

90
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

PARTICIPACION DIFERENCIAL DE LOS RECEPTORES SEROTONERGICOS INVOLUCRADOS EN LA REGULACION DEL CONSUMO DE ALIMENTOS EN RATAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIADO EN PSICOLOGIA PRESENTA: MONICA ESTHER NIETO VAZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS. MTR. DAVID N. VELAZQUEZ MARTINEZ

TESIS APOYADA POR DGAPA-UNAM - 201389



MEXICO, D. F.,

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1991



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 está 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.

INDICE

INTRODUCCION	6
ANTECEDENTES	12
Principales Características de la Serotonina (5-HT) . . .	13
Función y vías de administración de la 5-HT	15
PRIMEROS ANTECEDENTES DE LA PARTICIPACION DE LOS RECEPTORES SEROTONERGICOS EN LA REGULACION DEL CONSUMO DE ALIMENTO . . .	18
Fenfluramina y su participación en la regulación del consumo de alimento	18
TIPOS Y SUBTIPOS DE RECEPTORES SEROTONERGICOS	26
Caracterización farmacológica de los subtipos de receptores 5-HT1	26
Clasificación de los tipos y subtipos de receptores serotonérgicos con técnicas de radioligandos	29
Caracterización farmacológica de los receptores 5-HT2 . . .	30
Afinidad de drogas para receptores 5-HT1 y subtipos, y 5-HT2	31
Receptores serotonérgicos y su participación en la regulación de diferentes funciones fisiológicas . . .	32
EFFECTO ANOREXICO DEL INDORRENATO	34
ANTAGONISTAS ESPECIFICOS PARA RECEPTORES 5-HT2; Ketanserina y Pelanserina	39

PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL	41
METODO	44
Planteamiento del problema	45
Hipótesis y Variables	45
Sujetos	46
Drogas	46
Procedimiento	47
Análisis de Resultados	49
RESULTADOS	51
DISCUSION	69
CONCLUSIONES	90
BIBLIOGRAFIA	92
ANEXOS	102

INTRODUCCION

La regulación del consumo de alimento está dada por diferentes factores, entre los cuales se encuentran la distensión estomacal, la concentración de glucosa en la sangre y las asociaciones con el olfato, la vista y el sabor del alimento entre muchos otros factores. También se ha observado que los mecanismos neuroquímicos participan en la regulación de dicho fenómeno; entre estos mecanismos se encuentran aquellos en los que participa la dopamina (DA), noradrenalina (NE), acetilcolina (Ach) y serotonina (5-HT).

El objetivo del presente trabajo fue tratar de describir la participación de la 5-HT y sus receptores centrales (receptores serotoninérgicos: 5-HT₁ y subtipos, y los receptores 5-HT₂) en la regulación del consumo de alimento.

La serotonina se localiza generalmente en la terminal presináptica de la neurona. Este neurotransmisor se difunde a la terminal postsináptica y se adhiere en ésta a unas estructuras moleculares denominadas receptores¹.

¹Receptor: el término receptor se creó para indicar el componente del organismo con el cual interactúa un agente químico o neurotransmisor. Cualquier componente macromolecular funcional del organismo puede fungir como receptor, los receptores no crean efectos sino que simplemente modulan las velocidades de la función en curso. (Ross, 1986).

Blundell (1984) menciona que la 5-hidroxitriptamina ó serotonina (5-HT) endógena, posee un rol inhibitorio en la conducta alimenticia y que el aumento en la neurotransmisión de la 5-HT central ocasiona un decremento en el consumo de alimento. En consecuencia, las drogas que actúan directamente sobre los receptores para la serotonina (receptores serotoninérgicos) como la quipazina (Samanin, Bendotti, Miranda y Garattini, 1977) y el MK 212 (Clineschmidt, Hanson, Pflueger y McGuffin, 1977) o las drogas que alteran o modifican la 5-HT endógena promoviendo su permanencia en el espacio sináptico, como la fenfluramina (FENF) (Le Douarec, 1966) o la fluoxetina (Goudie, Thornton y Wheeler, 1976) reducen el consumo de alimento.

Los datos precedentes sugieren que la estimulación directa o indirecta de los receptores serotoninérgicos ocasiona un decremento en el consumo de alimento.

No obstante, la investigación en el área de la 5-HT y su participación en la regulación del consumo de alimento se ha complicado cada vez más, ya que numerosos estudios con técnicas de radioligandos han revelado la existencia de una población heterogénea de receptores serotoninérgicos en los que actúa la serotonina (Peroutka, 1988).

En la actualidad los receptores serotoninérgicos se han clasificado funcionalmente dentro de 3 grupos: receptores 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃. A su vez, sobre la base de estudios de unión o ligandos, los receptores 5-HT₁ se han subdividido en 4 subtipos: 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c} y 5-HT_{1d}. Tanto los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT₂ como los subtipos 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, y 5-HT_{1c} se pueden localizar en el Sistema Nervioso Central (S.N.C.) (Hoyer, 1988; Peroutka, 1988); también se ha presentado evidencia de que los 5-HT₃ se encuentran en el S.N.C. (Kilpatrick, Jones y Tyers, 1987).

Distribución Regional de los Receptores Serotoninérgicos 5-HT₁ y Subtipos, y 5-HT₂ en el S.N.C.

Con respecto a la distribución regional de los receptores serotoninérgicos (5-HT₁ y subtipos, y 5-HT₂) en el S.N.C., Peroutka y Snyder (1979) señalan que existe una mayor concentración de receptores 5-HT₁ en hipocampo, caudado, mesencéfalo e hipotálamo en ratas; mientras que en bovinos las concentraciones mayores se localizan en sustancia nigra, caudado, amígdala, hipocampo, globus pallidus, núcleos del raphé e hipotálamo.

En el caso de los receptores 5-HT₂, Laysen, Geerts, Gommerer, Verwimp, y Van Gompel (1982) reportaron que existe una distribución

regional muy semejante en cuatro especies diferentes de animales (rata, cobayo, conejo y perro), y que la mayor densidad de receptores 5-HT₂ ocurrió en el área cortical frontal.

Se ha observado, que los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y sus subtipos y los 5-HT₂ participan en la regulación de diferentes funciones fisiológicas: los 5-HT₂ participan en la contracción del músculo liso vascular (Leysen y cols. 1981) y en la excitación conductual inducida por serotonina (Peroutka y Snyder, 1979). En el caso de los receptores 5-HT₁, se ha reportado que participan en la regulación de la presión arterial (Hong y Schut, 1985), y en la termorregulación y contracción de la arteria basilar canina (Peroutka, 1988).

Sin embargo, hasta la fecha existen pocos reportes acerca de la participación diferencial de los receptores serotoninérgicos (5-HT₁ y subtipos, y 5-HT₂) involucrados en la regulación del consumo de alimento (Dourish, Clark, Fletcher e Iversen, 1989; Fletcher, 1988; Gilbert y Dourish 1987; Kennett, Dourish y Curzon, 1987; Kennet y Curzon 1988; y López-Cabrera y Velázquez-Martínez, 1986).

La existencia de sustancias que actúan selectivamente sobre alguno de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos, son

una herramienta útil para el estudio de estos receptores para aclarar su participación en la regulación del consumo de alimento, el cual es el principal propósito de este trabajo.

Entre estas sustancias específicas para receptores serotoninérgicos se encuentra el indorrenato, descrito como un compuesto agonista² serotoninérgico que se une con cierta preferencia a los receptores 5-HT1a y 5-HT1b (Dompert, Gasser y Traber 1985; Hoyer, Engel y Kalkman, 1985) y la pelanserina (TR2515) descrita como un antagonista³ serotoninérgico que bloquea específicamente a los receptores 5-HT2 (Hong y Schut, 1985). Estas dos sustancias se abordaran detalladamente más adelante.

A continuación, describiremos en la sección de antecedentes, algunas características esenciales de la serotonina (5-HT). Posteriormente, mencionaremos los primeros antecedentes de la participación de los receptores serotoninérgicos en la regulación del consumo de alimento, estos antecedentes se obtuvieron mediante

²Agonista.- Son los compuestos que mimetizan al menos alguno de los efectos de las sustancias neurotransmisoras por interacción con el receptor fisiológico apropiado, es decir, que tienen afinidad y presentan actividad en los receptores apropiados (Ross, 1985).

³Antagonista.- Estos compuestos pueden no tener actividad reguladora intrínseca en un receptor determinado, pero son igualmente capaces de unirse a la macromolécula (receptor); un resultado de esta unión puede ser la interferencia, disminución o bloqueo total en el efecto de un agonista. (Ross, 1985).

el estudio de los efectos anoréxicos ocasionados por la administración de FENF (Le Douarec, 1966; Duhault y Verdavainne, 1967; Duhault, Boulanger, Voisin, Malen y Schmitt, 1975). También se mencionan los efectos de algunos agonistas serotoninérgicos directos e indirectos sobre el consumo de alimento.

Para finalizar con la sección de antecedentes, se describen algunas características farmacológicas de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos, así como las funciones fisiológicas en las que se ha propuesto su participación. Posteriormente se expone el planteamiento experimental del presente trabajo.

En la segunda y última sección se presenta el método, los resultados, la discusión y las conclusiones derivadas de este trabajo.

ANTECEDENTES

PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LA 5-HIDROXITRIPTAMINA
(SEROTONINA, ó 5-HT)

La 5-HT es la 3(beta-aminoetil)-5-dihidroxiindol, se encuentra ampliamente distribuida en el reino animal y vegetal, por ejemplo: en los vertebrados, en los tunicantes, moluscos y artrópodos; en algunas frutas como el plátano y la ciruela, y en varios tipos de nueces. Douglas (1986) menciona que la presencia de la 5-HT en el S.N.C. fue demostrada por Twarog y Page en 1953, la cual ya había sido aislada de la mucosa gastrointestinal por Vially y Ersparme en 1933. Así mismo, se ha mencionado que Rapport en 1945 aisló la 5-HT de la sangre del toro y la nombró serotonina, determinando también su estructura molecular; el siguiente hecho importante que menciona Douglas (1986) es que Rand y Reid en 1951 demostraron la presencia de la 5-HT en las plaquetas con un poder vasoconstrictor.

Bogdansky y cols (1956; citados por Goth, 1980) mostraron fluométricamente diferentes concentraciones de la 5-HT en el S.N.C., encontrando una mayor cantidad en el mesencéfalo y en el hipotálamo sugiriendo su acción como neurotransmisor.

La 5-HT se encuentra presente en las neuronas y se almacena usualmente en la terminal presináptica, esto se ha demostrado con diversas técnicas, por ejemplo: fluorescencias por Dahlstron y Fuxe (1964; citados por Douglas, 1986), y autorradiografía en combinación con serotonina marcada (Beaudet y Descarries 1976, citados por Douglas, 1986).

El conjunto de neuronas o células serotoninérgicas dan origen a los sistemas serotoninérgicos. Estos sistemas ocupan una distribución anatómica estratégica proyectando y cursando a través de zonas hipotalámicas y distribuyéndose abundantemente en el tracto gastrointestinal (Blundell, 1984).

En los mamíferos, aproximadamente el 90% de la 5-HT presente en el organismo (aproximadamente 10 mg. en una persona adulta) se aloja en el tracto gastrointestinal, principalmente en las células enterocromafines. El 10% de 5-HT restante, se encuentra presente en su gran mayoría en las plaquetas y el S.N.C. Gran parte de la 5-HT se metaboliza al cruzar la pared intestinal y el resto se destruye en el hígado y los pulmones. La 5-HT que se localiza en las células enterocromafines, las neuronas y casi todas las demás células que contienen 5-HT se sintetiza *in situ* a partir del precursor triptófano de la siguiente manera (Cooper, Blomm y Roth, 1984):

TRIPTOFANO

↓ ---TRIPTOFANO HIDROXILASA

5-HTP (5-hidroxitriptófano)

↓ ---AMINOACIDO-DESCARBOXILASA

5-HT (Serotonina)

Función y vías de administración de la 5-HT: una función importante de la 5-HT es servir como transmisor químico para las neuronas encefálicas llamadas "triptaminérgicas" o serotoninérgicas. Entre las funciones en las cuales se ha implicado a la 5-HT endógena podemos citar la percepción del dolor, el sueño y diversos tipos de conducta (normal y anormal), sobre todo trastornos afectivos. También puede participar en la regulación de la temperatura, la presión arterial y en la regulación neuroendocrina (Douglas, 1986).

Con fines experimentales, la 5-HT se administra generalmente por vía intravenosa (i.v), pero también se absorbe bien por inyección intramuscular. Sin embargo, por vía oral se degrada rápidamente y es ineficaz. En el hombre casi toda la 5-HT ingerida o endógena sufre deaminación oxidativa por la monoaminoxidasa (MAO) para formar 5-hidroxiindolacetaldehído, rápidamente degradado por oxidación a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Existen varias drogas que afectan a la 5-HT endógena, las cuales se dividen en diferentes categorías: 1) El precursor de la 5-HT, triptófano, puede aumentar las concentraciones endógenas de la 5-HT y causar cambios de conducta (Douglas, 1986). 2) Los inhibidores de la síntesis de la 5-HT como la p-clorofenilalanina (PCPA), que bloquean la enzima autolimitante triptófano-hidroxilasa y decremента los niveles de 5-HT. Esta es un valioso instrumento experimental pero demasiado tóxico para el uso clínico. 3) Los inhibidores del mecanismo de recaptura que se adhieren a la membrana de la terminal presináptica impidiendo la recaptura del neurotransmisor (5-HT) por ésta; se incluyen aquí las drogas antidepressivas tricíclicas. Sin embargo, las drogas que logran una inhibición más potente y selectiva de la recaptura de la 5-HT son la fluoxetina y la zimeldina (Douglas, 1986). 4) Los inhibidores de la recaptura y almacenamiento en las vesículas incluyen la reserpina y la tetrabenzina, todas capaces de lograr una depleción de las reservas de 5-HT. Una depleción duradera de la 5-HT se logra con la droga anoréxica fenfluramina y con la p-cloroanfetamina. 5) Entre los inhibidores de la degradación de la 5-HT en el espacio sináptico, se incluyen principalmente los inhibidores de la MAO. 6) Las neurotoxinas que destruyen preferentemente las neuronas que contienen 5-HT son la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6 DHT) y la 5,7-DHT. 7) Y por último, los antagonistas de la 5-HT a nivel del receptor que previenen los efectos de la 5-HT por medio del bloqueo de los receptores postsinápticos de la neurona; entre estos se

encuentran la metisergida, ciproheptadina, metergolina, ketanserina y cinanserina, entre otras.

