

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

CIPROHEPTADINA: UN ANTAGONISTA SEROTONINERGICO.
ANALISIS MICROESTRUCTURAL DE LA CONDUCTA
ALIMENTICIA EN RATAS

REPORTE DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A
GERARDO ALVARADO CASTAÑEDA
ASESOR: JUAN MANUEL MANCILLA

LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MEXICO 1995

FALLA DE ORIGEN



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.

AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo quiero agradecer el esfuerzo y entrega de diez personas que con entusiasmo supieron guiarme hasta este momento.

A diez personas que tuvieron la esperanza puesta en esta meta, la cual se ha concluido con éxito.

A diez personas que no descansaron, que no tuvieron un sólo momento de paz, de tranquilidad porque esta meta refleja su amor y lealtad.

A diez personas que tuvieron que despojarse de todo cuanto lo desviaba de este camino, aspiraciones individuales, sueños y diversiones.

A diez personas que se respetan, se protegen, se cuidan, se apoyan y sobre todo se aman.

Estas diez personas son:

Mi madre:	Guadalupe Castañeda
Mis hermanos:	Concepción Alvarado
	Teresa Alvarado
	Juan Alvarado
	Salvador Alvarado
	Guadalupe Alvarado
	Alejandra Alvarado
	Eduardo Alvarado
	Claudia Alvarado
Y yo:	Gerardo Alvarado

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a una persona que me ha entregado todas sus muestras de cariño, confianza y amor. Que me ha motivado a seguir siempre adelante ofreciéndome toda su ayuda y comprensión.

Una persona que me ha permitido que yo le demuestre mi amor incondicional.

Carolina Ortiz

AGRADECIMIENTO

Finalmente quiero agradecer al M. en C. Juan Manuel Mancilla el apoyo brindado a este trabajo y por compartir sus conocimientos y amistad.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ANTECEDENTES TEORICOS.....	3
1. SEROTONINA Y CONDUCTA ALIMENTICIA.....	3
Definición de conceptos	
Relación entre la serotonina y la alimentación	
Estrategias de investigación	
Manipulación farmacológica por vía periférica	
Cortes en diencefalo	
Obesidad genética y experimental	
Privación de alimento	
Monoaminas hipotalámicas	
Autoselección dietaria	
2. ANALISIS MICROESTRUCTURAL: UNA ALTERNATIVA	
METODOLOGICA.....	30
Alternativas Metodológicas	
Ventajas del análisis microestructural	
El análisis microestructural y el estudio de la	
conducta alimenticia	
METODO.....	45
a) Muestra	
b) Escenario	
c) Materiales	
d) Dietas	
e) Instrumentos	
f) Aparatos	
g) Fármacos	

h) Procedimiento

RESULTADOS.....	52
-----------------	----

a) Descripción de los resultados

b) Análisis e interpretación de resultados

DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	72
-------------------------------	----

BIBLIOGRAFIA.....	79
-------------------	----

ANEXOS.....	86
-------------	----

RESUMEN

La farmacología de la alimentación ha dado claras evidencias de que la 5-HT está involucrada con la conducta alimenticia. Los estudios realizados muestran que la 5-HT inhibe la alimentación, reduce la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteínas y grasas, y modula otros sistemas para la regulación del peso corporal. El estudio de la relación entre la alimentación y la 5-HT demanda sofisticadas estrategias para la manipulación y medida de ésta, además de técnicas sensibles para medir y monitorear la conducta alimenticia. El utilizar el análisis microestructural ha permitido caracterizar de manera precisa, lo que constituye un período de alimentación; asimismo, permite observar diferencias conductuales sutiles ocasionadas por la administración de algunas drogas. Para la presente investigación se utilizó el análisis microestructural para observar los efectos de la ciproheptadina aplicada intracerebralmente a ratas de 220 g. de peso; los sujetos fueron alimentados por fuentes separadas de nutrimentos y puestos bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12 x 12 hrs. Los resultados muestran: un incremento en la ingesta total, disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios, aumento de los tiempos entre respuestas alimenticias, incremento en la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio y, un incremento en la ingesta de carbohidratos acompañados de pequeños cambios en la ingesta de proteínas y grasas. Esto es una evidencia más de que la conducta alimenticia está regulada por sistemas serotoninérgicos.

