesionado; 5-HT pretratados con ketanserina no lesionado y 5-HT pretratado con ketanserina lesionado al compararlos contra el grupo control. Para la tasa local de grasas no se observaron diferencias.

Beber y dormir

Para el tiempo que dedican los animales a beber y dormir (Fig. 18), sólo se encontraron diferencias significativas ($F(11, 91)=2.42; p=.01$) en la conducta de beber de R1; resultando menor el tiempo que dedican a beber los animales del grupo 5-HT pretratado con ketanserina no lesionado, al compararlo con el grupo 5-HT no lesionado.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La distribución de los receptores 5-HT_{2A} en el sistema nervioso central ha sido extensamente mapeado a través de autoradiografías de receptores y más recientemente con estudios de microdiálisis. Estudios con autoradiografías, usando [³H]-spiperon, [³H]-ketanserina, [³H]-DOI y más recientemente [³H]-MDL 100907 como radioligandos, han reportado altos niveles en los sitios de acople para receptores de 5-HT_{2A} en varias regiones del cerebro (Barnes & Sharp, 1999). Particularmente en áreas corticales y en los núcleos caudado e hipotalámicos, de todas las especies estudiadas (Pazos, & Palacios, 1985; Pazos, Probst, & Palacios, 1987).

El precursor de 5-HT y los fármacos que aumentan su liberación o inhiben su metabolismo, inhiben la ingesta de alimento (Blundell & Latham, 1979; Leibowitz & Alexander, 1998). Estos datos sugieren que los antagonistas de la 5-HT podrían estimular, por sí mismos, la ingesta de alimento; así mismo, podrían prevenir la acción anoréctica de otros sistemas. La ketanserina, antagonista de los receptores 5-HT_{2A/2C} reduce temporalmente la ingesta de alimento, inducida por privación, este efecto suave o corto es consistente con la relativa inhabilidad de la ketanserina para afectar en paradigmas de libre alimentación (Dourish, Clark, Fletcher & Iversen, 1989; Hewson, Leighton, Hill & Hughes, 1988). Sin embargo, se ha reportado que la hipofagia inducida por el alfa-metil-5-HT es antagonizada por la administración periférica de ketanserina (Sugimoto y cols, 1996).

Previos estudios han mostrado la inhabilidad de la ketanserina para bloquear la supresión en la ingesta de alimento, inducida por la administración de

d-fenfluramina (Grignashi, Sironi & Samanin, 1995; Lawton & Blundell, 1993b), de CCK-8 (Poeschla, Gibbs, Simansky, Greenberg & Smith, 1993) y de fluoxetina (Lee & Clifton, 1992). También se ha reportado que el efecto anoréctico que produce el agonista de los receptores 5-HT_{1B} (RU 24969) no es bloqueado por la ketanserina (Kennett y cols, 1987). Por otro lado, también se ha reportado que la ketanserina atenúa el efecto supresor sobre la ingesta de alimentos, producida por el TFMPP (antagonista 5-HT_{1B/1C/2}) (Klodzinska & Chojnacka-Wojcik, 1990), que revierte la acción anoréctica producida por la administración del DOI (Schechter & Simansky, 1988). También se ha reportado que los sitios de acople de los receptores 5-HT_{2A} ([³H]-ketanserina), en el núcleo arcuato y el área lateral hipotalámica, aumentan significativamente en ratas con obesidad inducida por dieta altamente paladeable (Park y cols, 1999).

Finalmente, la evidencia experimental de este estudio sugiere lo siguiente:

- A) Los efectos de la ketanserina sobre el sistema serotoninérgico son selectivos para carbohidratos.
- B) Los efectos supresores de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos, incluso en el período de “arranque” de la alimentación, fueron atenuados por la administración de ketanserina en los grupos no lesionados.
- C) La aplicación de 5-HT en el NPH, en animales no lesionados, reduce la frecuencia de episodios alimenticios de carbohidratos y tiende a aumentar la duración del tiempo entre los episodios alimenticios; en consecuencia, el proceso que se ve afectado es el de saciedad (estado de inhibición hacia un próximo episodio alimenticio). También se observó que los animales ingieren

menores cantidades de éste nutrimento (carbohidratos) por unidad de tiempo.

- D) En animales no lesionados, el pretratamiento con ketanserina atenuó la reducción en la frecuencia de los episodios inducida por la 5-HT; así mismo, atenuó la tendencia a aumentar el tiempo entre los episodios alimenticios inducida por la 5-HT. La ketanserina no mostró habilidad para contrarrestar los efectos inducidos por la 5-HT en la tasa local de alimentación.
- E) El análisis de los datos sugiere que el efecto atenuador de la administración del antagonista de los receptores 5-HT_{2A} (ketanserina) sobre la supresión de alimento inducida por la 5-HT, podría estar caracterizado por una tendencia a aumentar la duración de los episodios alimenticios; por consiguiente el proceso que probablemente se afecta es el de satisfacción, a través de su demora.
- F) La infusión de 5,6-DHT en el NPH inhibió los efectos de la 5-HT y la ketanserina; ambas acciones podrían ser, al parecer, parcialmente dependientes de la integridad del sistema 5-HTérgico.
- G) La administración de 5-HT y ketanserina, en las condiciones de este estudio, no mostró tener efectos sobre la ingesta y parámetros alimentarios de grasas ni para las conductas de dormir.

Efectos de la 5-HT con pretratamiento de NAN-190 en ratas lesionadas y no lesionadas sobre la estructura de la conducta alimentaria

Introducción

Distintos subtipos de receptores de la 5-HT han sido identificados (Barnes & Sharp, 1999; Conn & Sanders-Bush, 1987, Heuring & Peroutka, 1987; Hoyer y cols, 1985; Hoyer y cols, 1994; Pedigo y cols, 1981; Peroutka, 1986; 1988; Peroutka & Snyder, 1979) y la literatura actual sugiere que los fármacos agonistas de algunos de estos subtipos de receptores suprimen la ingesta de alimento (Blundell, 1984; Kitchener & Dourish, 1994; Klodzinska, & Chojnacja-Wojcik, 1990; Leibowitz y cols, 1990, entre otros).

La literatura sugiere que los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} estimulan la ingesta de alimento, probablemente a través de la activación de autoreceptores de 5-HT (Dourish y cols, 1985a, 1985b, Dourish y cols, 1986, Gilbert & Dourish, 1987, Hutson y cols, 1986, 1988). Se ha reportado que el agonista de los receptores 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) produce hiperfagia en ratas no privadas de alimento (Dourish y cols, 1985b; Ebenezer, Parrot & Vellucci, 1999). También se han reportado resultados similares con la administración de otros agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, tales como la gepirona (Ebenezer & Tite, 1994), la buspirona (Ebenezer & Parmar, 1993) y la ipsapirona (Fletcher & Davis, 1990a).

En los estudios sobre patrones alimentarios se han usado fármacos que facilitan la transmisión serotoninérgica, reduciendo la ingesta de alimento a través de la activación directa o indirecta de receptores serotoninérgicos. En contraste, las

drogas que inhiben la transmisión serotoninérgica tales como la 8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1A}), a bajas dosis, tiende a aumentar la ingesta de alimento (Dourish y cols, 1986).

Casper (1998), en un editorial, comenta que la serotonina es reconocida como vital en la regulación de la ingesta de alimento y que el control serotoninérgico sobre la conducta alimentaria tiene ambos efectos, supresor y estimulante de la ingesta de alimento; los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y posiblemente los receptores 5-HT_{2C} están asociados con el efecto supresor de la ingesta de alimento; mientras que los receptores 5-HT_{1A}, al parecer, juegan un papel importante en la mediación de la hiperfagia.

Los estudios con NAN-190, antagonista de receptores 5-HT_{1A} ($K_A = 8.9$; Hoyer y cols, 1994)) han demostrado que este compuesto, tiene una acción combinada de agonista/antagonista. Se ha reportado que el NAN-190 antagoniza los efectos estimulantes provocados por la administración de 8-OH-DPAT en ratas (Glennon, Naiman, Pierson, Titeler, Lyon, & Weisberg, 1988; Glenon, Naiman, Pierson, Titeler, Lyon, Hendon, & Misenheimer, 1989). Sin embargo, Ybema, Slangen, Olivier & Moss (1993) han reportado solo un antagonismo parcial. La interpretación de estos resultados resulta complicada porque la administración de NAN-190 ha mostrado suprimir drásticamente la tasa de respuestas de estos estudios. Recientemente se han descrito distintos antagonistas de receptores de 5-HT_{1A}; los cuales difieren en su grado de selectividad y en su capacidad para antagonizar total o parcialmente (Barnes & Sharp, 1999). Algunos de estos compuestos que inicialmente fueron diseñados como antagonistas selectivos han

mostrado ser agonistas parciales. La confusión, al parecer, es en parte desde como se hace la distinción entre la acción somatodendrítica y la acción postsináptica de los receptores 5-HT_{1A} (Mos, Hest, Drimmelen, Herremans & Olivier, 1997). Algunos de estos compuestos actúan como antagonistas de los receptores postsinápticos, indicado por el modelo de la actividad adenil ciclasa de la función postsináptica, pero son agonistas parciales con los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos (Cliffe, Fletcher & Dourish, 1993; Fletcher y cols, 1993).

Por lo que el propósito del presente experimento fue determinar los efectos de la administración de NAN-190 (antagonista de los receptores 5-HT_{1A}) administrada 10 min antes que la 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH), sobre los parámetros alimentarios de ratas con y sin lesión en el NPH.

Método

Sujetos:

Las características de los sujetos y las condiciones de alojamiento se encuentran descritas en el "método general".

Las dietas se encuentran descritas en el "método general".

Para este experimento se reportan los datos con la 5-HT, la 5,6-DHT y el NAN-190; las dosis y diluciones se encuentran descritas en el "método general".

Procedimiento

El procedimiento que se siguió está descrito en el "método general".

Análisis de resultados

En este análisis se reportan los datos obtenidos para los grupos: 1) grupo vehículo (control); 2) grupo vehículo lesionado; 3) grupo 5-HT no lesionado, 4) grupo 5-HT lesionado; 5) grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado y 6) grupo 5-HT pretratado con NAN-190 lesionado.

Después de verificar el sitio de implantación, los grupos quedaron conformados de la manera siguiente: grupo vehículo (control), n=10; grupo vehículo lesionado, n=7; grupo 5-HT no lesionado, n=10; grupo 5-HT lesionado, n=9; grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado, n=10 y grupo 5-HT pretratado con NAN-190 lesionado, n=10.

El análisis estadístico está descrito en el "método general".

RESULTADOS

Ingesta

En la figura 19 se presentan los resultados obtenidos con los fármacos en términos de las medias de ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas. En la ingesta de carbohidratos (P1) se encontraron diferencias significativas [$F(11, 91)=2.21$; $p=.02$]; en la comparación por pares se observó una disminución de la ingesta en el grupo 5-HT no lesionado en comparación con el grupo control y el

grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado. La administración de NAN-190 bloqueó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos. Los datos obtenidos para la ingesta de proteínas y grasas no revelaron diferencias significativas.

Frecuencia

En la figura 20 se muestran las medias de la frecuencia de los episodios alimenticios de los tres nutrimentos; observándose una disminución significativa [$F(11, 91)=2.59; p=.007$] en la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos (R1) en el grupo 5-HT no lesionado, en comparación con los grupos control y 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado. Para la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas y grasas, el análisis no reveló diferencias significativas.

Duración

En la media de la duración de los episodios alimenticios (fig. 21), se observaron diferencias significativas [$F(11, 91)=3.46; p<.0001$] en la duración de los episodios alimenticios de carbohidratos (R1). En la comparación por pares, el grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado aumentó la media de duración de los episodios alimenticios, en comparación con los grupos control y el grupo 5-HT no lesionado. En la duración de los episodios alimenticios de carbohidratos de R2, también el análisis reveló diferencias [$F(11, 91)=2.06; p=.03$]; observándose

un aumento en la duración de los episodios alimenticios en el grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado en comparación con los grupos control y 5-HT no lesionado. Con respecto a la duración de los episodios alimenticios de proteínas y grasas no se observaron cambios importantes.

Tiempo entre episodios alimenticios

En la figura 22 se señalan las medias del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas. En el análisis de los datos realizado se observó una disminución en carbohidratos (R1), estadísticamente significativo [$F(11, 91)=2.01$; $p=.03$], en los grupos 5-HT pretratado con NAN-190 lesionados y no lesionados al compararlos con el grupo 5-HT no lesionado. El tiempo entre episodios alimenticios de proteínas y grasas no se afectó.

Tasa local de alimentación (ingesta/duración)

En la figura 23 se señalan las diferencias encontradas en la tasa local de alimentación de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos registros (R1 y R2). En la tasa local de carbohidratos (R1), el análisis reveló diferencias [$F(11, 91)=3.59$; $p<.0001$] en la tasa local de carbohidratos (R1), al comparar el grupo control contra los grupos 5-HT no lesionado y el grupo 5-HT pretratado con NAN-190 lesionado; resultando menor la tasa local de alimentación de estos dos últimos grupos en comparación con el grupo control. Para la tasa local de alimentación de proteínas y grasas no se dieron cambios importantes.

Beber y dormir

Para el tiempo que dedican los animales a beber y dormir (Fig. 24), el análisis no reveló diferencias significativas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Dado que el sistema serotoninérgico tiene efectos tanto supresores como estimuladores sobre la conducta alimentaria, se ha reportado que los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} podrían estar involucrados en el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de alimento; mientras que los receptores 5-HT_{1A} podrían estar involucrados en la hiperfagia (Casper, 1998). La estimulación presináptica de los receptores 5-HT_{1A} y/o bloqueadores de sitios 5-HT_{1A} postsinápticos disminuyen la neurotransmisión de 5-HT (Bill & Fletcher, 1994; Cao, & Rodgers, 1997; Cliffe y cols, 1993). Siguiendo esta línea de razonamiento, los antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} podrían tener efectos sobre la conducta alimentaria.

En contraste al efecto hipofágico de agonistas directos e indirectos de la 5-HT, los antagonistas serotoninérgicos como la metergolina y la metisergida (Coscina, Feifel, Nobrega & Curie, 1994; Currie & Coscina, 1996), han mostrado, bajo ciertas condiciones, facilitar la ingesta de alimento. También se ha reportado que la estimulación preferencial de autoreceptores somatodendríticos de 5-HT_{1A}, aumentan la ingesta de alimento. La 8-OH-DPAT, agonista típico, consistentemente ha mostrado estimular la ingesta de alimento a través de la

acción sobre receptores 5-HT_{1A} en el rafé, el mayor sitio de origen de neuronas de 5-HT cerebral (Currie, Fletcher & Coscina, 1994; Fletcher, 1991). Por lo tanto, la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} induce la alimentación a través de una disminución en la función endógena de 5-HT, específicamente por suprimir el disparo celular de 5-HT, y por inhibir la síntesis y liberación de 5-HT (Curie y cols, 1998).

En el presente estudio, la 5-HT suprimió la ingesta de carbohidratos. Estos datos, son consistentes con la hipótesis de que la facilitación de la neurotransmisión de 5-HT reduce la ingesta de alimento (Blundell, 1984; Klodzinska & Chojnacza-Wojcik, 1990; Kitchener & Dourish, 1994; Leibowitz y cols, 1990). El pretratamiento con NAN-190 bloqueó el efecto anoréctico y la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios inducidos por la 5-HT en animales no lesionados. La administración de NAN-190, en animales no lesionados, aumentó la duración de los episodios alimenticios en los dos períodos de medición (R1 y R2). También, el pretratamiento con NAN-190 previno el aumento en el tiempo entre los episodios alimenticios inducidos por la administración de 5-HT.

La siguiente interpretación es complicada por los resultados obtenidos en la situación que involucró la lesión inducida por el neurotóxico, 5,6-DHT, en el núcleo estudiado. Esta lesión, la cual produce la depletación de 5-HT; altera la capacidad de la 5-HT para suprimir la ingesta de carbohidratos. El NAN-190 no mostró cambios en la ingesta de carbohidratos. En este estudio la infusión de 5,6-DHT en el NPH bloqueó los efectos de la 5-HT y la NAN-190; ambas acciones parecen ser

parcialmente dependientes de la integridad del sistema 5-HTérgico. Por otro lado, el antagonista no selectivo del receptor 5-HT_{1A} (NAN-190) en el sistema serotoninérgico intacto, tuvo la habilidad para bloquear el efecto supresor de la 5-HT. Estos datos sugieren que el substrato neural serotoninérgico responsable para mediar el efecto hiperfágico de NAN-190 podría ser serotoninérgico. Sin embargo, estudios previos (Routledge, Gurling, Ashworth-Preece & Dourish, 1995) han mostrado, en estudios con microdiálisis, que el NAN-190 disminuye la liberación de 5-HT a través del bloqueo de α_1 -adrenoreceptores más que a través de la estimulación de autoreceptores 5-HT_{1A}. La 8-OH-DPAT, agonista de los receptores 5-HT_{1A} incrementa la liberación de acetilcolina en el cortex y el hipocampo de ratas (Consolo, Arnaboldi & Ramponi, 1996). Este efecto es bloqueado por antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} selectivos (WAY 100 635) y no selectivos como el NAN-190 (Wilkinson, Middlemiss & Hutson, 1994; Consolo y cols, 1996).

En el presente estudio, los cambios en los patrones alimentarios que caracterizaron a la ingesta de carbohidratos, posterior a la administración de 5-HT (P1), en el grupo de animales no lesionados, fue una disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios asociada con una tendencia a aumentar el tiempo entre los episodios alimenticios y una disminución en la tasa local de alimentación en comparación con el grupo control. Esto reveló una menor ingesta por unidad de tiempo. En el segundo período de la ingesta de carbohidratos no se observaron cambios. Sin embargo, el pretratamiento con NAN-190 aumentó la

duración de los episodios alimenticios. Estos datos indican que los receptores 5-HT_{1A} podrían estar involucrados en demorar el proceso de satisfacción. La ingesta y los parámetros para proteínas y grasas no se afectaron; ni las conductas de dormir y beber.

Finalmente, la evidencia experimental de este estudio sugiere lo siguiente:

- A) Los efectos supresores de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos; así como la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios, en el período de “arranque” de la alimentación, fueron bloqueados por la administración de la NAN-190 en los animales no lesionados.
- B) El análisis de los datos sugiere que el efecto reversible de la administración del antagonista no selectivo de los receptores 5-HT_{1A} (NAN-190) sobre la supresión de alimento inducida por la 5-HT, en animales no lesionados, podría estar caracterizado por demorar el proceso de satisfacción.
- C) La infusión de 5,6-DHT en el NPH inhibió los efectos de la 5-HT y el NAN-190; ambas acciones podrían ser, al parecer, parcialmente dependientes de la integridad del sistema 5-HTérgico.
- D) El NAN-190, en las condiciones de este estudio, no mostró tener efectos sobre la ingesta y parámetros alimentarios de proteínas y grasas, ni para las conductas de beber y dormir.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

La 5-HT ha sido implicada en el control de la conducta alimentaria y el control de peso corporal. Extensas revisiones y una gran variedad de estudios con roedores indican que la administración de 5-HT o de fármacos que facilitan la liberación de este neurotransmisor, preferencialmente inhibe la ingesta de carbohidratos, más que la de proteínas o grasas (Curzon, Gibson & Oluyomi, 1997). Apoyando así, la hipótesis que sugiere a los receptores del sistema serotoninérgico como mediadores en la regulación de la ingesta de alimento (Leibowitz & Alexander, 1998). La 5-HT es sintetizada en el núcleo de rafé y liberada en varios sitios hipotalámicos, induciendo para el caso de la conducta alimentaria, una disminución en la ingesta de alimento. Sin embargo, la identificación de los subtipos de los receptores específicos de 5-HT involucrados en la mediación de la ingesta de alimentos aún es controvertida. Por lo que el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el papel de los antagonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, y 5-HT_{2C} sobre la ingesta de alimento y algunos de los parámetros de la conducta alimentaria.