PRIMEROS ANTECEDENTES DE LA PARTICIPACION DE LOS RECEPTORES
SEROTONERGICOS EN LA REGULACION DEL CONSUMO DE ALIMENTO

FENFLURAMINA Y SU PARTICIPACION EN EL DECREMENTO DEL CONSUMO
DE ALIMENTO EN RATAS

La 1(meta-trifluorometil-fenil)-2 aminopropano o fenfluramina (FENF) se sintetizó en 1962 por L. Beregi y P. Hugon (citados por Duhault y Verdavainne, 1967). Le Douarec (1966) describió a la FENF, como un compuesto anoréxico derivado de la anfetamina (ANF) y observó que uno de los principales efectos que ocasiona la administración de FENF es una reducción en el consumo de alimento. Sin embargo, la FENF ocasiona concomitantemente una disminución de la actividad locomotora. Esta disminución de la actividad locomotora es contraria al incremento característico en la actividad motriz ocasionado por la anfetamina. Esta diferencia de efectos entre la FENF y la ANF lo llevó a sugerir que tal vez la FENF estuviese actuando por un mecanismo neuroquímico diferente del descrito para la anfetamina.

Duhault y Verdavainne (1967) sugirieron que la FENF actúa preferentemente sobre mecanismos serotoninérgicos, a través de un mecanismo de liberación de la 5-HT endógena. Estos autores reportaron que la administración aguda ó crónica de FENF en

ratas, decremanta los niveles de 5-HT cerebral sin modificaciones en la tasa de catecolaminas cerebrales.

Duhualt, Boulanger, Voisin, Malen y Schmitt (1975) observaron que la administración de FENF reduce el consumo de alimento en ratas, y describieron una dosis efectiva 50 (DE₅₀) de 2.95 mg/kg. Estos mismos autores también encontraron que la FENF (10.0 mg/kg) 2.5 hrs. después de su administración redujo significativamente los niveles de 5-HT cerebral.

Actualmente varios estudios sugieren que el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración de FENF se debe principalmente a que éste compuesto penetra en la terminal presináptica de la neurona y libera la 5-HT endógena de las terminales nerviosas (Samanin, Caccia, Bendotti y Mennini, 1980b).

Acorde con este hecho, se ha observado que la administración previa de sustancias que degeneran selectivamente las terminales serotoninérgicas y por tanto decremantan el contenido de 5-HT central como la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT), decremantan el efecto anoréxico de la FENF (Clineschmidt, 1973).

En otros estudios Samanin, Ghezzi, Valzelli y Garattini, (1972) reportaron que una lesión electrolítica en la vecindad del raphé medio, la cual es una área rica en cuerpos neuronales con contenidos de 5-HT, también decremента la acción anoréxica inducida por la FENF. El decremento de la acción anoréxica de la FENF debida a las lesiones electrolíticas de la vecindad del raphé medio se debe a que al lesionar los cuerpos neuronales con contenido de 5-HT se ocasiona un decremento en los niveles de 5-HT cerebral.

Los datos precedentes sugieren que la acción anoréxica de la FENF depende principalmente de un modo de acción indirecto, es decir, a través de la liberación de la 5-HT endógena de las terminales nerviosas centrales.

También se ha identificado otra forma indirecta por la cual la FENF ejerce su efecto anoréxico. Esta segunda forma es a través de la inhibición del mecanismo de recaptura del neurotransmisor, es decir, la FENF se adhiere a la terminal presináptica de la neurona y bloquea el mecanismo de recaptura de la 5-HT lo que genera que la 5-HT permanezca por más tiempo en el espacio sináptico y genera una mayor estimulación de los receptores postsinápticos de la neurona (Samanin y cols., 1980b).

De acuerdo con este hecho, Duhault y cols (1975) reportaron que la administración previa de clomipramina, la cual es un potente inhibidor de la recaptura axonal de 5-HT reduce los efectos anoréxicos ocasionados por la administración de FENF.

Sin embargo, Samanin y cols (1980b) reportaron que la administración única de LM5008, un potente inhibidor del mecanismo de recaptura de la 5-HT, no ocasiona un decremento significativo en el consumo de alimento en comparación con el obtenido por la administración de FENF, por lo que estos autores sugirieron que la inhibición del mecanismo de recaptura de la 5-HT por sí sola no ejerce una acción determinante en el decremento del consumo de alimento y que el incremento en la liberación de la 5-HT endógena, así como la estimulación directa de los receptores postsinápticos de la neurona pueden jugar un papel más importante en la determinación del efecto anoréxico inducido por la FENF. También se ha sugerido que la FENF ejerce su efecto anoréxico mediante la estimulación directa de los receptores postsinápticos serotoninérgicos (Samanin y cols., 1980b). Esta sugerencia encuentra apoyo adicional en las observaciones de que las sustancias (antagonistas clásicos de la serotonina: metergolina, metisergida, ciproheptadina y cinanserina) que reducen los efectos de la 5-HT, a través del bloqueo de los receptores postsinápticos de la neurona también reducen los efectos anoréxicos ocasionados por la FENF.

Por ejemplo: Kruk, Smith y Zanrindast (1976) encontraron que el efecto anoréxico de la FENF (0.5-32 mg/kg por vía intraperitoneal i.p, administrada 30 min. antes de la presentación al alimento) fue antagonizado por la administración previa (2 hrs. antes que la FENF) de metergolina (0.5 mg/kg), pero no por otros agentes como el pimozide (antagonista dopaminérgico).

También Kruk y cols (1973; citados por Duhault y cols., 1975) observaron que la administración previa de ciproheptadina, decrementa el efecto anoréxico inducido por la FENF.

Sin embargo, se ha observado que algunos antagonistas alfa-adrenérgicos como la tolazolina (Ortíz, García, Fernández, Nieto, López-Cabrera y Velázquez-Martínez, 1988), o antagonistas colinérgicos como la atropina (Velázquez-Martínez, López-Cabrera, García, Nieto y Ortíz, 1989) son incapaces de reducir el efecto anoréxico de la FENF, lo cual sugiere que el efecto anoréxico de la FENF es decrementado preferentemente por sustancias antiserotonérgicas, confirmándose la participación de los mecanismos serotoninérgicos en la regulación del efecto anoréxico inducido por la administración de FENF.

Así, la FENF afecta preferentemente los mecanismos serotoninérgicos cerebrales, y se ha postulado que su efecto anoréxico se debe principalmente a su capacidad para liberar la 5-HT endógena de las terminales nerviosas e inhibir el mecanismo de recaptura de la 5-HT central. Estos estudios con la FENF han contribuido a la sugerencia de que el aumento en la disponibilidad de la 5-HT sobre los receptores serotoninérgicos postsinápticos, o la estimulación directa de estos receptores mediante sustancias análogas a la serotonina (agonistas serotoninérgicos) pueden generar como consecuencia efectos anoréxicos en animales de laboratorio.

El empleo de la FENF en la investigación neurofarmacológica se debe principalmente a que sus mecanismos de acción neuroquímicos han sido los más estudiados y caracterizados hasta la fecha. Inclusive, dentro del campo de la farmacología aplicada, la FENF se emplea clínicamente como un agente anoréxico en humanos (Pintet y cols., 1977; citado por Samanin, Mennini y Garattini, 1980a). Por tal razón, la FENF es una herramienta muy útil como marco de referencia para comparar los efectos anoréxicos ocasionados por la administración de nuevos compuestos que actúen mediante la activación del sistema de neurotransmisión serotoninérgico.

También se ha observado que algunos agonistas serotoninérgicos directos como la quipazina (Samanin y cols., 1977) y el MK 212

(Clineschmidt y cols., 1977), e indirectos como la m-clorofenilpiperazina (m-CPP) (Samanin, Mennini, Ferraris, Bendotti, Borsini y Garattini, 1979), la fluoxetina (Goudie y cols., 1976), la p-clorofenilalanina (P-CPA), la 5,7 dihidroxitriptamina (Clineschmidt y Bunting, 1980), y el precursor de la 5-HT endógena, el 5-Hidroxitriptófano (5-HTP) decrementan el consumo de alimento (véase Fletcher y Burton, 1986).

De acuerdo con la hipótesis de Blundell mencionada en la introducción, se podría predecir que el bloqueo de los receptores postsinápticos serotoninérgicos por sustancias antagonistas para la serotonina inhibirían los efectos ocasionados por la 5-HT endógena y, por consecuencia se induciría un incremento en el consumo de alimento Blundell y Leshem, 1974 (citados por Dourish y cols., 1989) encontraron que los antagonistas no selectivos de la 5-HT, metisergida y ciproheptadina incrementan el consumo de alimento en ratas y perros. Sin embargo, la evidencia de tal fenómeno, es decir, la hiperfagia inducida en humanos o animales por antagonistas serotoninérgicos es muy limitada (Garattini y cols., 1986, citados por Dourish y cols., 1989).

Confirmando la participación del mecanismo de neurotransmisión serotoninérgico en la regulación del consumo de alimento, recientemente se ha reportado que la administración central de la

5-HT también decremanta el consumo de alimento (véase Fletcher y Burton, 1986).

TIPOS Y SUBTIPOS DE RECEPTORES SEROTONÉRGICOS

A partir de la primera clasificación de los receptores serotoninérgicos (receptores M y D) elaborada por Gaddum y Picarelli en 1957 el análisis y clasificación de los receptores para la serotonina ha sido una tarea ardua, emergiendo 23 años después una segunda clasificación de los receptores serotoninérgicos. Esta segunda clasificación fue propuesta por Peroutka y Snyder (1979) quienes describieron la existencia de por lo menos dos amplios sitios de unión para la serotonina en el S.N.C.: los receptores 5-HT₁, identificados preferentemente con ³H-5-HT y los receptores 5-HT₂, identificados preferentemente con ³H-espiperona.

Sin embargo, los sitios de unión 5-HT₁ pueden ser heterogéneos. Diversos autores (ver Peroutka, 1988) han sugerido que los sitios de unión con alta afinidad por la espiperona pueden ser designados como 5-HT_{1a}, y los sitios con baja afinidad por la espiperona pueden ser designados como 5-HT_{1b}.

Caracterización Farmacológica de los Subtipos de Receptores 5-HT₁

Varios radioligandos clasifican a los subtipos de receptores 5-HT_{1a}. Aunque los receptores 5-HT_{1a} pueden ser marcados por la ³H-

5-HT, estos sitios se pueden marcar más directamente con el 8-OH-DPAT (^1H -8-hidroxi-2[di-n-propil-amino]tetralin) (Hoyer, Engel y Kalkman, 1985), la ^1H -ipsapirona, la ^1H -buspirona y la PAPP (Peroutka, 1988).

En el caso de los subtipos de receptores 5-HT_{1b}, su caracterización ha sido mas difícil. Sin embargo, estos sitios se marcan más específicamente con el ^{125}I -cianopindolol en cerebro de rata (Hoyer y cols., 1985). Blurton y Wood (1986, citados por Peroutka, 1988) demostraron que estos sitios también pueden ser marcados con la ^1H -5-HT en la corteza frontal de rata. Además, los receptores 5-HT_{1b} posiblemente se encuentren sólo en algunas especies animales como el cerebro de rata y ratón, pero no en membranas cerebrales de humano, cobayo, vaca, gallina, tortuga, o rana (Peroutka, 1988).

Un tercer subtipo de receptores 5-HT₁, los receptores 5-HT_{1c}, se caracterizaron primero en membranas de corteza y plexo coroideo de cobayo, marcados con la ^1H -5-HT y la ^1H -mesulergina (Hoyer y cols., 1985). También, Yagaloff y Hartig (1985, citados por Peroutka, 1988) marcaron a estos receptores con el ^{125}I -LSD en el plexo coroideo de rata.

Finalmente, Heuring y Peroutka (1987, citado por Peroutka, 1988) describieron recientemente un cuarto subtipo de receptor 5-HT1, al cual denominaron 5-HT1d. Estos receptores se marcaron con la ^3H -5-HT y se identificaron principalmente en membranas cerebrales de bovino, sin embargo, la mayor concentración de receptores 5-HT1d se puede apreciar en el ganglio basal de este animal.

Retomando lo anterior, podemos resumir que en la actualidad se han identificado en el S.N.C. por lo menos 6 diferentes sitios de unión para la serotonina: los receptores 5-HT1 y subtipos (a, b, c, y d), los receptores 5-HT2, y los receptores 5-HT3; diferenciados con técnicas de radioligandos (substancias marcadas radioactivamente) en homogeneinados de cerebro de diferentes especies animales (véase Hoyer, 1988 y Peroutka, 1988) (Cuadro 1).

**Cuadro 1 CLASIFICACION DE LOS TIPOS Y SUBTIPOS DE RECEPTORES SEROTONERGICOS
CON TECNICAS DE RADIOLIGANDOS**

Receptores	5-HT1a	5-HT1b	5-HT1c	5-HT1d	5-HT2
Radioligandos	³ H-5-HT ³ H-8-OHDPAT ³ H-lpsapirona ³ H-WB4101 ³ H-Buspirona ³ H-PAPP	³ H-5-HT 125-I-CYP solo en rata y ratón	³ H-5-HT ³ H-Mesulergina 125-I-LSD	³ H-5-HT	³ H-Spiperona ³ H-Mesulergina 125-I-LSD ³ H-Ketanserin ³ Hianserin ³ HN-metilsapirona 125-I-Metil-LSD ³ H-DOB
Mayor Densidad en	Núcleo del ráf. Hipocampo	Substancia ngra. Globus pallidus.	Plexo coroideo	Ganglio basal de bovino	Corteza capa IV

Se muestran los diferentes radioligandos y los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos que marcan, así como las diferentes regiones del S.N.C. en donde se localizan las mayores concentraciones de estos receptores. (Tomado de Moyer, 1985 y Peroutka, 1988). Como se puede apreciar en el cuadro 1, no se presentan datos sobre los tipos de receptores 5-HT3, puesto que estos receptores muestran requerimientos estructurales muy diferentes a los receptores 5-HT1 y 5-HT2. Sin embargo, podemos mencionar, que los receptores 5-HT3 probablemente no participen en la regulación del consumo de alimento, ya que Dourish y cols (1989) reportaron que los antagonistas específicos para receptores 5-HT3, el ICS 205 903 y el MDL 72222 no tienen efectos significativos sobre el consumo de alimento en ratas.

CARACTERIZACION FARMACOLOGICA DE LOS RECEPTORES 5-HT2

A diferencia de los receptores 5-HT1, los receptores 5-HT2 aparentemente pueden ser homogéneos. Farmacológicamente los receptores 5-HT2 y 5-HT1 muestran marcadas diferencias. Los antagonistas serotoninérgicos tienen mayor afinidad para unirse a los sitios 5-HT2 y menor afinidad para unirse a los sitios 5-HT1, mientras que la 5-HT y sus derivados triptaminérgicos (agonistas serotoninérgicos) poseen una mayor afinidad para unirse a los receptores 5-HT1 y menor afinidad para unirse a los receptores 5-HT2 (Cuadro 2).

Cuadro 2. AFINIDAD DE DROGAS PARA RECEPTORES 5-HT1 Y SUBTIPOS,
Y RECEPTORES 5-HT2 (valores pK, $-\log \text{ mol/l}$).