INTRODUCCION

Al estudiar la conducta alimenticia nos enfrentamos a una gran variedad de campos, dentro de los cuales están la fisiología de los procesos de hambre-saciedad, la psicología de la motivación por los alimentos y más recientemente las teorías del aprendizaje de preferencias aversiones. Un campo relativamente nuevo, es el de la farmacología de la alimentación, donde existen cientos de agentes químicos que modifican la conducta de alimentación. La forma de acción más común es la supresión del consumo de alimentos por medio de sustancias llamadas agentes anorexígenos. Los cuales llevan a la supresión o bien a una disminución importante en la ingesta voluntaria de alimento (Velasco, 1989).

Una situación común en la farmacología de la alimentación es administrar una sustancia (agente anorexígeno), y se evalúa su efecto, por ejemplo, la disminución o aumento de peso; o bien, el aumento o disminución en la ingesta de alimento.

Sin embargo, los fármacos habitualmente utilizados en la clínica, actúan a través de diferentes vías fisiológicas y sólo uno de sus efectos es el de reducir la ingesta de

alimento, ya que ninguno actúa de manera específica. Por ejemplo, inhiben respuestas motoras haciendo imposible la conducta consumatoria de llevarse el alimento hasta la boca; otras provocan demasiada somnolencia; o por el contrario, provocan un estado de excitación exagerada; todas estas situaciones son incompatibles con la conducta de acercarse a la comida y consumirla.

Para esto, se han hecho estudios utilizando drogas, con el fin de buscar un agente de acción anorexigénica que actúe lo más específicamente posible, es decir, sin efectos colaterales molestos o peligrosos.

Blundell (1981), resumió los resultados de diferentes estudios en tres principios: primero, la mayor parte de las drogas anorexígenas que se han usado clínicamente, como la amfetamina, el dietilpropion, el mazindol y la fenfluramina, producen efectos dramáticos sobre los neurotransmisores cerebrales particularmente sobre las monoaminas. Segundo, las manipulaciones farmacológicas y neurológicas, que alteran la actividad de las aminas en el cerebro, ajustan de manera significativa la potencia de las drogas anoréxicas para producir una supresión de la ingesta de alimento. Tercero, al parecer varios agentes neuroquímicos están involucrados en la acción de diferentes drogas. En términos generales, las catecolaminas tienen un papel determinante en la acción de

drogas como la amfetamina, la fetermina, el mazindol y el dietilpropion, mientras que la acción de la fenfluramina está mediada por sistemas serotoninérgicos. Este último punto apoya el planteamiento de que la serotonina (5-HT), está involucrada con la ingestión, por lo que, es necesario inquirir acerca de las operaciones particulares que pueden resultar afectadas por este transmisor.

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.

Dentro de los procedimientos conductuales para investigar la alimentación se encuentra una técnica muy común, la cual, consiste en pesar el alimento consumido por los animales (usualmente ratas) en intervalos (1 a 2 horas por lo regular), seguido por períodos largos de privación de alimento (Tedeschi, 1966). Acompañado a esto, los animales se ponen en programas de entrenamiento para garantizar que coman en un tiempo específico en el cual tengan acceso al alimento. Sin embargo, se requiere que las observaciones de análisis de la estructura de la conducta alimenticia no sólo sea una técnica para detectar ligeros efectos de las drogas, sino también se requiere evidenciar procesos motivacionales

fundamentales (hambre, saciedad, etc.), los cuales controlan la alimentación. De acuerdo con esto es que se han creado nuevos procedimientos para la farmacología conductual de la alimentación, éstos incluyen análisis mucho más finos.

