



30362
2ej
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS
PROFESIONALES IZTACALA

**Efectos de la 5-HT y la
Ciproheptadina: un Analisis
Microestructural de la
Conducta Alimenticia**

T E S I S

**Para Obtener el Grado de:
MAESTRO EN NEUROCIENCIAS**

PRESENTA:

Juan Manuel Mancilla Díaz

Director de Tesis:

DR. GUILLERMO GERMAN COBOS ZAPATA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tlalnequanta Edo. de Mex.

1984



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.

I N D I C E

Resumen.....	1
Abstract.....	2
INTRODUCCION.....	3
ANTECEDENTES TEORICOS.....	9
Definición de Conceptos.....	9
Estrategias de Investigación.....	11
Privación de Alimento.....	13
Estudios Conductuales.....	13
Manipulación Farmacológica vía Periférica.....	15
Estudios con Lesiones Cerebrales.....	17
Monoaminas Hipotalámicas.....	19
Autoselección Dietaria.....	30
METODO.....	33
Procedimiento.....	33
RESULTADOS.....	39
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFIA.....	61
ANEXOS.....	70

Resumen

Dado que las drogas que favorecen la transmisión serotoninérgica reducen la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteínas se ha sugerido la existencia de un mecanismo dependiente de los niveles cerebrales de serotonina (5-HT), para controlar la ingesta de carbohidratos. Sin embargo, se requiere técnicas sensibles que evidencien el mecanismo no sólo en términos cuantitativos, sino también en sus aspectos cualitativos. El análisis microestructural de la conducta alimenticia puede ayudar a dilucidar la manera en la cual las drogas favorecen o más comunmente suprimen la ingesta de alimento. En este estudio la 5-HT y la ciproheptadina, se aplicaron intracerebralmente en el núcleo paraventricular hipotalámico a ratas a las que se ofrecieron fuentes separadas de nutrimentos para determinar los efectos sobre la conducta alimenticia. Cuando se inyectó 5-HT, se observó una disminución en la ingesta, particularmente en la selección de carbohidratos; cuando se inyectó la ciproheptadina, se observaron incrementos no selectivos en la ingesta; cuando se aplicó la 5-HT+ciproheptadina, no se observaron cambios importantes. Este trabajo constituye una evidencia más de que la ingesta de carbohidratos está mediada por la 5-HT.

Abstract

Since drugs that enhance serotonergic transmission reduce carbohydrate selection, sparing proteins, a mechanism depending on brain serotonin (5-HT) levels has been suggested to control carbohydrate intake. However, sensitive techniques that evidence the mechanism in qualitative aspects as much as in quantitative terms are required. The microstructural analysis of feeding behaviour can help to elucidate the way in which a drug enhances, or more commonly suppresses, food intake. In this study the 5-HT and ciproheptadine were injected in to the brain parenchima of rats who were offered separates sources of nutriments to determine their effect on feeding behaviour. When 5-HT was injected, decrements were observed in the intake, dietary self-selection and microstructural analysis of feeding behaviour of carbohydrates; when ciproheptadine was injected, increments were observed in the intake, but no selective of way; when 5-HT+ciproheptadine was injected, no changes were observed. This work constitute one more evidence that the carbohydrate intake is mediated by 5-HT.

INTRODUCCION.

En las últimas tres décadas, algunos autores se han abocado a la difícil tarea de instrumentar diversas metodologías para investigar la existencia de mecanismos neuroquímicos, como reguladores específicos en la autoselección dietaria.

Entre los autores que sugieren un control neuroquímico para la autoselección de nutrimentos se encuentran Wurtman y Wurtman (1977, 1979a) quienes han propuesto que la selección de carbohidratos en ratas depende de un mecanismo serotoninérgico, ya que han encontrado que la administración de agentes anorexigénicos, cuya acción es mediada serotoninérgicamente, produce una disminución selectiva en la ingesta de carbohidratos.

Numerosas investigaciones han proporcionado evidencias de que la 5-HT está involucrada en la alimentación. Sin embargo, el papel específico de la 5-HT aún es incierto. Dentro de los diferentes métodos utilizados en la manipulación serotoninérgica, destacan: a) la administración local de 5-HT

(Booth, Chase y Campbell, 1970; Singer, Sanghvi y Gherson, 1971; Kruk, 1973); b) de sus antagonistas (Koe y Weissman, 1966; Baungarten, Bjorklund, Lechenmeyer, Novin, Stenevi, 1971; Díaz y Masuoka, 1974); c) la de sus precursores (Fernstrom y Wurtman, 1972, 1973; Wurtman y Fernstrom, 1976); y por último, d) la aplicación sistémica de 5-HT como un regulador específico en la ingestión de carbohidratos (Wurtman y Wurtman, 1977).

Las estrategias farmacológicas permiten investigar de manera adecuada las funciones serotoninérgicas involucradas con hambres específicas (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979b; Wurtman, Hefti, Melamed, 1981; Anderson, 1981), a través de la modificación del metabolismo de las neuronas serotoninérgicas. Así, los precursores de 5-HT pueden ser administrados directamente por inyecciones sistémicas o alternativamente, por medio de otros aminoácidos incluidos en la dieta, los niveles de triptófano en sangre pueden alterar las concentraciones de 5-HT (Fernstrom y Wurtman, 1972).

Cuando se administra 5-hidroxitriptófano (5-HTP), éste es descarboxilado por una enzima no específica, aminoácido descarboxilasa, para sintetizar 5-HT tanto en el sistema

central como en el sistema periférico (Uderfrend, Chistenson y Deirman, 1973). Los efectos farmacológicos y conductuales del 5-HTP son mediados por la consecuente formación de 5-HT. Cuando el 5-HTP, se aplica en conjunción con una dosis de droga como la "MK-486" o la "RO-4-4702", las cuales inhiben la actividad del aminoácido descarboxilasa en el sistema periférico, pero no en el central, se garantiza que los efectos del 5-HTP sean centrales, ya que por vía periférica el 5-HTP induce efectos conductuales como depresivo y/o sedante, mientras que por vía central tiene efectos sobre la ingestión alimentaria (Blundell, 1981; Blundell y Hill, 1986; Blundell y Latham, 1979b)

Dentro de los procedimientos conductuales para investigar la alimentación, se encuentra una técnica muy común, que consiste en someter a los sujetos a períodos largos de privación de alimento, para posteriormente proporcionar comida por un período de 1-2 hs. y pesar el alimento consumido por los animales, (Tedeshi, 1968). Sin embargo, se requiere que las observaciones y el análisis de la estructura de la conducta alimenticia no sólo sea una técnica para detectar ligeros efectos de las drogas sobre la cantidad de alimento consumida, sino también es necesario evidenciar procesos motivacionales

fundamentales (hambre, saciedad, etc...), los cuales controlan la alimentación y son afectados por los fármacos. De acuerdo a esto se han creado nuevos procedimientos para el estudio de la farmacología conductual de la alimentación, que incluyen un análisis más fino de la estructura temporal de la conducta alimenticia.

De esta forma, la técnica que ha significado un importante avance para el estudio de la conducta de la alimentación, es la denominada "análisis microestructural" de la conducta alimenticia. La intención de esta corriente es la de aportar más de lo que nos ofrece la sola interpretación con respecto al consumo de alimentos. Bajo este punto de vista, es posible demostrar que la conducta de alimentación de los mamíferos comprende secuencias complejas de conductas que tienen lugar de manera discontinua, alternando episodios en los que el animal come, con intervalos en los que deja de comer. De esta manera, el análisis microestructural posibilita al investigador el realizar medidas de diferentes parámetros; tales como, número de comidas hechas en un período determinado, la porción (g) de tales comidas, la duración de éstas y el intervalo entre ellas, así como las interrelaciones entre estas

variables. Esta técnica nos permite caracterizar de manera precisa lo que constituye un período de alimentación.

Los efectos farmacológicos de drogas como la fluoxetina (inhibidor de la recaptura de 5-HT) en animales, sugiere un uso potencial en programas de reducción de peso en la obesidad de humanos (Yen y Fuller, 1992; Wise, 1992; Munro, Scott y Hodge, 1992). En una investigación sobre la opinión que tienen los expertos en obesidad, sobre las causas y tratamientos de la misma Bray, York y DeLany (1992), reportan que todos los grupos cuestionados (Europeos, Norteamericanos e Ingleses), ven a las drogas serotoninérgicas como un tratamiento efectivo y que su uso puede incrementarse durante los próximos 10 años.

Por todo lo anterior, se hace necesaria la investigación de la existencia y la naturaleza de los mecanismos fisiológicos que regulan la autoselección dietaria, para comprender de manera más cabal la conducta alimenticia de los organismos en condiciones normales y patológicas.

La hipótesis que se plantea en el presente trabajo, es que los cambios provocados por la administración intracerebral

de 5-HT y/o ciproheptadina en el núcleo paraventricular hipotalámico, probablemente sean un factor que determine algunos cambios tanto en la autoselección dietaria; como en la estructura de la conducta alimenticia, por lo que el propósito del presente trabajo es determinar los efectos de éstos fármacos, administrados en el núcleo paraventricular hipotalámico, sobre la selección dietaria y algunos de los parámetros que conforman la microestructura de la conducta alimentaria en ratas.

ANTECEDENTES TEORICOS.

Definición de conceptos

En la investigación científica que aborda el tema del control de la alimentación, se manejan términos como hambre, apetito y saciedad; que tienen significados específicos y que se refieren a estados o procesos muy particulares (Blundell, 1979a). Sin embargo, podemos observar que en la literatura tales términos son usados indiscriminadamente como si se tratara de diferentes versiones del mismo fenómeno. El término apetito utilizado en el presente trabajo sirve para connotar la relación de aquellos eventos que controlan el consumo de alimento. En el estudio de la ingestión de alimentos, resulta necesario separar tanto el comienzo de la alimentación, como la cantidad consumida. También, es importante distinguir entre la tendencia a obtener el alimento y la conducta consumatoria. De acuerdo a esto se podría diferenciar entre el hambre, definida como el proceso por el cual se estimula el inicio de comer, y al apetito como el proceso por el cual se dirige y guía el comer. El término satisfacción se refiere al proceso por el cual la alimentación cesa; mientras que la saciedad es el estado de inhibición sobre una próxima alimentación (Blundell,

1979a). Frecuentemente la acción de una droga que inhibe la ingesta de alimento es observada como una acción sobre el proceso de satisfacción. Sin embargo, la satisfacción puede ser sólo desencadenada, cuando el cese de la alimentación es realizada como consecuencia de la ingesta de alimento (Velasco-Ariza, 1989). La mera observación del decremento parcial de la ingestión es insuficiente para justificar el uso del término satisfacción o saciedad (Blundell, 1979b; Blundell and Latham, 1979a).

La discusión acerca de lo que significan los términos no es simple; sin embargo, la distinción entre diferentes términos es fundamental para separar los procesos que controlan la conducta alimenticia. Ya que la alimentación no es un evento de "encendido y apagado", por ejemplo un episodio de alimentación representa el producto final de una interacción entre varias operaciones distintas (acercamientos al comedero, husmear, acicalarse), por lo cual no se debe perder de vista que cada uno de los conceptos relacionados con la conducta alimenticia, describe un estado determinado del organismo en un momento particular (Blundell, 1981). De acuerdo a Blundell (1981), toda conducta tiene lugar en un contexto de actividad cerebral

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

Estrategias de Investigación:

La investigación de la relación entre 5-HT y alimentación demanda sofisticadas estrategias para la manipulación y medida de 5-HT, además de técnicas sensibles

para medir y monitorear la conducta alimenticia.

A continuación se muestran las estrategias experimentales más utilizadas.