DROGAS	5-HT _{1a}	5-HT _{1b}	5-HT _{1c}	5-HT _{1d}	5-HT ₂
B-OH-DPAT	8.74	4.22	5.24	5.94	5.04
KU 24-969	8.11	8.42	6.52	7.32	6.03
TVX Q 7821	7.73	3.87	4.53	4.88	5.07
BUEPIBONA	7.58	3.94	5.08	4.48	6.07
CEPIBONA	7.05	3.85	4.64	-	5.44
TFMPP	6.34	6.36	7.21	6.18	6.57
QUIPAZINA	5.49	6.51	6.73	5.86	6.20
KETANSERINA	5.86	5.72	7.01	6.00	8.86
MIANSERIN	6.03	5.21	8.00	6.37	8.08
CINANSERIN	6.09	5.24	6.69	5.78	7.66
MTANSERIN	5.37	4.00	8.64	-	9.25
CIPROHEPTADINA	6.45	5.32	7.86	-	8.46
ME 212	5.32	5.03	6.16	-	6.70
mCPP	6.49	6.58	7.68	-	4.76
EPIBONA	7.18	5.27	5.94	5.27	8.76
NETISERONIDA	7.63	5.82	8.61	8.42	8.57
NETISERONINA	8.10	7.39	9.19	9.09	9.03
CIANOPINDOLOL	8.27	8.28	4.44	6.85	4.53

Se muestra la constante de afinidad (K_1) de varios agonistas y antagonistas para los diferentes receptores de la 5-HT (Tomado de Hoyer, 1988).

RECEPTORES SEROTONERGICOS Y SU PARTICIPACION EN LA REGULACION DE DIFERENTES FUNCIONES FISIOLÓGICAS

Los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ participan en la regulación de diferentes funciones fisiológicas, en el Cuadro 3 se proporcionan algunos correlatos funcionales de estos receptores. En el caso de la participación de los receptores serotoninérgicos en la regulación del consumo de alimento, se ha propuesto la participación principalmente de los receptores 5-HT₁ (Dourish y cols., 1989; Fletcher, 1988; Gilbert y Dourish, 1987; Kennett y cols., 1987; Kennet y Curzon, 1988; López-Cabrera y Velázquez-Martínez, 1986). Sin embargo, la variedad de subtipos de receptores 5-HT₁ origina la siguiente interrogante: ¿Cuál de estos tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos regula principalmente el consumo de alimento?.

Cuadro 3. CORRELACIONES FUNCIONALES PROPUESTAS PARA LOS TIPOS DE RECEPTORES 5-HT

5-HT _{1a}	<p>Modulación de la adenilciclase</p> <p>Inhibición de la célula del raphe y de la célula CA1 hipocámpal.</p> <p>Contracciones de la arteria basilar canina.</p> <p>Patoleo de la pezuña delantera, temblor, movimiento de la cabeza.</p> <p>Facilitación de la eyaculación y/o de emisiones seminales.</p> <p>Termorregulación. Efectos hipotensivos.</p>
5-HT _{1b}	"Autorreceptor"
5-HT _{1c}	Reciclaje de fofatilidínocitol
5-HT _{1d}	<p>? Perforación del riñón de rata.</p> <p>? Fondo del estómago de rata.</p>
5-HT ₂	<p>Reciclaje de fofatilidínocitol</p> <p>Contracción del músculo vascular liso</p> <p>Movimientos de cabeza inducidos por 5-Hidroxitriptófano o escualina.</p> <p>Prensión inducida por triptamina.</p> <p>Edema de la pata delantera de rata.</p> <p>Propiedades discriminativas de la cola.</p> <p>Contracción del músculo bronquial liso</p> <p>Cambios en el número y forma de plaquetas</p> <p>Síntesis prostaciclínica del músculo liso</p>
5-HT ₃	<p>Depolarización de las neuronas postganglionares autónomas.</p> <p>Contracción del músculo ileaco liso.</p> <p>Reacción de dolor, roncha y ensanchamiento.</p>

Se muestran los diferentes correlatos funcionales en los que participan los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos. (Tomado de Peroutka, 1988).

EFFECTO ANOREXICO DEL INDORRENATO

Otro compuesto agonista serotoninérgico, que ocasiona un decremento en el consumo de alimento a través de la activación de mecanismos serotoninérgicos, es el TR3369, (5-metoxitriptamina-beta-metil-carboxilato-HCL) o Indorrenato (INDO).

El INDO es una sustancia muy semejante a la serotonina descrito por Hong (1981 y Hong y cols., 1983), el cual posee además propiedades antihipertensivas, ya que decrementa la presión arterial en ratas y perros hipertensos renales (Hong, 1981). Esta sustancia ejerce su acción hipotensora mediante la estimulación directa de los receptores serotoninérgicos y ocasiona un decremento en los niveles cerebrales de 5-HIAA, principal metabolito de la serotonina (Hong, Ri6n, Aceves, Benitez-King y Anton, 1987).

Se ha observado que el INDO posee una alta afinidad para unirse a los subtipos de receptores 5-HT1a y 5-HT1b (Dompert y cols., 1985; Hoyer y cols., 1985).

Dompert y cols (1985) encontraron que el INDO al igual que la 8-OH-DPAT (agonista específico para receptores 5-HT1a) desplazan la

unión de la ^3H -Ipsapirona ó ^3H -TVX Q 7821, un ligando con alta selectividad para unirse a los subtipos de receptores 5-HT_{1a}. Por su parte, Hoyer y cols (1985) observaron que el INDO también se une con cierta preferencia a los subtipos de receptores 5-HT_{1b} (pK_d 5.44 \pm 0.20, en corteza cerebral de rata).

En estudios elaborados con INDO sobre el consumo de alimento se encontró que el INDO (1.0 mg/kg a 30.0 mg/kg por vía subcutánea, s.c) decremanta el consumo de alimento en ratas privadas 20 hrs. al alimento (Velázquez-Martínez, Valencia y Villareal, 1983).

La sugerencia de la participación de los receptores serotoninérgicos en la regulación del efecto anoréxico del INDO, se basa en el hecho de que los compuestos que antagonizan los efectos de la 5-HT, específicamente los antagonistas clásicos de la serotonina, también antagonizan los efectos anoréxicos inducidos por el indorrenato. (Velázquez-Martínez y cols. 1983; Nieto, Fernández, García, Ortiz, López-Cabrera y Velázquez-Martínez, 1988).

Por ejemplo, Velázquez-Martínez y cols (1983) reportaron que el antagonista serotoninérgico cinanserina, antagoniza parcialmente los efectos anoréxicos inducidos por el INDO.

Recientemente, Nieto y cols (1988) observaron que los antagonistas clásicos de la 5-HT, metergolina y ciproheptadina (30.0 mg/kg, s.c), también decrementan el efecto anoréxico inducido por la administración del INDO (1.0 - 30.0 mg/kg, s.c) en ratas privadas 20 hrs. al alimento.

Sin embargo, se ha reportado que algunos antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol y, alfa-adrenérgicos como la yohimbina no antagonizan el efecto anoréxico del INDO (Velázquez-Martínez y cols. 1983).

Así mismo, Velázquez-Martínez, López-Cabrera, García, Nieto y Ortíz (1989) observaron que el antagonista colinérgico atropina (3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg s.c), administrada 30 min. previos al INDO (1.0 - 30.0 mg/kg s.c) no antagoniza el decremento en el consumo de alimento ocasionado por el INDO, por lo que estos autores sugieren la posibilidad de que el efecto anoréxico del INDO esté mediado preferentemente a través de mecanismos serotoninérgicos, ya que, como se mencionó anteriormente los antagonistas dopaminérgicos, alfa-adrenérgicos y colinérgicos son incapaces de prevenir el efecto anoréxico inducido por la administración del INDO.

López-Cabrera y Velázquez-Martínez (1986) estudiaron los efectos anoréxicos del INDO con un tratamiento previo de ketanserina, la cual es un antagonista serotoninérgico que bloquea específicamente los receptores 5-HT₂ (Leysen y cols., 1981), y observaron que la ketanserina no decremента el efecto anoréxico inducido por la administración del INDO (agonista serotoninérgico que actúa específicamente sobre receptores 5-HT₁). Con base en estos resultados estos autores sugirieron, la posibilidad de que la reducción en el consumo de alimento inducido por la estimulación de los receptores serotoninérgicos, este mediada preferentemente por los subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y no los 5-HT₂.

La propuesta de López-Cabrera y Velázquez-Martínez (1986) acerca de la posible participación preferencial de los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT₁ involucrados en la regulación del consumo de alimento es uno de los primeros trabajos que plantean esta hipótesis. Más tarde, gracias a los estudios de sustancias específicas para receptores serotoninérgicos y sus efectos sobre el consumo de alimento la propuesta ha sido confirmada por otros (Dourish y cols., 1989; Fletcher, 1988; Gilbert y Dourish, 1987; Kennett y cols., 1987; Kennett y Curzon, 1988).

El hecho de que el INDO sea un agonista serotoninérgico que se une a receptores 5-HT₁ (posiblemente a 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b}) y que

además ocasione un decremento en el consumo de alimento, promueve el interés por observar como se comporta esta sustancia al interactuar con algunos antagonistas específicos para receptores 5-HT2 (como la pelanserina) y poder contribuir en la clarificación de la participación diferencial de los tipos de receptores serotoninérgicos (5-HT1 y subtipos, y 5-HT2) involucrados en la regulación del consumo de alimento.

A continuación se presentan algunas características de los antagonistas específicos para receptores 5-HT2, la ketanserina y la pelanserina (TR2515) ya que en el presente trabajo se observaron los efectos de la interacción de la pelanserina con el indorrenato y con la fenfluramina sobre el consumo de alimento, y tales efectos se comparan con los observados previamente de la interacción de la ketanserina con el indorrenato y la fenfluramina.

ANTAGONISTAS ESPECIFICOS PARA RECEPTORES 5-HT₂.

KETANSERINA Y PELANSERINA.

Se han descrito varias sustancias antagonistas serotoninérgicas que se unen con alta afinidad y selectividad a los subtipos de receptores 5-HT₂; entre estas se encuentra la Ketanserina (R41 468) (Leysen y cols., 1982) y la Pelanserina (TR2515) (Hong y cols., 1985).

La ketanserina es un potente antagonista 5-HT₂ y actúa con alta selectividad para estos receptores (Leysen y cols., 1982). También posee actividad como antagonista alfa 1-adrenolítico, la cual es aproximadamente diez veces menor que su actividad como antagonista 5-HT₂ (Leysen y cols., 1981).

La ketanserina es un potente agente antihipertensivo y tal efecto puede deberse al bloqueo específico de los receptores vasculares 5-HT₂ (Van Nauten, Jansen, Van Beek, Verbeuren y Van Houtte., 1981).

Kalkman y cols (1982a) reportaron que la ketanserina (1-10 mg/kg intraventricularmente, i.v) decremanta la presión diastólica

en forma dosis-dependiente en ratas normotensas. De Cree y cols., (1981, citados por Kalkman y cols., 1982a) encontraron que en pacientes hipertensos la ketanserina provoca una acción hipotensora.

La Pelanserina (TR2515) se sintetizó hace algunos años y se clasificó como un agente bloqueador alfa-adrenolítico con propiedades antihipertensivas (Hayao y cols., 1965). Sin embargo, se ha observado que la pelanserina bloquea la respuesta presora de la 5-HT a dosis mucho menores que aquellas requeridas para bloquear la respuesta presora de la norepinefrina, lo que indica que este compuesto actúa principalmente como un agente bloqueador de receptores serotoninérgico (Hong, Ri6n y Rojas, 1984).

En adici6n a los datos precedentes, varios estudios farmacol6gicos apoyan la sugerencia de que la pelanserina es un potente antagonista serotoninérgico especifco para receptores 5-HT₂ (Hong y cols., 1985).

PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL

Ahora, pasaremos a resumir brevemente lo expuesto con el fin de derivar al objetivo del presente trabajo de investigación.

La serotonina se encuentra involucrada en la regulación del consumo de alimento, así lo indican las observaciones de que los agonistas directo e indirectos de la serotonina decremantan el consumo de alimento. Sin embargo, la existencia de 3 tipos de receptores serotoninérgicos (5-HT1 y subtipos, 5-HT2 y 5-HT3) para este neurotransmisor origina la siguiente interrogante; ¿Cuál de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos tiene un papel preponderante en la regulación del consumo de alimento?.

Como se mencionó anteriormente, existen varios reportes y evidencia farmacológica de como se encuentran participando estos tipos y subtipos de receptores en la regulación de algunas funciones fisiológicas. Sin embargo, en el caso de la regulación del consumo de alimento existe poca evidencia acerca de la posible participación diferencial de estos receptores.

Como se mencionó previamente, se ha observado que la administración previa de la ketanserina (antagonista serotoninérgico específico para receptores 5-HT₂), no decreta el efecto anoréxico inducido por la administración del INDO (agonista serotoninérgico que actúa específicamente sobre receptores 5-HT₁), por lo cual proponen la posibilidad de que la reducción del consumo de alimento inducido por la estimulación de los receptores serotoninérgicos esté mediada preferentemente por los tipos de receptores 5-HT₁ y no los 5-HT₂ (López-Cabrera y Velázquez-Martínez, 1986); tal propuesta ha sido confirmada por otros autores (Dourish y cols., 1989; Fletcher, 1988; Gilbert y Dourish 1987; Kennett y cols., 1987; Kennet y Curzon 1988).

Que la ketanserina sea incapaz de inhibir el efecto anoréxico inducido por el INDO sugiere la participación preferencial de los receptores 5HT₁; sin embargo, algunos autores han sugerido que la ketanserina no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque existen reportes contradictorios al respecto. De ser cierta la incapacidad de la ketanserina de atravesar la barrera hematoencefálica, la ausencia de antagonismo de la ketanserina sería irrelevante para la proposición de que la regulación de la ingesta de alimento está modulada preferentemente por el tipo 5HT₁. Para obtener evidencia más directa de la participación preferencial de los subtipos de receptores serotoninérgicos, se requiere de la administración de un antagonista que atraviese efectivamente la

barrera hematoencefálica, requisito que reúne la pelanserina, por lo cual se sustenta el interés por estudiar los efectos que ocasiona la pelanserina (otro antagonista serotoninérgico 5-HT₂) sobre los efectos anoréxicos inducidos por la administración de FENF e INDO. En especial nos interesamos en observar el efecto de la pelanserina sobre el INDO, ya que este último es un agonista serotoninérgico que se une con alta afinidad a los subtipos de receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b}, y que además ocasiona anorexia.

Un estudio más detallado de la posible participación diferencial de los tipos de receptores serotoninérgicos en la regulación del consumo de alimento es de gran importancia e interés dentro del campo de la psicología, específicamente en el área de la psicofarmacología, ya que el conocer detalladamente la diada receptor-neurotransmisor, puede derivar datos importantes para la futura elaboración de fármacos específicos para el tratamiento de los desórdenes de la conducta alimenticia.