Por ejemplo, el análisis microestructural contrarresta la tendencia general de interpretar los resultados de las manipulaciones farmacológicas, por la sólo referencia a la acción de una droga sobre algunos neurotransmisores, sin tomar en cuenta otros factores contextuales. De esta manera, es posible tomar medidas de diferentes parámetros como el número de comidas hechas en un período determinado, el tamaño de dichas comidas, la duración de éstas y el intervalo entre comidas, así como las interrelaciones de algunas de estas variables, como la magnitud de una comida con respecto al intervalo que le seguirá antes de que se efectúe la siguiente (López e Islas, 1990).

Otra forma, es determinar los efectos de fármacos que se han medido serotoninérgicamente, con respecto al consumo de nutrimentos particulares (selección dietaria). La metodología utilizada es la de "cafetería", original de Richter (1942-1943). La cual consiste en ofrecer al sujeto una variedad de nutrimentos en comederos separados y permitir al animal que escoja libremente tanto los nutrimentos como las cantidades que desee comer.

De hecho, la administración de drogas como la fenfluramina o la flouxetina, cuya vía de acción es favorecer la disponibilidad de la 5-HT a nivel sináptico, o la MK212, que es un antagonista directo de los receptores serotoninérgicos postsinápticos, produce un efecto anoréxico específico sobre la ingesta de carbohidratos, sin afectar la de proteínas (Wurtman y Wurtman, 1977, 1979b). Lo más importante de estos hallazgos es la implicación de que el efecto de retroalimentación de la síntesis del 5-HT con respecto a la conducta de alimentación, puede estar relacionado con ajustes cualitativos más que cuantitativos (Velasco-Ariza, 1989). Es decir, no sólo se afecta cuánto, sino también lo que se come. De esta forma, diversos estudios han demostrado una acción anoréxica selectiva sobre la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteínas, usando fármacos como la fenfluramina en ratas privadas de alimento (McArthur y Blundell, 1982), o usando el precursor de la serotonina, 5-hidroxitriptófano (Velasco-Ariza, Mejía, Mancilla, Zaragoza y Posadas, 1984), o bien, mediante drogas como la fluoxetina y la MK212 (Wurtman y Wurtman, 1977, 1979a).

Contrariamente a los datos presentados, la ciproheptadina (bloqueador del 5-HT) tiene una actividad farmacológica antiserotoninérgica, es decir, antagoniza competitivamente los efectos de la serotonina, a través del

bloqueo de los receptores serotoninérgicos. Algunas investigaciones han reportado que la ciproheptadina estimula el apetito e incrementa el peso corporal en el hombre, en gatos y en ratas (López e Islas, 1990). Además de favorecer la selección de carbohidratos sin afectar la de proteínas y grasas.

Los resultados de éstas y otras investigaciones en las que se han identificado los fármacos que actúan sobre el hambre, apetito, saciedad o satisfacción pueden tener implicaciones importantes en el tratamiento de los diferentes desórdenes alimentarios.

De aquí la necesidad de continuar con la investigación de la existencia y naturaleza de los mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimento y la manera en que actúan los diferentes fármacos en ellos.

El propósito del siguiente trabajo es: "determinar los efectos de la ciproheptadina, administrada en el Núcleo Paraventricular Hipotalámico (NPH), sobre: a) la selección dietaria y b) la microestructura de la conducta alimentaria en ratas". La hipótesis que se plantea es que los cambios provocados por la administración intracerebral de ciproheptadina sobre los niveles de 5-HT en el NPH, probablemente sea un factor que determine algunos cambios

tanto en la selección dietaria como en la microestructura de la conducta alimentaria.

ANTECEDENTES TEORICOS

1. SEROTONINA Y CONDUCTA ALIMENTICIA

Definición de conceptos.

El hecho de estudiar a la alimentación y los trastornos alimenticios, ha contribuido favorablemente para separar los procesos que controlan la conducta alimenticia (apetito, hambre, saciedad y satisfacción). Estos describen un estado determinado del organismo en un momento particular (Blundell, 1979a), sin embargo, en la literatura han sido usados como si se tratara de diferentes versiones del mismo fenómeno. Esto último, conduce a confusiones y dificultades al momento de interpretar los datos derivados de las investigaciones realizadas por diferentes autores. Por tal motivo fue necesario definirlos.