ESTRATEGIAS UTILIZADAS EN INVESTIGACION DE 5-HT Y ALIMENTACION

- 1.- Manipulación farmacológica por ruta periférica; administración de agonistas, antagonistas, liberadores, bloqueadores de la recaptación, etc..
- 2.- Administración de precursores de 5-HT.
- 3.- Lesiones en el núcleo del Rafe.
- 4.- Utilización de neurotóxicos serotoninérgicos.
- 5.- Micro-inyecciones intracerebrales
- 6.- Cortes del diencéfalo.
- 7.- Obesidad genética y experimental.
- 8.- Desnutrición y realimentación.

Tomado de J.E. Blundell 1984.

Las dos últimas estrategias no han sido ampliamente utilizadas. La táctica con la obesidad genética y experimental se ha dirigido a la condición caracterizada por incrementos en la ingestión de alimentos y depósito de grasa; y a la relación de esta alteración en los cambios de medida en el metabolismo de 5-HT en el cerebro (Garthwaite, Kahlkoff, Gaunsing, Hagan y Menahan, 1979). Sin embargo, distintos estudios han arrojado resultados contrarios al respecto (Coscina, MacArthur, Stancer y Godse, 1978; Gal, Morgan y Marshall, 1965; Ishizaki, 1974).

Privación de alimento.

La estrategia para medir los cambios de 5-HT, después de la privación o realimentación, ha provisto algunas evidencias, pero no ha sido suficiente para demostrar la relación entre este neurotransmisor y la conducta alimentaria. Se ha observado que 24 hs. de privación de alimento, incrementa las concentraciones de triptófano en cerebro (Curzon, Joseph y Knott, 1972), e incrementa la concentración de 5-HT en el hipotálamo lateral (Kantak, Wayner y Stein, 1978). Sin embargo, con la ausencia de datos acerca de los efectos de cómo actúan otros neurotransmisores en la alimentación; los cambios en el metabolismo de 5-HT sólo ofrecen datos parciales. A pesar de esto, los diseños experimentales donde sólo se manipula 5-HT, han ofrecido numerosas evidencias de que la 5-HT está involucrada en la alimentación.

Estudios conductuales.

Dentro de los procedimientos conductuales para investigar la alimentación, se encuentra una técnica muy común, la cual consiste en someter a los animales a períodos largos de privación de alimento, para después proporcionar comida por un período de 1-2 hs. y posteriormente pesar el alimento consumido

por éstos (Tedeshi, 1968). Además de esto, los animales son sometidos a programas de entrenamiento para garantizar que coman en un tiempo específico, en el cual tendrán acceso al alimento. Sin embargo, se requiere que las observaciones y análisis de la estructura de la conducta alimenticia no sólo sea una técnica para detectar ligeros efectos de las drogas sobre la cantidad de alimento consumida (Blundell, 1992), sino también, es necesario evidenciar procesos motivacionales fundamentales como el hambre y la saciedad, los cuales controlan la alimentación y son afectados por los fármacos. De acuerdo a esto se han creado nuevos procedimientos para el estudio de la farmacología conductual de la alimentación, los cuales incluyen análisis mucho más finos de la estructura temporal de la conducta alimenticia.

Estos procedimientos han sido de gran utilidad para la investigación alimentaria, y pueden ser esquematizados como sigue:

- 1.- Análisis microestructural de la conducta alimenticia.
- 2.- Monitoreo continuo de conducta con acceso libre de alimentación con medidas en patrones de ingestión y perfiles

alimentarios.

- 3.- Auto-selección voluntaria de diferentes dietas variando los contenidos de los macronutrientes.
- 4.- Presentación de alimentos, caracterizados por su novedad, variedad y sabor.

Manipulación farmacológica vía periférica.

En este apartado se han administrado fármacos agonistas o bloqueadores de la recaptura de 5-HT. Los agonistas más utilizados son la fenfluramina y sus derivados; así como también, la m-cloro-fenilpiperazine. Como inhibidores de la recaptura se han aplicado la fluoxetina; la femoxatina; la zimelidina y la quipazina. Con todos estos componentes se ha demostrado una inhibición en el consumo de alimento; y por tanto son evidencias que apoyan, que la transmisión serotoninérgica central está involucrada en la conducta alimentaria (anorexia). Considerandose a la fenfluramina, como la droga "típica" en esta rama de la investigación sobre la farmacología de la anorexia (Fisler, Underberger, York y Bray, 1993; Guy-Grand, 1992; Souquet y Fantino, 1993.)

Los efectos de la fenfluramina han sido ampliamente estudiados, en conjunción con otra droga: la metisergida (bloqueador de la recaptura de 5-HT), que antagoniza los

efectos hipotérmicos de la fenfluramina en el perro (Jesperson y Sheel-Kruger, 1970). Algunas otras drogas (bloqueadores de 5-HT) como lametergolina (Funderburk, Hazelwood, Ruckhart y Ward, 1971; Jesperson y Scheel-Kruger, 1973), así como la ciproheptadina (Garattini y Samanin, 1976) antagonizan parcialmente los efectos supresores de la fenfluramina sobre la alimentación. También se han hecho pretratamientos en ratas con inyecciones intraventriculares de 5,6-dihidroxitriptamina, la cual es un neurotóxico para las neuronas que contienen 5-HT (Nobin y Bjorklund, 1978), encontrándose una atenuación de los efectos anoréxicos de la fenfluramina.

Dentro de los agentes que bloquean a los receptores serotoninérgicos se ha encontrado que la ciproheptadina incrementa el apetito en los humanos (Silverstone y Schuyler, 1975); y en las ratas ocasiona un aumento en su peso corporal a través del aumento en la ingesta de alimento (Ghosh y Parvathy, 1973). También, se ha reportado disminución en la frecuencia, pero aumento en la duración y una menor latencia del primer episodio alimenticio (Mancilla Díaz, López e Islas, 1989). Con fármacos como la reserpina (antagonista de la 5-HT), se han encontrado decrementos en la duración de los episodios

alimenticios y en los acercamientos al comedero, pero mayor consumo de alimento (Mancilla Díaz, Coronel y Ayala, 1989).

Cuando se administra intraperitonealmente el 5-HTP (precursor de la biosíntesis de la 5-HT), este rápidamente se descarboxila y causa un aumento en los niveles de 5-HT tanto a nivel central como periférico (Uderfrend, Chistenson, Deirman, 1973). Cuando el 5-HTP, se aplica en conjunción con una dosis de drogas como la "MK-486" o la "RO-4-4702" (Blundell y Latham, 1979b), se produce una inhibición en la actividad de la enzima aminoácido descarboxilasa a nivel extracerebral, garantizándose así que los efectos del 5-HTP sean a nivel intracerebral. Sin embargo, se ha encontrado que la sola aplicación de 5-HTP (75, 150 y 300mg/kg), reduce el consumo de carbohidratos (Mancilla Díaz, Zaragoza y Mejia, 1986). También con la aplicación de dl-5-HTP y l-5HTP (Singer, Sanghvi y Gershon, 1971), se ha reportado una reducción en la ingesta de alimento.

Estudios con lesiones cerebrales.

Por otro lado, es importante considerar las lesiones del sistema serotoninérgico, para evaluar sus efectos sobre la ingesta de alimentos. Grossman, Grossman y Halaris, (1977), al

hacer pequeños cortes en el plano coronal del cerebro medio de ratas, reportaron que todos ellos depletan significativamente a la noradrenalina y a la serotonina del hipotálamo y de la parte frontal del cerebro. Revelando que la hiperfagia que desarrollaron estos animales, está asociada con una depleción de 5-HT en la porción anterior del cerebro.

En otro estudio McDermott, Alheid, Halaris, y Grossman (1977), hicieron cortes de varios segmentos de la parte frontal media del cerebro (medial o lateral); encontrando que esto ocasiona cambios en la ingestión de alimento: afagia e hiperfagia respectivamente. Esto se correlaciona con los niveles de 5-HT de la porción frontal del cerebro; un aumento ocasiona afagia y una disminución ocasiona hiperfagia.

Otros estudios (ver Blundell, 1979b; Geyer, Puerto, Dawsey, Knapp, Bullard, 1976), señalan que existe correlación entre las concentraciones de 5-HT en el hipotálamo y la conducta alimentaria; así mismo, sugieren que el hipocampo puede ser una zona importante para la acción de 5-HT sobre la conducta estudiada.

Monoaminas Hipotalámicas.

Es evidente que el sistema de monoaminas hipotalámicas está involucrado en el control de la ingesta de alimentos, particularmente, parecen tener un efecto sobre los patrones temporales de alimentación, o bien sobre el apetito de nutrimentos específicos (Blundell, 1984; Garattini, Bizzi, Codegoni, Caccia y Mennini, 1992; Leibowitz, 1980 y 1986). La noradrenalina estimula el consumo de proteínas y carbohidratos, a través de un incremento en la tasa (g/tiempo), tamaño (g) y duración de la alimentación. La 5-HT en contraste, parece no afectar el consumo de proteínas, o bien sólo existe una tendencia a facilitarlos (Mancilla y cols. 1986), suprimiendo la ingestión particular de carbohidratos (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979b), a través de una temprana cesación de la alimentación. Estos descubrimientos han sido interpretados en términos de la acción de estas monoaminas sobre el mecanismo de la saciedad para carbohidratos, más que, sobre el proceso del hambre. La acción de la noradrenalina podría inhibir la saciedad, y la serotonina la potenciaría. Los efectos de estos neurotransmisores al parecer se llevan a cabo en el hipotálamo medio (Leibowitz, Shor-Posner, 1986), el cual se conoce juega un papel importante en la saciedad; y más recientemente se cree

que actúa de manera específica sobre el control de la ingesta de carbohidratos (Leibowitz, Shor-Posner, 1986).

Un sitio particular para la interacción de estos neurotransmisores parece ser el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) (Leibowitz, Papadakos, 1979 y Leibowitz, 1980); ya que las lesiones electrolíticas del mismo inducen hiperfagia especialmente de carbohidratos (Shor-Posner, Azar, Insinga, Leibowitz, 1985). También la aplicación de microinyecciones de noradrenalina, en asociación con corticosterona en este núcleo, potencian la ingesta de alimentos (Leibowitz, Roland, Hor, Squillari, 1984; y Sawchenko, Gold, Leibowitz, 1981). Así mismo, la norfenfluramina (liberador de 5-HT) ha mostrado inhibir la alimentación (Grinker, Marinescu, Leibowitz, 1982; Leibowitz, Shor-Posner, 1986; Levitsky y Troiano, 1992). Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de la interacción de estos neurotransmisores. Esta acción de las monoaminas en el hipotálamo medio, contrasta con lo que sucede en el hipotálamo lateral, por mediación dopaminérgica y posiblemente adrenérgica. Autores como McCabe, y Leibowitz (1984), reportaron que la amfetamina parece tener una acción

inhibitoria sobre la estimulación del mecanismo del hambre, retardando en lo general el inicio de la alimentación y en lo particular el de las proteínas. Sucediendo lo mismo cuando esta se aplica por vía intraperitoneal de d-amfetamina (Cooper, Greenwood y Gilbert, 1993).