METODO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Confirma la pelanserina (antagonista 5-HT₂) los efectos obtenidos con la ketanserina, sobre la falta de inhibición del efecto anoréxico del indorrenato (agonista 5-HT₁)?

HIPOTESIS Y VARIABLES

H₁.- En la regulación del consumo de alimento en ratas participan en forma diferente los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos.

H₀.- En la regulación del consumo de alimento en ratas no participan en forma diferente los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos.

VD.- Consumo de alimento, se consideró como la diferencia entre la cantidad de alimento en gramos depositada en los comederos y el residuo recolectado después de cierto tiempo durante el cual los sujetos tuvieron acceso al alimento.

VI.- Fue la aplicación de los diferentes fármacos, agonistas y antagonistas de la serotonina, las dosis empleadas y las diferentes horas en las que se registró el consumo de alimento.

METODO

SUJETOS: se utilizaron 120 ratas macho de la cepa Wistar con un peso corporal de 350 a 400 g al inicio del experimento, proporcionadas por el bioterio de la Facultad de Psicología U.N.A.M.. Los sujetos se alojaron en compartimientos individuales, cajas de acrílico transparente durante todo el tiempo que duró el experimento. Inmediatamente después de su arribo al laboratorio, los sujetos se encontraron con acceso libre al agua y alimento (Purina: cuadri cubos).

DROGAS: Todas las drogas empleadas se administraron por vía subcutánea (s.c) en un volumen de 1.0 ml/kg de peso corporal. Las drogas que se usaron fueron las siguientes: pelanserina (TR2515) disuelto en propilenglicol al 25%, indorrenato (TR3369, 5-metoxitriptamina-beta-metilcarboxilato-HCL) y fenfluramina (FENF, m-trifluorometil-N-etilaminopropano) ambos disueltos en solución salina.

PROCEDIMIENTO: Los sujetos se habituaron a un régimen de 20 horas de privación de agua y alimento por 4 horas de acceso diario a los mismos durante un período mínimo de 15 días, en el horario de 10:00 a.m a 14:00 p.m. En el día experimental los sujetos se encontraban sin alimento y agua y se registró su peso corporal inicial. Posteriormente, se formaron 20 grupos de 6 sujetos cada uno, distribuyéndose de la siguiente manera:

I.- CURVA DOSIS-EFECTO

A) Tratamiento con pelanserina. Conformado por 5 grupos de 6 sujetos cada uno a los cuales se les administró la pelanserina por vía subcutánea (s.c) con dosis de 1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg respectivamente para cada grupo, precedido por un tratamiento de salina. A uno de los 5 grupos (control), solo se le administró el vehículo en donde fue disuelto el fármaco (propilenglicol al 25%) (ver anexo tabla 1). Dichos grupos se formaron con el objetivo de observar el efecto de la pelanserina por sí misma. Es importante aclarar que los datos de la curva dosis-efecto del indorrenato y fenfluramina que se mostrarán en este trabajo se obtuvieron de experimentos previos elaborados en el Laboratorio de Neurofarmacología de la Facultad de Psicología (U.N.A.M) por el Maestro David Velázquez-Martínez. Estos datos se presentarán con el propósito de ilustrar gráficamente los efectos anoréxicos del

indorrenato y fenfluramina, ya que en este trabajo solo se realizaron las interacciones de estos dos con la pelanserina.

II. INTERACCIONES

A) Interacción del indorrenato con la pelanserina. Conformado por 10 grupos de 6 sujetos cada uno a los cuales se les administró la pelanserina a dosis de 3.0 y 10.0 mg/kg s.c, 30 min. previos a la administración del indorrenato a dosis de 1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg s.c respectivamente para cada grupo. A dos de los 10 grupos (controles), solo se les administró el vehículo (propilenglicol al 25%) en donde fue disuelta la pelanserina y, posteriormente, solución salina. (ver anexo tabla 2 y 3).

B) Interacción de la fenfluramina con la pelanserina. Conformado por 5 grupos de 6 sujetos cada uno, a cuatro de los cuales se les administró la pelanserina a dosis de 10.0 mg/kg s.c 30 min. previos a la administración de la fenfluramina a dosis de 1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg s.c. Al grupo control solo se le administró el vehículo en donde fue disuelta la pelanserina y, posteriormente, solución salina. (ver anexo tabla 4).

Treinta minutos después de la última inyección (curva dosis-efecto o interacciones) se les permitió el acceso a los sujetos a una cantidad conocida de agua y alimento (200 ml y 200 g). El alimento en forma de pellets se colocó en un comedero localizado en la tapa del compartimiento individual. El agua contenida en bebederos de plástico estuvo situada en la parte adyacente del alimento. El alimento y agua consumida por los sujetos se midió a la hora, 2 horas, 4 horas y 24 horas posteriores al acceso. El peso de los sujetos se registró nuevamente después de las 24 horas del experimento, los sujetos se utilizaron solo una ocasión.

ANALISIS DE RESULTADOS

El consumo de alimento se consideró como el faltante de 200 g de alimento colocado 30 min después de la aplicación de los fármacos y registrado a la horas, 2 horas, 4 horas y 24 horas posteriores al acceso. El consumo de alimento en gramos de cada sujeto se dividió entre su peso corporal y se multiplicó por 100 (consumo/peso corporal * 100). Esto se realizó para estandarizar el consumo de alimento de todos los sujetos de acuerdo a su peso corporal y expresarlo como la ingesta de alimento por cada 100 g de peso corporal del sujeto. Posteriormente, se comparó el consumo de alimento de los diferentes grupos experimentales (curva dosis-

efecto e interacciones) contra el consumo de alimento de un grupo control al cual únicamente se le administró el vehículo en donde fueron disueltos los fármacos. Se obtuvo la media, la desviación estándar y el error estándar (+/-) del consumo de alimento de cada uno de los diferentes grupos experimentales (curva dosis-efecto e interacciones) y se representaron gráficamente como la media del consumo de alimento en gramos más/menos el error estándar de la media. Posteriormente, en el caso de las interacciones, se realizó un Análisis de Varianza de dos factores para observar si la administración de los diferentes fármacos y sus diferentes dosis, así como las diferentes horas en que se registró el consumo de alimento modificaron el curso de nuestra variable de interés, es decir el consumo de alimento. Los resultados obtenidos nos llevaron a realizar un análisis Post-Hoc (Prueba de rangos múltiples de Duncan) (Kirk, 1968) para observar en qué dosis el efecto de los fármacos fue significativo con respecto al grupo control. Cabe señalar, que los diferentes grupos experimentales se compararon con su respectivo grupo control (4 sujetos) correspondiente al día de la administración. En el caso de las curvas dosis-efecto únicas se realizó un análisis de varianza de un factor (dosis) previo al contraste de las medias de los grupos entre sí, a través de la prueba de Duncan.

RESULTADOS

RESULTADOS

A continuación se describirán los resultados obtenidos sobre los cambios en el consumo de alimento inducidos por la administración de la pelanserina y las interacciones de la pelanserina con el indorrenato y la fenfluramina, así como, los resultados sobre el consumo de alimento inducidos por la administración del indorrenato y fenfluramina obtenidos en experimentos previos. Se obtuvieron la media y el error estándar (+/-) de los grupos experimentales y se representaron gráficamente como la media (+/- e.s.) del consumo de alimento en gramos.

EFFECTOS DE LA FENFLURAMINA E INDORRENATO SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO EN RATAS

La fig. 1 muestra el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración de la fenfluramina (FENF) e indorrenato (INDO) (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg, s.c) registrado a la hora, 2 horas, 4 horas y 24 horas posteriores al acceso al alimento; dicho acceso se permitió 30 min. después de la administración de las diferentes dosis de los compuestos. Como se puede apreciar en la gráfica, la FENF decremента el consumo de alimento en forma dosis-dependiente, mientras que el INDO decremента el consumo de alimento en algunas dosis. El efecto

anoréxico de la FENF es de una mayor magnitud y duración que el obtenido con el INDO.

La FENF decrementa significativamente el consumo de alimento durante la primera y segunda hora del registro [FENF 1 hora: $F=37.23$, $gl= 4$, $P< .001$; FENF 2 horas: $F=77.69$, $gl= 4$, $P< .001$]. El efecto anoréxico de la FENF es de tal magnitud que todavía se puede apreciar claramente a las cuatro y 24 horas del registro y tal efecto es significativo aún hasta las 24 horas [FENF 4 horas: $F= 118.66$, $gl= 4$, $P< .001$; FENF 24 horas: $F= 30.96$, $gl= 4$, $P< .001$].

Cuando se realizan las comparaciones individuales entre las diferentes dosis, se observa que las dosis altas de FENF (10.0 y 30.0 mg/kg) decremantan significativamente el consumo de alimento durante la primera y segunda hora del registro (0 g con respecto al grupo control, $P< .01$ para ambas dosis), en la cuarta hora del registro todavía se puede apreciar la magnitud del efecto anoréxico de la FENF (abajo de 2.5 g con respecto al grupo control) sobre todo en la dosis de 30.0 mg/kg, este efecto perdura aunque en menor grado 24 horas después de la evaluación, sin embargo sigue siendo significativo ($P< .01$). Las dosis bajas de FENF (1.0 y 3.0 mg/kg) inhiben el consumo de alimento en las primeras horas del registro (1era. y 2da. hora). La dosis de 3.0 mg/kg decrementa significativamente el consumo de alimento ($P< .01$) en la 1era. y

2da. hora del registro, en la cuarta hora se aprecia aún su efecto ($P < .05$) desapareciendo a las 24 horas.

Las dosis altas de FENF muestran el mayor decremento en el consumo de alimento en comparación con las dosis bajas de FENF. En el caso de la dosis de 1.0 mg/kg se puede apreciar que decremента el consumo de alimento significativamente ($P < .05$) sólo en la 2da. hora del registro.

El INDO decremента significativamente el consumo de alimento en la 1era. 2da. y 4ta. hora del registro, aunque su efecto es de menor magnitud comparado con el de la FENF [indorrenato 1 hora: $F = 10.97$, $gl = 4$, $P < .001$; INDO 2 horas: $F = 30.09$, $gl = 4$, $P < .001$; INDO 4 horas: $F = 19.35$, $gl = 4$, $P < .001$]. A las 24 horas del registro se puede apreciar un ligero efecto del INDO sobre el consumo de alimento con respecto al grupo control sobre todo en las dosis de 10 y 30 mg/kg, no obstante tal efecto no es significativo.

El efecto máximo del INDO se observa con las dosis altas (10.0 y 30.0 mg/kg) durante las primeras horas de la evaluación (1 hora, 2 horas y 4 horas.), sin embargo, solo en la dosis de 30.0 mg/kg dicho efecto es significativo ($P < .05$) y se desvanece por completo 24 horas después de aplicado el compuesto.

El INDO (1.0 mg/kg) ejerce su máximo efecto anoréxico y en forma significativa ($P < .05$) en la segunda hora del registro. En el caso de la dosis de 3.0 mg/kg se puede apreciar un ligero incremento en el consumo de alimento con respecto al grupo control, sin embargo tal incremento no es significativo.

Por último, la dosis efectiva 50 (DE50) para la FENF es de 2.85 mg/kg. y para el INDO de @checar ED50: 2.6 mg/kg. Cabe recordar que estos datos se obtuvieron de experimentos previos, elaborados en el Laboratorio de Neurofarmacología de la Facultad de Psicología (U.N.A.M.) por el Maestro David Velázquez-Martínez .

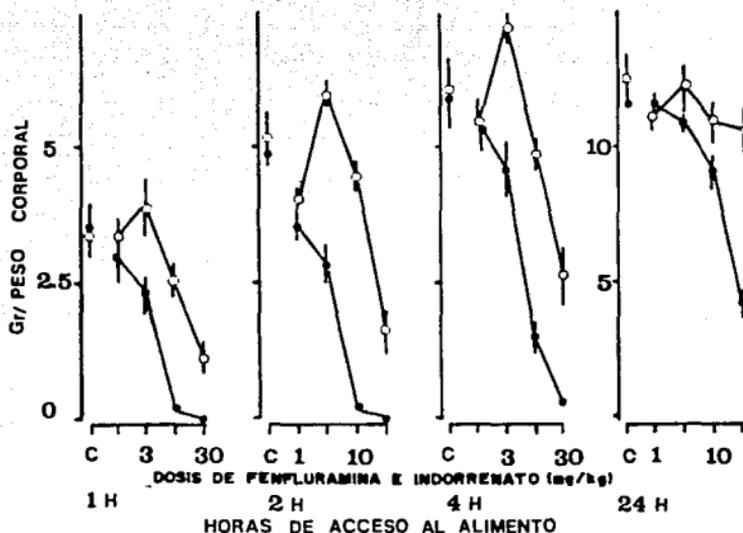


Fig. 1. Decremento del consumo de alimento inducido por la administración de indorrenato (●) y fenfluramina (O). En la abscisa se representan las diferentes dosis de indorrenato y fenfluramina, los compuestos se administraron 30 min. previos del acceso al alimento, así mismo, se presentan las diferentes horas del registro del consumo de alimento (1, 2, 4, y 24 hrs) posteriores al acceso. En la ordenada se muestra la media del consumo de alimento en gramos del grupo control. Cada punto de la gráfica representa la media del consumo de alimento de 6 sujetos, +/- el error estándar.

Cuadro 1. EFECTOS DE LA FENFLURAMINA SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO

TRATAMIENTO FENFLURAMINA	Dosis mg/kg	n	x	Error Estándar	P
1 hora	salina	4	3.506	0.383	-
	1.0	6	2.983	0.364	-
	3.0	6	2.329	0.308	.01
	10.0	6	0.142	0.090	.01
	30.0	6	0.000	0.000	.01
2 horas	salina	4	4.409	0.341	-
	1.0	6	3.532	0.205	.05
	3.0	6	2.866	0.342	.01
	10.0	6	0.142	0.090	.01
	30.0	6	0.000	0.000	.01
4 horas	salina	4	6.221	0.570	-
	1.0	6	6.550	0.320	-
	3.0	6	5.934	0.228	.05
	10.0	6	1.010	0.294	.01
	30.0	6	0.000	0.000	.01
24 horas	salina	4	11.594	0.433	-
	1.0	6	12.652	0.363	-
	3.0	6	11.708	0.302	-
	10.0	6	9.162	0.814	.01
	30.0	6	5.181	0.600	.01

n= número de sujetos

x= media del consumo de alimento en g

P= Probabilidad prueba de significancia de Duncan

Se presentan los resultados más relevantes del decremento en el consumo de alimento ocasionados por la administración de la FENF, se aplicó una prueba post-hoc (significancia de Duncan ($P < .01$ y $.05$) precedida por un Análisis de Varianza de un factor ($P < .001^{11}$ y $.05^1$, representadas en las gráficas).