Así, el término apetito connota la relación de aquellos eventos que controlan el consumo de alimentos. El hambre ha sido definida como el proceso por el cual se estimula el

inicio de comer. El término satisfacción se refiere al proceso por el cual cesa la alimentación; mientras que la saciedad, es el estado de inhibición sobre una próxima alimentación (Blundell, 1979b; Blundell y Lathan, 1979a).

La discusión acerca de lo que significan estos términos no ha sido fácil, ya que la alimentación no es un evento simple de "encendido y apagado", en ella intervienen eventos psicológicos y neuroquímicos que afectan las conductas (Mancilla y Pérez, 1992). El ambiente neuroquímico ha sido denominado por Blundell y Rogers (1978) como "flujo neuroquímico" y es análogo al "flujo metabólico" descrito por Sullivan y Triscari (1976). Siguiendo el mismo principio, puede ser útil usar el término "flujo conductual" para referirse a la red de procesos que hacen posible la actividad de un organismo en su ambiente. El flujo conductual incluye las características cualitativas de la conducta de alimentación, como la duración y frecuencia de conductas particulares. De esta manera, los fármacos que influyen en el flujo neuroquímico y/o metabólico pueden usarse con el fin de crear ajustes de algunos elementos en el flujo conductual, sugiriendo por ende que las conductas son afectadas por eventos de naturaleza psicológica y neuroquímica; y como consecuencia, que la alimentación está regulada por sistemas serotoninérgicos.

Relación entre la Serotonina y la Alimentación.

Las investigaciones con animales (Ashley y Anderson, 1979; Barret y McSharry, 1973; Blundell y Leshem, 1973; y Blundell y Leshem, 1975) y las evidencias clínicas de trabajos con humanos (Blundell, Latham, Moniz, McArthur y Rogers, 1979; Hossain y Campbell, 1975; Johnson y Breen, 1979; Munro, Scaton y Duncan, 1966; Pinder, Brogden, Sawyer, Speight y Avey, 1975; Silverstone y Schuyler, 1975; Wurtman, 1985; y Wurtman y Wurtman, 1986), han demostrado que la disponibilidad o inhibición de la serotonina (5-HT), bajo ciertas condiciones, induce cambios en el comportamiento alimenticio.

La serotonina está implicada con la alimentación principalmente en: la inhibición de ésta (Blundell, 1977); en el control de la saciedad de día y de noche (Hoebel, 1977); en la modulación de otros sistemas para la regulación del peso corporal (Coscina, 1977); en la interacción recíproca con la dopamina para el control de la conducta de ingesta (McDermott, Alheid, Halaris y Grossman, 1977); en la regulación de la ingesta de proteínas (Anderson, 1979); y en el control de la proporción de carbohidratos y proteínas ingeridos (Fernstrom y Wurtman, 1973).

La proposición de que la serotonina está implicada con la alimentación tuvo un desarrollo tardío, ya que primero, había que ubicar que el sistema de serotonina ocupa un lugar anatómicamente estratégico que proyecta hacia y dirige a través de zonas hipotalámicas (Azmitia, 1978), donde sería esperado que contribuyera a los cambios en el consumo de comida y peso corporal siguiendo un daño hipotalámico inducido experimentalmente. Segundo, las neuronas serotoninérgicas se distribuyen ampliamente en el intestino (Ahlmán, 1976; Fozard, 1984; Gershon y Dreyfus, 1977), donde modificaciones de la función gastrointestinal podrían aumentar las repercusiones en la actividad de comer.

Estrategias de Investigación.

El investigar la relación entre la 5-HT y la alimentación, ha demandado la elaboración de estrategias sofisticadas para la manipulación y medición de la 5-HT, además de técnicas sensibles para medir y monitorear la conducta alimenticia. La siguiente tabla contiene las estrategias experimentales que más se utilizan:

1. Manipulación farmacológica por ruta periférica; administración de agonistas, antagonistas, liberadores, bloqueadores de la recaptura, etc.