De esta manera podemos considerar que estas monoaminas hipotalámicas, interactúan estrechamente en el control del consumo de los nutrimentos, afectando no sólo la ingestión de macronutrimentos, sino también modulando la cantidad, y los patrones temporales de la ingestión. Por otro lado, estudios realizados para determinar el sitio de acción, de éstas monoaminas sobre la alimentación, sugieren que las catecolaminas parecen actuar en el hipotálamo lateral, particularmente en la región perifornical (PFH), la cual es rica en terminaciones y receptores dopaminérgicos (Leibowitz & Brawn, 1980; Leibowitz & Rossakis, 1979a,b. McCabe & Leibowitz, 1984). Por lo tanto, la proximidad entre el núcleo paraventricular y la región PFH, su directa asociación anatómica y su activa inervación monoaminérgica (Haton, Cobbett, Salm, 1985), requiere al parecer de un neurocircuito, el cual esté involucrado en la compleja función de la

alimentación; al respecto, Halton, Cobbett y Salm (1985) han reportado esta inervación monoaminérgica, por medio de la tinción extracelular y colateral de axones del núcleo paraventricular hipotalámico de la rata, a través de inmunocitoquímica. Algunos autores (Leibowitz, 1980; Leibowitz, 1986; Leibowitz, Shor-Posner, Brennan y Alexander, 1993), han reportado que la noradrenalina incrementa la ingesta de carbohidratos y suprime o no afecta el consumo de proteínas en el NPH, y que la dopamina en la porción lateral de éste disminuyen el consumo de carbohidratos. La 5-HT, en contraste, pudiera funcionar como un sensor de respuesta de los aminoácidos circulantes en plasma (Wurtman, Hefti, Melamed, 1981; Wurtman y Wurtman, 1984).

Por otro lado, Leibowitz, Weiss y Suh (1990), en un estudio, examinaron si los efectos de la 5-HT sobre la ingesta, está localizada en una región específica del cerebro incluyendo al NPH; o si también ocurre en otros sitios del hipotálamo; o en regiones fuera de este. Los autores reportaron que al aplicar 2.5nmoles de 5-HT en forma directa al NPH, se produce una supresión en la ingesta de alimento del 55%. El mismo efecto se produjo al aplicar 5-HT en el núcleo ventromedial y

el núcleo supraquiasmático. Cuando se aplicó en el núcleo dorsomedial no se evidenció una clara supresión de la ingesta. Para los sitios extrahipotalámicos: amígdala, núcleo de acumbens, septum, banda diagonal de Broca y el núcleo dorsal de Reuniens, no se encontraron efectos significativos al suministrar la 5-HT. Concluyendo, que si bien es cierto que el NPH no es el único núcleo responsable de la ingesta, la localización anatómica si se limita a la región de los núcleos mediales del hipotálamo.

Algunos trabajos han mostrado que la aplicación local en el núcleo de rafé, de fármacos agonistas de los receptores de la 5-HT; tales como la 8-hidroxi-2- (di-n- propilamina) tetralin (8-OH-DPAT), reducen la neurotransmisión serotoninérgica e inducen la ingesta (Cooper y Cicocioppo, 1993; Fletcher y Davies, 1990; Poeschila, Gibbs, Simansky Y Smith, 1992). Los efectos del 8-OH-DPAT, al parecer estan mediados en parte por autorreceptores somatodendríticos serotoninérgicos del núcleo del rafé dorsal; los cuales normalmente regulan la actividad eléctrica de las neuronas serotoninérgicas del mismo núcleo (Fletcher, 1991; Fletcher y Davies, 1990). Fletcher y Davies (1990), al investigar si la

supresión de la actividad neural serotoninérgica del rafé dorsal, inducida por la aplicación exógena, o la liberación de 5-HT endógena, puede incrementar la conducta alimenticia; encontraron que la aplicación de microinyecciones de 5-HT en el rafé dorsal; d-fenfluramina (liberador de 5-HT); de un inhibidor de la recaptura de 5-HT (Zimelidina), o del inhibidor de la monoamino oxidasa de tipo A (Brofaromina), inducen incrementos en la ingesta. Estos incrementos, pueden deberse a la posible inhibición de la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafé dorsal. También se ha reportado que algunos antagonistas de los receptores dopaminérgicos atenúan los efectos inducidos por el 8-OH-DPAT. Fletcher (1991), al explorar la naturaleza de la interacción entre 5-HT y Dopamina, aplicó en el rafé (medio o dorsal) 8-OH-DPAT induciendo un incremento de la ingesta, en ratas. Un grupo recibió pretratamiento subcutáneamente de haloperidol, encontrando una inhibición del efecto inducido por el 8-OH-DPAT en el rafé medio. En otro grupo de animales, se encontró el mismo efecto tanto en el rafé medio y dorsal como en el núcleo de acumbens al aplicar alpha-flupenthixol (bloqueador de los receptores dopaminérgicos). La aplicación del alpha-flupenthixol en el núcleo caudado en sus porciones dorsolateral, dorsomedial y

ventromedial, también indujeron una inhibición de los efectos del 8-OH-DPAT del rafé dorsal, pero no del rafé medio (Fletcher, 1991).

Los estudios con lesiones y microinyecciones de agonistas GABAérgicos en el núcleo de rafé medio y dorsal, también han sido relacionados con estados conductuales, manifestados como hiperactividad, hiperfagia, hiperdipsia e incrementos en los niveles de corticoesteroides en plasma (Liljequist, 1993). Así Paris, Mitsushio, y Lorens (1991), al aplicar muscimol, un agonista GABAérgico, en el núcleo de rafé indujeron la activación conductual (hiperactividad). Estos autores, han reportado que infusiones similares de taquicinina producen hiperactividad, a través de la activación de los receptores de la neuroquinina-3 (NK-3), localizados sobre el cuerpo de las células serotoninérgicas. Paris y cols. (1991), al administrar en el rafé medio y dorsal un agonista de NK-3, el senktide, o el muscimol, encontraron que este último aplicado en el rafé medio incrementó la ingesta tanto de agua como de alimento, mientras que en el rafé dorsal sólo incrementó la ingesta de alimento. En contraste, la aplicación

de senktide en el rañé medio disminuyó además de la ingesta de agua, la de alimento, y en el rañé dorsal sólo suprimió la ingesta de alimento. En base a esto, los resultados nos indican que los efectos conductuales inducidos por el muscimol y la NK-3 en el rañé son distintos y que la Nk-3 en el rañé medio puede estar involucrada en los mecanismos consumatorios de la ingesta de solidos y líquidos.

Rogers, McKibbin & Williams (1991), han reportado que el neuropeptido Y (NPY) coexiste en varias áreas hipotalámicas con la 5-HT; estando relacionada esta última con la supresión de la ingesta. Rogers y cols. (1991), al aplicar fenfluramina i.p. (10mg/kg) evaluaron las concentraciones de NPY através de microdisecciones del hipotálamo, encontrando decrementos significativos en los niveles de NPY, sobre todo en los núcleos ventromedial, dorsomedial y también en el hipotálamo lateral y en el área preóptica lateral. Los cambios en el NPY después de aplicar la fenfluramina, sugieren una interacción funcional entre los sistemas NPYérgicos y 5-HTérgicos; indicando que el NPY posiblemente está involucrado en la mediación del efecto anoréxico de la 5-HT.

Por último, una de las estrategias que recientemente ha comenzado a utilizarse en esta área del conocimiento es la de la microdiálisis, la cual significa una alternativa de gran porvenir en la investigación del área que a este trabajo compete, dado que, a través de este método se puede dar cuenta de los aspectos tanto farmacológicos como fisiológicos involucrados en la conducta alimenticia "in vivo". Hoebel, Hernández, Shwartz, Mark y Hunter (1989), han reportado mediante este método que: a) la NA es liberada en el NPH durante el período de alimentación; b) el metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) también se incrementa en el NPH al mismo tiempo que se sucede la conducta de ingestión; c) la amfetamina introducida localmente al hipotálamo lateral (HL), a través de la diálisis reversible, incrementa las actividades sinápticas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas; d) la aplicación (local) de d-fenfluramina incrementa la actividad neural serotoninérgica en el HL y también, incrementa el metabolito de la dopamina, ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), sugiriendo esto que la 5-HT y la dopamina en el HL podrían contribuir a que la fenfluramina induzca saciedad. La inyección local de d-fenfluramina en el HL o su infusión local por diálisis

reversible, también incrementa los niveles de serotonina y disminuye los de su metabolito, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), e interfiere localmente con el metabolismo de la dopamina, reflejado en una disminución del ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y el ácido Homovanílico (HVA).

Shimizu, Take, Hori & Oomura (1991), utilizando la técnica de microdiálisis administraron mazindol (liberador de dopamina y bloqueador de su recaptura) en el HL, encontrando un incremento significativo en los niveles de 5-HT de este núcleo, así como una supresión significativa en la ingesta. Posteriormente se aplicó mazindol al HL, de ratas pretratadas por vía periférica con metisergida (bloqueador de los receptores de la 5-HT), lo cual antagonizó la anorexia inducida por el mazindol. Estos datos sugieren que la anorexia inducida por el mazindol está mediada por un mecanismo serotoninérgico en el HL.

En otros estudios, Kendrick, Hinton, y Baldwin, (1991) para dilucidar qué neurotransmisores influyen en la actividad de las neuronas de la zona incerta sobre la alimentación y la percepción visual, midieron la liberación de aminoácidos y

neurotransmisores monoaminérgicos en ovejas, a través de microdiálisis; primero, estableciendo qué células respondían ante la percepción visual (objetos no alimenticios) y a la alimentación, haciendo un registro electrofisiológico. Posteriormente cuando los animales fueron privados de alimento, se encontró un incremento en la liberación de GABA en la zona incerta ante la presentación de estímulos visuales, así como, ante respuestas alimenticias; pero no se encontró cambio alguno en los niveles de ácido aspártico, glutamato, taurina, noradrenalina, dopamina, y serotonina en la zona incerta. La liberación de GABA resultó nula cuando se les mostró objetos no alimenticios, o ante la ingestión de sal en solución. Cuando los mismos animales fueron depletados fisiológicamente de sodio, la liberación de GABA fue evocada por la percepción visual e ingestión de solución salina; y la liberación siguiente ante la percepción visual y la ingesta de alimento se redujo significativamente. Estos resultados son una evidencia de que el GABA es un importante neurotransmisor en el circuito neural que controla la regulación de la ingesta de alimento. Este tipo de análisis neuroquímico, complementado con estrategias conductuales tales como el análisis microestructural de la conducta alimenticia, darán grandes

aportaciones para el desarrollo de esta área; ya que el uso de la microdiálisis podría aportar datos que faciliten la identificación del complejo neurocircuito responsable de la alimentación, mientras que el análisis de la microestructura alimenticia (Mancilla Díaz & Pérez, 1992), nos daría cuenta de como es expresada, tanto en términos cuantitativos como cualitativos.

Autoselección dietaria.

Por último, otra forma de evaluar la relación entre la 5-HT y la alimentación, es determinando los efectos de ésta con respecto al consumo de determinados nutrientes (selección dietaria). La metodología utilizada es la de "cafetería", original de Richter (1942-1943). La cual consiste en ofrecer al sujeto una variedad de nutrientes en comederos separados y permitirle que escoga libremente tanto los nutrientes, como las cantidades que desee comer. De esta manera se administra un fármaco al sujeto y se observa si come o no, qué come y cuándo elige comer, así como qué cantidades consume. De esta manera

Wurtman y Wurtman (1977, 1979a), han planteado que las neuronas serotoninérgicas del cerebro pueden discriminar entre

diferentes efectos metabólicos de la dieta. Así, cuando un animal ingiere una comida rica en carbohidratos, los niveles de triptófano, y del neurotransmisor cerebral 5-HT, aumentan (Fernstrom y Wurtman, 1973) y al parecer, a consecuencia de estos aumentos, el animal deja de comer carbohidratos. Por lo tanto, se supone que la ingesta voluntaria de carbohidratos está regulada por un mecanismo serotoninérgico (Angel, 1990; Blundell, 1992; Blundell y Lawton, 1990; Garattini, et al., 1992; Nielsen, Chapin, Johnson y Torgersen, 1992).