El análisis de los datos, del presente trabajo, coincide con algunas investigaciones que han reportado que la aplicación de 5-HT (Wurtman & Wurtman, 1977; Leibowitz & Alexander, 1998) o de sus agonistas (Clineschmidt, 1973; 1979), suprimen la ingesta de carbohidratos, particularmente en el "arranque" del ciclo natural de la alimentación que inicia en el periodo de oscuridad (Shor-Posner y cols, 1993; Tempel y cols, 1989).

En este estudio, el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de

carbohidratos fue atenuado con la aplicación de mianserina (antagonista de receptores 5-HT_{1B/2A/1D}) y con la administración de ketanserina (antagonista de receptores 5-HT_{2A/2C}), incluso en el periodo de "arranque" de la alimentación. Mientras que con el pretratamiento de ciproheptadina (antagonista de receptores 2C) y NAN-190 (agonista/antagonista de receptores 5-HT_{1A}), el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta fue bloqueado. Con respecto a la administración de ciproheptadina, los datos de este trabajo son consistentes con estudios donde la ciproheptadina ha mostrado su capacidad para antagonizar el efecto supresor de agonistas serotoninérgicos (Gunturkun y cols, 1989; Ju & Tsai, 1995).

En este estudio, el efecto supresor posterior a la administración de 5-HT, generó cambios en los parámetros alimentarios; los cuales caracterizaron la supresión de ingesta de carbohidratos, a través de una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios y en la tasa local de alimentación. Indicando con esto, una menor cantidad de alimento consumida por unidad de tiempo. Así mismo, se observó una tendencia no significativa a aumentar el tiempo entre los episodios alimenticios, sugiriendo con esto, que el proceso por el cual la 5-HT suprime la ingesta de alimento, además de disminuir las cantidades de alimento por unidad de tiempo, es a través de aumentar el tiempo del estado de saciedad.

La evidencia experimental, con pretratamiento de mianserina, sugiere que los efectos de la mianserina sobre el sistema serotoninérgico son principalmente sobre carbohidratos; ya que la facilitación en la ingesta de proteínas observada bajo los efectos de la 5-HT, fue potenciada por la administración de la mianserina

en el período de “arranque” de la alimentación, caracterizada por una tendencia a aumentar la duración de los episodios alimentarios; en consecuencia, el efecto fue demorar el proceso de satisfacción. La aplicación de mianserina no bloqueó la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos, observada con 5-HT, pero sí tendió a aumentar la duración de los episodios; en consecuencia, el efecto fue demorar el proceso de satisfacción (proceso por el cual cesa la alimentación). También se observó que los animales ingirieron menores cantidades de éste nutrimento (carbohidratos) por unidad de tiempo. De acuerdo al análisis de estos datos, los receptores serotoninérgicos postsinápticos $1B/2A$ juegan un papel importante en la ingesta, al menos en lo que a carbohidratos se refiere. El aumento en la ingesta de carbohidratos, en animales pretratados con mianserina lesionados sugiere la posible participación de receptores $5-HT_{1B/2A}$ postsinápticos en el NPH.

El análisis de los datos de los parámetros alimentarios, con pretratamiento de ciproheptadina, bloqueó la disminución de la frecuencia de episodios alimenticios, observada con la aplicación de 5-HT. La administración de la ciproheptadina en el NPH, con animales lesionados, incrementó la duración de los episodios alimentarios. Indicando esto, que el proceso que se afecta es el de satisfacción (proceso por el cual cesa la alimentación), a través de inhibir tardíamente el cese de la alimentación. La ciproheptadina no mostró capacidad para bloquear la reducción de la tasa local de alimentación producida por la administración de 5-HT. En el grupo de animales con y sin lesión, la administración de ciproheptadina, no fue capaz de bloquear la tendencia a

aumentar el tiempo entre los episodios alimenticios observado con la aplicación de 5-HT. Lo que indica que la ciproheptadina no afecta el estado de saciedad (estado de inhibición sobre una próxima alimentación). Los cambios encontrados en la duración y la tasa local de alimentación en los animales lesionados, pretratados con ciproheptadina, sugieren que los receptores 5-HT_{2C} postsinápticos en el NPH juegan un papel importante en la conducta alimentaria.

El análisis de los datos mostró que la ketanserina atenuó la reducción en la frecuencia de los episodios inducida por la 5-HT; así como el aumento del tiempo entre los episodios alimenticios. La ketanserina no mostró habilidad para bloquear los efectos inducidos por la 5-HT en la tasa local de alimentación. El análisis de los datos sugiere que el efecto atenuador de la administración del antagonista de los receptores 5-HT_{2A/2C} (ketanserina) sobre la supresión de alimento inducida por la 5-HT, podría estar caracterizado por el aumento en la duración de los episodios alimenticios; por consiguiente el proceso que se afecta es el de satisfacción, a través de su demora. La infusión de 5,6-DHT en el NPH bloqueó los efectos de la 5-HT y la ketanserina; ambas acciones podrían ser, al parecer, parcialmente dependientes de la integridad del sistema 5-Htérgico.

El pretratamiento con NAN-190 bloqueó la reducción en la frecuencia de los episodios alimenticios inducida por la 5-HT. El análisis de los datos mostró que el efecto bloqueador de la administración del antagonista no selectivo de los receptores 5-HT_{1A} (NAN-190) sobre la supresión de alimento inducida por la 5-HT, fue caracterizado por demorar el proceso de satisfacción y disminuir el tiempo de los períodos de saciedad. La infusión de 5,6-DHT en el NPH bloqueó los efectos

del NAN-190, al igual que la 5-HT y la ketanserina; por lo que la acción de estos fármacos puede ser, al parecer, parcialmente dependientes de la integridad del sistema 5-HTérgico.

Como ya se mencionó, en este estudio la infusión de 5,6-DHT en el NPH bloqueó los efectos de la 5-HT y de los antagonistas ciproheptadina, ketanserina y NAN-190; por lo que se arguye que la acción de estos fármacos puede ser parcialmente dependiente de la integridad del sistema 5-HTérgico. Por otro lado, los antagonistas usados en el sistema serotoninérgico intacto, tuvieron la habilidad para bloquear el efecto supresor de la 5-HT (ciproheptadina y NAN-190) o de atenuarlo (mianserina y ketanserina). Estos datos sugieren que el substrato neural serotoninérgico responsable para mediar el efecto hiperfágico de estas drogas podría ser serotoninérgico.

Bajo las condiciones de este estudio, la administración de 5-HT, así como los pretratamientos de mianserina, ciproheptadina, ketanserina y NAN-190 no mostraron tener efectos sobre la ingesta y parámetros alimentarios de grasas. Por lo que se arguye que estos podrían ser dependientes de otro sistema.

El análisis de los datos mostró que el pretratamiento con los antagonistas utilizados bloquearon o atenuaron el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de alimento, en animales no lesionados. Sin embargo, el análisis de la estructura de los parámetros alimentarios permitió distinguir el efecto, sobre estos; así como el proceso involucrado —saciedad o satisfacción— por el cual se modificó la ingesta de alimento.

REFERENCIAS

- Baldwin, B. A. & de la Riva, C. (1995). Effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT on operant feeding in pigs. **Physiology and Behavior**, **58**(3), 611-613.
- Barnes, N. M. & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, **38**, 1083-1152.
- Baxter, M. G., Miller, A. A. & Soroko, F. E. (1970). The effect of cyproheptadine on food consumption in the fasted rat. **British Journal of Pharmacology**, **39**(1), 229P-230P.
- Benedotti, C. & Samanin, R. (1987). The role of putative 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the control of feeding in rats. **Life Sciences**, **41**, 635-642.
- Bergen, S. S. (1969). Appetite stimulating properties of cyproheptadine. **American Journal Disorders Child**, **108**, 270-273.
- Bill, D. J. & Fletcher, A. (1994). Correlation of in vivo functional and anxiolytic effect of 5-HT_{1A} receptor ligand in the mouse. **British Journal of Pharmacology**, **111**, 151P.
- Blavert, N., DeFeudis, F.V. & Clostre, F. (1982). Inhibition of food intake in the rat by cyproheptadine. **Experientia**, **38**(2), 264-265.
- Blundell, J. E. & Rogers, P. J. (1978). Pharmacological approaches to the understanding of obesity. **Psychiatry Clinical American International**, 629-650.
- Blundell, J. E. & Hill, A. J. (1986). Behavioral pharmacology of feeding: relevance of animal experiments for studies in man. In M.O. Caruba & J. E. Blundell (Eds.). **Pharmacology of Eating Disorders. Theoretical and Clinical Developments** (Pp 51-70). New York: Raven Press.
- Blundell, J. E. & Latham, C. J. (1979). Pharmacology of food and water intake. In S. Cooper & K. Brown (Eds). **Chemical Influences on Behavior** (Pp 201-254). London: Academic Press.
- Blundell, J. E. (1979a). Hunger, appetite and satiety constructs in search of identities. In M. Turner (Ed). **Nutrition and Life Styles** (Pp 21-42). London: Applied Science.
- Blundell, J. E. (1979b). Serotonin and feeding. In W.B. Essman (Ed). **Serotonin in Health and Disease (5) Clinical applications** (Pp 403-450). New York: Spectrum.
- Blundell, J. E. (1981). Biogrammar of feeding pharmacological manipulations and their interpretations. In S.J. Cooper (Ed). **Theory in Psychopharmacology (I)**. (Pp 233-276). London: Academic Press.
- Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. **Neuropharmacology**, **23** (128), 1537-1551. Printed in Great Britain.
- Bray, G. A., York, B. & DeLany, J. (1992). A survey of the opinions of obesity experts on the causes and treatment of obesity. **American Journal Clinical of Nutrition**, **55**, 151S-154S.
- Breisch, S. T., Zemian, F. P. & Hoebel, B. G. (1976). Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular p-chlorophenyl-alanine.

Science, 192, 382-385.

- Brewerton, T. D. (1995). Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. **Psychoneuroendocrinology, 20(6)**, 561-590.
- Brewerton, T. D., Mueller, E. A., Lesem, M. D., Brandt, H. A., Quearry, B., George, D. T., Murphy, D. L. & Jimerson, D. C. (1992). Neuroendocrine responses to m-CPP and L-tryptophan in bulimia. **Archive General of Psychiatry, 49**, 852-861.
- Brown, C. M. & Coscina, D. V. (1995). Ineffectiveness of hypothalamic serotonin to block neuropeptide Y-induced feeding. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51(4)**, 641-646-
- Cao, B. J. & Rodgers, R. J. (1997). Influence of 5-HT_{1A} receptor antagonism on plus-maze behavior in mice. II. WAY 100635, SDZ 216-525 and NAN-190. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 58(2)**, 593-603.
- Cardinali, D. P. (1992). **Manual de Neurofisiología**. Madrid: Díaz de Santos, S. A.
- Casper, R. C. (1998). Serotonin, a major player in the regulation of feeding and affect. **Biology and Psychiatry, 44**, 795-797.
- Cliffe, I. A., Fletcher, A. & Dourish, C. T. (1993). The evolution of selective, silent 5-HT_{1A} receptor antagonists. **Current Drugs Serotonin, 1**, 99-124.
- Clineschmidt, B. V. (1973). 5,6 dihydroxytryptamine: Suppression of anorexigenic action of fenfluramine. **European Journal of Pharmacology, 24**, 405-409.
- Clineschmidt, B. V. (1979). MK212: A serotonin agonist in the CNS. **General Pharmacology, 10**, 287-290.
- Clineschmidt, B. V., McGuffin, J. C. & Werner, A. B. (1974). Role of monoamines in the anorexigenic actions of fenfluramine, amphetamine and p-chloromethamphetamine. **European Journal of Pharmacology, 27**, 313-323.
- Comer, S. D., Haney, M., Fischman, M. W. & Foltin, R. W. (1997). Cyproheptadine produced modest increase in total caloric intake by humans. **Physiology and Behavior, 62(4)**, 831-839.
- Conn, P. J. & Sanders-Bush, E. (1987). Central serotonin receptors: Effector systems, physiological roles and regulation. **Psychopharmacology (Berlin), 92**, 267-277.
- Consolo, S., Arnoboldi, S. & Ramponi, S. (1996). Endogenous serotonin facilitates in vivo acetylcholine release in rat frontal cortex through 5-HT_{1B} receptors. **Journal Pharmacology Experimental and Therapy, 227**, 823-830.
- Cooper, S. J., & Ciccocioppo, R. (1993). Effects of selective 5-HT₁ receptor agonists in water-deprived rats on salt intake in two-choice tests. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45**, 513-518.
- Cooper, S. J., Greenwood, S. E. & Gilbert, D. B. (1993). The selective 5-HT₃ receptor antagonist, ondatsetron, augments the anorectic effect of d-amphetamine in nondeprived rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45**, 589-592.
- Coscina, D. V., Feifel, D., Nobrega, J. N. & Currie, P. J. (1994). Intraventricular but not intraparaventricular nucleus metergoline elicits feeding in satiated rats.

- American Journal of Physiology**, 266, 1562-1567.
- Currie, P. J. & Coscina, D. V. (1996). Metergoline potentiates natural feeding and antagonizes the anorectic action of medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 53, 1023-1028.
- Currie, P. J., Coscina, D. V. & Fletcher, P. J. (1998). Reversal of fenfluramine and fluoxetine anorexia by 8-OH-DPAT is attenuated following raphe injection of 5,7-dihydroxytryptamine. **Brain Research**, 800, 62-68.
- Currie, P. J., Fletcher, P. J. & Coscina, D. V. (1994). Administration of 8-OH-DPAT into the midbrain raphe nuclei: Effects on medial hypothalamic NE-induced feeding. **American Journal of Physiology**, 266, 1645-1651.
- Curzon, G.; Gibson, E. L. & Oluyomi, A. O. (1997). Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. **Trends of Pharmacological Science**, 1, 21-25.
- Chakrabarty, A. S., Pillai, R. V., Anand, B. K & Singh, B. (1967). Effect of cyproheptadine on the electrical activity of hypothalamic feeding centres. **Brain Research**, 6, 561-569.
- Davies, B. T. & Wellman, P. J. (1992). Effects on ingestive behavior in rats of the alpha 1-adrenoceptor agonist cirazoline. **European Journal of Pharmacology**, 210 (1), 11-16.
- Delgado, J. & Anand, B. K. (1953). Increases in food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. **American Journal of Physiology**, 172, 162-168.
- Diaz, J., Elison, G. & Masvoka, O. (1974). Opposed behavior syndromes in rats with partial and more complete central serotonergic lesion made with 5, 6 dihydroxytryptamine. **Psychopharmacology**, 37, 67-69.
- Dourish, C. T. (1992). Receptor subtypes and feeding behaviour. In P. B. Bradley, S. L. Handley, S. J. Cooper, B. J. Key, N. M. Barnes & J. H. Coote (Eds.). **Serotonin CNS receptors and brain function** (Pp. 179-202). New York: Pergamon.
- Dourish, C. T., Clark, M. L., Fletcher, A. & Iversen, S. D. (1989). Evidence that blockade of 5-HT₁ receptors elicits feeding in satiated rats. **Psychopharmacology (Berlin)**, 97, 54-58.
- Dourish, C. T., Hutson, P. H. & Curzon, G. (1985a). Low doses of the putative serotonin agonist, 8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetrilin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. **Psychopharmacology (Berlin)**, 86, 197-204.
- Dourish, C. T., Hutson, P. H. & Curzon, G. (1985b). Characteristics of feeding induced by serotonin agonist 8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetrilin (8-OH-DPAT). **Brain Research Bulletin**, 15, 377-384.
- Dourish, C. T., Hutson, P. H. & Curzon, G. (1986). Parachlorophenylalanine prevents feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetrilin (8-OH-DPAT). **Psychopharmacology (Berlin)**, 89, 467-471.
- Drent, M. L., Zelissen, P. M., Koppeschaar, H. P., Nieuwenhuysen, A. C.,

- Lutterman, J. A. & van der Veen, E. A. (1995). The effect of dexfenfluramine on eating habits in a deutch ambulatory android overweight population with an overconsumption of snacks. **International Journal Obesity Relation Metabolism and Disorders**, **19(5)**, 299-304.
- Dryden, S., Wang, Q., Frankish, H. M., Pickavance, L. & Williams, G. (1995). The serotonin (5-HT) antagonist methysergide increase neuropeptide Y (NPY) synthesis and secretion in the hypothalamus of the rat. **Brain Research**, **699(1)**, 12-18.
- Ebenezer, I. S. & Brooman, J. (1994). **Pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor agonists 8-OH-DPAT or giperone does not attenuate the inhibitory effect of systemically administrated cholecystokinin (CCK) on food intake in rats** [abstract, Index Medicus]. *Methods Find. Experimental. Clinical and Pharmacology*, **16(8)**, 589-595 (Journal Annoucement: 9509).
- Ebenezer, I. S. & Parmar, J. N. (1993). The effects of buspirone on food intake in food-deprived rats. **British Journal of Pharmacology**, **108**, 261P.
- Ebenezer, I. S. & Tite, R. (1994). Sex difference in the feeding reponses of non-deprived rats to the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT and gepirone. **Methods Find. Experimental, Clinical and Pharmacology**, **16**, 91-96.
- Ebenezer, I. S., Parrot, R. F & Vellucci, S. V. (1999). Effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on operant food intake in food-deprived pigs. **Physiology and Behavior**, **67(2)**, 213-217.
- Edwards, S. (1995). Chronic systemic administration of 5-HT produces weigth loss in mature adult male rats. **Physiology and Behavior**, **58(3)**, 629-631.
- Egan, J., Earley, C. J. & Leonard, B. E. (1979). The effect of amitriptyline and mianserine (Org. GB94) on food motivated behaviour of rats trained in a runway: Possible correlation with biogenic amine concentration in the limbic system. **Psychopharmacology**, **61**, 143-147.
- Escartín, P. R. E. (1997). Análisis microestructural de los efectos de la administración intracerebroventricular de muscimol y naloxona en la alimentación. **Tesis Licenciatura en Psicología. ENEP Iztacala, UNAM: México**
- Escartín, P. R. E., López, A. V. E. & Mancilla, D. J. M. (1999). Sistemas opioides en la modulación de la conducta Alimentaria. **Revista de Psicología del Valle de México**, **1(1)**, 35-46.
- Fernstrom, J. (1981). Dietary precursors and brain neurotransmitter formation. **Annual Review of Medicine**, **32**, 413-425.
- Fichter, M. M., Pirke, K. M., Pollinger, J., Wolfram, G. & Brunner, E. (1990). Disturbances in the hipothalamic-pituitary-adrenal and other neuroendocrine axes in bulimia. **Biology Psychiatry**, **27**, 1021-1027.
- Flaherty, C. F., Turovsky, J. & Krauss, K. L. (1994). Relative hedonic value modulates anticipatory contrast. **Physiology and Behavior**, **55(6)**, 1047-54.
- Fletcher, P. J. & Coscina, D. V. (1993). Injecting 5-HT into the PVN does not prevent feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**, **46**, 487-491.