2. Administración de precursores de 5-HT.
3. Lesión en el núcleo de Rafé.
4. Utilización de neurotóxicos serotoninérgicos.
5. Microinyecciones por vía central.
6. Cortes en el diencefalo.
7. Obesidad genética y experimental.
8. Desnutrición y realimentación.

Manipulaciones Farmacológicas por Ruta Periférica.

En las manipulaciones farmacológicas se han administrado periféricamente agentes agonistas, liberadores o bloqueadores de la recaptura de 5-HT. Los más utilizados son la fenfluramina (la cual, inhibe la recaptura de 5-HT) y sus derivados, la m-cloro-fenilpiperazine, zimelidina y quipazina (las cuales activan los receptores de 5-HT). Con estos componentes se ha demostrado una inhibición en el consumo de alimento; y por tanto son pruebas que apoyan que la transmisión serotoninérgica central está relacionada con la conducta alimentaria (anorexia). La fenfluramina se ha considerado la droga típica en la investigación sobre farmacología de la anorexia; ya que esta droga actúa facilitando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptura a nivel neuronal (Garattini y Samanin, 1976).

Los efectos de la fenfluramina se han estudiado ampliamente en conjunción con otras drogas como la metisergida (bloqueador de los receptores de 5-HT), la cual antagoniza los efectos hipotérmicos de la fenfluramina en perros (Jespersion y Sheel-Kruger, 1970). Algunas otras drogas como la metergolina, la cual se piensa bloquea los receptores postsinápticos de 5-HT (Funderbork, Hazelwood, Rukhart y Ward, 1971; Jespersen y Sheel-Kruger, 1973; Blundell y Latham, 1980), así como la ciproheptadina que bloquea los receptores de 5-HT (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 está considerada como un neurotóxico para las neuronas que contienen 5-HT (Nobin y Bjorklund, 1978), encontrándose una atenuación de los efectos anoréxicos de la fenfluramina.

Cuando se administra un precursor de serotonina, como el 5-hidroxitriptófano (5-HTP) (Underfrend, Chistenson y Deirman, 1973), éste rápidamente se descarboxila para formar 5-HT, y causa una determinada concentración tanto en el sistema central como en el periférico. Los efectos farmacológicos y conductuales son mediados por la consecuente formación de 5-HT. Cuando éste se aplica en conjunción con una dosis de droga como la MK-486 (Blundell y Latham, 1979b)

o la RO-4-4702, se produce una inhibición de la actividad del aminoácido descarboxilasa en el sistema periférico, pero no en el central, y así se garantiza que los efectos del 5-HTP sean centrales. Sin embargo, se ha encontrado que la sola aplicación de dl5-HTP reduce el consumo de carbohidratos, dependiendo de la dosis administrada (Mancilla, Zaragoza y Mejía, 1986). También con la aplicación de l-5HTP, Singer, Sangdi y Gershon (1971) han encontrado una reducción en la ingesta de alimento.

De hecho, la administración de drogas como la fenfluramina, la fluoxetina o la MK212 produce un efecto anoréxico específico sobre la ingesta de carbohidratos, sin afectar la de proteínas (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979b). Lo más importante de estos hallazgos es la implicación de que el efecto de retroalimentación de la síntesis de la 5-HT, con respecto a la conducta de alimentación, puede estar relacionada con ajustes cualitativos más que cuantitativos (Velasco-Ariza, 1989). Es decir, no sólo se afecta cuánto, sino qué se come. De esta forma diversos estudios han demostrado una acción anoréxica selectiva sobre la ingesta de carbohidratos sin afectar la de proteínas, usando fármacos como la fenfluramina en ratas privadas de alimento (McArthur y Blundell, 1982), o usando el precursor de la serotonina, 5-hidroxitriptófano (Velasco-Ariza, Mejía, Mancilla, Zaragoza y

Posadas, 1984), o bien, mediante drogas como la fluoxetina y la MK212 (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979a).