Cuadro 2. EFECTOS DEL INDORRENATO (TR3369) SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO

TRATAMIENTO INDORRENATO	Dosis mg/kg	n	\bar{x}	Error Estándar	P
1 hora	salina	4	3.378	0.219	-
	1.0	6	3.363	0.330	-
	3.0	6	3.951	0.447	-
	10.0	6	2.620	0.277	-
	30.0	6	1.171	0.266	.01
2 horas	salina	4	5.162	0.447	-
	1.0	6	3.986	0.368	.05
	3.0	6	6.043	0.243	-
	10.0	6	4.516	0.237	-
	30.0	6	1.585	0.361	.01
4 horas	salina	4	6.049	0.560	-
	1.0	6	5.363	0.445	-
	3.0	6	7.260	0.294	-
	10.0	6	4.830	0.209	-
	30.0	6	2.593	0.490	.01
24 horas	salina	4	12.531	0.816	-
	1.0	6	11.332	0.532	-
	3.0	6	12.253	0.773	-
	10.0	6	10.946	0.669	-
	30.0	6	10.854	0.776	-

n: número de sujetos

 \bar{x} : media del consumo de alimento en g

P: Probabilidad prueba de significancia de Duncan

Se presentan los resultados más relevantes del decremento en el consumo de alimento ocasionado por la administración del INDO, se aplicó una prueba post-hoc (significancia de Duncan $P < .01$ y $.05$) precedida por un Análisis de Varianza de un factor ($P < .001^{\#}$ y $.05^{\dagger}$, representadas en las gráficas).

EFFECTOS DE LA PELANSERINA SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO

La fig. 2 muestra el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración del antagonista serotoninérgico pelanserina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg, s.c). Se registró el consumo de alimento igual que en el caso de la fenfluramina e indorrenato. Como se puede apreciar en la gráfica, la pelanserina decremanta el consumo de alimento en forma dosis-dependiente, tal decremento es significativo durante la 1era., 2da., y 4ta. hora del registro y comienza a desaparecer a las 24 horas: pelanserina 1 hora: $F= 24.79$, $gl= 4$, $P< .001$; pelanserina 2 horas: $F= 23.58$, $gl= 4$, $P< .001$; pelanserina 4 horas: $F= 8.31$, $gl= 4$, $P< .001$.

Las dosis altas de pelanserina (10.0 y 30.0 mg/kg) decremantan con mayor magnitud y en forma significativa ($P< .01$) el consumo de alimento durante las primeras horas del registro (1 hora, 2 horas y 4 horas.) y tal efecto comienza a desaparecer 24 horas después de aplicado el compuesto. En el caso de las dosis bajas de pelanserina (1.0 y 3.0 mg/kg) se observa un menor efecto anoréxico en comparación con las dosis altas sin embargo, el mayor efecto de las dosis bajas de pelanserina se aprecia en la primera hora de la evaluación en la dosis de 3.0 mg/kg ($P< .01$), y perdura aunque en forma no significativa durante las siguientes horas del registro (2 y 4 horas) comenzando a desaparecer 24 horas posteriores a la evaluación.

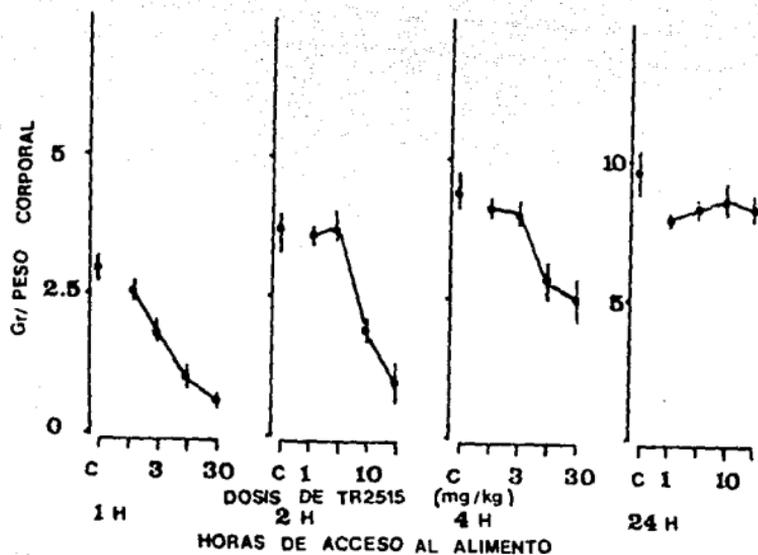


Fig. 2 Decremento del consumo de alimento en ratas inducido por la administración de la pelanserina. En la abscisa se presentan las diferentes dosis de pelanserina (TR2515) administrada 30 min. previos del acceso al alimento, así mismo, se presentan las diferentes horas del registro del consumo de alimento (1, 2, 4 y 24 hrs.) posteriores al acceso. En la ordenada se presenta la media (en gramos) del consumo de alimento del grupo control. Cada punto de la gráfica representa la media del consumo de alimento de 6 sujetos, +/- el error estándar.

Cuadro 3. EFECTOS DE LA PELANSERINA (TR2515) SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO

TRATAMIENTO PELANSERINA	Dosis mg/kg	n	x	Error Estándar	P
1 hora	salina	4	2.997	0.388	
	1.0	6	2.892	0.187	-
	3.0	6	1.874	0.273	.01
	10.0	6	1.020	0.191	.01
	30.0	6	0.632	0.323	.01
2 horas	salina	4	3.768	0.292	
	1.0	6	3.604	0.178	-
	3.0	6	3.768	0.171	-
	10.0	6	1.922	0.217	.01
	30.0	6	0.957	0.174	.01
4 horas	salina	4	4.387	0.253	
	1.0	6	4.119	0.208	-
	3.0	6	4.031	0.279	-
	10.0	6	2.816	0.315	.01
	30.0	6	2.485	0.358	.01
24 horas	salina	4	9.635	0.522	
	1.0	6	7.912	0.290	.05
	3.0	6	8.286	0.358	-
	10.0	6	8.618	0.667	-
	30.0	6	8.259	0.550	-

n= número de sujetos

x= media del consumo de alimento en g

P= Probabilidad prueba de significancia de Duncan

Se presentan los resultados más relevantes del decremento en el consumo de alimento ocasionado por la administración de la pelanserina, se aplicó una prueba post-hoc (significancia de Duncan ($P < .01$ y $.05$) precedida por un Análisis de Varianza de un factor ($P < .001^{**}$ y $.05^{\dagger}$, representadas en las gráficas).

EFFECTOS DE LA INTERACCION DE LA PELANSERINA CON FENFLURAMINA
SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO EN RATAS

La fig. 3 muestra el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración de fenfluramina (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg, s.c) con un tratamiento previo de pelanserina (10.0 mg/kg, s.c treinta min antes que la FENF). La pelanserina (10.0 mg/kg) no previene el efecto anoréxico inducido por la administración de las diferentes dosis de fenfluramina, por el contrario la pelanserina (10.0 mg/kg) potencia significativamente el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración de FENF, este efecto de potenciación es significativo durante a la hora, 2 horas y 4 horas del registro (1 hora: $F= 5.79$, $gl= 4$, $P< .001$; 2 horas: $F= 9.61$, $gl= 4$, $P< .001$; 4 horas: $F= 17.27$, $gl= 4$, $P< .001$), a las 24 horas el efecto no es significativo.

Se observa que en las dosis altas de fenfluramina (10.0 y 30.0 mg/kg) la pelanserina (10.0 mg/kg) como se mencionó en el párrafo anterior, potencia significativamente el decremento en el consumo de alimento inducido por la FENF en las diferentes horas del registro. En el caso de las dosis bajas de FENF (1.0 y 3.0 mg/kg) la pelanserina ejerce su mayor efecto en las primeras horas del registro ($P< .01$), a las 24 horas el efecto no es significativo.

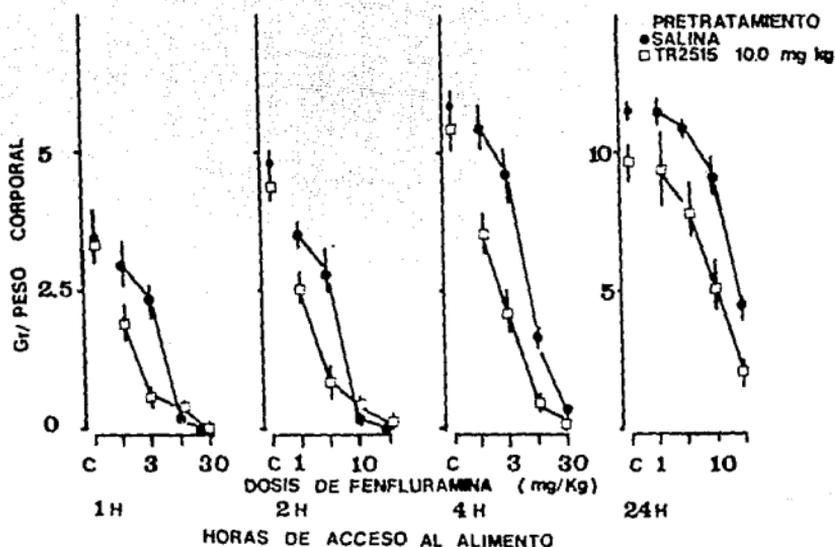


Fig. 3 Efectos de la interacción de la pelanserina con FENF sobre el consumo de alimento en ratas. En la abscisa se presenta las diferentes dosis de FENF, administrada 30 min. posteriores de la administración de la pelanserina (10.0 mg/kg), el acceso al alimento se permitió 30 min. después de la administración de la FENF y se registró el consumo a la 1, 2, 4 y 24 hrs. posteriores al acceso. En la ordenada se muestra la media del consumo de alimento en gramos del grupo control. Con (●) se presenta el efecto de la FENF precedido por un tratamiento de salina. Con (□) se muestra el efecto de la FENF precedido por un tratamiento de pelanserina 10.0 mg/kg s.c. Cada punto de la gráfica representa la media del consumo de alimento de 6 sujetos, +/- el error estándar.

Cuadro 4. EFECTOS DE LA INTERACCION DE LA PELANSERINA CON FENFLURAMINA

PRETRATAMIENTO YR2515 (10.0 mg/kg)	TRATAMIENTO Fenfluramina (mg/kg)	n	x	Error Estándar	P
1 hora	salina	4	3.502	0.338	
	1.0	6	1.969	0.271	.01
	3.0	6	0.600	0.182	.01
	10.0	6	0.381	0.151	.01
	30.0	6	0.000	0.000	.01
2 horas	salina	4	4.460	0.272	
	1.0	6	2.575	0.229	.01
	3.0	6	0.981	0.241	.01
	10.0	6	0.391	0.149	.01
	30.0	6	0.120	0.056	.01
4 horas	salina	4	0.726	0.325	
	1.0	6	0.599	0.299	.001
	3.0	6	0.875	0.391	.001
	10.0	6	0.324	0.145	.001
	30.0	6	0.104	0.046	.001
24 horas	salina	4	9.746	0.447	
	1.0	6	9.498	1.103	-
	3.0	6	7.978	1.861	-
	10.0	6	5.234	1.894	.01
	30.0	6	1.901	1.553	.01

n= número de sujetos

x= media del consumo de alimento en g

P= Probabilidad prueba de significancia de Duncan

Se presentan los resultados más relevantes de la interacción de la pelanserina (10.0 mg/kg) con la FENF sobre el consumo de alimento, se aplicó una prueba post-hoc (significancia de Duncan ($P < .01$ y $.05$) precedida por un Análisis de Varianza de dos factor ($P < .001^{**}$ y $.05^{\dagger}$, representadas en las gráficas).

EFFECTOS DE LA INTERACCION DE LA PELANSERINA CON EL INDORRENATO

Los efectos de la interacción de la pelanserina (3.0 y 10.0 mg/kg, s.c) con el indorrenato (1.0, 3.0, 10.0 y 30.0 mg/kg, s.c) sobre el consumo de alimento se muestran en la fig. 4. La pelanserina (3.0 y 10.0 mg/kg) al igual que en el caso de la interacción con FENF, no previene el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración del INDO, por el contrario, la pelanserina potencia en forma significativa el efecto anoréxico inducido por las diferentes dosis del indorrenato durante las primeras horas del registro (1 hora: $F= 7.11$, $gl= 8$, $P< .001$; 2 horas: $F= 5.10$, $gl= 8$, $P< .001$; 4 horas: $F= 6.26$, $gl=8$, $P< .001$). A las 24 horas tal efecto no es significativo.

La pelanserina (10.0 mg/kg) potencia con mayor magnitud el decremento en el consumo de alimento inducido por el indorrenato, tal efecto es significativo en las primeras 4 horas del registro ($P< .01$) para todas las dosis de indorrenato (1.0 - 30.0 mg/kg).

En el caso de la pelanserina (3.0 mg/kg) el efecto de potenciación es de menor magnitud, siendo significativo sobre todo en las dosis altas de indorrenato (10.0 y 30.0 mg/kg) durante la 1era., 2da., y 4ta. hora del registro ($p<.001$). El efecto de potenciación de la pelanserina sobre las dosis bajas de indorrenato (1.0 y 3.0 mg/kg) no fue significativo y el consumo retorna a los valores controles a partir de la 4ta. hora.

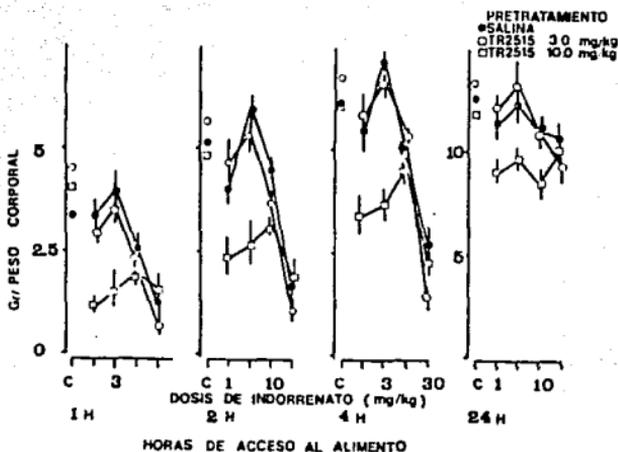


Fig 4. Efectos de la interacción de la pelanserina con el indorrenato sobre el consumo de alimento en ratas. En la abscisa se presenta las diferentes dosis de indorrenato administrado 30 min posteriores de la administración de la pelanserina (3.0 y 10.0 mg/kg), el acceso al alimento se permitió 30 min después de la administración del indorrenato y se registró el consumo a la 1, 2, 4 y 24 hrs. posteriores al acceso. En la ordenada se muestra la media del consumo de alimento en gramos del grupo control. Con (●) se observa, el efecto anoréxico del indorrenato precedido por un tratamiento de salina. Con (○) se muestra el efecto del indorrenato precedido por un tratamiento de pelanserina 3.0 mg/kg y con (□) se muestra el efecto del indorrenato precedido por un tratamiento de pelanserina 10.0 mg/kg. Cada punto de la gráfica representa la media del consumo de alimento de 6 sujetos, +/- el error estándar.