- Fletcher, P. J. & Davies, M. (1990a). Dorsal raphe microinjection of 5-HT and indirect 5-HT agonists induces feeding in rats. **European Journal of Pharmacology**, **184** (2-3), 265-271.
- Fletcher, P. J. & Davis, M. (1990b). The involvement of 5-hydroxytryptaminergic and dopaminergic mechanisms in the eating induced by buspirone, gepirone and ipsapirone. **British Journal of Pharmacology**, **99**, 519-528.
- Fletcher, P. J. (1991). Dopamine receptor blockade in nucleus accumbens or caudate nucleus differentially effects feeding induced by 8-OH-DPAT injected into the dorsal or median raphe. **Brain Research**, **552**(2), 181-189.
- Fletcher, P.J. (1988). Increased food intake in satiated rats induced by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin. **Psychopharmacology**, **96**, 237-242.
- Frankfurt, M., Allen, D. L., Luine, U. N. & Beaudet, A. (1987). Temporal effects of intrahypothalamic 5,7-dihydroxytryptamine: Relationship between serotonin levels and [3H] serotonin binding. **Brain Research**, **419**, 216-222.
- Frankfurt, M., Mendelson, S. D., Mckittrick, Ch. R. & McEween, B. S. (1993). Alterations of serotonin receptor binding in the hypothalamus following acute denervation. **Brain Research**, **601**, 349-352.
- Garattini, S., Bizzi, A., Caccia, S., Codegoni, A. M. & Mennini, T. (1992). Progress report on the anorexia: induced by drugs believed to mimic some of the effects of serotonin on the central nervous system. **American Journal Clinical of Nutrition**, **55** (suppl), 160-166.
- Garattini, S., Mennini, T., Bedetti, C., Invernizzi, R. & Samanin, R. (1986). Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feeding via the serotonergic system. In S. Nicolaidis (De.). **Serotonergic System Feeding and Body Weight Regulation.**(Pp 15-38) London: Academic Press.
- Ghosh, M. N. & Parvathy, S. (1973). The effect of cyproheptadine on water and food intake and on body weight in the fasted adult and weanling rats. **British Pharmacological Society**, **48**(2), 328-329.
- Gilbert, F. & Dourish, C. T. (1987). Effects of the novel anxyolytics gepirone, buspirone and isapirone on free feeding and on feeding induced by 8-OH-DPAT. **Psychopharmacology (Berlin)**, **93**, 349-352.
- Glennon, R. A., Naiman, N. A., Pierson, M. E., Titeler, M., Lyon, R. A. & Weisberg, E. (1988). NAN-190: An arylpiperazine analog that antagonizes the stimulus effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT. **European Journal of Pharmacology**, **154**, 339-343.
- Glenon, R. A., Naiman, N. A., Pierson, M. E., Titeler, M., Lyon, R. A., Hendon, J. L. & Misenheimer, B. (1989). Stimulus properties of arylpiperazines: NAN-190, a potential 5-HT_{1A} serotonin antagonist. **Drug Development Research**, **16**, 335-340.
- Grignashi, G., Sironi, F. & Samanin, R. (1995). The 5-HT_{1B} receptor mediates the of d-fenfluramine on eating caused by intra-hypothalamic injection of

- neuropeptide Y. **European Journal of Pharmacology**, **274**(1-3), 221-224.
- Grignaschi, G. & Samanin, R. (1992). Role of serotonin and catecholamines in brain in the feeding suppressant effect of fluoxetine. **Neuropharmacology**, **31**(5), 445-449.
- Grinker, J. A., Marinescu, C. & Leibowitz, S. F. (1982). Effects of central injections of neurotransmitters and drugs on freely feeding rats. **Society for Neuroscience Abstracts**, 604.
- Grossman, S. P. (1976). Neuroanatomy of food and water intake. In: D., Novin; W., Wyrwicka & G. A., Bray. (Eds.). **Hunger: Basic mechanism and clinical implications** (Pp 51-59). New York: Raven Press.
- Gunturkun, O., Grothues, A., Hautkappe, A., Vise, F., Wawrzyniak, N. & Zwillig, U. (1989). Serotonergic modulation of ingestive behavior in pigeons. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **32**(2), 415-20.
- Hatton, G. L., Cobbett, P. & Salm, A. K. (1985). Extranuclear axon collaterals of paraventricular nucleus in the rat hypothalamus: Intracellular staining, immunocytochemistry and electrophysiology. **Brain Research Bulletin**, **14**, 123-132.
- Heuring, R. E. & Peroutka, S. J. (1987). Characterization of ³H-5-HT binding in bovine caudate. **Journal of Neuroscience**, **7**, 894-903.
- Hewson, G., Leighton, G. E., Hill, R. G. & Hughes, J. (1988). Ketanserin antagonizes the anorectic effect of DL-fenfluramine in the rat. **European Journal of Pharmacology**, **145**, 227-230.
- Hoebel, B. G., Hernández, L., Schwartz, D. H., Mark, G. P. & Hunter, G. A. (1989). Microdialysis studies of brain norepinephrine, serotonin, and dopamine release during ingestive behavior. Theoretical and clinical implications. **Annals of the New York Academy of Sciences**, **575**, 171-193.
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylechane, E. J., Saxena, P. R. & Humprey, P. A. (1994). VII International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **46**(2), 157-202
- Hoyer, D., Engel, G. & Kalkman, H. O. (1985). Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: Radioligand binding studies with [³H]5-HT, [³H]8-OH-DPAT, (-) [¹²⁵I]iodocyanopindolol, [³H]mesulgerine and [³H]ketanserin. **European Journal of Pharmacology**, **118**, 13-23.
- Hutson, P. H., Dourish, C. T. & Curzon, G. (1986). Neurochemical and behavioural evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. **European Journal of Pharmacology**, **129**, 347-352.
- Hutson, P. H., Dourish, C. T. & Curzon, G. (1988). Evidence that the hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT₁ receptors. **European Journal of Pharmacology**, **150**, 361-366.

- Ikemoto, S. & Panksepp, J. (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward relevant brain regions. **Behavior and Neuroscience**, **110**, 331-345.
- Injidi, M. H. & Forbes, J. M. (1987). Stimulation of food intake and growth of chickens by cyproheptadine: lack of interaction with the effects of pinealectomy and melatonin. **British Poultry Sciences**, **28**(1), 139-45.
- Jimerson, D. C., Lesem, M. D., Kaye, W. H. & Brawerton, T. D. (1992). Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes. **Archives General of Psychiatry**, **49**, 132-138.
- Ju, C. Y. & Tsai, C. T. (1995). Serotonergic mechanisms involved in the suppression of feeding by 5-HTP in rats. **Chinese Journal of Physiology**, **38**(4), 235-40.
- Kandel, E. R.; Schwartz, J. H. & Jessel, T. M. (1991). **Principles of neural science**. 3rd. Edition. New York: Elsevier.
- Kaye, W. H. & Weltzin, T. E. (1991). Neurochemistry of bulimia nervosa. **Journal of Clinical Psychiatry**, **52**, 21-28.
- Kaye, W. H., Ballenger, J. C., Lydiard, B., Stuart, G.W., Laraia, M. T., O'Neill, P., Fossey, M., Stevens, V., Lesser, S. & Hsu, L. K. G. (1990). CSF monoamine levels in normal-weight bulimia: evidence for abnormal noradrenergic activity. **American Journal of Psychiatry**, **147**, 225-229.
- Kendrick, K. M., Hinton, M. R. & Baldwin, B. A. (1991). GABA release in the zona incerta of the sheep in response to the sight and ingestion of food and salt. **Brain Research**, **550** (1), 165-168.
- Kennett, G. A. & Curzon, G. (1988a). Evidence that mCPP may have behavioural effects mediated by central 5-HT_{1C} receptors. **British Journal of Pharmacology**, **94**, 137-147.
- Kennett, G. A. & Curzon, G. (1988b). Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors: Hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. **Psychopharmacology**, **96**, 93-100.
- Kennett, G. A., Dourish, C. T. & Curzon, G. (1987). 5-HT_{1B} agonists induce anorexia at a post-synaptic site. **European Journal of Pharmacology**, **141**, 429-435.
- Kitchener, S. J. & Dourish, C.T. (1994). An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} and 5-HT₂ receptor agonist using post-prandial satiety sequence in rats. **Psychopharmacology**, **113**(3-4), 369-377.
- Klodzinska, A. & Chojnacja-Wojcik, E. (1990). Anorexia induced by M-trifluoromethyl-phenyl-piperazine (TFMPP) in rats. **Journal of Pharmacology & Pharmacy**, **42**(1), 17-43
- Konstandi, M, Dellia-Sfikaki, A. & Varonos, D. (1996). Effect of cyproheptadine hydrochloride on ingestive behaviors. **Pharmacology Research**, **33**(1), 35-40.

- Kotz, C. M. Billington, C. J. & Levine, A. S. (1997). Opioids in the nucleus of the solitary tract are involved in feeding in the rat. **American Journal of Physiology**, **272**, 1028-1032.
- Kyrkakides, M. & Silverstone, T. (1979). Comparison of the effect of d-amphetamine and fenfluramine on hunger and food intake in man. **Neuropharmacology**, **18**, 1007-1008.
- Lawton, C. L. & Blundell, J. E. (1993a). 5-HT manipulation and dietary choice: variable carbohydrate (polycose) suppression demonstrated only under specific experimental conditions. **Psychopharmacology**, **112(2-3)**, 375-382.
- Lawton, C. L. & Blundell, J. E. (1993b). 5-HT and carbohydrate suppression: Effects of 5-HT antagonists on the action of d-fenfluramine and DOI. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, **46(2)**, 349-360.
- Lawton, C. L., Wales, J. K., Hill, A. J & Blundell, J. E. (1995). Serotonergic manipulation, meal-induced satiety and eating pattern: effect of fluoxetine in obese female subjects. **Obesity Research**, **3(4)**, 345-356.
- Lee, M. D. & Clifton, P. G. (1992). Partial reverse of fluoxetine anorexia by the 5-HT antagonist metergoline. **Psychopharmacology**, **107(2-3)**, 359-364.
- Leibowitz, S. F. & Brawn, L. L. (1980). Histochemical and pharmacological analysis of catecholaminergic projections to the perifornical hypothalamus in relation to feeding inhibition. **Brain Research**, **201**, 315-345.
- Leibowitz, S. F. & Papadakos, P. J. (1979). Serotonin-norepinephrine interaction in the paraventricular nucleus: Antagonistic effect on feeding behavior in the rat. **Society for Neuroscience Abstract**, 542.
- Leibowitz, S. F. & Rossakis, C. (1979a). Mapping study of brain dopamine and epinephrine sensitive sites which cause feeding suppression in the rat. **Brain Research**, **172**, 101-113.
- Leibowitz, S. F. & Rossakis, C. (1979b). Pharmacological characterization of perifornical hypothalamic dopamine receptors mediating feeding inhibition in the rat. **Brain Research**, **172**, 115-130.
- Leibowitz, S. F. & Shor-Posner, G. (1986). Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: Analysis of meal patterns and macronutrient selection. In **Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances**. New York: Raven.
- Leibowitz, S. F. (1980). Neurochemical systems of the hypothalamus control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In P.J Morgane & J. Panksepp (Eds). **Handbook of the Hypothalamus, (VI, Part. A). Behavioral Studies of the Hypothalamus** (Pp. 299-437). New York: Marcel Dekker.
- Leibowitz, S. F. (1986). Brain monoamines and peptides: Role in the control of feeding behavior. **Federation Proceedings**, **45**, 14-21.
- Leibowitz, S. F., Alexander, J. T., Cheung, W. K. & Weiss, G. F. (1993). Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **45**,

185-194.

- Leibowitz, S. F., Roland, C. R., Hor, L. & Squillari, V. (1984). Noradrenergic feeding elicited via the paraventricular nuclear is dependent up on circulating corticosterone. **Physiology and Behavior**, **32**, 857-864.
- Leibowitz, S. F., Weiss, G. F. & Suh, J. S. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin inhibitory effect on feeding behavior. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **37** (4), 735-742.
- Leibowitz, S. F. & Alexander, J. T. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. **Biology and Psychiatry**, **1**, **44**(9), 851-64.
- Leibowitz, S. F., Shor-Posner, G., Brennan, B. & Alexander, J. T. (1993). Meal pattern analysis of macronutrient intake after PVN norepinephrine and peripheral clonidine administration. **Obesity Research**, **1**, 29-39.
- Levitsky, D. A. & Troiano, R. (1992). Metabolic consequences of fenfluramine for the control of body weight. **American Journal Clinical of Nutrition**, **55**, (suppl), 167-172.
- Liljequist, R. (1993). Interaction of taurine and related compounds with GABAergic neurones in the nucleus raphe dorsalis. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **44**, 107-112.
- López, A. V. E., Mancilla, D. J. M., Ruelas H. C. & Escartín, P. R. E. (1997). Receptores GABA B y conducta alimentaria. **Abstract de las Memorias del XVII Coloquio de Investigación UNAM, ENEP Iztacala**: México.
- López-García, J. J. & Ato-García, M. (1994). Modelos de diseño experimental. En M. Ato-García & J. J. López-García (Coords.), **Fundamentos de estadística con SYSTAT** (pp. 281-344). Madrid: RA-MA.
- Maldonado-Irizarry, C. S., Swanson, C. J. & Kelly, A. E. (1995). Glutamate receptors in the nucleus accumbens shell control feeding behavior via the lateral hypothalamus. **Journal of Neuroscience**, **15**, 6779-6788.
- Mancilla, D. J. M., Zaragoza R. E. & Mejía M. M. (1994). Efecto de algunos agentes anorexigénicos en ratas. **Revista Mexicana de Análisis de la Conducta**, **19** (1 y 2), 3-18
- Mancilla, D. J. M. (1994). Efectos de la 5-HT y la ciproheptadina: Un análisis microestructural de la conducta alimenticia. **Tesis de Maestría, ENEP Iztacala**. México: UNAM.
- Mancilla, D. J. M., Cisneros, C. A., López, A. V., Ocampo, T-G. T., Alvarez, R. G., Vázquez, A. R., Osornio, C. L & Rosales, L. S. (1994a). Efectos del 5-HdITP: Un análisis microestructural de la conducta alimenticia. **Revista de Análisis de la Conducta**, **19** (1 y 2), 19-32.
- Mancilla, D. J. M., Cisneros, C. A., López, A. V., Ocampo, T-G. T., Alvarez, R. G., Vázquez, A. R., Osornio, C. L & Rosales, L. S. (1994b). Efectos del 5-HdITP sobre la autoselección dietaria en ratas sobrealimentadas. **Revista Mexicana de Psicología**, **11**(1), 25-32.
- Mancilla, D. J. M. & Pérez R. B. E. (1992). Serotonina-conducta alimenticia. **Revista Mexicana de Psicología**, **9** (2), 143-149.

- Manrique, C., Segu, S., Hery, F., Faudon, M. & Francois-Bellan, A. M. (1993). Increase of central 5-HT_{1B} binding sites following 5,7-dihydroxytryptamine axotomy in the adult rat. **Brain Research**, **623**, 345-348.
- Mazzola-Pomieto, P., Aulakh, C. S. & Murphy, D. L. (1995). Temperature, food intake, and locomotor activity effects of a 5-HT₃ receptor agonist and two 5-HT₃ receptor antagonists in rat. **Psychopharmacology**, **121**, 488-493.
- McArthur, R. A. (1982). The effects of varying diet texture on diet selection and response to fenfluramine. **Paper presented in the British Association for estudy of obesity**. Brighthon: Sussex, Inglaterra.
- McCabe, J. T. & Leibowitz, S. F. (1984). Determination of the course of brainstem catecholamine fibers mediating amphetamine anorexia. **Brain Research**, **311**, 211-224.
- Mos, J., Hest, A. V., Drimmelen, M. V., Herremans, A. H. J. & Olivier. B. (1997). The putative 5-HT_{1A} receptor antagonist DU125530 blocks the discriminative stimulus of the 5-HT_{1A} receptor agonist flesinoxan in pigeons. **European Journal of Pharmacology**, **325**, 145-153.
- Munro, J. F., Scott, C. & Hodge J. (1992). Appraisal of the clinical value of serotonergic drugs. **American Journal Clinical of Nutrition**, **55**, 189S-192S.
- Ninomiya, J. G. (1991). **Fisiología Humana: Neurofisiología**. México: Manual moderno.
- Noble, R. E. (1969). Effect of cyproheptadine on appetite and weight gain in adults. **Journal American Medical Association**, **209**, 2054-2055.
- Odd-Geir, B., Ole, B. F., Lars, T & Kjell, H. (1985). Selective neurotoxic lesions of descending serotonergic and noradrenergic pathways in the rat. **Journal of Neurochemistry**, **44**(4), 1156-1161.
- Olgiati, V.; Netti, C.; Guidobono, F. & Pecile, A. (1980). The Central GABAergic system and control of food intake under different experimental conditions. **Psicopharmacology**, **68**(1), 163-167.
- Orosco, M., Rouch, C., Meile, M.J. & Nicolaidis, S. (1995). Spontaneous feeding-related monoamine changes in rostromedial hypothalamus. **Physiology and Behavior**, **57**(6), 1103-1106.
- Orthen-Gambill, N. (1987). Antihistaminic drugs increase feeding, while histidine suppress feeding in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **31**, 81-86.
- Pandey, S. C., Davis, J. M. & Pandey, G. N. (1995). Phosphoinositide system-linked serotonin receptor subtypes and their pharmacological properties and clinical correlates. **Journal Psychiatry and Neuroscience**, **20**(3), 215-225.
- Paré, M., Descarries, L. & Wiklund, L. (1987). Innervation and reinnervation of rat inferior olive by neurons containing serotonin and substance P: an immunohistochemical study after 5,6-dihydroxytryptamine lesioning. **Journal of Neurocytology**, **15**, 155-167.
- Paris, J. M., Mitsushio, H. & Lorens, S. A. (1991). Intra-midbrain raphe injections of the neurokinin-3 agonist senktide inhibit food and water intake in the rat.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 38 (1), 223-226.

- Park, S., Harrold, J. A., Widdowson, P. S. & Williams, G. (1999). Increased binding at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{2A} receptors and 5-HT transporters in diet-induced obese rats. **Brain research, 847(1)**, 90-97.
- Paxinos, G. & Watson Ch. (1982). **The rat brain in stereotaxic coordinates**. New York: Academic Press.
- Pazos, A. & Palacio, J. M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I Serotonin-1 receptors. **Brain Research, 346**, 205-230.
- Pazos, A., Probst, A & Palacios, J. M. (1987). Serotonin receptors in the human brain-IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. **Neuroscience, 21**, 123-139.
- Pedigo, N. W., Yamamura, H. I. & Nelson, D. (1981). Discrimination of multiple [³H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. **Journal of Neurochemistry, 36**, 220-226.
- Peroutka, S. J. (1986). Pharmacological differentiation and characterization of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1C} binding sites in rat frontal cortex. **Journal of Neurochemistry, 47**, 529-540.
- Peroutka, S. J. (1988). 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. **Annual Revision of Neuroscience, 11**, 45-60.
- Peroutka, S. J. & Snyder, S. H. (1979). Multiple serotonin receptors: Differential binding of ³H-serotonin, ³H-lysergic acid diethylamide and ³H-spiroperidol. **Pharmacology, 16**, 687-699.
- Pijl, M., Cohen, A. P., Verkes, R. J., Koppeshaar, H. P., Iestra, J. A., Shoemaker, H. C., Prollich, M., Onkenhout, W. & Meinders, A. E. (1995). Plasma amino acid ratios related to brain serotonin synthesis in response to food intake in bulimia nervosa. **Biology and Psychiatry, 38(10)**, 659-668.
- Poeschila, B., Gibbs, J., Simansky, K. J. & Smith, G. P. (1992). The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT attenuates the satiating action of Cholecystokinin. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 42**, 541-543.
- Poeschla, B., Gibbs, J., Simansky, K. J., Geenberg, D. & Smith, G. P. (1993). Cholecystokinin-induced satiety depends on activation of 5-HT_{1C} receptors. **American Journal of Physiology, 264(1 Pt2)**, 62-64.
- Prelusky, D. B., Rotter, B. A., Thompson, B. K. & Trenhol, H. L. (1997). Effect of the appetite stimulant cyproheptadine on deoxynivalenol-induced reductions in feed consumption and weight gain in the mouse. **Journal of Environmental Science and Health Part B, 32(3)**, 429-448.
- Pu, S., Jain, M. R., Hovarth, T. L., Diano, S., Kalra, P. S. & Kalra, S. P. (1999). Interactions between neuropeptide Y and gamma-aminobutyric acid in stimulation of feeding: A morphological and pharmacological analysis. **Endocrinology, 140**, 933-940.
- Radha, B. S., Rai, U. C. & Thombre, D. P. (1982). Effect of ciproheptadine on bar-pressing for food rewards in rats. **Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 26(3)**, 215-220.