Entre los agentes que bloquean los receptores serotoninérgicos se ha encontrado que la ciproheptadina aumenta el apetito en humanos (Silverstone y Schuyler, 1975) y en ratas aumenta el peso corporal (Ghosh y Parvathy, 1973). También se han encontrado cambios en la frecuencia, duración y latencia de los episodios alimenticios (Mancilla, López e Islas, 1990). Con la reserpina (la cual rompe el almacenamiento de 5-HT), se han encontrado cambios en los episodios alimenticios y en los acercamientos al comedero (Mancilla, Coronel y Ayala, 1989).

La ciproheptadina (bloqueador de la serotonina), tiene una actividad farmacológica antiserotoninérgica, es decir, antagoniza competitivamente los efectos de la serotonina, a través del bloqueo de los receptores serotoninérgicos. Algunas investigaciones (Silverstone y Shuyler, 1975; Mancilla, López e Islas, 1989; Velasco y Castro, 1988) han reportado que la ciproheptadina estimula el apetito e incrementa el peso corporal en el hombre, en gatos y en ratas.

Baxter, Miller y Soroko (1970), reportaron un experimento en el cual la ciproheptadina incrementó la

ingesta de alimento en ratas en ayuno. Las ratas fueron preentrenadas en un programa de ayuno de noche. La comida fue removida diariamente a las 16:30 hrs. y fue puesta nuevamente a la mañana siguiente por un periodo de 6 hrs. 30 min., antes se les administró subcutáneamente (SC) la ciproheptadina hidroclorada. Este procedimiento se repitió durante los siguientes 4 días.

Para los estudios en grupo ($n=4$), se utilizaron ratas del mismo sexo con un rango de peso corporal de 114-200 g. La ingesta de agua, alimento y peso corporal fueron registrados cada 2 hrs., observando que la ingesta de alimento fue más alta durante las primeras dos horas en los grupos tratados con ciproheptadina que en los control. Sin embargo, el consumo total de alimento diario excedió al grupo control en los días 3 y 4.

En el estudio individual, se usaron 6 ratas hembra quienes fueron registradas con un sistema mecánico en dos sesiones experimentales. Comenzando inmediatamente después de presentarles el alimento. Los animales control comieron en el primer intervalo durante un periodo de una hora, presentando usualmente dos intervalos fuertes y en algunas ocasiones 3 ó 4.

La ciproheptadina (12.5 y 25 mg/kg) prolongó significativamente la duración del primer intervalo y la dosis baja aumentó significativamente el consumo de alimento; sólo en algunas ocasiones se presentaron más de dos intervalos.

Como anteriormente se mencionó, la estimulación del apetito y el incremento del peso corporal seguido del uso de la ciproheptadina ha sido reportado en el hombre, en gatos y en ratas, aunque Choshy y Parvathy (1973), no observaron este efecto en ratas recién destetadas.

Para su investigación, ellos usaron ratas macho con un rango de peso de 133-176 g. y ratas recién destetadas con un rango de peso de 33-37 g., quienes fueron puestas en cajas habitación individuales y en ayuno de noche con agua disponible ad libitum. Después de una semana de línea base de 30 min. se les administró solución salina a 5 ratas y ciproheptadina a otras 5 antes de recibir agua y comida. Este procedimiento fue seguido durante una semana. La ciproheptadina (5 y 10 mg/kg) incrementó significativamente el peso corporal de manera gradual. Sin embargo, los efectos de 15 mg/kg aplicados subcutáneamente casi fueron los mismos que los de 10 mg/kg oral, éste no produjo ningún incremento en el peso de las ratas recién destetadas. En las ratas

adultas también se observó un incremento en la ingesta de agua seguida de la dosis alta.

En otra investigación, Silverstone y Shuyler (1975), concluyen que el peso ganado por la administración de ciproheptadina probablemente se deba a las consecuencias de esta droga sobre los mecanismos serotoninérgicos centrales, como es la estimulación del hambre.