De hecho, la administración tanto de fenfluramina como de fluoxetina (incrementa la disponibilidad de 5-HT a nivel sináptico), o la MK212 (agonista directo de los receptores postsinápticos), producen un efecto anoréxico específico sobre la ingesta de carbohidratos, sin afectar la de proteínas (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979a). Lo más importante de estos hallazgos es la implicación que el efecto de retroalimentación de la síntesis de 5-HT tiene, con respecto a la conducta de la alimentación, y que puede estar relacionada con ajustes cualitativos, más que cuantitativos de la ingesta (Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss, 1993; McGuirk, Muscat y Willner, 1992; Velasco-Ariza, 1989; Willner, McGuirk, Phillips y Muscat,

1990). Es decir, no sólo se afecta cuanto se come, sino lo que se come. De esta forma, diversos estudios han demostrado una acción anoréxica selectiva sobre la ingesta de carbohidratos, usando fármacos como la fenfluramina, en ratas privadas de alimento (MacArthur, Blundell, 1982), o usando al 5-hidroxitriptófano (Velasco-Ariza, Mejia, Mancilla, Zaragoza y Posadas, 1984), o bien, a la fluoxetina y a la MK-212 (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979a).

La hipótesis que se plantea en el presente trabajo, es que los cambios provocados por la administración intracerebral de 5-HT y/o de ciproheptadina en el NPH, probablemente sean un factor que determine la disminución selectiva de la ingesta de carbohidratos (5-HT), o una aumento no selectivo de la ingesta (ciproheptadina); así como cambios en la estructura de la conducta alimentaria, por lo que el propósito del presente trabajo es: "Determinar los efectos de la 5-HT y la Ciproheptadina, administrados en el NPH, sobre: a) la selección dietaria y b) la microestructura de la conducta alimentaria en ratas".

METODO.

Se utilizaron 40 ratas macho, de la cepa Wistar de 220g

DIETAS: Hidratos de carbono: harina de maíz; Proteínas: proteína aislada de soya 91.5% marca Suppry; Grasas: aceite de maíz.

FARMACOS: Ciproheptadina y Serotonina (Sigma Chemical Co).

PROCEDIMIENTO

FASE I

Se colocaron 40 ratas de manera aleatoria en cajas habitación individuales. Las ratas fueron habituadas a un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12 hs. durante una semana antes de los experimentos. Los animales y el alimento se pesaron una hora antes de iniciar el ciclo de oscuridad (8:00hs.). La disponibilidad de agua y alimento fue libre.

Los animales se dividieron al azar en dos grupos; 10 ratas para el grupo "testigo", las cuales tuvieron acceso a una dieta "normal" de laboratorio (Purina Chow); y las 30 restantes formaron el grupo experimental, las cuales tuvieron acceso a

una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas (las cajas habitación tienen 3 comederos). Cada nutrimento se cambió de lugar de acuerdo a un orden preestablecido, para evitar "preferencia de lugar". El tiempo bajo estas condiciones fue de una semana, para que los animales se adaptaran a estas condiciones. El propósito de que sólo 10 animales (grupo testigo) tuvieran acceso a la dieta "normal", fue tan sólo para verificar el crecimiento y el peso corporal de los animales de experimentación.

FASE II

En esta fase se realizaron registros de duración continua (20min.) a los animales de experimentación. A las 9:10 (P1), 11:00 (P2), 13:00 (P3) y 17:00hs. (P4); por espacio de una semana, esto fue para determinar tanto el patrón de ingesta, como las conductas involucradas en la conducta alimentaria (latencia, tiempo entre comidas, episodios alimenticios, beber agua, dormir, preferencias alimentarias, etc.). También se pesaron los comederos, a las 10:50 (P1), 12:50 (P2), 16:50 (P3) y 8:50hrs. (P4), del siguiente día para determinar el consumo.

Los registros de duración continua se realizaron desde un cuarto contiguo, a través de una cámara de circuito cerrado

de bajas intensidades, para no interferir con la alimentación de los animales.

FASE III

Después de lo anterior, los animales de experimentación obtuvieron un peso promedio de 280g. (similar al grupo testigo), y se anestesiaron con hidrato de cloral (1.5mg/kg/i.p.). Una vez anestesiados, se fijaron a un estereotáxico estellar, y mediante un corte longitudinal en la piel, de aproximadamente 2.5cm se expusieron los huesos craneanos. Uno de los huesos parietales se perforó utilizando un taladro (foredom) con una fresa de 1.5mm de diámetro para colocar un tornillo (acero inoxidable de 4mm de longitud x 1.5mm de diámetro), que sirvió como punto de fijación para el cemento dental. Se realizó un orificio de aproximadamente 3.5mm de diámetro sobre el área suprayacente al NPH del lado izquierdo. Se utilizaron las siguientes coordenadas: posterior a bregma -1.40; lateral a la línea media 0.3; y de profundidad a partir de dura madre 7.7 . Las coordenadas sugeridas se tomaron de atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1985). Las coordenadas se corrigieron por ensayo y error, inyectando azul de metileno a través de la cánula guía, hasta teñir el NPH. Una cánula guía (aguja

hipodérmica No.21), se implantó en el NPH, una vez colocada la cánula , se fijó con cemento dental. Finalmente se aplicaron 50.000 U/Kg (v.i.m.) de penicilina benzatínica, para prevenir infecciones.

FASE IV

Esta fase constó de un período de 4 días para la recuperación quirúrgica.

FASE V

En esta fase, los 30 animales de experimentación se dividieron aleatoriamente en 3 grupos, para proceder a la aplicación intrahipotalámica de las sustancias en estudio. Grupo 1: (5-HT) 1a. sesión nada, 2a. sesión 5-HT y 3a. sesión solución salina isotónica; Grupo 2: (Ciproheptadina) 1a. sesión nada, 2a. sesión Ciproheptadina y 3a. sesión solución salina isotónica; Grupo 3: (5-HT+Ciproheptadina) 1a. sesión nada, 2a. sesión 5-HT (pretratamiento con ciproheptadina 1mg/kg/v.i.p.24hs..) y 3a. sesión solución salina isotónica, (ver tabla 1). La aplicación intracerebral se realizó 10min. antes de iniciar el período de oscuridad (9:00hs.). Haciendo los mismos registros y actividades en los horarios ya

establecidos. La estructura a considerar como control fue alrededor del NPH.

DOSIS: 5-HT 2mg en un volumen de 1ml.; Ciproheptadina 2mg en un volumen de 1ml. los fármacos se diluyeron en solución salina antes de su aplicación. Ambos fármacos se infundieron a una velocidad de 1ml x 1min., y para asegurar una difusión completa de las sustancias el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía, luego se retiró.

TABLA 1

	SESION 1	SESION 2	SESION 3
GPO.1	NADA	5-HT	VEHICULO
GPO.2	NADA	CIPRO- HEPTADINA	VEHICULO
GPO.3	NADA	5-HT PRETRATAMIENTO CIPROHEPTADINA	VEHICULO

FASE VI

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

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

Para el análisis de los datos se utilizó un modelo factorial de tres entradas con medidas repetidas (Zar, 1974; Canavos, 1988), para cada unidad de análisis a saber: proteínas, carbohidratos, grasas y totales. Así como para cada una de las estructuras alimenticias (frecuencia, duración y tiempo entre episodios alimenticios).

- 1) FACTOR (A): Grupos (5-HT, Ciproheptadina, 5-HT+Ciproheptadina y control)
- 2) FACTOR (B): Períodos (P1, P2, P3 y P4).
- 3) FACTOR (C): Condiciones (nada, fármaco y vehiculo).

Para el análisis de latencia se realizó un análisis de dos factores: (A) Grupos y (B) Condiciones.

Para el caso de la ingesta (g) de proteínas y grasas, los datos fueron transformados con raíz cuadrada para lograr normalidad en la distribución (Daniel, 1991). El procesamiento estadístico se llevó a cabo con paquete denominado Number Cruncher Statistical System (versión 4.1)

RESULTADOS.

HISTOLOGIA.

Los grupos experimentales quedaron integrados por 24 sujetos (8 por cada grupo). La figura 1 muestra las puntas de las cánulas de los grupos experimentales en el núcleo paraventricular hipotalámico (anexo 2).

El grupo control quedó integrado por 6 sujetos cuya asignación fue de 2 sujetos controles para cada grupo experimental. La figura 2 muestra esquemáticamente algunos de los sitios implantados (anexo 2).

Las tablas de los resultados estan expresadas en Medias \pm su Error estandar de la Media (ERM).

INGESTA.

Tabla 2.
Ingesta (g) de Proteínas.

	P1	P2	P3	P4
Control	.39 \pm .1	.29 \pm .09	.43 \pm .1	1.0 \pm .4
Nada	.38 \pm .006	.28 \pm .001	.28 \pm .001	1.1 \pm .7

Salina	.41±.1	.34±.005	.41±.1	1.3±.6
5-HT	.21±.004	.39±.3	.47±.4	1.4±.3
Ciprohep	.28±.003	.27±.008	.37±.2	1.4±.7
5-Ht+Cipro	.65±.4	.38±.005	.65±.4	1.1±.7

datos transformados.

En la tabla 2 se muestran las medias de ingesta (g) de proteínas de los grupos experimentales y control en los cuatro períodos de medición. Con el análisis estadístico utilizado no se encontraron diferencias significativas en las medias de los grupos.

En la tabla 3, se encontró que si existen diferencias significativas entre los factores grupos-períodos en la interacción (AB), ($F=4.16$, $p<.05$), siendo menor el consumo de carbohidratos en P2 con la aplicación de la 5-HT, en comparación con los otros grupos. Aunque en los otros tres períodos no se encontraron diferencias significativas, si se observa la tendencia a disminuir el consumo de carbohidratos con la aplicación de la 5-HT en comparación con los grupos ciproheptadina, 5-HT+Ciproheptadina y control. También para la interacción de grupos-períodos-condiciones (ABC), se encontraron diferencias significativas ($F=3.15$, $p<.01$), siendo el grupo de 5-HT en el P2 el que mostró un menor consumo en

comparación con los otros grupos y las condiciones.

Tabla 3.
Ingesta (g) Carbohidratos.

	P1	P2	P3	P4
Control	2.9±1.1	1.3±.5	3.8±1.2	7.0±2
Nada	2.5±1.0	2.3±.8	3.6±1.0	7.2±1
Salina	2.1±0.7	1.3±.3	3.6±0.9	7.7±3
5-HT	1.7±0.7	0.9±.4 (AB) (ABC)	2.8±0.7	4.9±2
Ciprohep	3.5±1.0	1.8±.2	2.5±0.6	7.0±4
5-HT+Cipro	2.2±0.1	2.3±.3	2.3±0.6	9.2±3

(AB) y (ABC) $p < .01$

Para el consumo de grasas (tabla 4), se encontraron diferencias significativas en la interacción de los tres factores (ABC), en las medias de ingesta ($F=3.07$, $p < .01$), resultando el menor consumo para el grupo que recibió ciproheptadina en el período P1 en comparación con las condiciones y los grupos.

Tabla 4.
Ingesta (g) de Grasas.

	P1	P2	P3	P4
Control	.4±0.2	.2±0.1	.6±0.3	1.8±.7
Nada	.4±0.3	.3±0.1	.5±0.2	1.5±.4
Salina	.4±0.2	.2±0.0	.6±0.2	1.7±.6
5-HT	.3±0.0	.4±0.0	.7±0.5	1.4±.8
Ciprohep	.2±0.0 *	.5±0.2	.4±0.3	1.5±.8

5-Ht+Cipro .6±0.2 .6±0.4 .8±0.2 1.8±.7

datos transformados.

* p<.01 en la interacción (ABC).