- Rogers, P., Mckibbin, P. E. & Williams, G. (1991). Acute fenfluramine administration reduces neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the rat: possible implications for the anorectic effect of fenfluramine. **Peptides**, **12** (2), 251-255.
- Routledge, C., Gurling, J., Ashworth-Preece, M & Dourish, C. T. (1995). Differential effects of WAY-100135 on the decrease in 5-hydroxytryptamine release induced by buspirone and NAN-190. **European Journal Pharmacology**, **276**, 281-284.
- Salamone, J. D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. **Behavior Brain Research**, **61**, 117-133.
- Salomone, J. P., Mahan, K. & Rogers, S. (1993). Ventrolateral striatal dopamine depletions impair feeding and food handling in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **44**, 605-610.
- Saller, C. F. & Stricker, E. M. (1976). Hyperphagia and increased growth in rats after intraventricular injection of 5-7-dydxoxytryptamine. **Science**, **192**, 385-387.
- Samanin, R., Mennini, T. Ferraris, A., Bendotti, C., Borsini, F. & Garattini, S. (1979). M-Clorophenylpiperazine: A central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **308**, 159-163.
- Schechter, L. E. & Simansky, K. J. (1988). 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) exerts an anorexic action that is blockade by 5-HT in rats. **Psychopharmacology**, **94**(3), 342-346.
- Shimizu, N., Take, S., Hori, T. & Oomura, Y. (1991). Hypothalamic microdialysis of mazindol causes anorexia with increase in synaptic serotonin in rats. **Physiology and Behavior**, **49** (1), 131-134.
- Shor-Posner, G., Azar, A. P., Insinga, S. & Leibowitz, S. F. (1985). Deficits in the control of food intake after hypothalamic paraventricular nucleus lesions. **Physiology and Behavior**, **35**, 883-890.
- Shor-Posner, G., Grinker, J. A., Marinescu, C., Brown, O. y Leibowitz, S. F. (1986). Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. **Brain Research**, **17**, 663-671.
- Shor-Posner, G., Ian, C., Brennan, G., Cohn, T., Moy, H., Ning, A. & Leibowitz, S. F. (1993). Self-selection albino rats exhibit differential preferences for pure macronutrient diets: Characterization of three subpopulations. **Phisiology and Behavior**, **50**, 1187-1195.
- Silverstone, T. & Goodall, E. (1986). Serotonergic mechanisms in human feeding: the pharmacology evidence. In S. Nicolaidis (Ed.). **Serotonergic System Feeding and Body Weigth Regulation.**(Pp 86-97). London: Academic Press.
- Silverstone, T. & Schuyler, D. (1975). The effect of cyproheptadine on hunger caloric intake and body weight in man. **Psychopharmacology**, **40**, 335-340.
- Stanley, B. G., Ha, L. H., Spears, L. C. & Dee II, M. G. (1993). Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D, L- α -amino3-hydroxy-5-

- methyl-isoxazole propionic acid or *N*-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. **Brain Research**, **613**, 88-95.
- Stanley, B. G., Willert III, V. L., Donias, H. W., Dee II, M. G. & Duva, M. A. (1996). Lateral Hypothalamic NMDA receptors and glutamate as physiological mediators of eating and weight control. **American Journal of Physiology**, **270**, 443-449.
- Stratford, T. R. & Kelly, A. E. (1997). Feeding elicited by inhibition of neurons in the nucleus accumbens shell depends on activation of neurons in the lateral hypothalamus. **Society of Neuroscience, Abstract 23**, 577.
- Stratford, T. R. & Kelly, A. E. (1999). Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. **Journal of Neuroscience**, **19**(24), 11040-11048.
- Stratford, T. R., Swanson, C. J. & Kelly, A. E. (1998). Specific changes in food intake elicited by blockade or activation of glutamate receptors in the nucleus accumbens shell. **Behavior Brain Research**, **93**, 43-50.
- Sugimoto, Y., Yamada, J., Yoshikawa, T., Noma, T. & Horisaka, K. (1996). Effects of peripheral 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor agonists on food intake in food-deprived and 2-deoxy-D-glucose-treated rats. **European Journal of Pharmacology**, **316**(1), 15-21
- Sullivan, A. C. & Triscari, J. (1976). Possible interrelationship between metabolic flux and appetite. In D. Novin, W. Wrywicka & G. A. Bray (Eds). **Hunger Basic Mechanism and Clinical Implications** (Pp 115-125). New York: Raven Press.
- Swiergiel, A. H. & Peters, G. (1990). Failure of serotonin antagonist pizotifen to stimulate feeding or weight gain in free-feeding rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **35**(1), 61-67.
- Tempel, D. L., Shor-Posner, G., Dwyer, D. & Leibowitz, S. F. (1989). Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food deprived rats. **American Journal Physiology**, **256**, R541-R548.
- Trece, B. R., Covasa, M., Ritter, R. C. & Burns, G. A. (1998). Delay in meal termination follows blockade of *N*-methyl-D-aspartate receptors in the dorsal hindbrain. **Brain Research**, **810**, 34-40.
- Tsujii, S. C. & Bray, G. A. (1992). Food intake of lean and obese Zucker rats following ventricular infusions of adrenergic agonists. **Brain Research**, **587** (2), 226-232.
- Velasco-Ariza, V. (1989). Los agentes anorexígenos ¿Realmente suprimen el apetito?. **Revista Facultad de Medicina. UNAM**. 216-223.
- Vergé, D. & Calas, A. (2000). Serotonergic neurons and serotonin receptors: Gains from cytochemical approaches. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, **18**, 41-56.
- Voigt, J. P. Pink, H. & Marsden, C. A. (1995). Evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in CCK induced satiety in rats [abstract, Index Medicus]. **Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol**, **351**(3), 217-220 (Journal

Annoucement: 9510).

- Weltzin, T. E., Fernstrom, M. H. & Kaye, W. H. (1994). Serotonin and bulimia nervosa. **Nutrition Reviews**, **52(12)**, 399-408.
- Weltzin, T. E., Fernstrom, M. H., Fernstrom, J. D., Neuberger, S. K. & Kaye, W. H. (1995). Acute tryptophan depletion and increase food intake and irritability in bulimia nervosa. **American Journal of Psychiatry**, **152(11)**, 1668-1671.
- Wellman, P. J. & Davies, B. T. (1991). Suppression of feeding induced by phenylephrine microinjection within the paraventricular hypothalamus in rats. **Appetite**, **17 (2)**, 121-128
- Wellman, P. J. & Davies, B. T. (1992). Reversal of cirazoline and phenylpropanolamine-induced anorexia by the alpha 1-receptor antagonist prazosin. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **42 (1)**, 97-100.
- Wilkinson, L. O. & Dourish, C. T. (1991). Serotonin and animal behaviour. In S. J. Peroutka (Ed.). **Serotonin receptor subtypes: Basic and clinical aspects** (Pp. 149-212). New York: Liss.
- Wilkinson, L. O., Middlemiss, D. N. & Hutson, P. H. (1994). 5-HT_{1A} receptor activation increases hippocampal acetylcholine efflux and motor activity in the guinea pig: Agonist efficacy influences functional activity in vivo. **Journal Pharmacology Experimental and Therapy**, **270**, 656-664
- Wise, S. D. (1992). Clinical studies with fluoxetine in obesity. **American Journal Clinical of Nutrition**, **55**, 181S-184S.
- Wolf, W. A. & Bobik, A. (1988). Effects of 5,6-dihydroxytryptamine on the release, synthesis, and storage of serotonin: Studies sing rat brain synaptosomes. **Journal of Neurochemistry**, **50(2)**, 534-542.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J. (1977) Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. **Science**, **198**, 1178-1180.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J. (1979a). Drugs that enhance serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. **Life Sciences**, **24**, 895-904.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J. (1979b). Fenfluramine and other serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. **Current Medical Research Opinion**, **6 supplement I**, 28-33.
- Wurtman, R. J. & Wurtman, J. D. (1984). Nutrients, neurotransmitter synthesis, and control of food intake. In A. J. Stunkard & E. Stellar Eds. **Eating and its Disorders** pp.77-86. New York: Raven Press.
- Wurtman, R. J., Hefti, F. & Melamed, E. (1981). Precursor control of neurotransmitter synthesis. **Pharmacological Reviews**, **32**, 315-335.
- Ybema, C. E., Slangen, J. L., Olivier, B & Mos, J. (1993). Dose-dependent discriminative stimulus effect properties of 8-OH-DPAT. **Behavior and Pharmacology**, **4**, 610-614.
- Yent, T. T. & Feller, R. W. (1992). Preclinical pharmacology of fluoxetine, a serotonergic drug for weight loss. **American Journal Clinical of**

Nutrition, 55, 177S-180S.

Anexo 1

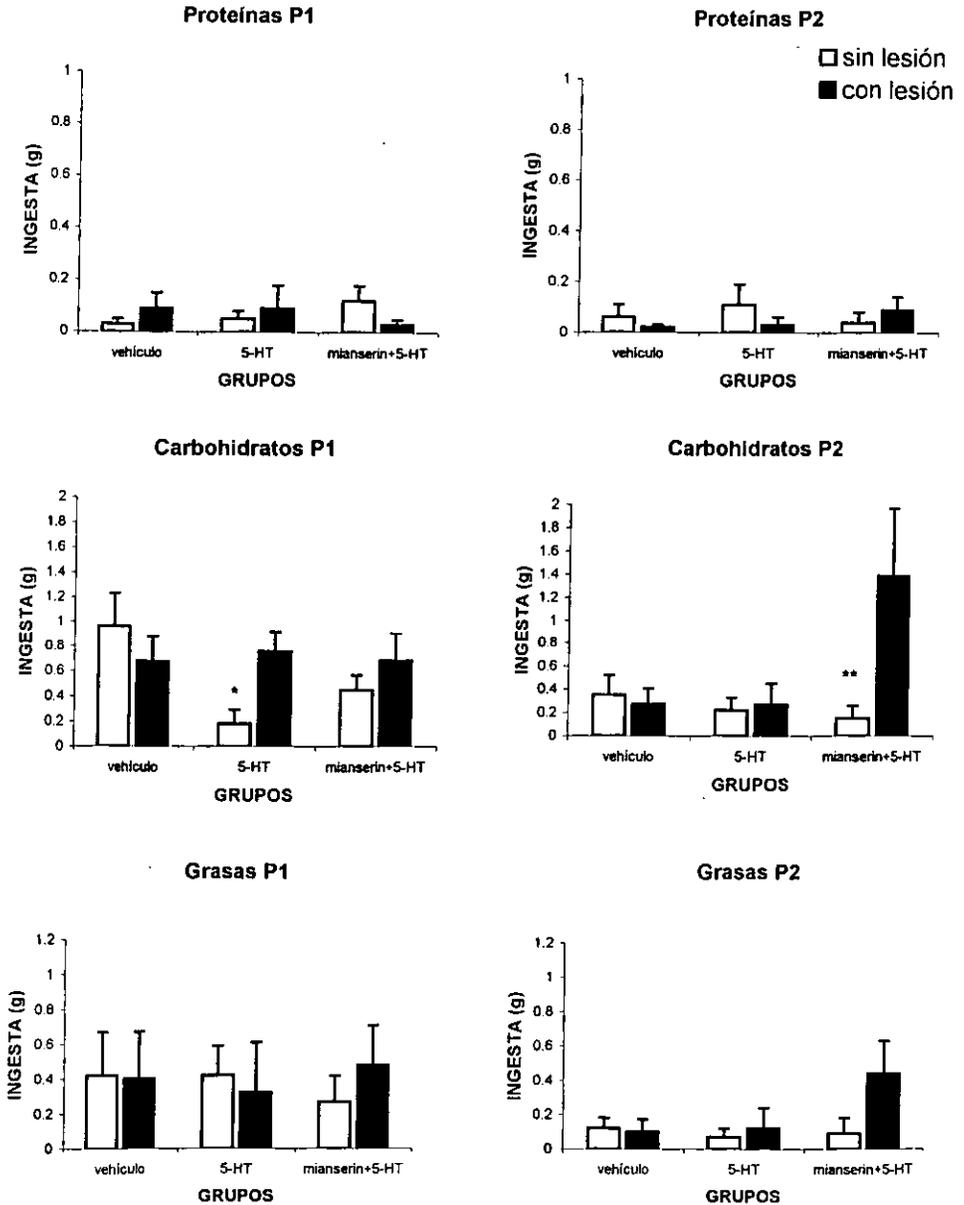


Fig. 1. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * $p=0.02$, al comparar con el grupo vehículo sin lesión; ** $p=0.01$, al comparar con el grupo 5-HT pretratado con mianserina lesionado.

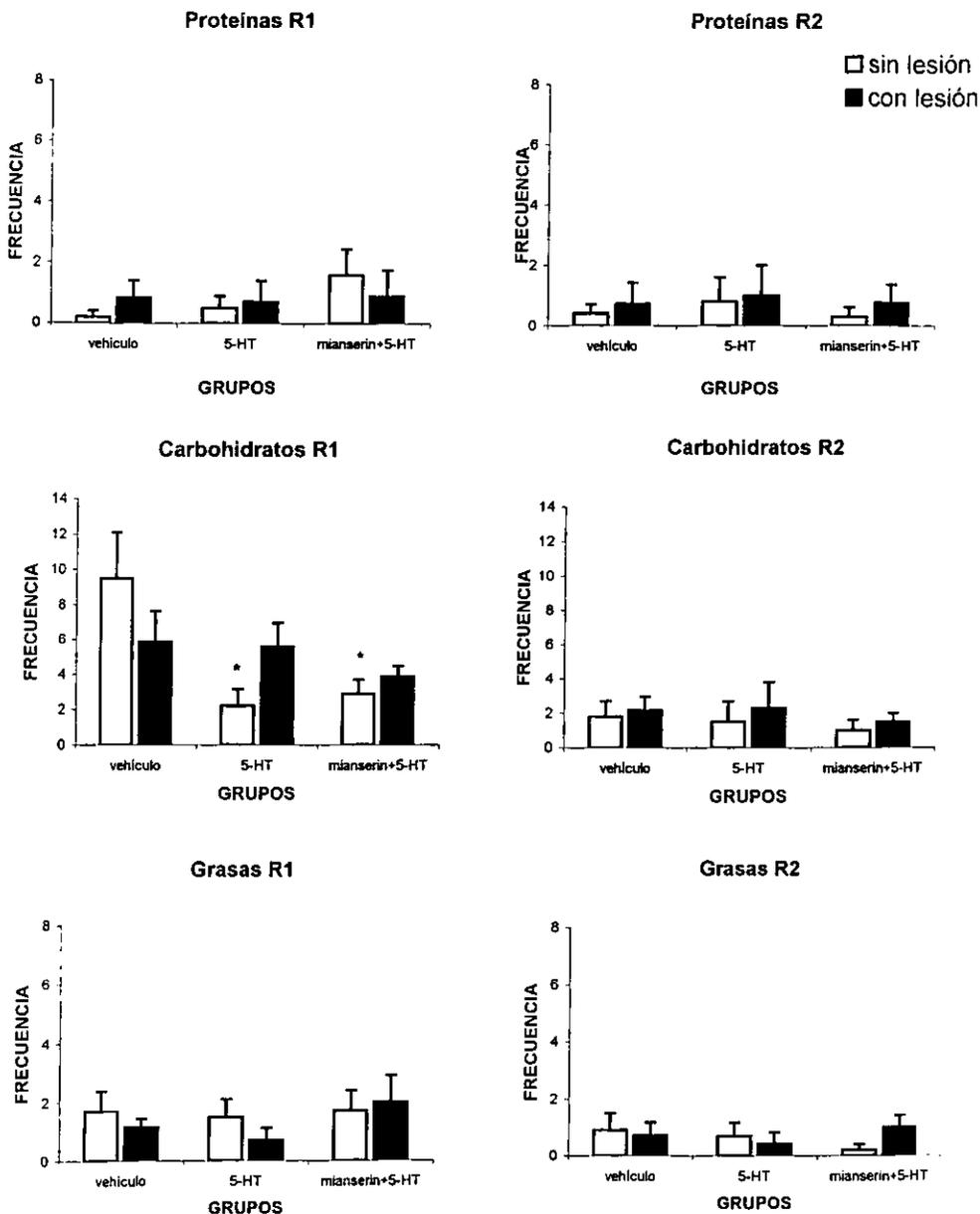


Fig. 2. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * p = .007, al comparar con el grupo vehículo sin lesión.