Cuadro 5. EFECTOS DE LA INTERACCION DE LA PELANSEERINA CON INDORENATO

PRETRAYAMIENTO TR2515 (3.0 mg/kg)	TRATAMIENTO INDO (mg/kg)	n	x	Error Estándar	P
1 hora	salina	4	4.489	0.175	
	1.0	6	2.920	0.343	.01
	3.0	6	3.552	0.309	
	10.0	6	2.160	0.237	.01
	30.0	6	0.645	0.188	.01
2 horas	salina	4	5.884	0.419	
	1.0	6	4.642	0.473	-
	3.0	6	5.398	0.473	-
	10.0	6	3.891	0.280	.01
	30.0	6	0.998	0.186	.01
4 horas	salina	4	6.784	0.533	
	1.0	6	5.745	0.531	-
	3.0	6	6.620	0.261	-
	10.0	6	5.335	0.159	.05
	30.0	6	1.327	0.256	.01
24 horas	salina	4	13.349	0.756	
	1.0	6	12.048	0.832	-
	3.0	6	13.329	0.993	-
	10.0	6	10.901	0.815	-
	30.0	6	8.198	0.789	-

n= número de sujetos

x= media del consumo de alimento en g

P= Probabilidad prueba de significancia de Duncan

Se presentan los resultados más relevantes de la interacción de la pelanserina (3.0 mg/kg) con INDO sobre el consumo de alimento, se aplicó una prueba post-hoc (significancia de Duncan ($P < .01$ y $.05$) precedida por un Análisis de Varianza de dos factor ($P < .001^{**}$ y $.05^f$, representadas en las gráficas).

Cuadro 6. EFECTOS DE LA INTERACCION DE LA PELANSERINA CON INDORRENATO

PRETRATAMIENTO YE2515 (10.0 mg/kg)	TRATAMIENTO INDO (mg/kg)	n	x	Error Estándar	P
1 hora	salina	4	4.041	0.558	
	1.0	6	1.148	0.157	.01
	3.0	6	1.529	0.362	.01
	10.0	6	1.962	0.161	.01
	30.0	6	1.599	0.288	.01
2 horas	salina	4	4.888	0.688	
	1.0	6	2.336	0.453	.01
	3.0	6	2.716	0.507	.01
	10.0	6	3.208	0.206	.01
	30.0	6	1.885	0.359	.01
4 horas	salina	4	6.195	0.426	
	1.0	6	3.424	0.410	.01
	3.0	6	3.638	0.324	.01
	10.0	6	4.612	0.409	.05
	30.0	6	2.386	0.440	.01
24 horas	salina	4	11.769	0.458	
	1.0	6	8.928	0.500	-
	3.0	6	9.621	0.494	-
	10.0	6	8.432	0.810	-
	30.0	6	10.167	0.577	-

n= número de sujetos

x= media del consumo de alimento en g

P= Probabilidad prueba de significancia de Duncan

Se presentan los resultados más relevantes de la interacción de la pelanserina (10.0 mg/kg) con INDO sobre el consumo de alimento, se aplicó una prueba post-hoc (significancia de Duncan ($P < .01$ y $.05$) precedida por un Análisis de Varianza de dos factor ($P < .001^{**}$ y $.05^*$, representadas en las gráficas).

DISCUSSION

DISCUSION

El presente trabajo tuvo como objetivo principal proporcionar evidencia adicional acerca de la posible participación diferencial de los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT₁ (y subtipos) y 5-HT₂ involucrados en la regulación del consumo de alimento y, tratar de esclarecer cómo se encuentran participando estos tipos de receptores en la regulación de dicho fenómeno. Para tal fin, se observaron los efectos sobre el consumo de alimento inducidos por la administración de los agonistas serotoninérgicos indorrenato y fenfluramina con un tratamiento previo del antagonista serotoninérgico pelanserina.

Los resultados mostraron que la pelanserina, la cual es un antagonista serotoninérgico específico para receptores 5-HT₂ (Hong y cols., 1985) no previene el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración de los agonistas serotoninérgicos INDO y FENF, por el contrario, se observa que la pelanserina potencia el efecto anoréxico del INDO y la FENF.

El decremento en el consumo de alimento ocasionado por la pelanserina posiblemente se debe a su actividad como antagonista alfa-adrenérgico (Hayao y cols., 1965), ocasionando como consecuencia una sumación del efecto anoréxico del indorrenato y

fenfluramina. En apoyo a esta sugerencia, se ha observado que algunos antagonistas alfa-adrenérgicos como la tolazolina (Ortíz y cols., 1988) potencian el efecto anoréxico del indorrenato. También se ha observado que algunos antagonistas específicos para receptores 5-HT₂ como la ketanserina y la ritanserina no tienen ningún efecto significativo sobre el consumo de alimento (Dourish y cols., 1989).

La pelanserina fue más efectiva en potenciar el efecto anoréxico de la FENF en comparación con el efecto anoréxico del indorrenato. Este mayor efecto de potenciación de la pelanserina sobre la FENF (ver fig. 3 y 7) puede deberse al hecho de que la FENF decremanta el consumo de alimento con dosis más bajas que las requeridas para el efecto anoréxico del INDO. En investigaciones previas se ha reportado que el efecto anoréxico de la FENF es de mayor magnitud y duración que el obtenido con el INDO (ver fig. 1 y 5), este mayor efecto anoréxico de la FENF puede relacionarse con el hecho de que la FENF actúa por diferentes mecanismos de acción sobre los receptores serotoninérgicos: a) penetra en la terminal presináptica de la neurona y libera la 5-HT endógena de las terminales nerviosas, b) inhibe el mecanismo de recaptura del neurotransmisor (5-HT), actuando como un agonista indirecto (Samanin y cols., 1980b) y, c) la FENF estimula directamente los receptores postsinápticos serotoninérgicos (Samanin y cols., 1980a). En el caso del INDO se conoce, por el momento, que este compuesto

estimula directamente a los receptores postsinápticos de la neurona (Hong y cols., 1987; Hoyer y cols., 1985).

La existencia de varios tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos centrales por los que actúa la serotonina, los receptores 5-HT1 y subtipos, los receptores 5-HT2 y los receptores 5-HT3 (véase Peroutka, 1988), promovió el interés por estudiar como participan estos tipos de receptores serotoninérgicos en la regulación del consumo de alimento, para lo cual nos valimos de sustancias que actúan específicamente sobre alguno de estos tipos de receptores. En este trabajo empleamos al indorrenato como una herramienta para clarificar la participación de los diferentes tipos de receptores serotoninérgicos involucrados en la regulación del consumo de alimento, ya que este compuesto es un agonista serotoninérgico que actúa principalmente sobre receptores 5-HT1 (posiblemente los 5-HT1a y 5-HT1b) (Domper y cols., 1985; Hoyer y cols., 1985) y que además ocasiona un decremento en el consumo de alimento (Velázquez-Martínez y col., 1983). También utilizamos un agente que bloqueara específicamente a los tipos de receptores 5-HT2 la pelanserina (Hong y cols., 1985).

Los resultados encontrados en este trabajo de investigación acerca de que la pelanserina (antagonista 5-HT2) no previene el efecto anoréxico del indorrenato (agonista 5-HT1) confirman los

resultados encontrados con la ketanserina y por tanto, la hipótesis propuesta en este trabajo:

H1.- En la regulación del consumo de alimento en ratas participan en forma diferente los tipos receptores serotoninérgicos, 5-HT1 y subtipos, y los 5-HT2.

Como se mencionó en el párrafo anterior, los resultados obtenidos en este trabajo confirman aquellos reportados por López-Cabrera y Velázquez-Martínez (1986), quienes en estudios previos sobre el consumo de alimento en ratas encontraron que la ketanserina, la cual es un compuesto que bloquea específicamente a los receptores 5-HT2, no previene el efecto anoréxico inducido por la administración del indorrenato (agonista 5-HT1). Con base en los resultados precedentes, estos autores proponen la posibilidad de que el decremento en el consumo de alimento inducido por la estimulación de los receptores serotoninérgicos esté mediado preferentemente por los tipos de receptores 5-HT1 y no los 5-HT2. El hecho de que dos antagonistas serotoninérgicos 5-HT2, la pelanserina (como se demostró en este trabajo) y la ketanserina no prevengan el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración del indorrenato (agonista 5-HT1) apoya la sugerencia de que posiblemente los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT2 no participan en la regulación del consumo de alimento.

Cuando se inició este trabajo de investigación, su orientación estaba dirigida principalmente a diferenciar la participación de los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT1 y 5-HT2 involucrados en la regulación del consumo de alimento. Más tarde, a finales de 1987 la investigación en el área de los receptores serotoninérgicos, su clasificación y participación en la regulación de diferentes funciones fisiológicas ha avanzado vertiginosamente, por lo que la hipótesis precedente acerca de la participación preferencial de los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT1 en la regulación del consumo de alimento encuentra apoyo adicional gracias al estudio de sustancias específicas para receptores 5-HT1 (y subtipos) y 5-HT2 y sus efectos sobre el consumo de alimento elaborados recientemente (Dourish y cols., 1989; Fletcher, 1988; Gilbert y Dourish 1987; Kennett y cols., 1987; Kennett y Curzon 1988).

Por ejemplo, Kennett y cols (1987) reportaron el efecto anoréxico de 3 agonistas serotoninérgicos con alta afinidad para receptores 5-HT1b; el 1-(3 clorofenil) piperazina (mCPP), el 1-[3-(trifluorometil) fenil] piperazina ó (TFMPP) y el RU 24969 (aunque estas sustancias también poseen alguna afinidad para unirse a receptores 5-HT1a). Estos autores observaron que el RU 24969, el TFMPP y el mCPP decrementan el consumo de alimento en forma dosis-dependiente en ratas macho Sprague-Dawley (220-260 g) con acceso libre al alimento.

El decremento en el consumo de alimento ocasionado por el RU 24969 se antagonizó con un pretratamiento de metergolina, cianopindolol y pindolol (antagonistas serotoninérgicos que bloquean preferentemente a los receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b}). Mientras que la ketanserina y la espiperona (antagonistas serotoninérgicos específicos para receptores 5-HT₂), y el haloperidol (antagonista dopaminérgico) no tienen efectos sobre la anorexia ocasionada por el RU 24969.

Por otra parte, Fletcher (1988) observó el efecto de algunos antagonistas serotoninérgicos con alta afinidad para receptores 5-HT₁, tales como la metergolina, ciproheptadina y metisergida, encontrando que la metisergida y la metergolina (i.p) incrementan el consumo de alimento en ratas Sprague-Dawley (250-300 g) saciadas inmediatamente antes del tratamiento.

En otros estudios, Dourish y cols (1989) evaluaron el efecto de nueve antagonistas serotoninérgicos centrales sobre el consumo de alimento: La ritanserina y la ketanserina (antagonistas específicos para receptores 5-HT₂); el ICS 205-930 y MDL 72222 (antagonistas específicos para receptores 5-HT₃); la metergolina, metiotepina, mesulergina, mianserina, y metisergida (antagonistas serotoninérgicos con alta afinidad para receptores 5-HT₁). Dourish y cols (1989) observaron que la ritanserina y la ketanserina, así como el ICS

205-930 y el MDL 72222 (en diferentes dosis, .001-10.0 mg/kg, s.c) no mostraron efectos sobre el consumo de alimento. La falta de efectos de la ketanserina y la ritanserina sobre el consumo de alimento es consistente con resultados previos Kennett y cols., 1987) lo cual sugiere que posiblemente los receptores 5-HT2 no están involucrados en la regulación del consumo de alimento. En contraste, la metergolina, metiotepina, mesulergina, mianserina y metisergida (.03, 0.1, 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg, s.c) incrementaron en forma dosis-dependiente el consumo de alimento en ratas (Sprague-Dawley, 350 ± 50 g) saciadas durante las primeras 4 horas del registro. Con base en estos resultados, Dourish y cols (1989) proponen que los receptores 5-HT1 postsinápticos (posiblemente los 5-HT1c) juegan un papel importante en el control del consumo de alimento.

Se ha reportado en la literatura evidencia de la existencia de receptores 5-HT1, 5-HT2 y 5-HT3 en el cerebro (véase Peroutka, 1988 y Dourish y cols., 1989) y de antagonistas selectivos para receptores 5-HT2 (Leysen, 1985) y para receptores 5-HT3 (Richardson y cols., 1985). Sin embargo, por el momento no se han identificado antagonistas específicos para receptores 5-HT1 (a, b, c, y d). No obstante, los resultados obtenidos en los estudios de Dourish y cols (1989), mencionados en el párrafo anterior, sugieren que los receptores 5-HT1c pueden regular la respuesta hiperfágica, ya que los 5 antagonistas serotérgicos que evaluaron y que incrementan

el consumo de alimento son más potentes en inhibir a los receptores 5-HT_{1c} (IC₅₀ < 20 nm, en todos los casos) que a otros subtipos de receptores 5-HT₁ (Pazos y cols., 1984; Heuring y Peroutka 1987 citados por Dourish y cols., 1989). Finalmente, parece que los receptores 5-HT₁, los cuales regulan la hiperfagia inducida por los antagonistas 5-HT pueden ser localizados sobre las neuronas hipotalámicas.

Confirmando los resultados precedentes acerca del decremento en el consumo de alimento inducido por la estimulación de los receptores 5-HT₁, Kennett y Curzon (1988) evaluaron el efecto de tres agonistas serotoninérgicos; el mCPP y el TMPP (con alta afinidad para receptores 5-HT_{1c}), y el RU 24969 (con alta afinidad para receptores 5-HT_{1b}). Kennett y Curzon (1988) encontraron que las tres sustancias mencionadas anteriormente, decremantan el consumo de alimento en ratas Sprague-Dawley (200-260 g, privadas de alimento) durante las primeras 4 horas del registro. El decremento en el consumo de alimento inducido por el mCPP (5 mg/kg) se antagonizó con un tratamiento previo de metergolina (5 mg/kg), mianserina (2-5 mg/kg) y mesulergina (0.2 mg/kg).

En el caso del decremento en el consumo de alimento inducido por el TMPP (5 mg/kg), éste se antagonizó con un tratamiento previo de mianserina (2 mg/kg, antagonista serotoninérgico con

preferencia para receptores 5-HT_{1c}), y con el cianopindolol (8 mg/kg, antagonista serotoninérgico con preferencia para receptores 5-HT_{1b}), a la 1 hora y 2 horas posteriores al acceso al alimento (dado 20 min. después de la aplicación del TFMPP). Con respecto al decremento en el consumo de alimento ocasionado por el RU 24969, éste se antagonizó con la metergolina, cianopindolol y propranolol, estos dos últimos antagonistas se unen con cierta preferencia a los receptores 5-HT_{1b}.