En la tabla 5, que contiene la ingesta total (proteínas + carbohidratos + grasas); y que está expresada en medias en los cuatro períodos de medición, se encontraron diferencias significativas (F=2.48, p<.05), en la interacción de los factores (AB), siendo menor el consumo total con la aplicación de la 5-HT en P1 en comparación con los otros grupos. Para la interacción (ABC) también se encontraron diferencias significativas (F=2.24, p<.01), observándose en P2 una disminución en el grupo de 5-HT en comparación con los grupos-períodos-condiciones. En esta misma tabla se observa que con la aplicación de la 5-HT se tiende a reducir la ingesta en P1, P3 y P4 en comparación con los grupos y condiciones.

Tabla 5.
Ingesta (g) total.

	P1	P2	P3	P4
Control	3.6±1.0	2.9±1.2	4.6±1.4	14.7±3.6
Nada	3.2±0.6	2.6±1.3	4.2±1.5	11.9±4.6
Salina	3.0±0.4	1.9±0.4	4.8±1.9	14.9±3.1
5-HT	1.9±0.8 (AB)	1.6±0.8 (ABC)	4.3±0.7	10.7±2.4
Ciprohep	3.7±1.3	2.5±1.1	3.4±1.2	12.6±2.4
5-Ht+Cipro	4.0±1.3	3.3±1.0	4.2±1.6	14.9±2.6

p<.05 en las interacciones (AB) y (ABC).

CONDUCTA.

Los efectos de la aplicación de los fármacos: 5-HT; ciproheptadina; 5-HT+ciproheptadina, sobre la latencia para iniciar la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas; se analizó con un ANOVA de dos factores (A) grupos y (B) condiciones.

Tabla 6
Latencia (seg.)

	Proteínas	Carbohidratos	Grasas
Nada	946.6±123	615.0±125	1165.4±89
Salina	1047.0± 56	684.6±125.6	1124.0±96
5-HT	829.9±108	314.6±156.2	764.7±212.4
Ciprohep	1200.0± 0	1050.0± 51.0 *	927.6±179.6
5-Ht+Cipro	1053.0±96.3	899.6±110.3	1062.1±137.8

*p<.01 para el factor grupos (A).

En la tabla 6 se observa que sólo se encontraron, para el caso de carbohidratos, diferencias significativas en los efectos principales del factor (A) (F=2.92, p<.01), observándose que con la aplicación de ciproheptadina aumentó la latencia en comparación con los otros grupos.

Con respecto a la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas, la tabla 7 muestra que cuando los animales recibieron la dosis de la 5-HT, ésta disminuyó no significativamente en los períodos P2, P3 en comparación con las condiciones y tiende a facilitar un aumento en P1 y P4. Con el análisis estadístico se obtuvieron diferencias significativas en el factor (C) del período P2 ($F=4.06$, $p<.05$). Con la aplicación de ciproheptadina, se observa una tendencia a disminuir no significativamente la frecuencia en el P1 y P2; y un aumento en el P3 y P4, con respecto a las condiciones: nada y solución salina. Cuando se administró 5-HT+ciproheptadina, se observa una disminución no significativa de la frecuencia en los cuatro períodos en comparación con las condiciones nada y salina.

Para la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos, se encontraron diferencias significativas en la interacción de los factores (AB) ($F=3.7$, $p<.01$), observándose una reducción de la frecuencia cuando se aplican los fármacos 5-HT+ciproheptadina en el P2 en comparación con los grupos y períodos. La interacción de los factores (ABC), también resultó estadísticamente significativa ($F=3.07$, $p<.01$), siendo menor la

frecuencia con la aplicación de 5-HT+ciproheptadina en el período P2 en comparación con los grupos-períodos-condiciones. Para el caso de las grasas, sólo resultó significativo el efecto principal del factor (C) ($F=4.49$, $p<.05$), observándose una reducción en el período P2 con la aplicación de los fármacos 5-HT+ciproheptadina en comparación con las condiciones nada y salina.

Tabla 7.
Frecuencia de episodios alimenticios.

	P1	P2	P3	P4
Proteínas				
Nada	1.5±1.0	1.4±1	1.6±0.5	1.0±0.6
Salina	0.5±0.4	0.7±.3	0.6±0.4	0.5±0.3
5-HT	1.6±1.3	0 * (C)	0.3±0.1	1.5±1.0
Ciprohep	0.0	0.1±0.01	2.1±1.7	0.8±0.5
5-Ht+Cipro	0.2±0.1	0 * (C)	0	0.1±0.01
Carbohidratos				
Nada	4.6±2.1	6.8±3.1	2.4±1.0	2.8±0.2
Salina	3.8±2.0	3.3±1.2	2.8±1.2	2.4±1.0
5-HT	4.2±1.4	1.0±0.7	1.0±0.6	2.6±0.8
Ciprohep	1.1±0.7	0.6±0.4	1.5±0.6	0.3±0.2
5-Ht+Cipro	1.4±0.1	0.4±0.1 *t *b	0	0.4±0.2
Grasas				
Nada	1.2±0.8	1.1±0.8	0.8±0.3	0.7±0.3
Salina	0.4±0.2	0.6±0.2	0.6±0.3	0.4±0.2
5-HT	2.2±1.4	0.2±0.1	0.5±0.3	0.4±0.2
Ciprohep	0.5±0.2	0 * (C)	0	1.1±0.7 * (C)
5-Ht+Cipro	0.2±0.1	0 * (C)	0.1±0.01	0.5±0.3
Total				
Nada	7.4±2.6	9.4±4.3	4.8±1.9	4.5±0.6
Salina	4.8±1.4	4.7±0.6	4.0±1	3.4±0.8
5-HT	7.6±3.5	1.2±0.9	1.9±0.8	4.5±1.4

Ciprohep	1.6±0.7	0.7±0.6	3.6±2.1	2.4±0.8
5-HT+Cipro	1.9±0.7	0.4±0.2	0.1±0.009 t b	1.0±0.6

*(C) p<.05, para el factor condiciones; *t p<.01, para la interacción (AB); *b p<.01, para la interacción (ABC); t p<.05, para la interacción (AB); b p<.05, para la interacción (ABC).

En la frecuencia total (proteínas + carbohidratos + grasas), se encontraron diferencias significativas en la interacción de los factores (AB [F=2.49, p<.05]) y en la interacción (ABC) (F=1.99, p<.05), observándose una disminución en la frecuencia sólo con los fármacos 5-HT+ciproheptadina en el período P3 con respecto a los grupos ciproheptadina y las condiciones.

En la tabla 8 se muestra el efecto de los tres fármacos, sobre la duración (en segundos), de los episodios alimenticios en los tres macronutrientes. En base al análisis, se encontraron diferencias significativas en la duración de los episodios de ingesta de proteínas en el período P2 (F=3.35, p<.05), para el factor (A), observándose una mayor duración bajo los efectos de ciproheptadina en comparación con los grupos.

Para la duración de carbohidratos se observa la

tendencia a disminuir no significativamente la duración con 5-HT en los cuatro períodos de medición; con respecto a las condiciones de nada y salina. Con la aplicación de ciproheptadina se encontraron diferencias significativas en las interacciones (AB) ($F=2.14$, $p<.05$) en P1 y (ABC) ($F=1.97$, $p<.05$) en P2, observándose un aumento en la duración de los episodios alimenticios, tanto en la comparación con condiciones como en la comparación con los grupos. En el caso de la duración de los episodios alimenticios de grasa, se observan diferencias significativas en las interacciones (AC [$F=4.81$, $p<.01$; BC $F=3.55$, $p<.01$]), observándose en la tabla 8 un aumento importante en la duración de los episodios alimenticios bajo el fármaco ciproheptadina en el período P4. Con respecto a la duración total promedio de los tres nutrimentos, se observa que con la dosis de 5-HT y 5-HT+ciproheptadina, disminuye no significativamente la duración de los episodios alimenticios en los cuatro períodos con respecto a las condiciones nada y solución salina; mientras que bajo los efectos de la ciproheptadina, se observa un aumento significativo de la duración en los períodos P3 y P4, con respecto a las condiciones, así como con respecto a los grupos 5-HT y 5-HT+ciproheptadina; resultando este último factor (A)

estadísticamente significativa ($F = 2.5$ $p < .05$).

Tabla 8.

Duración (seg) de los episodios alimenticios

	P1	P2	P3	P4
Proteínas				
Nada	8.4±4.1	20.4±15.3	33.6±5.1	29.4±18
Salina	2.7±1.5	44.7±20	11.8±1.8	8.4±3.7
5-HT	6.5±4.7	0	1.2±0.6	19.5±3.2
Ciprohep	0	14.2±6 (A)	8.9±6.5 (A)	32.5±24.1
5-Ht+Cipro	3.2±2.3	0	0	6.7±2
Carbohidratos				
Nada	77.7±19.3	73.1±20	47.3±5.1	118.3±26.3
Salina	73.9±21	67.4±16	59.5±22.5	70.5±12.7
5-HT	42.7±8.9	37.1±25	21.4±14	33.9±14.3
Ciprohep	119.6±36 (AB)	13.4±6.2	114.7±45 ABC	29.2±7.6
5-Ht+Cipro	47.0±15	40.8±16.3	0	116.8±77.6
Grasas				
Nada	7.2±2	54.5±47.7	15.3±1.8	5.3±4.6
Salina	2.6±1	1.6±0.9	4.8±0.4	1.9±0.7
5-HT	4.2±2.9	1.8±0.8	1.7±1.0	5.1±3.7
Ciprohep	32.1±25	0	0	50.3±34 t,b
5-Ht+Cipro	0	0	12.7±0.7	8.8±7
Total				
Nada	252.3±72	295.6±84	254.6±79	314.0±55
Salina	281.1±55	238.4±115	244.0±74	193.5±91
5-HT	243.7±108	130.8±36	91.0±56	216.8±81
Ciprohep	151.7±51	81.2±67	310.5±116 (C)	359.7±126 C
5-Ht+Cipro	228.6±136	122.5±38	12.7±3.7	156.2±117

(A) $p < .05$, para el factor grupos; AB $p < .05$, para la interacción grupos, períodos; ABC $p < .05$, para la interacción grupos, períodos y condiciones; t $p < .01$, para la interacción grupos, condiciones; b $p < .05$, para la interacción períodos condiciones; (C) $p < .05$, para el factor condiciones.

En la tabla 9 se observa que los tiempos entre episodios

alimenticios (TEEPS), para las proteínas, tendieron a ser mayores cuando se aplicaron los fármacos en los cuatro períodos de medición; aunque no se encontraron diferencias significativas. Para el caso de los carbohidratos, sólo se encontraron diferencias significativas entre períodos (factor B) ($F=3.47$, $p<.05$) y para el factor (C) ($F=6.04$, $p<.01$), observándose un aumento de los TEEPS en el P2 cuando se aplicaron los fármacos 5-HT+ciproheptadina en comparación con las condiciones (nada y salina).

Tabla 9.
Tiempo entre episodios alimenticios (seg).