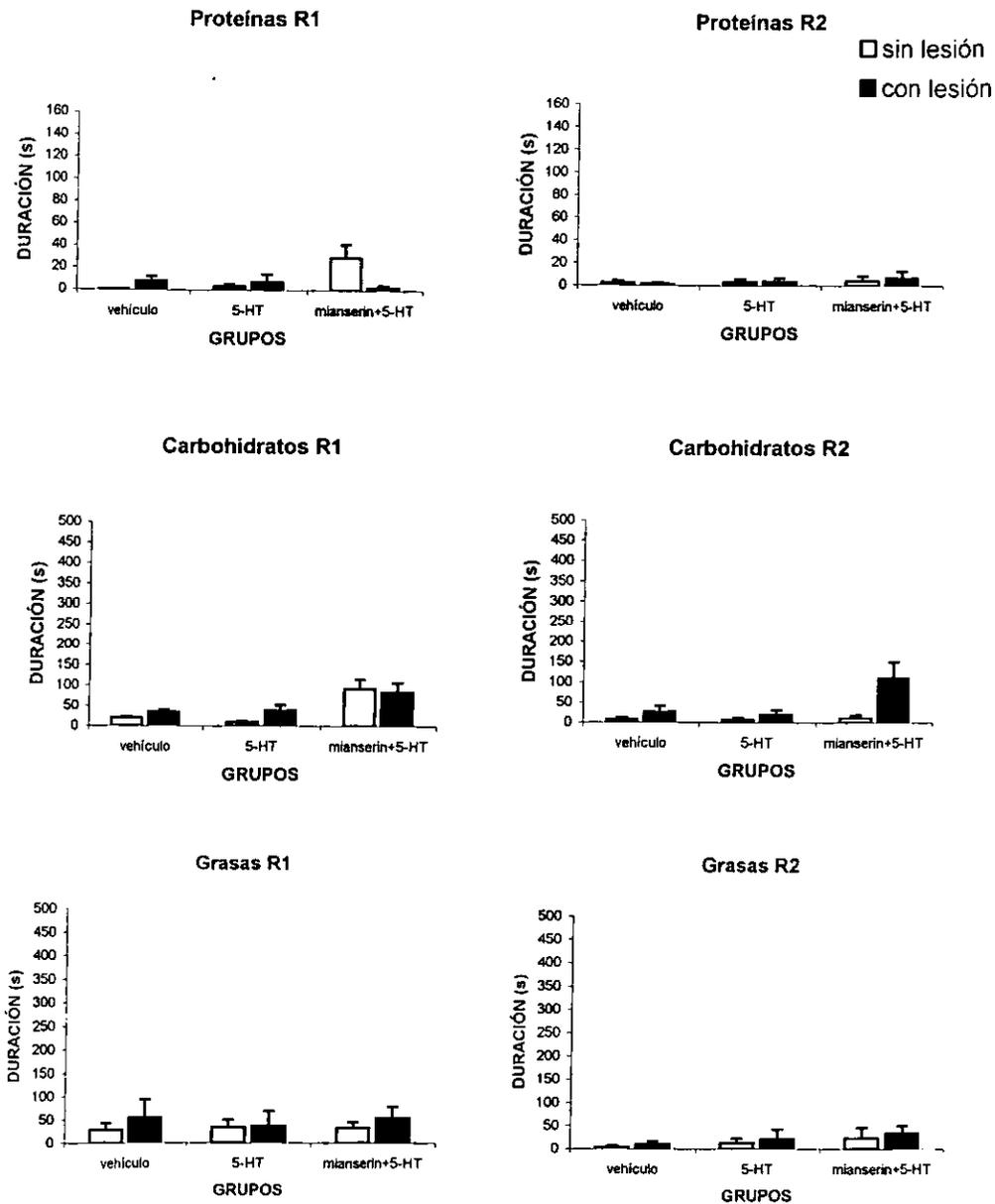


Fig. 3. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la duración de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición.

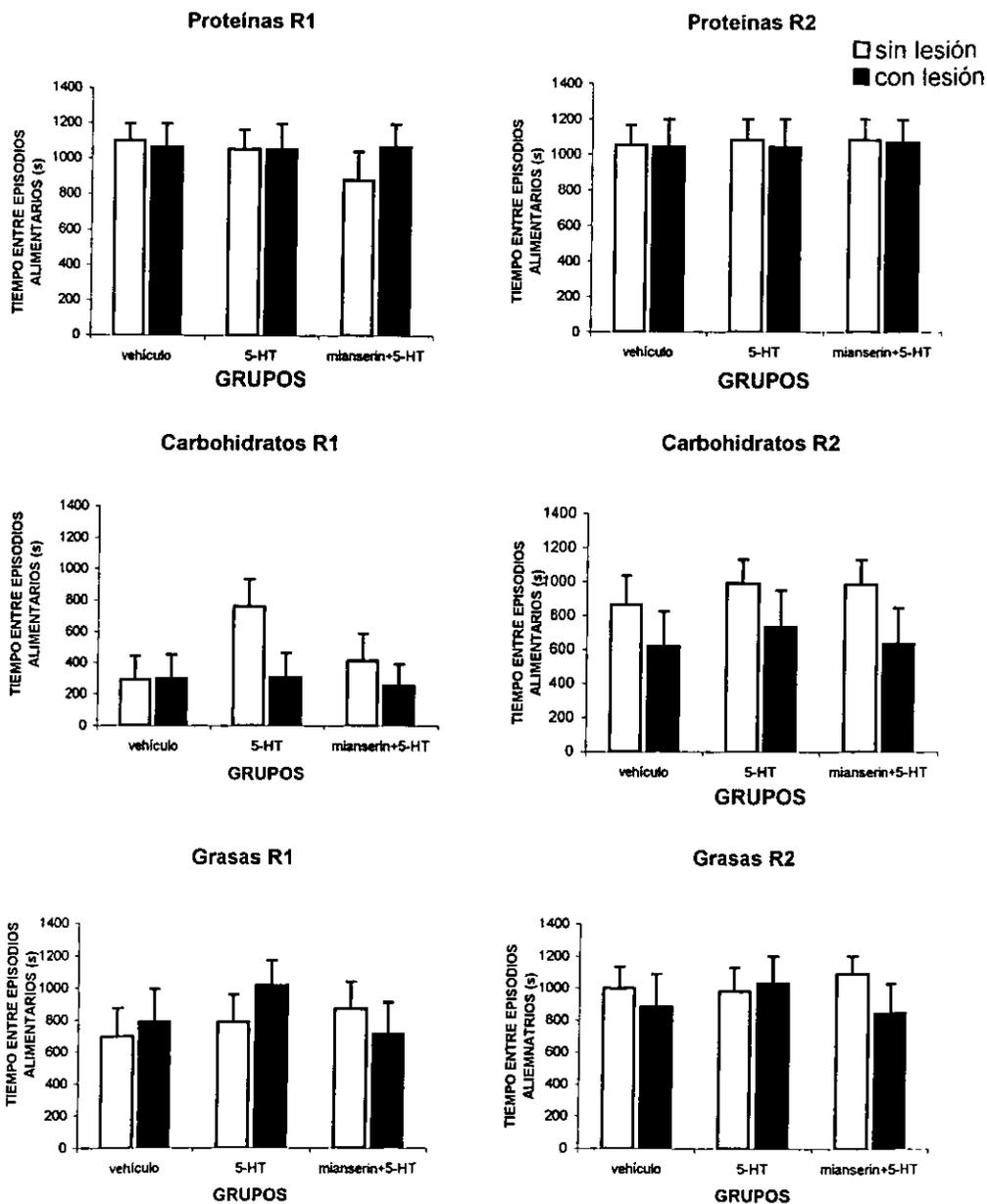


Fig. 4. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición.

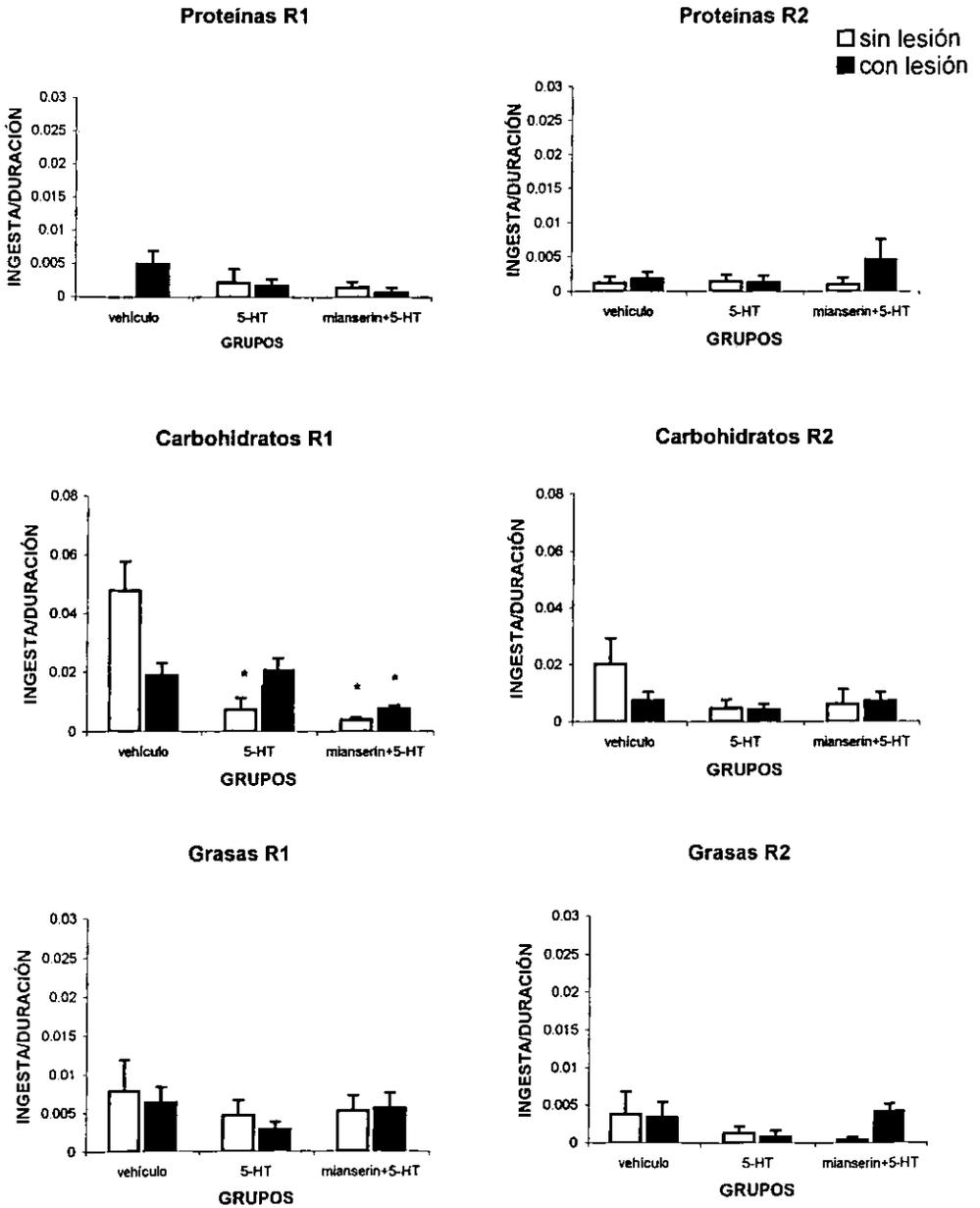


Fig. 5. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la tasa local de alimentación de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medicación. * $p < .0001$, al comparar con el grupo vehículo sin lesión.

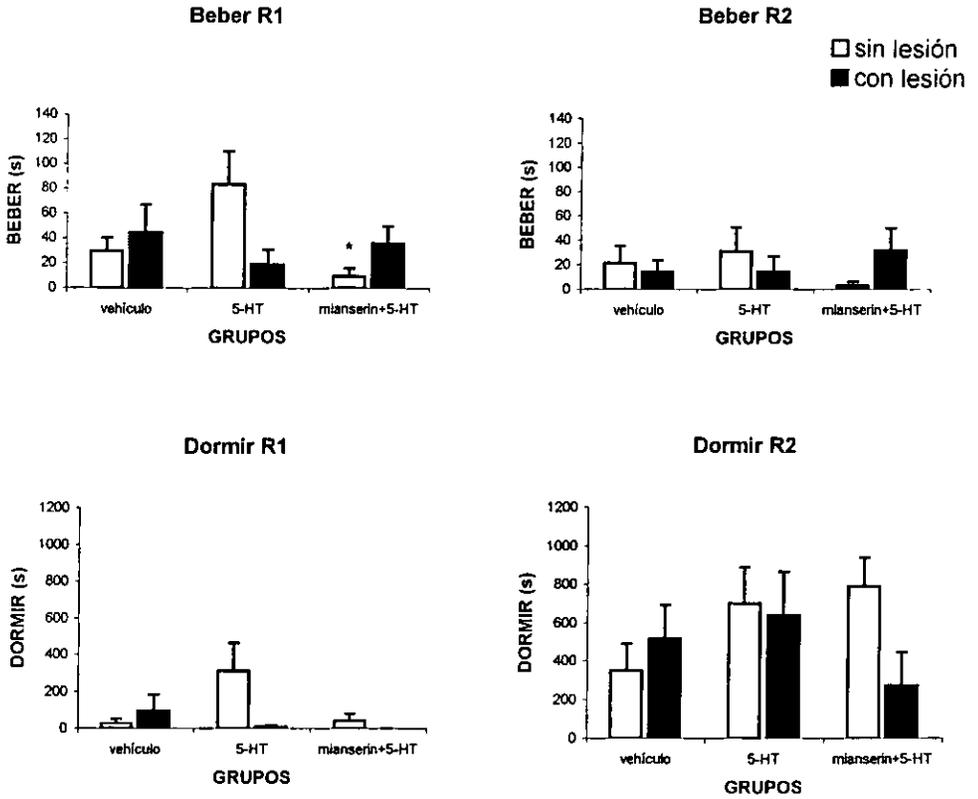


Fig. 6. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de mianserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo que dedican los animales a beber y dormir en los dos periodos de medición. *p=.01, al comparar con el grupo 5-HT sin lesión.

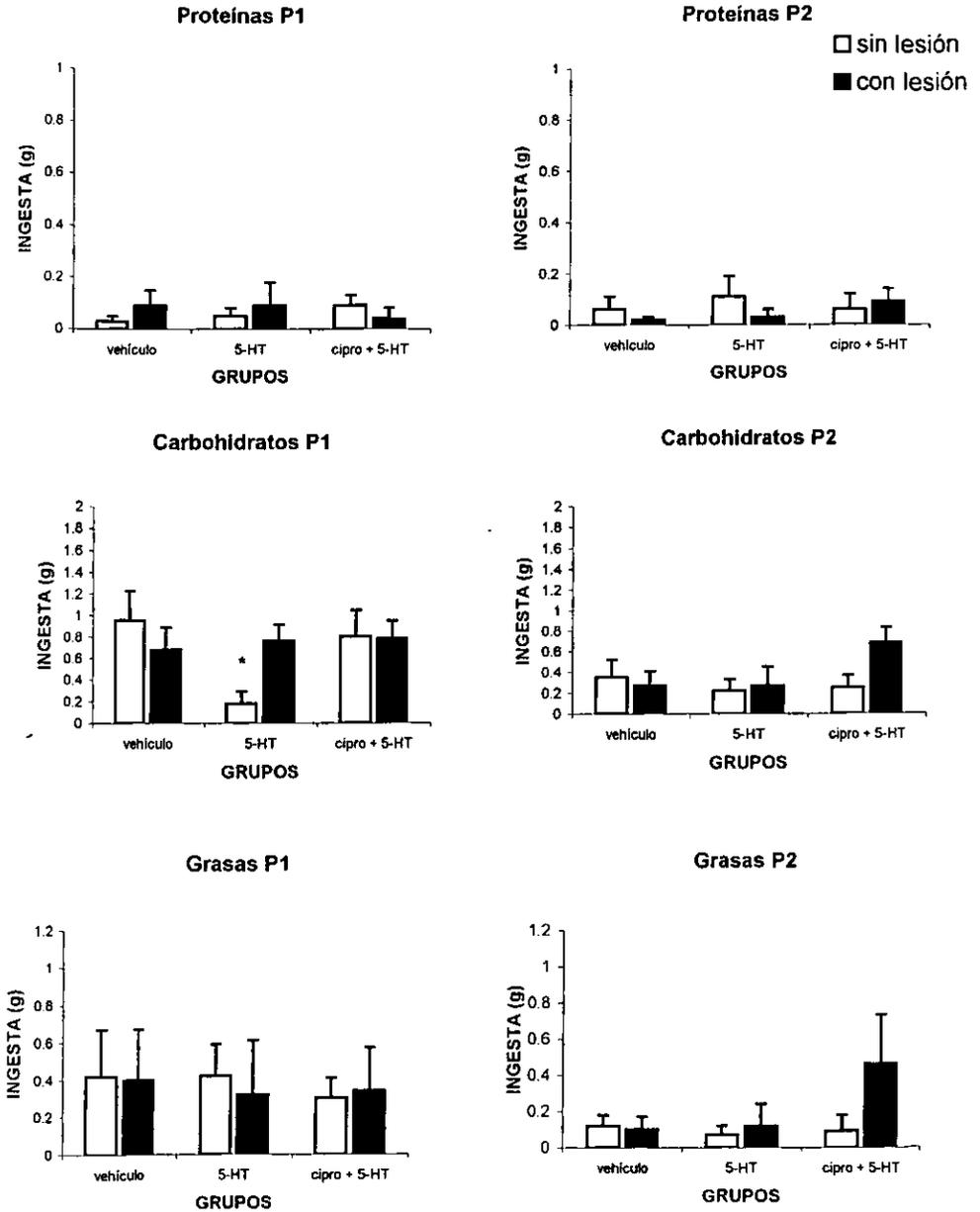


Fig. 7. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * $p=0.02$, al comparar con el grupo vehículo sin lesión.

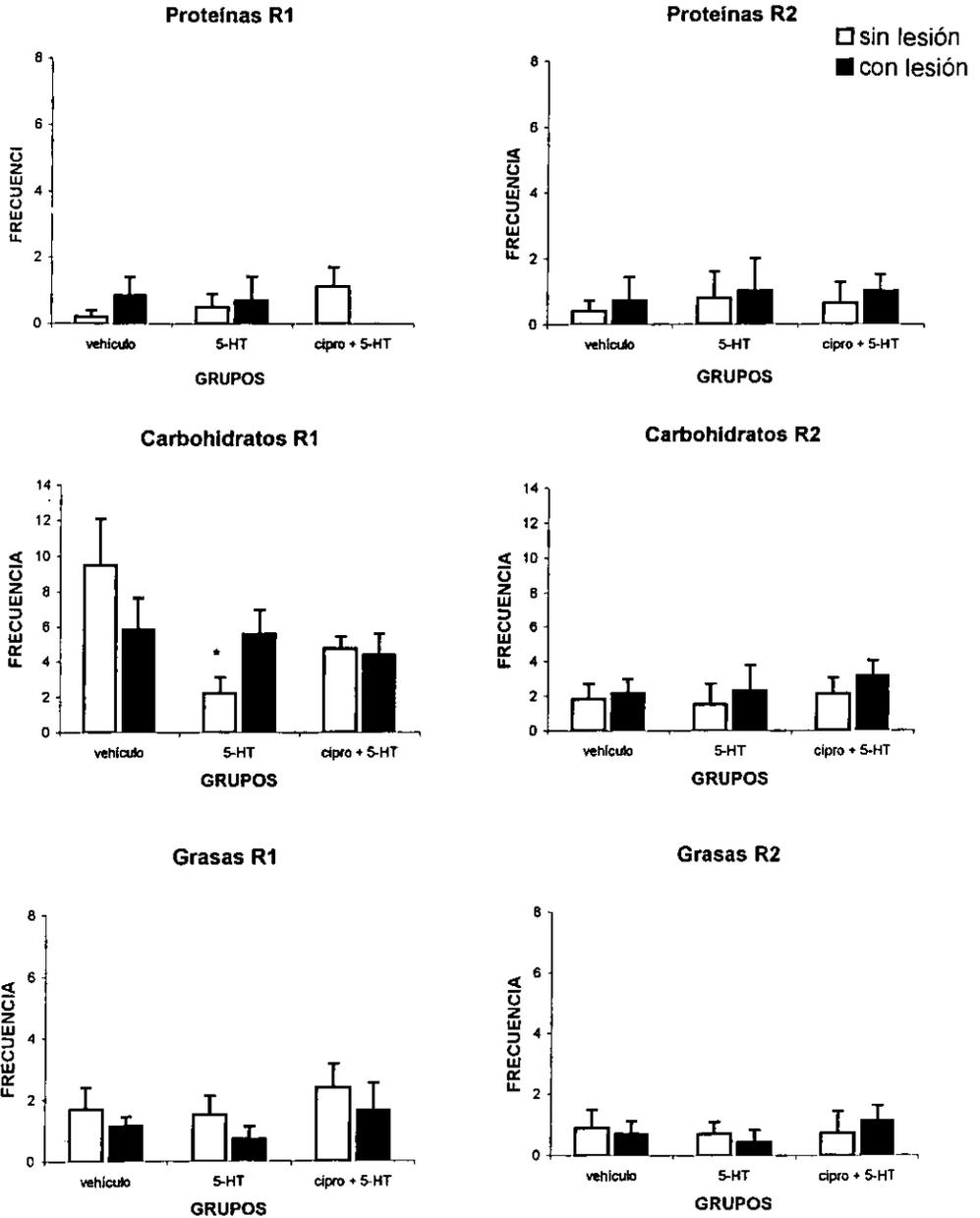


Fig. 8. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * $p=0.007$, al comparar con el grupo vehículo sin lesión.