Kennett y Curzon (1988) también observaron que los antagonistas específicos para receptores 5-HT₂, ketanserina y ritanserina, así como el ICS 20 5930 (antagonista específico para receptores 5-HT₃) no bloquean el efecto anoréxico del mCPP y RU 24969. Así mismo, estos antagonistas no tuvieron efectos sobre el consumo de alimento.

A continuación se presentan los resultados más relevantes obtenidos en los estudios de Kennett y Curzon (1988).

TABLA 1. EFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT₁: MCPP, TPMP y RU 24969 SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO EN RATAS PRIVADAS 20 h. AL ALIMENTO. (Los fármacos se administraron i.p., 20 min. después del acceso al alimento).

TRATAMIENTO	EFECTOS SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO		
	1 h	2h	4h
MCPP (5-10 mg/kg)	Disminuye significativamente	Disminuye significativamente	Disminuye
RU 24969 (2-10 mg/kg)	Disminuye significativamente	Disminuye significativamente	Disminuye significativamente

TABLA 2. EFECTOS DE MIANSERIN, CIPROHEPTADINA, 1-NP, MESULERGINA Y EL ICS 205-930 SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO EN RATAS CON ACCESO LIBRE AL ALIMENTO.

TRATAMIENTO	EFECTOS SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO		
	1h.	2h.	4h.
Mianserin (5 y 10 mg/kg)	Incrementa significativamente	Incrementa significativamente	Incrementa significativamente
Ciproheptadina (5 y 10 mg/kg)	Incrementa significativamente	Incrementa significativamente	Incrementa significativamente
1 NP (2 y 4 mg/kg)		Incrementa significativamente	Incrementa significativamente
Mesulergina	No tiene efectos sobre el consumo de alimento		
ICS 205-930	No tiene efectos sobre el consumo de alimento		

**TABLA 3. EFECTOS DE ALGUNOS ANTAGONISTAS SOBRE LA HIPOFAGIA
 INDUCIDA POR EL MCPP Y EL RU 24969.**

TRATAMIENTO	AFINIDAD PARA UNIRSE A RECEPTORES	EFECTOS SOBRE LA HIPOFAGIA DEL MCPP	EFECTOS SOBRE LA HIPOFAGIA DEL RU 24969
Metergolina	5-HT _{1a} , 5-HT _{1b} , 5-HT _{1c} , 5-HT _{1d} , 5-HT ₂	Bloquea	Bloquea ^b
Mianserin	5-HT _{1c} , 5-HT ₂ , H ₁	Bloquea	No tiene efecto
Mesulergina	5-HT _{1c} , 5-HT ₂ , DA	Bloquea	No tiene efecto
Ciproheptadina	5-HT _{1c} , 5-HT ₂ , H ₁	No tiene efecto	No tiene efecto
1-MP	5-HT _{1c} , 5-HT ₂	Bloquea	No tiene efecto
Cianopindolol	5-HT _{1a} , 5-HT _{1b} , β	Bloquea	Bloquea ^a
Propranolol	5-HT _{1a} , 5-HT _{1b} , β	Bloquea	—
Pindolol(-)	5-HT _{1a} , 5-HT _{1b} , β	No tiene efecto	Bloquea ^b
Pindolol(+)	—	—	No tiene efecto
Ketanserina	5-HT ₂ , α_1	No tiene efecto	No tiene efecto ^a
Ritanserin	5-HT ₂	No tiene efecto	—
ICI 205-930	5-HT ₃	No tiene efecto	No tiene efecto ^a
Idazoxan ^a	α_2	No tiene efecto	—
Spiperone	5-HT _{1a} , 5-HT ₂ , DA	—	No tiene efecto ^b

a) Resultados obtenidos en estudios previos en ratas con acceso libre al alimento (Kennett y cols., 1987).

b) Resultados obtenidos en el estudio de Kennett y Curzon (1988) y en estudios previos (Kennett y cols., 1987) en ratas con acceso libre al alimento.

En conclusión Kennett y Curzon (1988) sugieren de acuerdo con sus resultados que el decremento en el consumo de alimento inducido por el RU 24969 puede depender de la estimulación de los receptores 5-HT_{1b}, y no de los 5-HT_{1c}, ya que el cianopindolol, propanolol y pindolol (+) (antagonistas serotoninérgicos con cierta preferencia para receptores 5-HT_{1b}) se oponen al efecto anoréxico del RU 24969, en contraste con el mianserin, mesulergina, ciproheptadina, y el 1-NP (antagonistas serotoninérgicos que se unen con cierta preferencia a receptores 5-HT_{1c}), tales sustancias no se opusieron al efecto anoréxico del RU 24969. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en estudios previos (Kennett y cols., 1987) quienes mencionan que la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1b} por el RU 24969 ocasiona un decremento en el consumo de alimento (ver tablas 1-3).

Con respecto al decremento en el consumo de alimento ocasionado por el mCPP y el TFMPP, Kennett y Curzon (1988) mencionan que tal efecto puede deberse principalmente a la estimulación de ambos receptores, 5-HT_{1b} y 5-HT_{1c}. En consecuencia, ambos receptores (b y c) pueden ocasionar anorexia gracias a una vía o sendero común, ya que el mianserin, mesulergina, 1-NP (antagonistas serotoninérgicos que se unen con cierta afinidad a receptores 5-HT_{1c}), así como el cianopindolol y propanolol (-) (antagonistas serotoninérgicos que se unen con cierta afinidad a receptores 5-HT_{1b}) bloquean el efecto anoréxico del mCPP. En el

caso del TFMPP, Kennett y Curzon (1988) encontraron que el mianserin (antagonista serotoninérgico que se une con cierta preferencia a los receptores 5-HT1c) y el cianopindolol (antagonista serotoninérgico que se une con cierta preferencia a receptores 5-HT1b), también bloquean el efecto anoréxico ocasionado por el TFMPP.

No obstante, y de acuerdo con los resultados mencionados en el estudio del párrafo anterior, Kennett y Curzon (1988) concluyen que el efecto anoréxico del RU 24969 puede deberse a la estimulación directa de los receptores 5-HT1b, mientras que el efecto anoréxico del mCPP (y probablemente del TFMPP) puede deberse a la estimulación directa de los receptores 5-HT1c. En apoyo a la propuesta precedente, Hoyer en 1988 (citado por Kennett y Curzon, 1988) encontró que el mCPP y el TFMPP se unen preferentemente a los receptores 5-HT1c que a los 5-HT1b.

EFFECTOS SOBRE EL CONSUMO DE ALIMENTO OCASIONADO POR SUBSTANCIAS AGONISTAS SEROTONERGICAS ESPECIFICAS PARA RECEPTORES 5-HT1, INDORRENATO, 8-OH-DPAT, BUSPIRONA, IPSAPIRONA Y GEPIRONA

Como se mencionó anteriormente, el indorrenato (agonista serotoninérgico que se une con cierta afinidad a los subtipos de receptores 5-HT1a y 5-HT1b) ocasiona un decremento en el consumo de

alimento en ratas (Velázquez-Martínez y cols., 1983), por lo que se esperaba que las sustancias que tienen esta preferencia para unirse a los subtipos de receptores 5-HT_{1a} tuvieran el mismo efecto sobre el consumo de alimento. Sin embargo, Montgomery, Willner y Muscat (1988) encontraron que el 8-OH-DPAT (60 µg/kg.) (agonista serotoninérgico que se une a los subtipos de receptores 5-HT_{1a}) incrementa el consumo de alimento (alimento molido y combinado con agua) en ratas Lister, privadas de alimento 20 hrs. durante tres semanas.

Gilbert y Dourish (1987) observaron el efecto sobre el consumo de alimento de tres agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1a}, el 8-OH-DPAT, la gepirona, buspirona e ipsapirona. Encontraron que en el modelo de anorexia estas tres sustancias incrementan el consumo de alimento en ratas Sprague-Dawley (250-300 g) con acceso libre al alimento. Sin embargo, el incremento en el consumo de alimento ocasionado por la buspirona e ipsapirona no fue significativo.

En resumen, Gilbert y Dourish (1987) proponen que posiblemente el 8-OH-DPAT incrementa el consumo de alimento vía una acción sobre los autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1a} en el núcleo del raphé, aunque existe duda de que los autorreceptores sean del subtipo 5HT_{1a}. Y que los agonistas 5-HT_{1a}, inician el consumo de

alimento en ratas saciadas influyendo posiblemente más en el nivel o razón de apetito, que en el de saciedad.

La diferencia de resultados encontrados con el indorrenato (decremento en el consumo de alimento), y con la 8-OH-DPAT y la gepirona (incremento en el consumo de alimento) posiblemente se debe a la dieta utilizada en los experimentos, a las diferentes dosis administradas, al tipo de cepa empleada, y tentativamente, a que el principal mecanismo neuroquímico por el cual el indorrenato ejerce su efecto anoréxico, posiblemente sea la estimulación de algún otro de los subtipos de receptores postsinápticos 5-HT1.

La sugerencia de que los receptores 5-HT1 regulan preferentemente el consumo de alimento se puede apoyar adicionalmente, por el hecho de que los receptores 5-HT1 predominan en estructuras que han sido tradicionalmente relacionadas con los procesos de regulación del consumo de alimento, tales como el hipotálamo (Peroutka y Snyder, 1979).

Con base en los resultados encontrados en los diferentes estudios mostrados aquí, se puede postular que en la regulación del consumo de alimento no intervienen los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT2.

El hecho de que el indorrenato (agonista 5-HT1) decremanta en algunas dosis el consumo de alimento, y que el TR2515 (antagonista 5-HT2) no bloquea el efecto anoréxico del indorrenato nos abre el sendero para ir más allá de la mera postulación acerca de si los receptores 5-HT2 no participan en la regulación del consumo de alimento. Esto origina la interrogante, cuál subtipo de receptor 5-HT1 regula principalmente el consumo de alimento?. Otros autores, como se mencionó anteriormente, han llegado más allá de la mera diferenciación entre los receptores 5-HT1 y 5-HT2 y han postulado que la regulación del consumo de alimento tal vez esté mediada a través de los subtipos de receptores 5-HT1b ó 5-HT1c. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios de radioligandos nos muestran que en el caso de los subtipos de receptores 5-HT1b, estos solo se encuentran en cerebros de rata y ratón estando ausentes en cerebros de otras especies animales, principalmente el humano. En el caso de los subtipos de receptores 5-HT1c estos se encuentran mas abundantemente en el plexo coroideo.

En consecuencia, por el momento existe cierta duda con respecto a cuál es el subtipo de receptor 5-HT1 que regula principalmente el consumo de alimento. Al análisis anterior se suma el hecho de que:

a) La metodología empleada por ejemplo: ratas saciadas o no, diferencias entre cepas, diferencias entre las dietas, horas de

acceso al alimento, vía de administración de los fármacos y las diferentes dosis empleadas pueden de alguna forma variar un poco los efectos de los mismos fármacos en diferentes experimentos.

b) Los diferentes agonistas y antagonistas de la serotonina se unen no solo a un tipo de receptor serotoninérgico por ejemplo, el indorrenato tiene una alta afinidad para unirse a receptores 5-HT1a y 5-HT1b. Sin embargo, el hecho de que una sustancia se una a un X receptor no dice la función en curso que va a regular, esto se establece solo cuando se evalúa el efecto conductual del fármaco, entre otras cosas. Además algunas de estas sustancias también tienen cierta afinidad para unirse a otros sistemas de neurotransmisión, lo que hace aún más complicado delimitar los efectos específicos de la unión fármaco-receptor.

c) Por último, y creo que es lo más importante, hasta el momento solo se han podido sintetizar antagonistas específicos para receptores 5-HT2 y 5-HT3, pero no antagonistas específicos para receptores 5-HT1 lo que genera que la evaluación del funcionamiento de los receptores 5-HT1 se realice a través de antagonistas inespecíficos como la metisergida o la metergolina, encontrándonos con el problema del inciso b) es decir, la posibilidad de que estas sustancias se unan a otro sistema de neurotransmisión.

No obstante de los inconvenientes mencionados en los párrafos anteriores, el estudio de los diferentes agonistas y antagonistas de la serotonina y su participación en la regulación del consumo de alimento es de gran importancia, ya que a través del estudio de estas sustancias se puede ir descartando o aumentando la evidencia para encontrar el principal mecanismo neuroquímico (serotonérgico) que regula el consumo de alimento. Los estudiosos en esta área no pueden detener la investigación por el hecho de no tener sustancias específicas que bloqueen a los receptores 5-HT1 y así poder predecir con mayor precisión que subtipo de receptor 5-HT1 regula principalmente el consumo de alimento. Por el contrario, se ven obligados a valerse de herramientas un tanto indirectas como los antagonistas inespecíficos 5-HT1 o los antagonistas específicos para receptores 5-HT2, para tratar de esclarecer la participación de los receptores 5-HT1 (a,b,c, y d) en la regulación del consumo de alimento.

Es claro que todavía queda mucho por hacer y descubrir en cuanto a este tema, y también es claro que por el momento solo podemos asegurar tentativamente que la regulación del consumo de alimento está mediada principalmente por los tipos de receptores serotonérgicos 5-HT1, y que los 5-HT2 no participan en dicha función. Lo que resta es descubrir cuál es el sendero exacto (5-HT1a, b, c, y d) y la estructura fisiológica en el S.N.C. responsable de tal fenómeno.

El uso en la investigación farmacológica de sustancias que actúan selectivamente sobre alguno de los subtipos de receptores serotoninérgicos tales como el indorrenato, la ketanserina y la pelanserina entre otros, son instrumentos de gran valor para seguir esclareciendo la participación de los receptores serotoninérgicos involucrados en la regulación del consumo de alimento. Así, en un tiempo futuro podremos saber exactamente que es lo que hace la droga (X), a el órgano o estructura (Y), es decir, si la sustancia (X) estimula específicamente a los receptores 5-HT₁ y, esto trae como consecuencia un decremento en el consumo de alimento, con lo cual podrían tratarse en forma más específica trastornos conductuales alimenticios como la obesidad o la anorexia.

Tal vez aquí surgiría una interrogante, ¿por qué estudiar los efectos de agentes serotoninérgicos que ocasionan anorexia, si ya se conocen sustancias anorexigénicas como las anfetaminas (agonista noradrenérgico). La razón principal de estudiar otras sustancias estriba en que las anfetaminas ocasionan dependencia entre otros efectos secundarios como; irritabilidad e incremento en la actividad locomotriz, luego entonces, ¿por qué no contribuir con investigación realizada en animales de laboratorio para obtener o afirmar conocimientos acerca de las acciones de fármacos que ya están en uso terapéutico o que son novedosos, e identificar nuevas aplicaciones, mejores maneras de empleo o riesgos antes no descritos?.