	P1	P2	P3	P4
Proteínas				
Nada	890±213.1	888±159.6	975±182.1	882±120.2
Salina	1105±157.9	1008±186.8	1142± 62.2	1102±109
5-HT	1055±144.9	1200±0	1200±0	1052±147.9
Ciprohep	1200±0	1200±0	1052±131.3	1119± 81.3
5-Ht+Cipro	1200±0	1200±0	1200±0	1200± 0
Carbohidratos				
Nada	656.8±122	671± 89	834±135	556±112
Salina	569.9± 98	846±145	724±166	799±128
5-HT	468.3± 67	906±151	956±137	576±105
Ciprohep	911.1±146	1052±158	777± 99	1096±166
5-Ht+Cipro	763.9±116	1188±138 (B) (C)	1200±0	1082±142
Grasas				
Nada	948.5±280	921±253	989±160	1140±98
Salina	1042.5± 66	1085±139	1104±63	1140±60
5-HT	876.2±178	1090±110	1081±118	1066±134
Ciprohep	1056.4±143	1200±0	1200±0	944±168
5-Ht+Cipro	1141.4± 58	1200±0	1200±0	1080±120

Total				
Nada	794.9±228	766±409	933±264	860±242
Salina	892.8±192	980±223	990±154	986±160
5-HT	799.9±145	1065± 92	1063± 67	898±100
Ciprohep	1055.9± 70	1151± 49	914±159 (AC)	983±103
5-Ht+Cipro	1035.0± 68	1154± 45	1200±0	1120±79

B p<.05, para el factor períodos; C p<.01, para el factor condiciones; (AC) p<.01, para la interacción de los factores grupos-condiciones.

En los TEEPS para las grasas, no se observan (tabla 9) cambios significativos. En los TEEPS totales resultó significativa la interacción (AC) (F=3.73, p<.01), observándose una disminución de los TEEPS en P3 bajo los efectos de la ciproheptadina, en comparación con grupos-condiciones.

En la tabla 10, se muestran los tiempos destinados a beber, dormir y otras conductas.

Tabla 10
Tiempo destinado a beber, dormir y otras conductas (seg).

	P1	P2	P3	P4
Beber				
Nada	28.7± 19.9	14.4± 7.3	63.9±45.4	13.4± 5.9
Salina	36.2± 2.7	42.3± 6.3	32.9±19.9	60.0±48.7
5-HT	150.1±102.0	59.1±39.0	7.9±5.0	39.1±26.0
Ciprohep	22.9± 9.9	104.0± 9.6 (A)	2.6±0.6	15.0± 8.5
5-Ht+Cipro	3.0± 1.7	0	0	12.5± 4.0
Dormir				
Nada	284±115	408± 90	371±123	529±153

Salina	251± 85	513±144	529±113	485±147
5-HT	42± 35	607±204	424±166	446±176
Ciprohep	255± 73	495±122	509±168	158±112 (AB)
5-Ht+Cipro	505±168	787±185	795±189	847±186
Otras Conductas				
Nada	441±119	375±126	363±140	373±107
Salina	464±143	320± 96	352± 93	442±113
5-HT	396± 94	403±155	536±142	498±137
Ciprohep	655±117	362± 97	378± 89	450± 86
5-Ht+Cipro	458±124	290±148	392±182	183±159

(A) $p < .01$, para el factor grupos; (AB) $p < .05$, para la interacción grupos-períodos.

Aquí se observan diferencias significativas en los grupos (factor A), para el tiempo de la conducta de beber ($F=8.06$, $p < .01$), resultando mayor el tiempo bajo la aplicación de ciproheptadina. Para la conducta de dormir se encontró una interacción significativa entre grupos-períodos (AB) ($F=2.79$, $p < .05$), observándose una disminución importante en el tiempo de ésta conducta, bajo la aplicación de ciproheptadina en el período P4. En lo que se refiere a otras conductas, no se encontraron cambios significativos.

De acuerdo al análisis de los datos se puede arguir que:

A) 5-HT

Al comparar las condiciones nada y salina contra la aplicación de la 5-HT, la ingesta de proteínas presentó una disminución no significativa en el período P1 y tendió a facilitar un aumento en los tres últimos períodos de medición, caracterizada ésta por una disminución no significativa de la latencia; de la frecuencia en P2 y P3, y de la duración de los episodios alimenticios en P2, P3 y P4. Así como un aumento no significativo de los TEEPS en P2 y P3.

Para el caso de los carbohidratos después de aplicar la 5-HT, la reducción de la ingesta en los cuatro períodos de medición (sólo significativa en P2), estuvo caracterizada por una disminución no significativa en la latencia; la frecuencia (P2 y P3) y la duración de los episodios alimenticios en los cuatro períodos de medición; así como un aumento no significativo en el tiempo entre los episodios alimenticios (P2 y P3). Esta caracterización sugiere que la 5-HT afectó el proceso de satisfacción (duración de los episodios alimenticios); y el estado de saciedad (TEEPS). En cuanto a la ingesta de grasa, la 5-HT no alteró la cantidad consumida; se obtuvo un aumento no significativo en los períodos P2 y P3; así como una disminución no significativa en P1 y P4. La ingesta se

caracterizó por una reducción no significativa en la frecuencia (P2); la duración de los episodios (P3) y en los TEEPS (P4).

La 5-HT produjo la reducción de la ingesta total en P1 y P2 ; además se observó una reducción no significativa, en los períodos de medición (P2 y P3), también disminuyó la duración de los episodios en los períodos P1, P2 y P3; mientras que los TEEPS aumentaron no significativamente en tres de los cuatro períodos de medición (P1, P2, y P3).

B) CIPROHEPTADINA

Al comparar la ciproheptadina contra las condiciones de nada y salina sobre el consumo de proteínas, se observa que cuando se aplicó ésta, el aumento no significativo de ingesta en el período P4, se caracterizó por mostrar una disminución no significativa en los parámetros de frecuencia (P1, P2 y P4); una disminución significativa de la duración (P2 y P3); la latencia no se vió afecta y los TEEPS, aunque no significativamente, aumentaron (P1 y P2). Esta tendencia a aumentar la ingesta, probablemente se debió a consumir mayores porciones (g) de alimento en cada episodio alimenticio.

El aumento no significativo en la ingesta de carbohidratos en los períodos P1 y P2, se caracterizó por la disminución no significativa de la frecuencia en los cuatro períodos de medición; un aumento significativo en la duración en P1 y P3, así como una reducción no significativa en los períodos P2 y P4; con respecto a los TEEPS, se observó un aumento no significativo en los períodos P1, P2 y P4.

En la ingesta de grasa se encontró una disminución significativa en el período P1 y no significativo en P3 y P4 ; caracterizado este consumo por la disminución significativa de frecuencia (P2, P3); mientras que para la duración (P1, P4) y TEEPS (P2, P3), se observó un aumento no significativo. Para el aumento total no significativo de ingesta en los períodos P1 y P4, se observó una disminución no significativa en la frecuencia de los cuatro períodos de medición; en lo que se refiere a la duración de los episodios alimenticios ésta mostró un aumento significativo en P3 y P4; mientras que para los TEEPS, se obtuvo una reducción significativa en el tiempo en P3.

C) 5-HT+CIPROHEPTADINA

Con la aplicación conjunta de 5-HT+ciproheptadina y compararla contra las condiciones de nada y salina, se encontró que la tendencia en el aumento no significativo en P1 y P3 de la ingesta de proteínas, se caracterizó por una reducción significativa en la frecuencia del período P2 y la reducción no significativa en la duración (P2, P3 y P4); mientras que los TEEPS aumentaron en los cuatro períodos de medición. La ingesta de carbohidratos se afectó no significativamente, aumentando en P4 y suprimiendo en P1 y P3, mostrando una reducción significativa en la frecuencia de P2; la duración disminuyó (P1, P2 y P3) no significativamente ; mientras que los TEEPS aumentaron no significativamente en los cuatro períodos de medición. En la ingesta de grasa se obtuvo un ligero aumento no significativo en P1, P2 y P3, caracterizados por una reducción no significativa de la frecuencia en los cuatro períodos de medición y en la duración en P1 y P2; mientras que los TEEPS de los cuatro períodos, aunque no significativamente, aumentaron. La ingesta total aumentó no significativamente en P1 y P2, y se caracterizó por una disminución no significativa en la duración y una disminución significativa en la frecuencia en P3, así como un aumento no significativo en los TEEPS.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La evaluación de los datos obtenidos en el presente trabajo, muestran que la aplicación de 5-HT en el NPH, disminuyó significativamente la ingesta de carbohidratos en el período P2, caracterizado por una disminución cualitativa tanto en la frecuencia como en la duración de los episodios alimenticios (satisfacción); y un aumento en los TEEPS (saciedad). Estos datos concuerdan con la hipótesis planteada por Wurtman y Wurtman (1977), con respecto a la reducción de ingesta de carbohidratos inducida por la administración de 5-HT, así como con los datos reportados por Mancilla Díaz, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Osornio y Rosales (1994 a, b), con animales sobrealimentados. El consumo de proteínas no se vió afectado, corroborando las observaciones de Wurtman y Wurtman, (1977), y estando acorde con lo obtenido por Mancilla Díaz y colaboradores. (1986; 1994a, b), en el sentido de una facilitación (cualitativa) en la ingesta de este nutrimento; que aunque la disminución significativa de la frecuencia (P2) y la duración de los episodios alimenticios indicarían una reducción en la ingesta, ésta no fue así, debido probablemente a una mayor porción de alimento consumido en

episodios no contemplados en los registros.

Los cambios inducidos por la aplicación de ciproheptadina en el NPH, generó incrementos cualitativos en la ingesta de proteínas sólo en P4, afectando la estructura de la conducta alimenticia a través de un aumento significativo de la duración en el período P3. La latencia aumentó significativamente para los carbohidratos, pero no para las proteínas. La estructura de la conducta alimenticia para los carbohidratos, mostró un aumento significativo en la duración total de los episodios alimenticios de los períodos P1 y P3. En lo que se refiere a la ingesta de grasas no se observa un patron característico ni en la ingesta, ni en la estructura de la conducta alimenticia (frecuencia, duración, TEEPS). Con respecto al total de ingesta (proteínas + carbohidratos + grasas), no se observaron cambios. La duración total (P3) aumentó significativamente. Estos datos sugieren que la ciproheptadina afecta de manera no selectiva la ingesta; ya que se observaron incrementos cualitativamente en el consumo de los tres nutrimentos; así como un aumento significativo en el período P3 de los carbohidratos, proteínas y grasas

Los efectos de la aplicación intracerebral de 5-HT en los animales pretratados (i.p) con ciproheptadina, mostraron una tendencia a facilitar la ingesta de proteínas (P1, P3), al igual que la sólo aplicación de 5-HT. La ingesta de carbohidratos tendió a disminuir en los períodos P1 y P3 y a aumentar en P4. La ingesta de grasas aumentó en P1, P2 y P3 y la ingesta total, tendió a aumentar en los períodos P1 y P2. Los parámetros de la microestructura alimenticia, mostraron cambios significativos tendientes a disminuir la frecuencia de carbohidratos en el período P2, así como en la frecuencia total en P3; mientras que los TEEPS, aumentaron significativamente en el período P2. Esto debido quizás a que el sistema serotoninérgico no es el único sistema responsable de la ingesta; ya que se ha reportado que la noradrenalina inhibe la saciedad cuando se aplica tópicamente en el hipotálamo medio (Leibowitz y Shor-Posner, 1986); que el NPH es un sitio particular para la interacción de la NA y La 5-HT (Leibowitz, 1980); y que la NA es liberada en el NPH, durante el período de alimentación (Hoebel, Hernández, Shwartz, Mark y Hunter, 1989).

Los estudios de patrones alimentarios reportan que los

períodos iniciales de alimentación son ricos en carbohidratos (Shor-Posner, Ian, Brennan, Cohn, Moy, Ning & Leibowitz, 1991; Tempel, Shor-Posner, Dwyer & Leibowitz, 1989). En este sentido, la síntesis de 5-HT puede ser activada específicamente durante este período de alimentación y liberada dentro del NPH al terminar este episodio. Los resultados obtenidos en el presente trabajo con la aplicación de 5-HT en el NPH y con la administración intraperitoneal de la ciproheptadina, sugiere la existencia de receptores serotoninérgicos en el hipotálamo medial, que pueden controlar la conducta alimentaria. Este sistema receptor parece ser fisiológicamente activo en la rata para modular la ingestión específica de macronutrientes (carbohidratos); así como controlar el ritmo temporal de la ingestión de carbohidratos, específicamente sobre el arranque del ciclo natural de la alimentación.