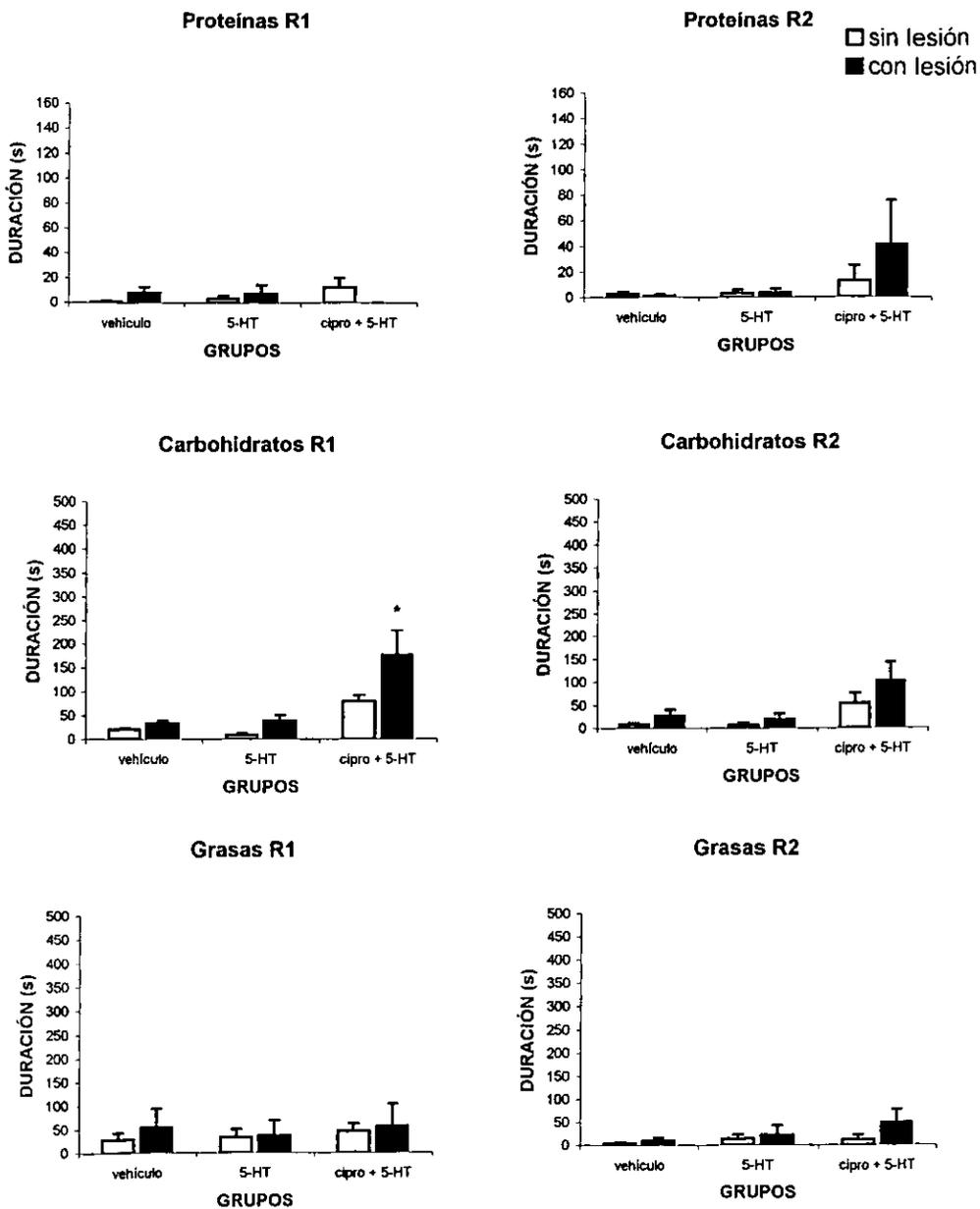


Fig. 9. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la duración de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición. * $p < .0001$, al comparar con los grupos vehiculo sin lesión y lesionado, los grupos 5-HT sin lesión y lesionado, y el grupo 5-HT pretratado con ciproheptadina no lesionado.

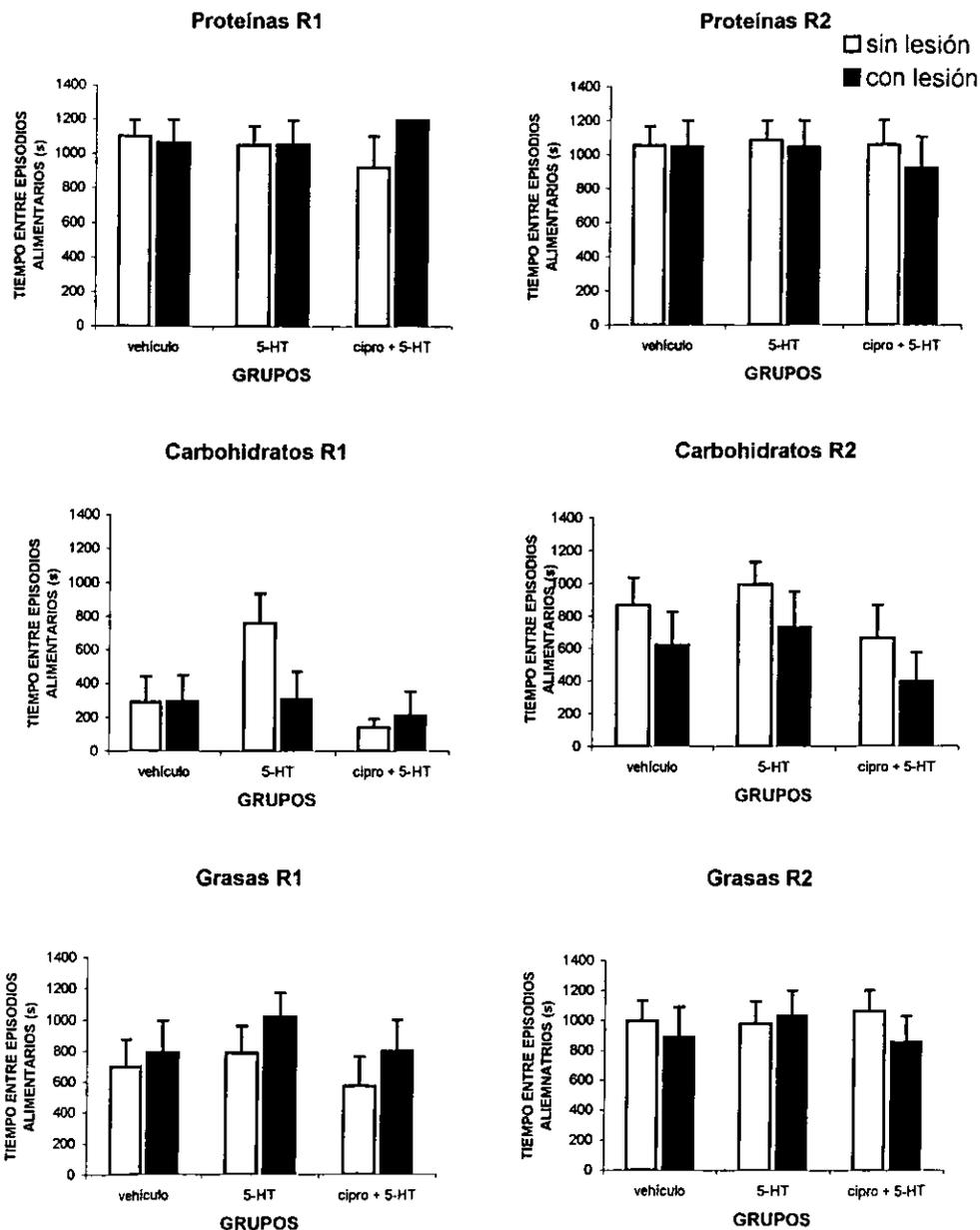


Fig. 10. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición.

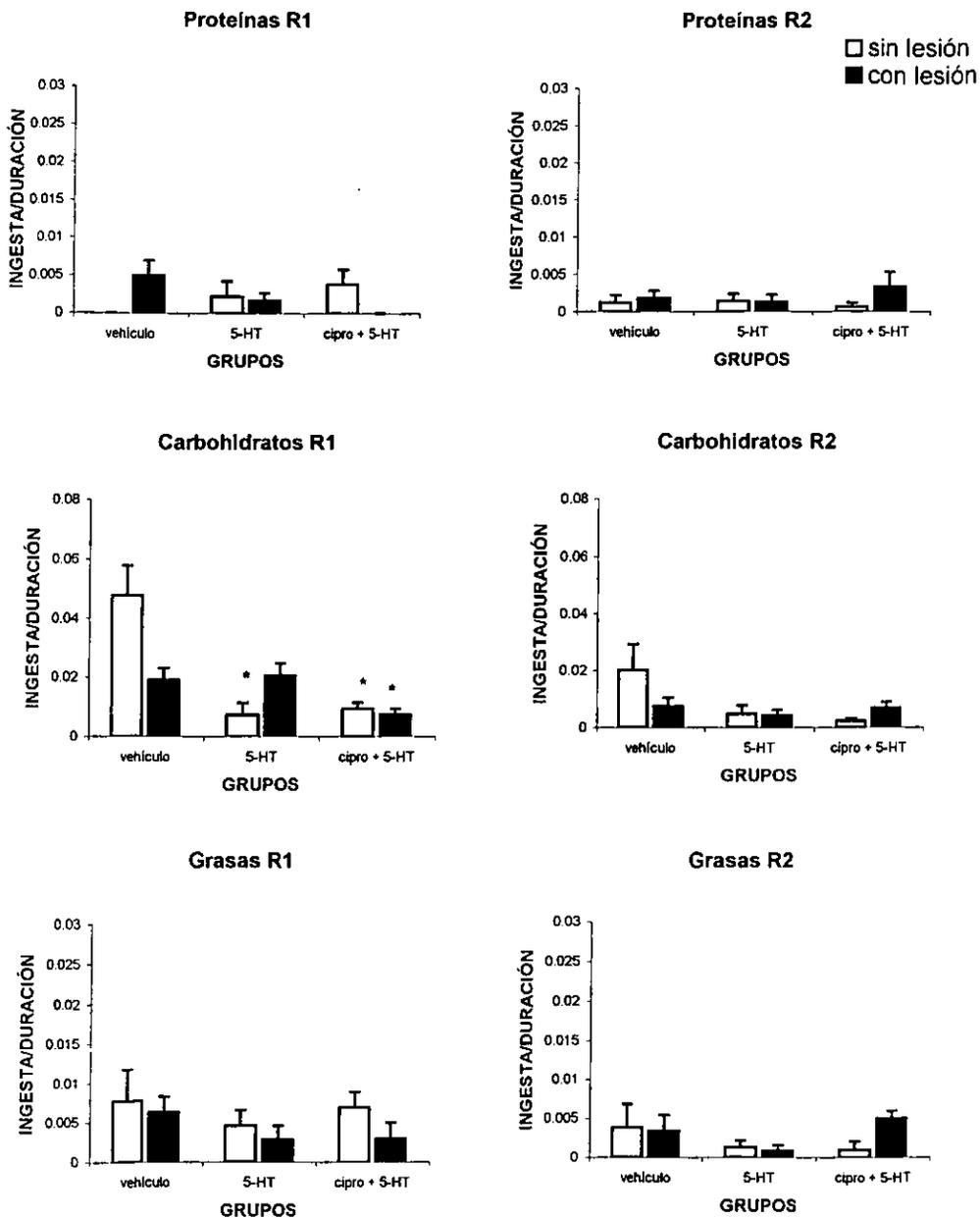


Fig. 11. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la tasa local de alimentación de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * $p < .0001$, al comparar con el grupo vehículo sin lesión.

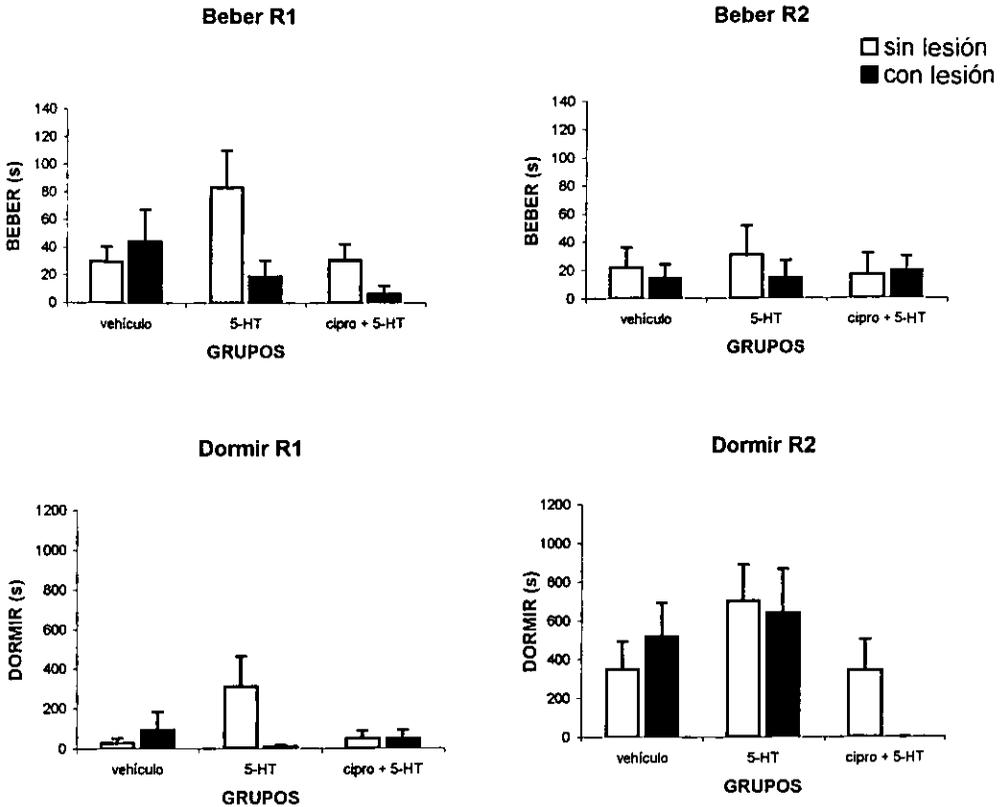


Fig. 12. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ciproheptadina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo que dedican los animales a beber y dormir en los dos períodos de medición.

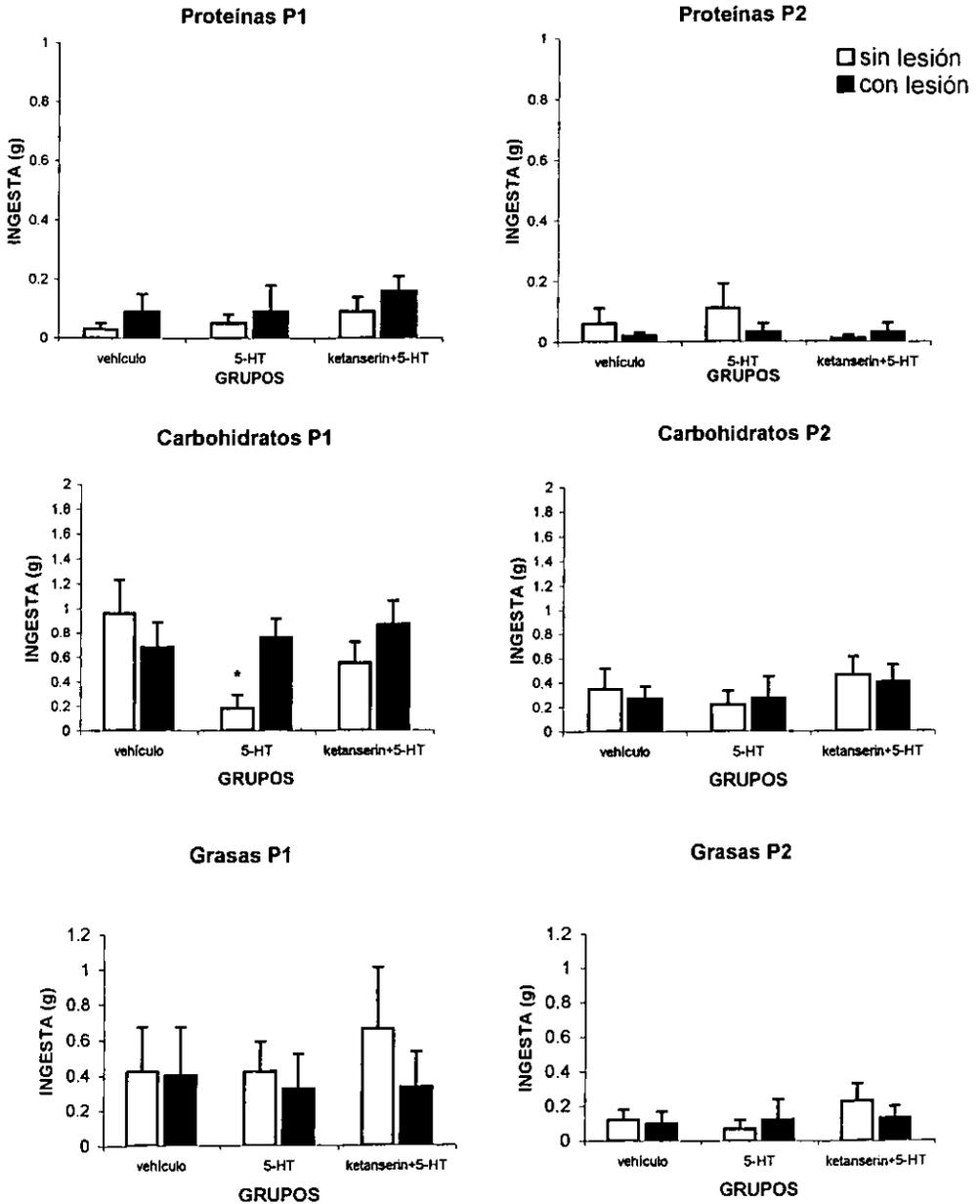


Fig. 13. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * p = .02, al comparar con el grupo vehículo no lesionado.