El estudio detallado de la triada fármaco-receptor-actividad puede derivar información muy importante para el manejo de los diferentes desórdenes conductuales. La afinidad de una droga por un componente macromolecular específico (receptor) guarda una relación estrecha con su estructura química. El aprovechar la relación existente entre fármaco y receptor genera la posibilidad de sintetizar valiosos agentes terapéuticos selectivos para un determinado trastorno conductual, y lograr un mayor control de los efectos secundarios y de toxicidad. Sin embargo, el estudio de esta relación entre fármaco-receptor y sus funciones fisiológicas no es tan fácil en el caso de los mecanismos serotoninérgicos, debido a que los receptores para la serotonina son poblaciones heterogéneas y su clasificación se ha tornado cada vez más compleja.

CONCLUSIONES

Las conclusiones finales que se obtuvieron en este trabajo de investigación son las siguientes:

1.- La pelanserina no bloquea el decremento en el consumo de alimento inducido por la administración del indorrenato y la fenfluramina, por el contrario, la pelanserina potencia el decremento en el consumo de alimento ocasionado por la administración de estos dos agonistas serotoninérgicos.

2.- El efecto de potenciación de la pelanserina sobre el indorrenato y la FENF parece deberse a la actividad de la pelanserina como antagonista alfa-adrenérgico ya que, en investigaciones previas se ha observado que algunos antagonistas alfa-adrenérgicos potencian el efecto anoréxico de los agonistas serotoninérgicos. Además se ha observado que algunos antagonistas 5-HT₂ como la ketanserina y la ritanserina no tienen ningún efecto sobre el consumo de alimento.

3.- En la regulación del consumo de alimento participan en forma diferente los tipos de receptores serotoninérgicos 5-HT1 (y subtipos) y 5-HT2.

4.- Es posible que en el decremento del consumo de alimento inducido por la estimulación de los receptores serotoninérgicos, no participen los tipos de receptores 5-HT2.

5.- El decremento en el consumo de alimento inducido por el indorrenato se debe probablemente a la estimulación de alguno de los subtipos de receptores 5-HT1 postsinápticos.

6.- Finalmente, por el momento solo podemos postular que los receptores 5-HT1 regulan el consumo de alimento, sin embargo no queda aún claro que subtipo de receptor 5-HT1 (a, b, c y d) es el responsable de tal fenómeno.

BIBLIOGRAFIA

Blundell, J. E. (1984) Serotonine and Appetite. *Neuropharmacology*, 23:1537-1551.

Clineschmidt, V. B. (1973) 5,6-Dihydroxytryptamine: supression of the anorexigenic action of fenfluramine. *European Journal Pharmacol.*, 24:405-409.

Clineschmidt, B. V., Hanson, H. M., Pflueger, A. B. y Mc Guffin, J. C. (1977) Anorexigenic and ancillary actions of MK 212 [6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine: cpp]. *Psychopharmacol.*, 55:27-33.

Clineschmidt, V. B. y Bunting, R. P. (1980) Differential effects of pharmacological agents acting on monoaminergic systems on drug-induced anorexia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.*, 4:327-330.

Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Roth, R. H. (1984) *Las bases bioquímicas de la neurofarmacología* (2a. Ed. pp. 178-180). México, D. F.: Manual Moderno.

Dompert, U. W., Glaser, T. y Traber, J. (1985) ^3H -TVXQ 7821: Identification of 5-HT₁ binding sites as target for a novel putative anxiolytic. *Archives of Pharmacology*, 328:467-470.

Douglas, W. (1986) Histamina y 5-Hidroxitriptamina (Serotonina) y sus antagonistas. En Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W., Murad, F (Eds.). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (Cap. 26, 7ma. ed.). México, D. F.: Médica Panamericana.

Dourish, C. T., Clark, M. L., Fletcher, A. e Iversen, S. D. (1989) Evidence that blockade of post-synaptic 5-HT₁ receptors elicits feeding in satiated rats. *Psychopharmacology*, 97:54-58.

Duhault, J. y Verdavainne, C. (1967) Modification du taux de serotonine cerebrale chez rat par les trifluoromethyl-Phenyl-2 ethyl aminopropane (Fenfluramine 7685). *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.*, 170:276-286.

Duhault, J., Boulanger, M., Voisin, C., Maïen, C. L. y Schmitt, H. (1975) Fenfluramine and 5-Hydroxytryptamine. Part 2: Involvement of brain 5-hydroxytryptamine in the anorectic activity of fenfluramine. *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)*, 25:1758-1762.

Fletcher, J. P. (1988) Increased food intake in satiated rats induced by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin. *Psychopharmacology*, 96:237-242.

Fletcher, J. P. y Burton, J. M. (1986) Dissociation of the anorectic actions of 5-HTP and fenfluramine. *Psychopharmacology*, 89:216-220.

Gaddum, J. H. y Picarelli, Z. P. (1957) Two kinds of tryptamine receptor. *British Journal of Pharmacology*, 12:323-328.

Gilbert, F. y Dourish, C. T. (1987) Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and on feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology*, 93:349-352.

Gooth, A. (1980) *Farmacología Médica* (8a. Ed. pp 198-206). Toronto Londres: Mosby.

Goudie, J. A., Thornton, E. W. y Wheeler, T. J. (1976) Effects of Lilly 110140, a specific inhibitor of 5-hydroxytryptamine uptake, on food intake and on 5-hydroxytryptophan-induced anorexia. Evidence for

serotonergic inhibition of feeding. *Journal Pharm. Pharmac.*, 28:318-320.

Hayao, S., Havers, H. J., Strycker, W. G., Leipzig, T. J., Kolp, R. A. y Hartzler, H. E. (1965) New sedative and hypotensive 3-Substituted 2,4 (1H, 3H)-quinazolinédiones. *Journal Medical Chem.*, 8:807.

Hong, E. (1981) A serotonergic antihypertensive agent. *Molecular Basis of Drugs Action.*, 247-251.

Hong, E., Ri6n, R. y Vidrio, H. (1983) Stimulation of central serotonin receptors as novel mechanism of antihypertensive activity. *Vascular Neuroeffector Mechanisms*, 273-277.

Hong, E., Ri6n, R. y Rojas, G. (1984) Mechanism of the antihypertensive effect of TR2515 a potent serotonin antagonist. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 27:1-4.

Hong, E., y Schut, R. N. (1985) TR2515. *Drugs of the future*, 10(11): 929-930.

Hong, E., Ri6n, R., Aceves, J. y Anton-Tay. (1987) Further evidence for a central antihypertensive effect of indorrenate. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 30:1-3.

Hoyer, D. (1988) Fuctional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. *Journal of Receptor Research*, 8(1-4):59-81.

Hoyer, D., Engel, G. y Kalkman, O. H. (1985) Molecular Pharmacology of 5-HT₁, y 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: Radioligand binding studies with [³H] 5-HT, [³H] 8-OH-DPAT, (-)[125 I] iodocyanopindolol, [³H] Mesulergine and [³H] Ketanserin. *European Journal of Pharmacology*, 118:13-23.

Kalkman, O. H., Pieter, B. M. and Van Zwieten, A. P. (1982a) Characterization of the antihypertensive properties of ketanserin (R41 468) in rats. *Pharmacology. Soc.*, 222:227-231.

Kalkman, O. H., Yvette, M., Harms, E. M., Van Gelderen., Harry, D. B. (1982b) Hypotensive activity of serotonin antagonists; correlation with alfa 1-adrenoceptor and serotonin receptor blockade. *Life Scienc.*, 32:1499-1505.

Kennett, G. A., Dourish, C. T. y Curzon, G. (1987) 5-HT1b agonists induce anorexia at a postsynaptic site. *European Journal of Pharmacology*, 141:429-435.

Kennett, G. A. y Curzon, G. (1988) Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMP requires 5-HT1c and 5-HT1b receptors. *Psychopharmacology*, 96:93-100.

Kilpatrick, G. J., Jones, B. J. y Tyers, M. B. (1987) Identification and distribution of 5-HT3 receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*, 330:746-748.

Kirk, R. E. (1968) *Experimental design: Procedures for the behavioral sciences* (pp 93-95). Belmont, California: Brooks/Cole Publishing Company.

Kruk, Z. L., Smith, L. A. and Zanrindast, H. R. (1976) Antagonism of responses to anorectics by selective receptor blockers. *Proceedings of the British Journal of Pharmacology*, 15th-17th september, pp. 468-469.

Le Douarec, J. C., Schmitt, H. and Laubie, M. (1966) Etude pharmacologique de la fluramine et des isomeres optiques. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 161:206-232.

Leysen, J. E., Awouters, F., Kennis, L., Laduron, P. M., Vandenberg, J. y Janssen, P. A. J. (1981) Receptor binding profile of R41 468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Science*, 28:1015-1022.

Leysen, J. E., Geerts, R., Gommerer, W., Vervimp, M. and Van Gompel. (1982) Regional Distribution of serotonin-2 receptor binding sites in the brain and effects of neuronal lesions. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 256:301-305.

López-Cabrera y Velázquez-Martínez. (1986) Interacción del antagonista serotoninérgico S2 ketanserina con la fenfluramina, indorrenato y anfetamina: evidencia preliminar de que en la regulación de la ingesta de alimento no participan receptores del tipo S2. *X Congreso Nacional de Farmacología. Taxco, Guerrero. p. 131.*

Montgomery, A. M. J., Willner, P. y Muscat, R. (1988) Behavioural specificity of 8-OH-DPAT- induced feeding. *Psychopharmacology*, 94:110-114.

Nieto, M., Fernández, R., García, G., Ortiz, R., López-Cabrera, M. y Velázquez-Martínez, D. N. (1988) Efectos de la interacción de metergolina y ciproheptadina con el indorrenato sobre el consumo de alimento en ratas. *XVI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Queretaro, Qro. p. 023.*

Ortiz, R., García, G., Fernández, R., Nieto, V., López-Cabrera, M. y Velázquez-Martínez, D. N. (1988) Efectos de la interacción del indorrenato con la tolazolina. *V Congreso Mexicano de Psicología, México, D. F.*

Peroutka, S. J. and Snyder, S. H. (1979) Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]-5-hydroxytryptamine, [³H]-lysergic acid diethylamide and [³H]-spiroperidol. *Molec. Pharmacol.*, 16:687-699.

Peroutka, S. J. (1988) 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Ann. Rev. Neurosci.*, 11:45-60

Richardson, B. P., Engel, S., Donatsch, P., Stadler, P. A. (1985) Identification of serotonin m-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, 316:126-131.

Samanin, R., Bendotti, C., Miranda, F. y Garattini, S. (1977) Decrease in food intake by quipazine in the rat: Relation to serotonergic receptor stimulation. *Journal. Pharm. Pharmacol.*, 29:53-59.

Samanin, R., Mennini, T. and Garattini, S. (1980a) Evidence that it is possible to cause anorexia by increasing release and/or directly stimulating postsynaptic serotonin receptors in the brain. *Neuro. Psychopharmacol.*, 4:363-369.

Samanin, R., Caccia, S., Bendotti, C. and Mennini, T. (1980b) Further studies on the mechanisms of serotonin-dependent anorexia in rats. *Psychopharmacology*, 68:99-104.

Samanin, R., Mennini, T., Ferraris, A., Bendotti, C., Borsini, F. y Garattini, S. (1979) m-Chlorophenylpiperazine: an central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.*, 308:159-163.

Valencia, M., Velázquez-Martínez, D. N. y Villareal, J. E. (1982) A comparison of the anorectic effect of quipazine and fenfluramine. *8th Ann. Con. Ass. Behav. Anal. Milwaukee, Wis.*

Van Nauten, J. M., Jansen, P. A., Van Beek, J., Verbeuren, T. J. and Van Houtte, P. M. (1981) Vascular effects of ketanserin (R41 468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218:217-230.

Velázquez-Martínez, D. N., Valencia, M. y Villareal, J. E. (1983) The effects of TR3369 on food and water intake of rats. *7o Congreso Nal. Farm., Puerto Vallarta, México.*

Velázquez-Martínez, D. N., López-Cabrera, M., García, G., Nieto, M. y Ortiz, R. (1989) Interacción del indorrenato y la fenfluramina con antagonista colinérgicos: efectos sobre el consumo de alimento en ratas. *X Congreso Mexicano de Análisis de la Conducta. Hermosillo, Son. México.*

ANEXOS

TREATAMIENTO	DOSIS (mg/kg)				
Subcutáneo					
PELANSERINA (6 sujetos)	1.0 [†]	3.0 [†]	10.0 [†]	30.0 [†]	Grupo Control Propilenglicol al 25%*

Tabla 1. Muestra la administración de las diferentes dosis de pelanserina, se emplearon 6 sujetos por dosis al igual que en el grupo control, el grupo control sólo recibió el vehículo del compuesto (propilenglicol al 25%).

TREATAMIENTO	PRETRATAMIENTO (30 min antes)				
Subcutáneo	PELANSERINA 3.0 mg/kg s.c.				
INDORRENATO (6 sujetos)	1.0 [†]	3.0 [†]	10.0 [†]	30.0 [†]	Grupo Control Propilenglicol al 25%* y solución salina

Tabla 2. Muestra las diferentes dosis administradas de indorrenato (1.0 a 30.0 mg/kg) con un pretratamiento de pelanserina (3.0 mg/kg) administrado 30 min. previos al indorrenato, se emplearon 6 sujetos por dosis al igual que en el grupo control, el grupo control sólo recibió el vehículo de los compuestos (propilenglicol al 25 % y solución salina).

TRATAMIENTO	PRETRATAMIENTO (30 min antes)				
Subcutáneo	PELANSERINA 10.0 mg/kg s.c.				
INDORRENATO (6 sujetos)	1.0 [†]	3.0 [†]	10.0 [†]	30.0 [†]	Grupo Control Propilenglicol al 25%* y solución salina

Tabla 3. Muestra las diferentes dosis administradas de indorrenato (1.0 a 30.0 mg/kg) con un pretratamiento de pelanserina (10.0 mg/kg) administrada 30 min antes del indorrenato. Se emplearon 6 sujetos por dosis al igual que en el grupo control, el grupo control sólo recibió el vehículo de los compuestos (propilenglicol al 25% y solución salina).

TRATAMIENTO	PRETRATAMIENTO (30 min antes)				
Subcutáneo	PELANSERINA 10.0 mg/kg s.c.				
FENFLURAMINA (6 sujetos)	1.0 [†]	3.0 [†]	10.0 [†]	30.0 [†]	Grupo Control Propilenglicol al 25%* y solución salina

Tabla 4. Muestra las diferentes dosis de fenfluramina (1.0 a 30.0 mg/kg) con un pretratamiento de pelanserina (10.0 mg/kg) administrada 30 min antes de la fenfluramina. Se emplearon 6 sujetos por dosis al igual que en el grupo control, este grupo sólo recibió el vehículo de los compuestos (propilenglicol al 25 % y solución salina).