Por otro lado, se sabe que el uso de distintas texturas en la dieta, como es el caso del presente trabajo (proteínas y carbohidratos en polvo y grasas en líquido), es una variable que puede modificar la selección de nutrientes (McArthur, 1982); sin embargo, estas variables incluyen la posibilidad de distinguir los efectos de un fármaco sobre el hambre y el

apetito, así como evaluar la acción de una droga sobre el valor hedónico de un alimento. El uso de distintas texturas y sabores en la investigación alimentaria, es esencial para investigar los procesos fundamentales de la acción de una droga anoréxica (Blundell y Hill, 1986).

Finalmente, se puede sugerir que el sistema neuroquímico serotoninérgico está involucrado en la selección dietaria de carbohidratos, corroborándose así la hipótesis propuesta al inicio de este trabajo, en el sentido de que la 5-HT afecta de manera selectiva la ingesta de carbohidratos; y la ciproheptadina aunque no de manera selectiva, también afecta la ingesta. Con respecto al análisis de la microestructura de la conducta alimenticia, ésta resulta ser una herramienta importante para evidenciar el efecto de las drogas sobre los procesos motivacionales (hambre, saciedad, satisfacción, entre otros.), caracterizados por los parámetros temporales de la alimentación. Así como la caracterización de dimensiones cualitativas, involucradas en la conducta alimenticia.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson, G.H. (1981). Diet, neurotransmitters and brain function. *Brittish medical Bulletin*. 37: 95-100.
- Angel, I. (1990) Central receptor and recognition sites mediating the effects of monoamines and anorectic drugs of feeding behaviour. *Clin. Neuropharmacology* 13: 361-391.
- Baumgarten, H.G., Bjorklund, A., Lechenmeyer, L., Novin, A. and Stenevi, V. (1971). Long lasting selective depletion of brain 5-HT by 5,6-dihydroxytryptamine. *Acta Physiological Scandinavica, Supple.*, 373,1.
- Blundell, J., E. (1979a). Hunger, appetite and satiety constructs in search of identities. In Turner M., Ed. *Nutrition and Life Styles* pp 21-42. London: Applied Science.
- Blundell, J., E. (1979b). Serotonin and feeding. In Essman W.B. Ed. *Serotonin in health and disease* (vol. 5) clinical applications pp 403-450. New York: spectrum.
- Blundell, J., E. (1981). Biogrammar of feeding pharmacological manipulations and their interpretations. In Cooper S.J. Ed. *Theory in psychopharmacology* vol. I. pp 233-276. London: Academic Press..
- Blundell, J.E. (1984) Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* vol 23 No.128. pp 1537 - 1551. Printed in Great Britain.
- Blundell, J.E. (1992). Serotonin and the biology of feeding. *American Journal Clinical of Nutrition* 55: 155S-159S.
- Blundell, J.E. y Hill, A.J. (1986). Behavioral pharmacology of feeding: relevance of animal experiments for studies in man. In M.O Caruba and J.E Blundell. *Pharmacology of eating disorders. Theoretical and clinical developments.* New York, Raven Press. pp 51-70.
- Blundell, J., E. and Latham, C., J. (1979a) Pharmacology of food and water intake. In Cooper S. and Brown K., Eds. *Chemical influences on Behavior* . pp 201-254. London: Academic press.
- Blundell, J., E. and Latham, C., J. (1979b) Serotonergic influences on food intake of 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behavior in deprived and free feeding rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. 11: 431-437.

- Blundell, J.E., & Lawton, C.L. (1990). Serotonin receptor subtypes and the organization of feeding behaviour: experimental models. In: Paoletti R, Vanhoutte PM Eds. Serotonin: from cell biology to pharmacology and therapeutics. Amsterdam Kluwer Academic. 213-219.
- Blundell, J., E and Rogers, P.J. (1978). Pharmacological approaches to the understanding of obesity. *Psychiat. Clin. AM. I.* pp 629-650..
- Booth, D.A., Chase, A. & Campbell, A.T (1970) Relative effectiveness of protein in late stages of appetite suppression in man. *Physiology & Behavior*, 5: 1299-1302
- Bray, G.A, York, B. & DeLany, J. (1992). A survey of the opinions of obesity experts on the causes and treatment of obesity. *American Journal Clinical of Nutrition* 55: 151S-154S.
- Canavos, G.C. (1988). *Probabilidad y Estadística, Aplicación y Métodos.* México: Mc Graw Hill.
- Cooper, S.J., Greenwood, S.E. & Gilbert, D.B. (1993) The selective 5-HT₃ receptor antagonist, ondanetron, augments the anorectic effect of d-amphetamine in nondeprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45: 589-592.
- Cooper, S.J., & Ciccocioppo, R. (1993). Effects of selective 5-HT₁ receptor agonists in water-deprived rats on salt intake in two-choice tests. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45: 513-518.
- Coscina, D.V., McArthur, R.A., Stancer, H.C. and Godse, D.D. (1978). Association of altered brain norepinephrine and serotonin with the obesity induced by goldthioglucose in mice *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 9:123-128..
- Curzon G., Joseph, M.H. and Knott, P.J. (1972). Effect of immobilization and food deprivation on rat brain tryptophan metabolism. *Journal Neurochemistry*. 19: 1967-1974.
- Dhaz, J. and Masuoka, (1974). Opposed behaviour syndrome in rats with partial and more complete central serotonergic lesions made with 5,6-dihydroxytryptamine. *Psychopharmacologia*, 37,67.
- Fernstrom J.D. and Wurtman R.J. (1972) Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 178: 414-416.
- Fernstrom J.D. and Wurtman R.J. (1973) Control of brain 5-HT content by dietary carbohydrates. In Barchas J. and

- Usdin E., Eds. Serotonin and behavior pp. 121-128.
- Fisler, J.S., Undersberger, S.J., York, D.A. & Bray, G.A. (1993) d-fenfluramine in rat model of dietary fat-induced obesity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45: 487-493.
- Fletcher, P.J. (1991) Dopamine receptor blockade in nucleus accumbens or caudate nucleus differentially effects feeding induced by 8-OH-DPAT injected into dorsal or median raphe. *Brain Research* 552 (2): 181-189.
- Fletcher, P.J., & Davies, M. (1990) Dorsal raphe microinjection of 5-HT and indirect 5-HT agonists induces feeding in rats. *Eur. J. Pharmacol* 184 (2-3): 265-271.
- Funderbork, W.H., Hazelwood, J.C., Ruckhart, R.T. and Ward, J.W. (1971). Is 5-hydroxytryptamine involved in the mechanism of action of fenfluramine *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 23: 468-469.
- Gal E.M, Morgan M. and Marshall F.D. (1965) Studies on the metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonin) III. The effect of goldthioglucose (GTG) induced obesity. *Life Sciences* 3: 373-378.
- Garattini, S., Bizzi, A., Caccia, S., Codegoni, A.M., & Mennini, T. (1992). Progress report on the anorexia: induced by drugs believed to mimic some of the effects of serotonin on the central nervous system. *American Journal Clinical of Nutrition* 55 (suppl): 160S-166S.
- Garattini S. and Samanin R. (1976) Anorectic drugs and neuro transmitter. In Silverstone T. Ed. Food intake and appetite pp. 82-108. Berlin: Dalhelm Konferenzen.
- Garthwaite T.L., Kahlkoff R.K., Gaunsing A.R., Hagan T.C and Menahan L.A. (1979) Plasma free tryptophan, brain serotonin and an endocrine profile of the genetically obese hyperglycaemic mouse of 4-5 months of age. *Endocrinology*. 105: 1178-1182.
- Geyer M.A., Puerto A., Dawsey W.J., Knapp and Bullard S. (1976) Histological and enzymatic studies of the mesolimbic and mesostriatal serotonergic pathways. *Brain Res* 106: 241-256.
- Ghosh M.N and Parvathy S. (1973) The effect of cyproheptadine on water and food intake and on body weight in the fasted adult and weanling rats. *British Journal of Pharmacology* 48: 328-329.
- Grinker, J.A., Marinescu, C. & Leibowitz, S.F. (1982). Effects

of central injections of neurotransmitters and drugs on freely feeding rats. Society for Neuroscience Abstracts. 604.

- Grossman S.P., Grossman L. and Halaris A. (1977) Effects on hypothalamic and telencephalic NE and 5-HT of tegmental knife cuts that produce hyperphagia and hyperdipsia in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 6: 101-106.
- Guy-Grand, B. (1992) Clinical studies with d-fenfluramine. *American Journal Clinical of Nutrition* 55: 173S-176S.
- Hatton, G.L., Cobbett, P., and Salm, A.K. (1985) Extranuclear axon collaterals of paraventricular nucleus in the rat hypothalamus: Intracellular staining, immunocytochemistry and electrophysiology. *Brain Research Bulletin* 14: 123-132.
- Hoebel, B.G., Hernández, L., Schwartz, D.H., Mark, G.P., & Hunter, G.A. (1989) Microdialysis studies of brsin norepinephrine, serotonin, and dopamine release during ingestive behavior. Theoretical and clinical implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 575: 171-193.
- Ishizaki F. (1974) Goldthiogluucose-induced lesions and quantitative changes of monoamines in the rat brain. *Yonago Acta Medica* 18: 1-8..
- Jespersen S. and Sheel-Kruger J. (1970) Antagonism by methysergide of 5-hydroxytryptamine-like action of toxic doses of fenfluramine in dogs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 22: 637-638.
- Jespersen S. and Sheel-Kruger J. (1973) evidence for a difference in mechanism of action between fenfluramine and amphetamine-induced anorexia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 25:49-54.
- Kantak K.M., Wayner M.J. and Stein J.M. (1978) Effects of various periods of food deprivation on serotonin synthesis in the lateral hypothalamus. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 9: 535-541.
- Kendrick, K.M., Hinton, M.R. & Baldwin, B.A. (1991) GABA release in the zona incerta of the sheep in response to the sight and ingestion of food and salt. *Brain Research* 550 (1): 165-168.
- Koe, K. and Weissman, A. (1966). Para-chlorophenylalanine: A specific depletor of brain serotonin. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, 154(3)

- Kruk, Z.L. (1973). Dopamine and 5-HT inhibit feeding in rats. *Nature New Biology*, 246, 52.
- Leibowitz, S.F. (1980) Neurochemical systems of the hypothalamus control offeeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In P.J Morgane and J. Panksepp Eds. *Handbook of the Hypothalamus*, (vol. VI, Part. A Behavioral Studies of the Hypothalamus pp. 299-437. New York: Marcel Dekker,
- Leibowitz, S.F. (1986). Brain monoamines and peptides: Role in the control of feeding behavior. *Federation Proceeding*. 45. 14-21.
- Leibowitz, S.F., Alexander, J.T., Cheung, W.K., & Weis, G.F. (1993). Effects of serotonin and the serotonin bloker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45: 185-194.
- Leibowitz, S.F., and Brawn, L.L. (1980). Histochemical and pharmacological analysis of catecholaminergic projections to the perifornical hypothalamus in relation to feeding inhibition. *Brain Research* 201. 315-345.
- Leibowitz, S.F. & Papadakos, P.J. (1979). Serotonin-norepinephrine interaction in the paraventricular nucleus: Antagonistic effect on feeding behavior in the rat. *Society for Neuroscience Abstract*. 542.
- Leibowitz, S.F., Roland, C.R., Hor, L., and Squillari, V. (1984). *Physiol. Behav.* 32. 857-864..
- Leibowitz, S.F., & Rossakis, C. (1979a). Mapping study of brain dopamine and epinephrine sensitive sites which cause feeding suppression in the rat. *Brain Research* 172. 101-113..
- Leibowitz, S.F., & Rossakis, C. (1979b). Pharmacological characterization of perifornical hypothalamic dopamine receptors mediating feeding inhibition in the rat. *Brain Research* 172. 115-130.
- Leibowitz, S.F. & Shor-Posner, G. (1986) Hypothalamicmonoamine systems for control of food intake: Analysis of meal patterns and macronutrient selection. In *Psychopharmacology of eating disorders: theoretical and clinical advances*. New York Raven.
- Leibowitz, S.F., Shor-Posner, G., Brennan, B. & Alexander, J.T. (1993) Meal pattern analysis of macronutrient intake