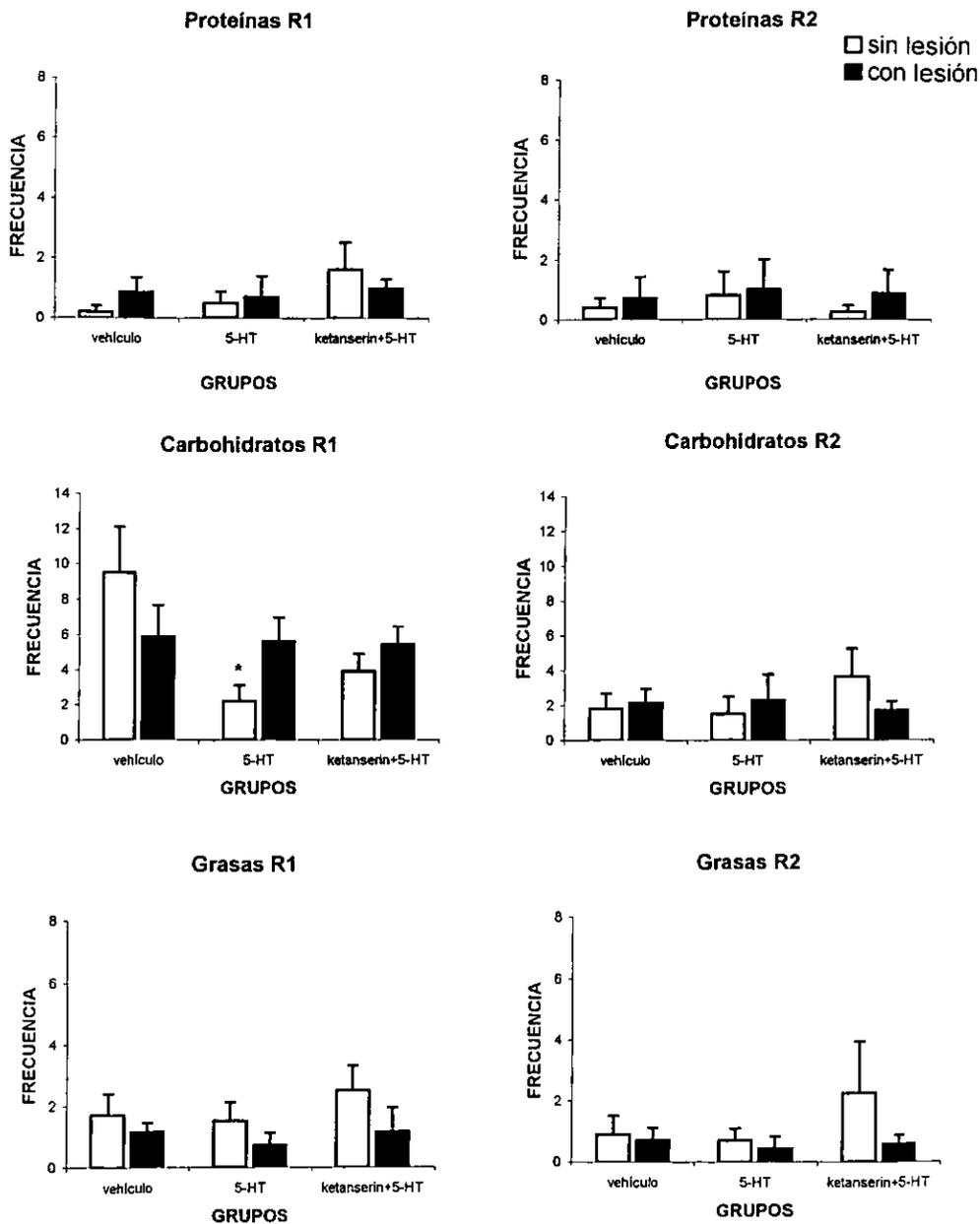


Fig. 14. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos medición. * $p=,007$, al comparar contra el grupo vehículo sin lesión.

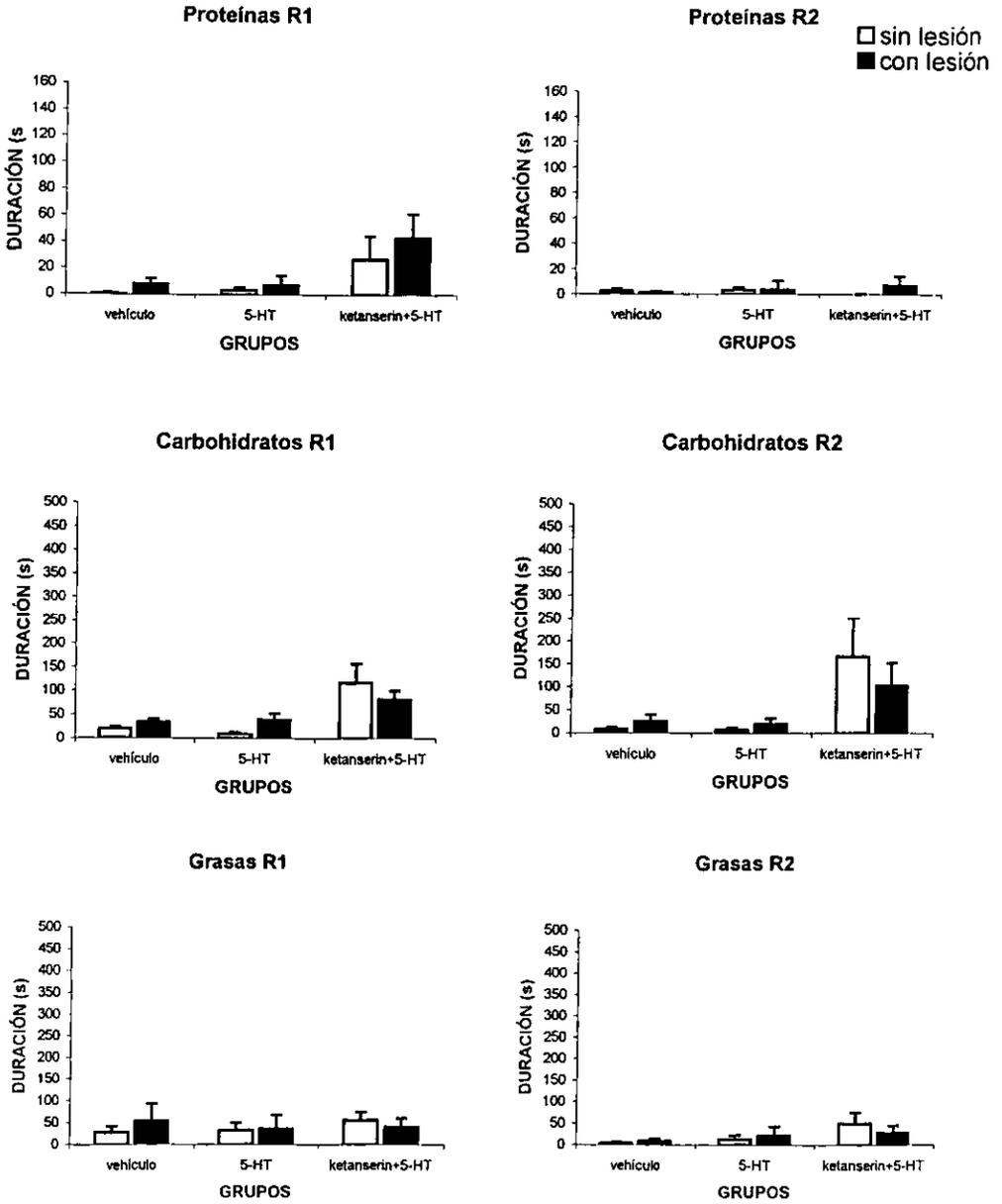


Fig. 15. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la duración de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición.

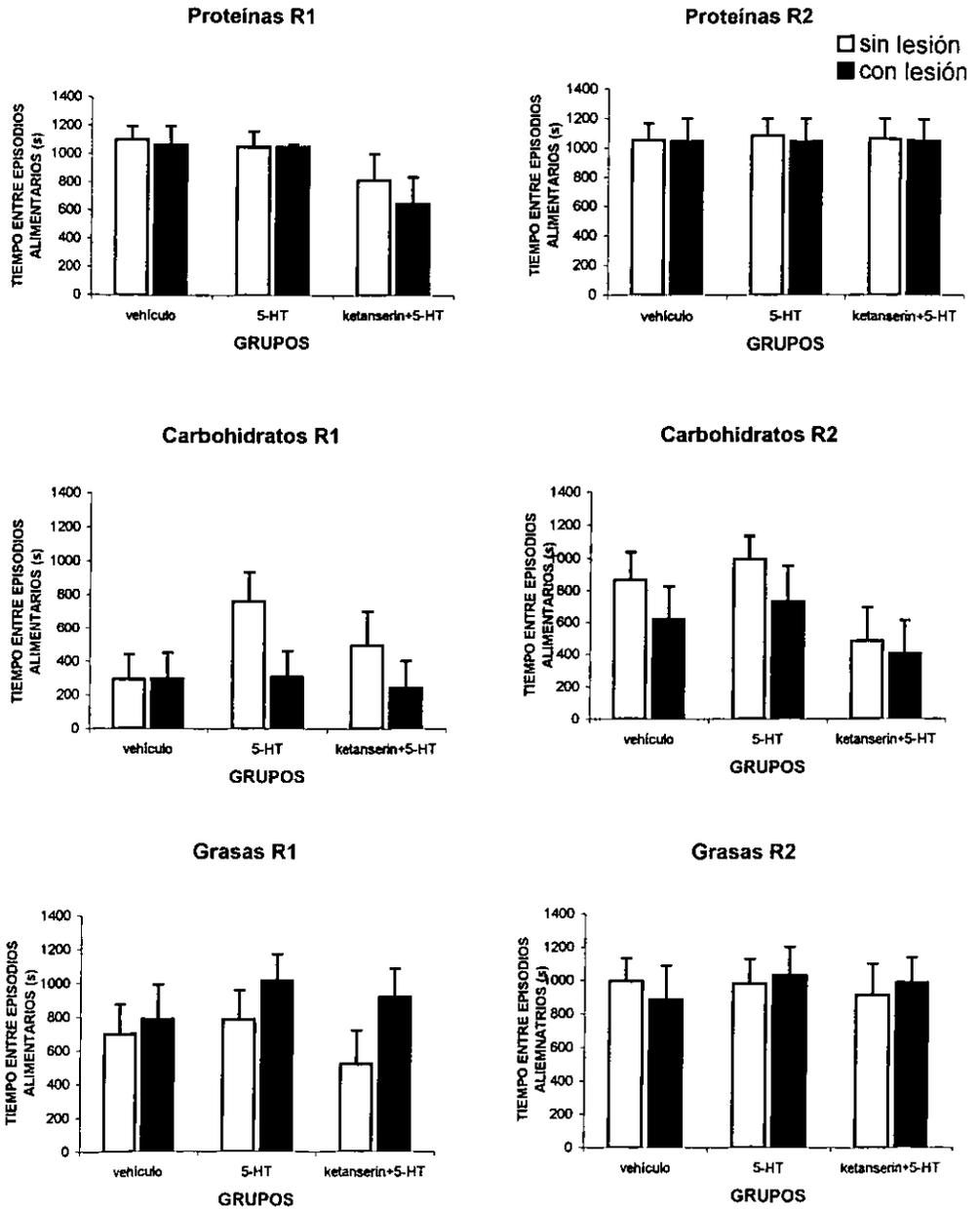


Fig. 16. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición.

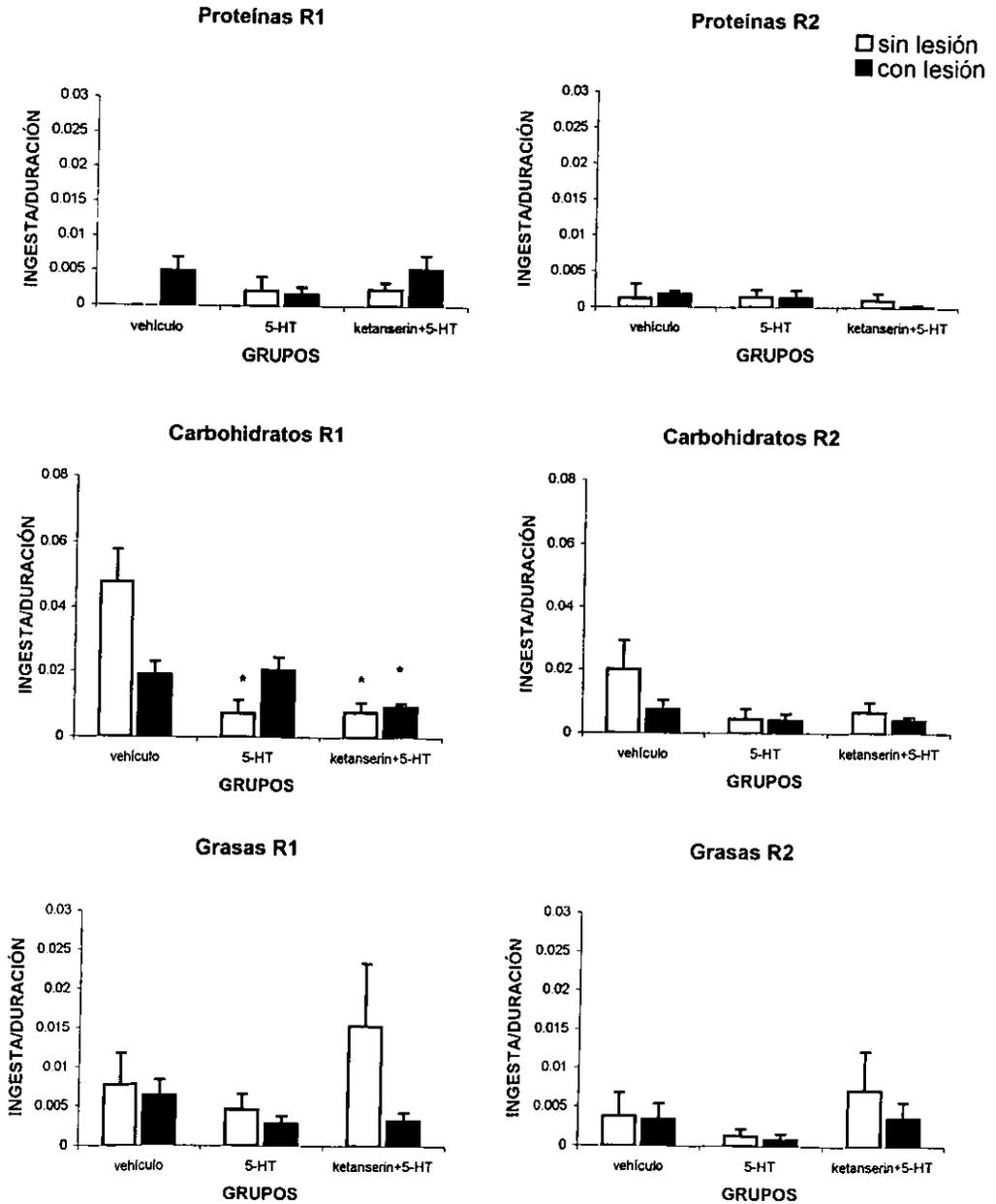


Fig. 17. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la tasa local de alimentación de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * $p < .001$, al comparar con el grupo vehículo sin lesión.

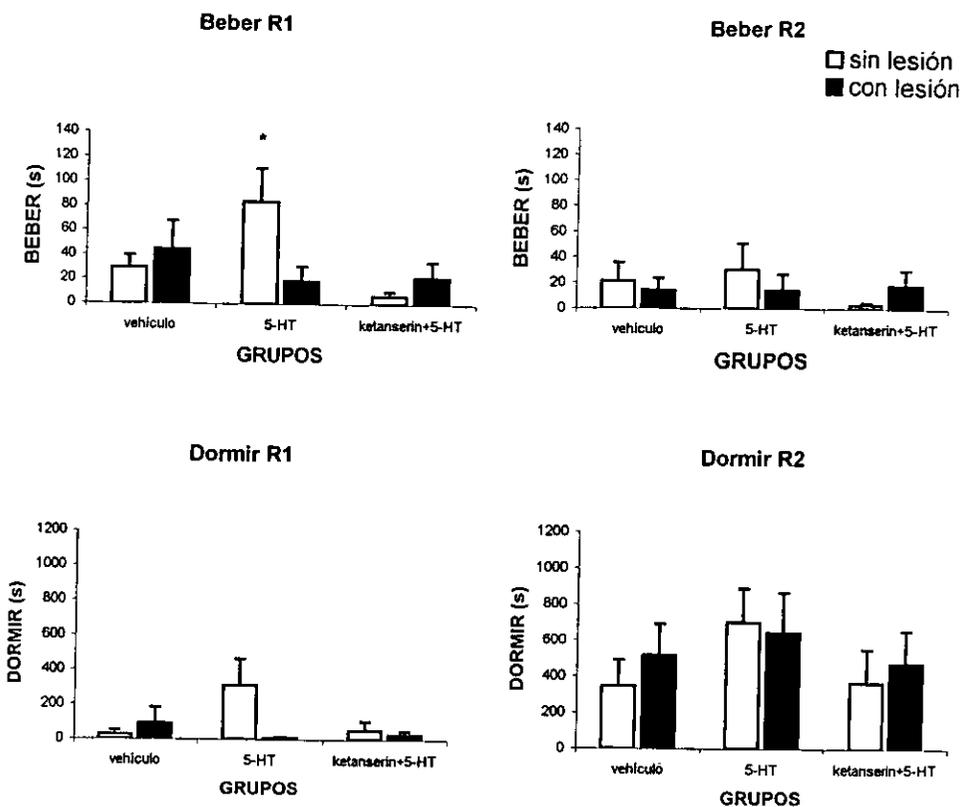


Fig. 18. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de ketanserina en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo que dedican los animales a beber y dormir en los dos períodos de medición. * $p < .01$, al comparar con el grupo ketanserina no lesionado.

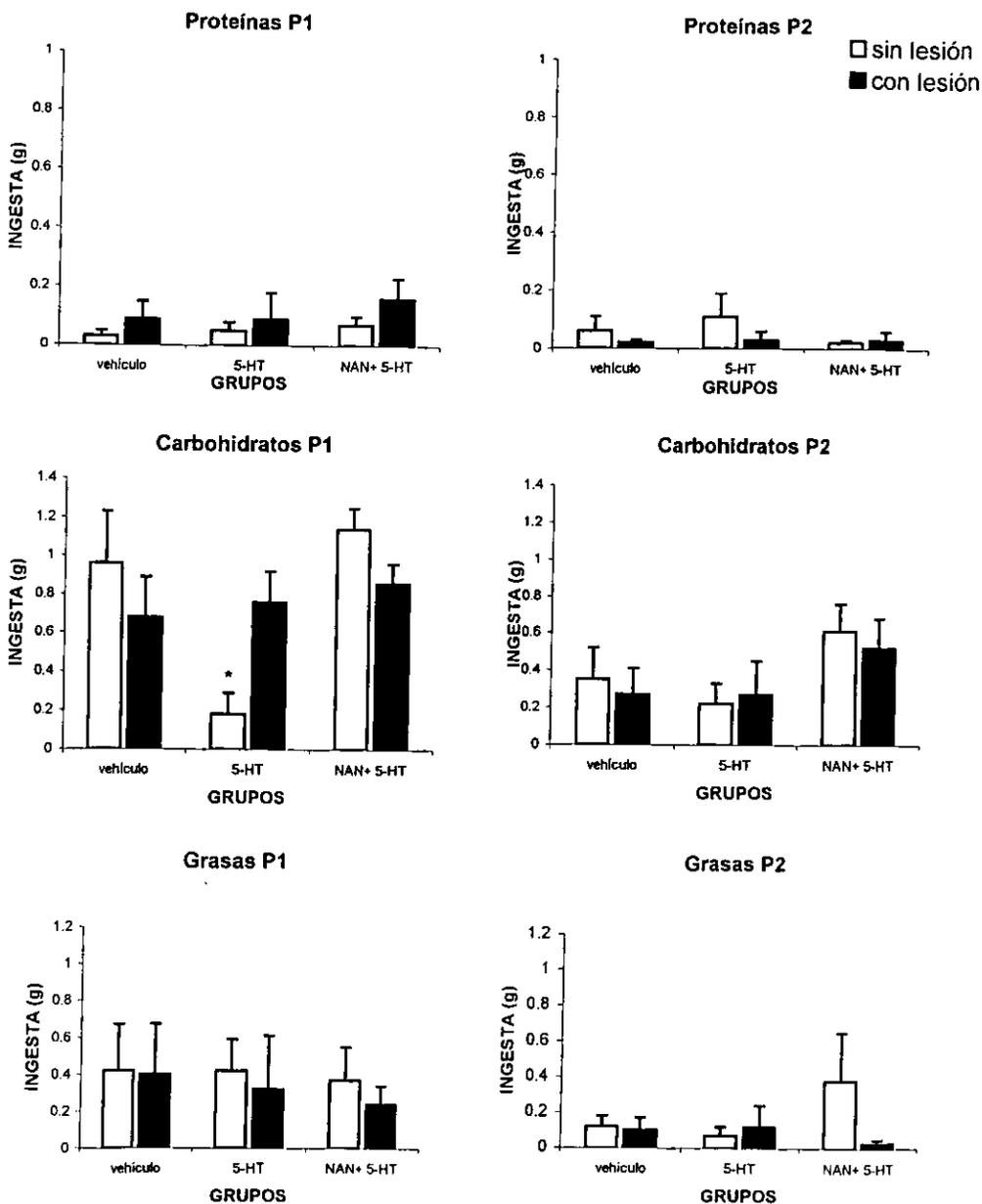


Fig. 19. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de NAN-190 en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición. * $p=.02$ al comparar contra los grupos vehículo no lesionado y 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado.