- after PVN norepinephrine and peripheral clonidine administration. *Obesity Research* 1: 29-39.
- Leibowitz, S.F., Weiss, G.F. & Suh, J.S. (1990) Medial Hypothalamic nuclei mediate serotonins inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 37: (4) 735-742.
- Levitsky, D.A., Troiano, R. (1992) Metabolic consequences of fenfluramine for the control of body weight. *American Journal Clinical of Nutrition* 55: 167S-172S.
- Liljequist, R. (1993) Interaction of taurine and related compounds with GABAergic neurones in the nucleus raphe dorsalis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 44: 107-112.
- Mancilla Díaz, J.M., Cisneros, C.A., López, A.V., Ocampo, T-G.T., Alvarez, R.G., Vázquez, A.R., Osornio, C.L. & Rosales, L.S. (1994 a). Efectos del 5-HdlTP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*. 19 (1, 2), 3-18.
- Mancilla Díaz, J.M., Cisneros, C.A., López, A.V., Ocampo, T-G.T., Alvarez, R.G., Vázquez, A.R., Osornio, C.L. & Rosales, L.S. (1994 b). Efectos de 5-HdlTP sobre la la autoselección dietaria en ratas sobrealimentadas. *Revista Mexicana de Psicología*, 11(1), 25-32.
- Mancilla Díaz, J.M.; Coronel, L; Ayala, P. (1989). Reserpina: Análisis Microestructural. *Memorias de IX Coloquio de Investigación*. p. 138 ENEP Iztacala. Edo. de Méx.
- Mancilla Díaz, J.M.; López, A.V.; Islas, C.H. (1989). Ciproheptadina y su análisis microestructural. *Memorias del IV Congreso Nacional de Psicología de la Salud*. La Habana Cuba p.109..
- Mancilla Díaz, J.M. & Pérez Rodríguez, B.E. (1992) Serotonina - conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Psicología*, 9(2): 143-149..
- Mancilla Díaz J.M., Zaragoza R.E. y Mejia M.M. (1986) Efecto de algunos agentes anorexigénicos en ratas. Tesis de Licenciatura en la ENEP Iztacala, Edo. de Méx.
- McArthur, R.A. (1982). The effects of varying diet texture on diet selection and response to fenfluramine. Paper presented in the British Association for the study of obesity Brighon. Susex, Inglaterra..
- McArthur R.A. and Blundell J.E. (1982) Effects of age and feeding regime on self selection of protein and carbohydrate. *Appetite* 3: 153-162..

- McCabe, J.T., & Leibowitz, S.F. (1984) Determination of the course of brainstem catecholamine fibers mediating amphetamine anorexia. *Brain Research* 311: 211-224.
- McDermott L.J., Alheid G.F., Halaris A.E. and Grossman S.D. (1977) A correlation analysis of the effects of surgical transections of three components of the MFB on ingestive behavior and hypothalamic, striatal and telencephalic amine concentrations. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 6: 203-214.
- McGuirk, J., Muscat, R., & Willner, P. (1992). Effects of the 5-HT uptake inhibitors, femoxetine and paroxetine, and a 5-HT_{1A/B} agonist, eltopraizine, on the behavioural satiety sequence. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 41: 801-805.
- Munro, J.F., Scott, C., & Hodge. (1992) Appraisal of the clinical value of serotonergic drugs. *American Journal Clinical of Nutrition* 55: 189S-192S.
- Nielse, J.S., Chapin, D.S., Johnson, J.L., Torgersen, L.K. (1992). Sertraline, a serotonin-uptake inhibitory, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *American Journal Clinical of Nutrition* 55: 185S-188S.
- Nobin A. and Bjorklund A. (1978) Degenerative effects of various neurotoxic indoleamines on central monoamine neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences* 305: 305-327.
- Paris, J.M., Mitsushio, H. & Lorens, S.A. (1991) Intra-midbrain raphe injections of the neurokinin-3 agonist senktide inhibit food and warwe intake in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 38 (1): 223-226.
- Paxinos, G. and Watson Ch.. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, New York.
- Poeschila, B., Gibbs, J., Simansky, K.J., & Smith, G.P. (1992) The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT attenuates the satiating action of Choloecytokinin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 42: 541-543.
- Richter, C.P. (1942-1943). Total self-regulatory functions in animals and human beings. *Harvey Lectures-Servis* 38: 63-103.
- Rogers, P., Mckibbin, P.E., & Williams, G. (1991) Acute fenfluramine administration reduces neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the rat: possible implications for the anorectic effect of fenfluramine. *Peptides* 12 (2): 251-255.

- Sawchenko, P.E., Gold, R.M., & Leibowitz, S.F. (1981) Brain Research. 225. 249-269.
- Shimizu, N., Take, S., Hori, T. Y Oomura, Y. (1991) Hypothalamic microdialysis of mazindol causes anorexia with increase in synaptic serotonin in rats. Journal Physiol. Behav. 49 (1): 131-134.
- Shor-Posner, G., Azar, A.P., Insinga, S. & Leibowitz, S.F. (1985). Deficits in the control of food intake after hypothalamic paraventricular nucleus lesions. Physiology and Behaviour. 35. pp 883--890.
- Shor-Posner, G., Ian, C., Brennan, G., Cohn, T., Moy, H., Ning, A., & Leibowitz, S.F. (1993). Self-selecting albino rats exhibit differential preferences for pure macromutrient diets: characterization of three subpopulations. Physiology Behavior 50: 1187-1195.
- Singer, G., Sanghvi, I. and Gherson, S. (1971). Explication of certain behavioural patterns induced by psychoactive agents in the rat. Comm. Behavioral Biology 6: 307.
- Silverstone T. and Shuyler D. (1975) The effect of cyproheptadine on hunger, calorie intake and body weight in man. Psychopharmacology 40: 335-340.
- Souquet, A.M., & Fantino, M. (1993) Stress and dexfenfluramine effects on the Immune response and energy balance in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior 45:495-500.
- Sullivan, A.C., & Triscari, J. (1976). Possible interrelationship between metabolic flux and appetite. In: D. Novin, W. Wrywicka and G.A. Bray Eds. Hunger basic mechanism and clinical implications. pp 115-125. New York: Raven Press.
- Tedeschi D.H. (1968) Pharmacological evaluation of anorectic drugs. In Mantegazza P. and Piccinini R. Eds. Methods in Drug evaluation pp. 341-350. Amsterdam: North Holland
- Tempel, D.L., Shor-Posner, G., Dwyer, D. & Leibowitz, S.F. (1989). Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food deprived rats. American Journal Physiology 256: R541-R548.
- Uderfrend, S., Chistenson, J.C. and Deirman, W. (1973). Descarboxylation of 5-Hydroxytryptophan. In: F.E. Blomm and C.H. Achenson (Eds.) Pharmacology and The Future of Man. 14: 245-256.
- Velasco-Ariza, V., Mejha M.M.; Mancilla Dhaz, J.M., Zaragoza R.E.y Posadas-Andrews, A. (1984). Autoselección de macronutrientes: efectos de la administración de

- 5-Hidroxitriptofano (5-HTP). Memorias de IV Coloquio Interno de Investigación. ENEP Iztacala, pp. 71-72. Edo. de Méx.
- Velasco-Ariza, V. (1989) Los agentes anorexígenos ¿Realmente suprimen el apetito?. Revista Facultad de Medicina. UNAM. pp. 216-223.
- Willner, P., McGuirk, J., Phillips, G. & Muscat, R. (1990). Behavioural analysis of the anorectic effects of fluoxetine and fenfluramine. Psychofarmacology (Berl) 102: 273-277.
- Wise, S.D. (1992) Clinical studies with fluoxetine in obesity. American Journal Clinical of Nutrition 55: 181S-184S.
- Wurtman, R.J. and Fernstrom, J.D. (1976). Control of brain neurotransmitter synthesis by precursors availability and nutritional state. Biochemical Pharmacology 25: 1691-1696.
- Wurtman, R.J., Hefti, F., and Melamed, E. (1981) Precursor control of neurotransmitter synthesis. Pharmacological Reviews 32: 315-335.
- Wurtman, J.D. and Wurtman, R.J., (1977). Fenfluramine and fluoxetinespare protein consumption while supresing caloric intake by rats. Science 198: 1178-1180..
- Wurtman, J.d. and Wurtman, R.J., (1979 a). Dugs that enhance serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. Life Sciences 24: 895-904.
- Wurtman, J.D. and Wurtman, R.J. (1979 b). Fenfluramine and other serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. Current Medical Research Opinion 6 suplement I, 28-33.
- Wurtman, R.J., & Wurtman, J.J. (1984) Nutrients, neurotransmitter synthesis, and control of food intake. In A.J. Stunkard and E. Stellar Eds. Eating and its Disorders pp.77-86. New York: Raven.
- Yen, T.T., & Feller, R.W. (1992) Preclinical pharmacology of fluoxetine, a serotonergic drug for weighth loss. American Jouranal Clinical of Nutrition 55: 177S-180S.
- Zar, J.H. (1974). Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

a n e x o

1

Descripción: Cada uno de los registros duró 10min., por lo que se requirieron dos por cada período de observación. En cada registro se anotó la sesión, hora de inicio y termino, fecha, sujeto y nombre del observador; correspondiente al período de observación. Se anotó la inicial, al inicio de cada conducta en el cuadro que correspondió al tiempo (segundo) en que ocurrió la conducta.

Código de Registro:

Carbohidratos - C
Proteínas - P
Grasas - G
Beber- B
Dormir - D
Otras Conductas - O

Minutos →

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30	60									
29	59									
28	58									
27	57									
26	56									
25	55									
24	54									
23	53									
22	52									
21	51									
20	50									
19	49									
18	48									
17	47									
16	46									
15	45									
14	44									
13	43									
12	42									
11	41									
10	40									
9	39									
8	38									
7	37									
6	36									
5	35									
4	34									
3	33									
2	32									
1	31									

11:101

HORA
JUZG

HORA
TERMINA

FECHA

SUJETO

NUMERO

Segundos

a n e x o

2



figura 1. Representación esquemática de los sitios de inyección en el núcleo paraventricular hipotalámico. El número de localizaciones de puntos mostrados es menor al total de las cánulas implantadas debido a que en diferentes animales los puntos se encontraron en el mismo lugar. Las secciones coronales se sacaron del atlas de Paxinos & Watson, 1982.

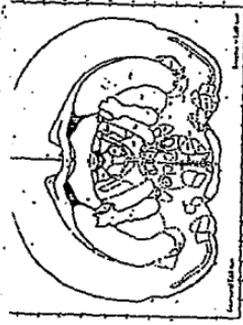
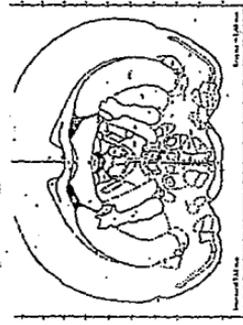


figura 2. Representación esquemática de los sitios de inyección en zonas adyacentes al núcleo paraventricular hipotalámico.