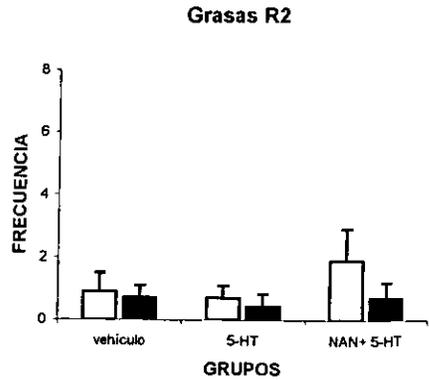
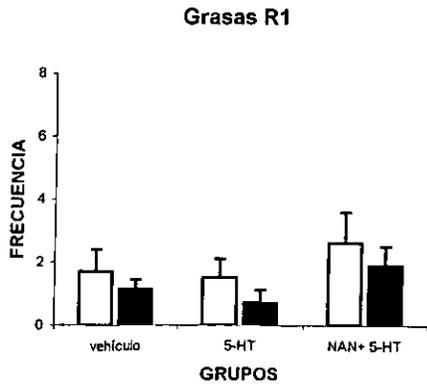
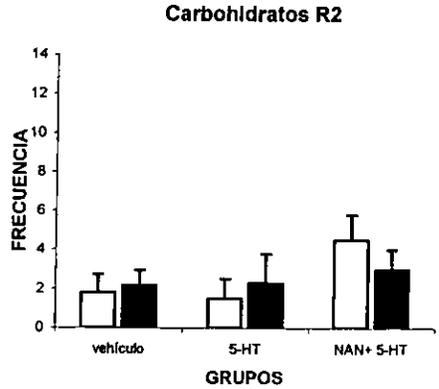
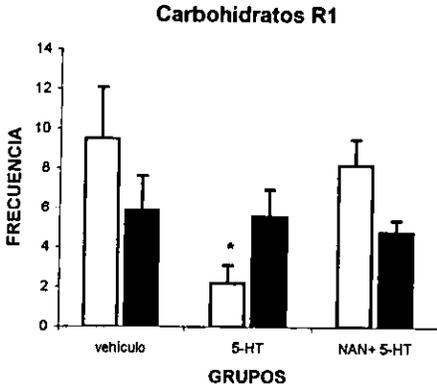
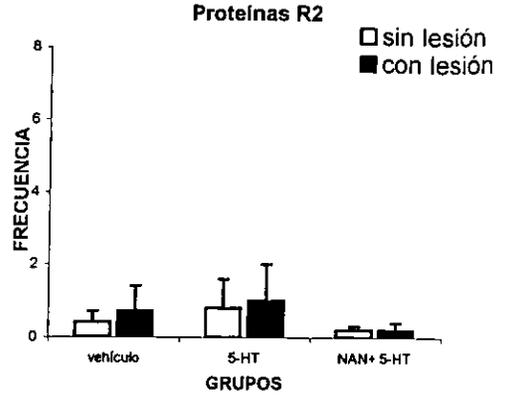
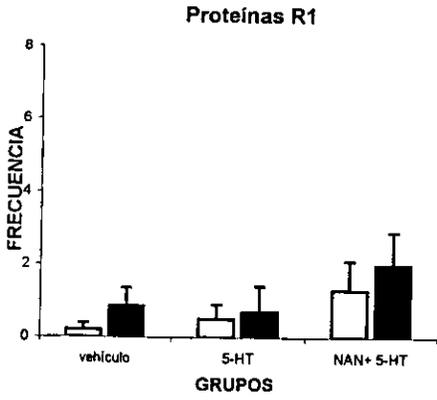


Fig. 20. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de NAN-190 en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * p = .007 al comparar contra los grupos vehiculo no lesionado y NAN no lesionado.

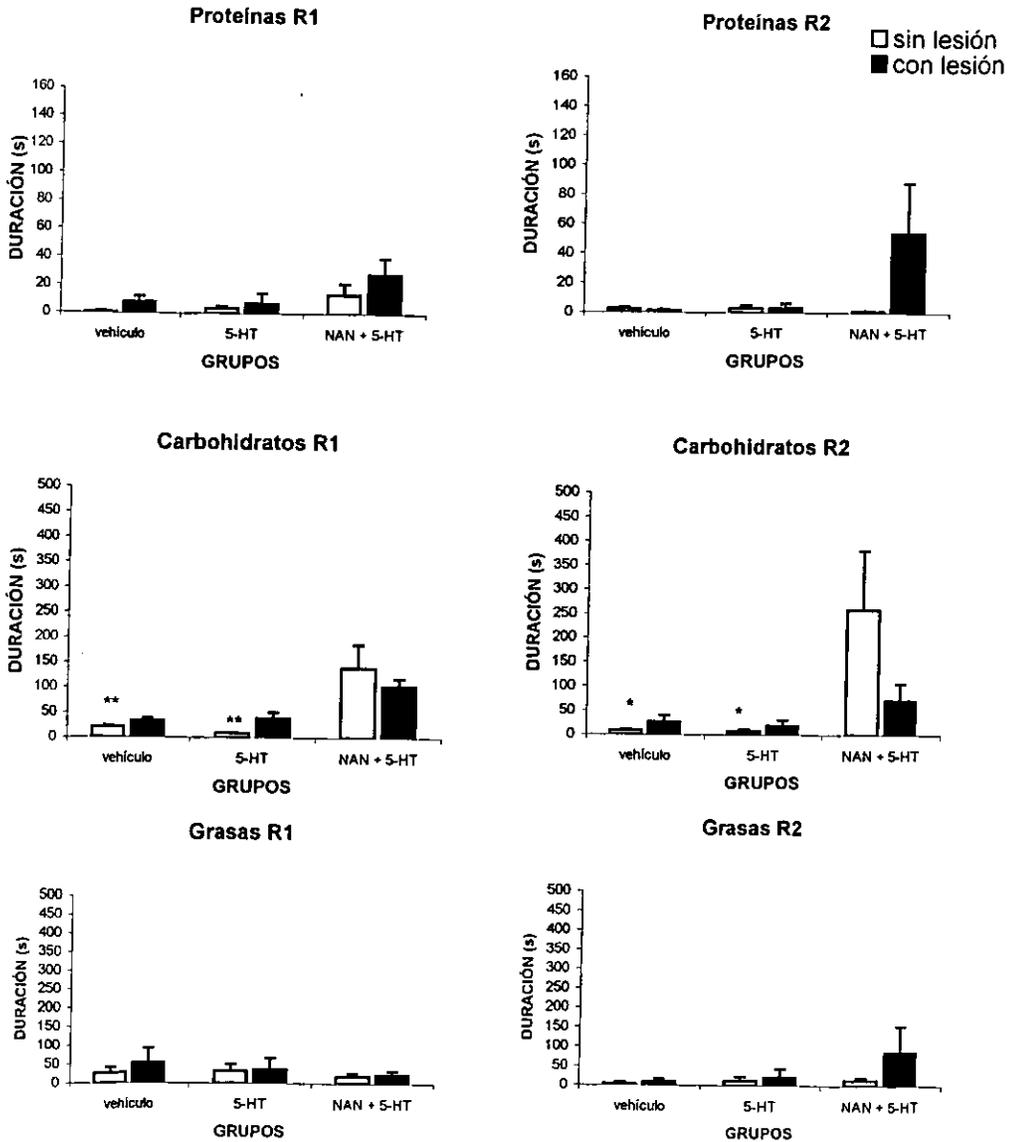


Fig. 21. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de NAN-190 en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la duración de los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición. * $p=0.03$ al comparar contra el grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado; ** $p<0.0001$ al comparar contra el grupo 5-HT pretratado con NAN-190 no lesionado.

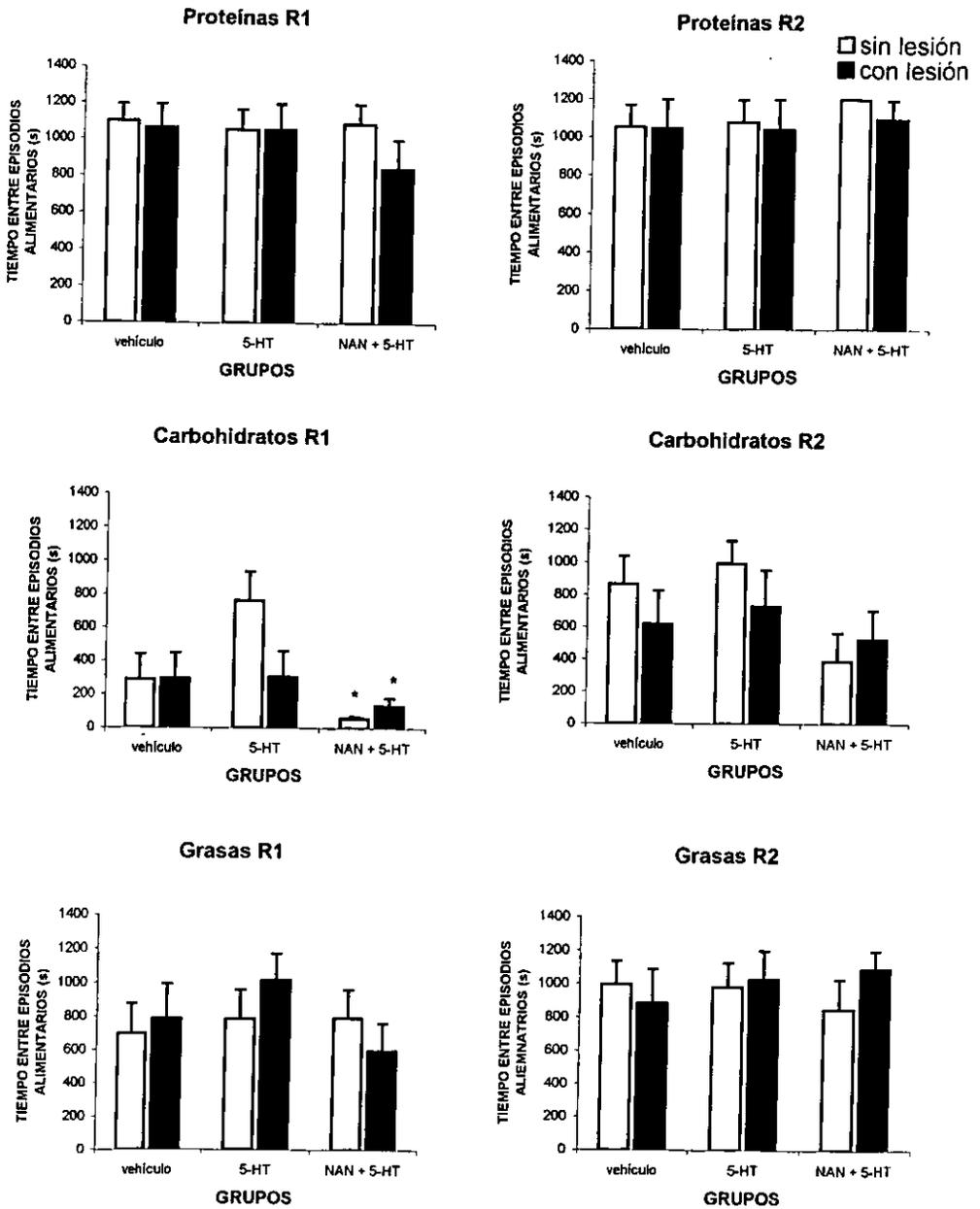


Fig. 22. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de NAN-190 en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo entre los episodios alimenticios de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos periodos de medición. * $p= .03$ al comparar contra el grupo 5-HT no lesionado.

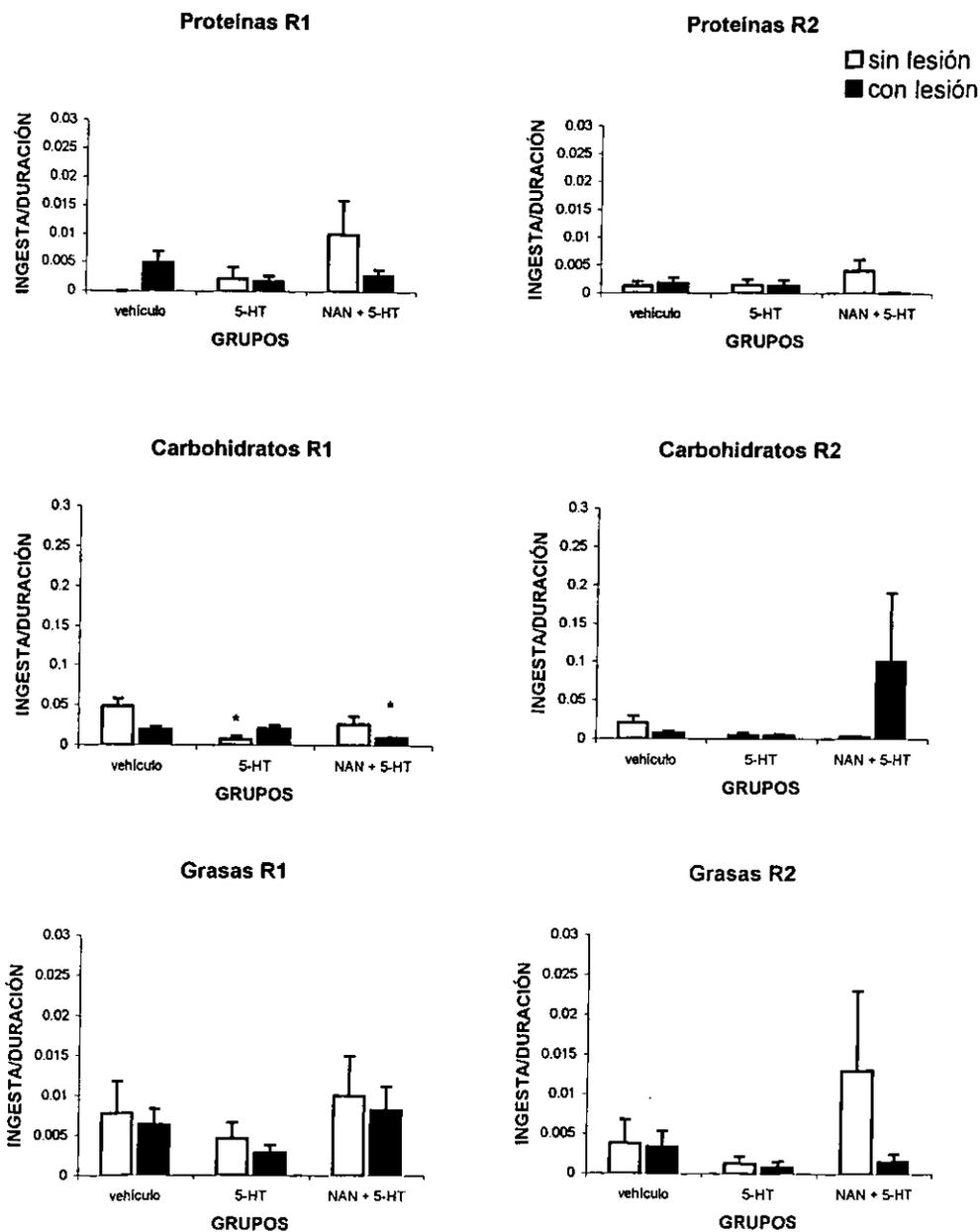


Fig. 23. Efectos de la 5-HT con pretatamiento de NAN-190 en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. de la tasa local de alimentación de proteínas, carbohidratos y grasas en los dos períodos de medición. * $p < .0001$ al comparar contra el grupo vehículo sin lesión.

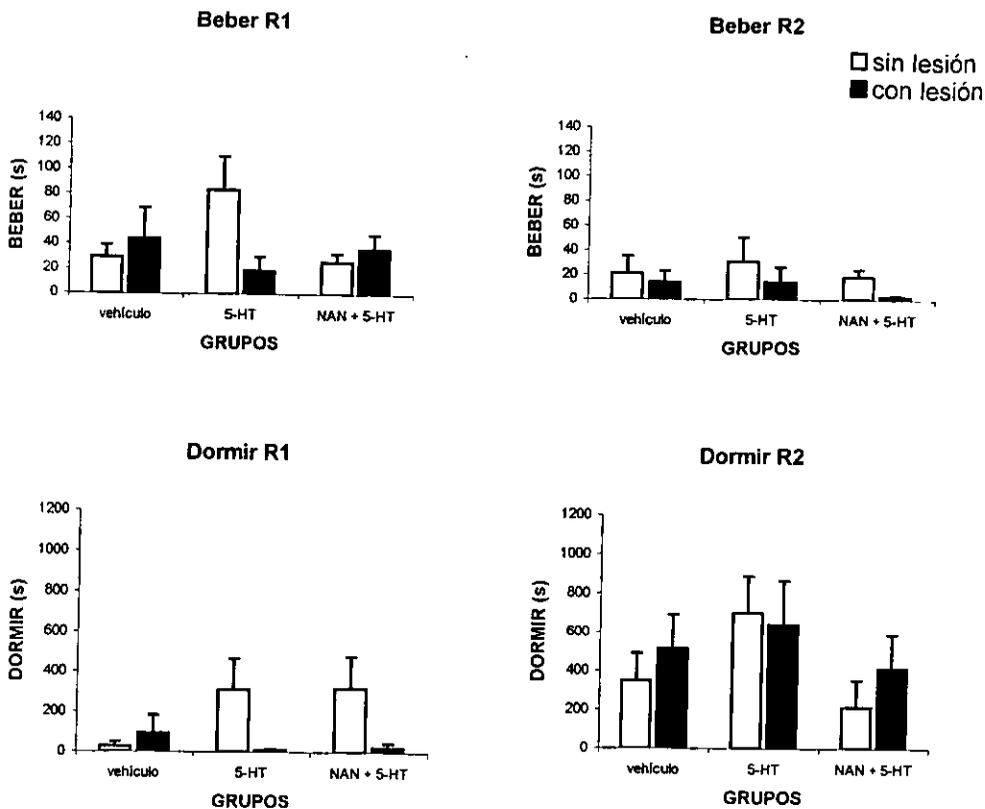


Fig. 24. Efectos de la 5-HT con pretratamiento de NAN-190 en animales con y sin lesión en el NPH. Los valores representan las medias \pm S.E.M. del tiempo que dedican los animales a beber y dormir en los dos períodos de medición.