El objetivo de su investigación fue hacer referencia a los efectos de la ciproheptadina sobre el hambre. Los sujetos que tomaron parte en esta investigación fueron 16 estudiantes universitarios delgados que manifestaron el deseo de elevar su peso corporal (13 hombres y 3 mujeres). Cada sujeto recibió 4 mg/kg de ciproheptadina, tres veces al día, por un período de 4 semanas y de la misma manera se administró un placebo por otras 4 semanas. Los sujetos fueron pesados al inicio y al final de cada período de 4 semanas.

El peso corporal promedio ganado por la administración de ciproheptadina fue de 1.98 kg, mientras que con el placebo sólo se ganó 0.21 kg por lo tanto, la diferencia de peso ganado por la ciproheptadina y el placebo fue de 1.77 kg. También se pudo observar que la ingesta de calorías fue más grande con la ciproheptadina (2905 kcal), que con el placebo (2633 kcal). Uno de los sujetos tuvo un promedio mayor de

hambre durante la noche con la administración de la ciproheptadina que con el placebo. En 8 de los 9 sujetos que completaron el estudio, se manifestaron efectos de somnolencia durante el periodo en que tomaron la ciproheptadina. Con estos resultados concluyeron que el peso corporal ganado por la aplicación de la ciproheptadina se acompaña de un incremento en la estimulación del hambre.

Otras investigaciones con ciproheptadina, muestran que ésta produce efectos específicos en el apetito de carbohidratos. Tal es el caso de la investigación realizada por Velasco, Castro y Prieto (1985), quienes administraron dos dosis de ciproheptadina intraperitonealmente (i.p) a un grupo de ratas de 90 grs. dándoles la oportunidad de escoger entre tres dietas experimentales: grasas, proteínas y carbohidratos. El consumo total de alimento se incrementó. Sin embargo, el consumo de carbohidratos se incrementó por encima de los otros dos nutrimentos.

En 1988, Velasco y Castro realizaron otra investigación en la que corroboraron sus resultados anteriores. Se utilizaron 9 ratas machos Wistar alojadas individualmente, bajo un ciclo invertido de luz/obscuridad (9:00 a 21:00 hrs.). Los sujetos se habituaron a las condiciones experimentales durante 30 días; después se les administró intraperitonealmente (i.p) dos dosis de ciproheptadina. Los

resultados favorecieron la hipótesis de que la serotonina cerebral está involucrada en el mecanismo regulador de la selección de ingesta de carbohidratos, ya que su administración favoreció la selección de carbohidratos en comparación con las proteínas y las grasas.

También se han observado otros efectos en la administración de la ciproheptadina. Kennett y Curzon (1988), observaron los efectos originados en la actividad de la rata en una caja novedosa, después de aplicarles dos drogas: el MCPP y TMPP (agonistas de 5-HT). Además se observaron los efectos de estas drogas en la conducta locomotora y en los episodios alimenticios, estos efectos fueron seguidos de un pretratamiento con varios antagonistas 5-HT (incluyendo la ciproheptadina 2 mg/kg - 1). Los efectos que causó la ciproheptadina fueron los siguientes:

a) incrementó el número de episodios alimenticios de las ratas sin alterar otras conductas, excepto acicalarse que fue reducido.

b) se opuso a los efectos de MCPP, el cual indujo reducción de los episodios alimenticios e hipoactividad.

Esto sugiere que la alteración de la alimentación y la actividad se debe a la estimulación de los receptores

centrales de 5-HT. De tal manera que, los antagonistas de los receptores 5-HT con alta afinidad como la ciproheptadina, incrementa los episodios alimenticios. Además pueden mediar el incremento del apetito y ganar peso en pacientes.

En otro experimento Mancilla, López e Islas (1989), reportaron que la ciproheptadina incrementó la cantidad de alimento ingerido por los sujetos (ratas). Para esta investigación se utilizaron 10 ratas macho Wistar de cuatro y media semanas de edad con un peso promedio de 131 g. alojadas individualmente bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12 hrs. Se permitió a las ratas habituarse a las condiciones experimentales durante 17 días, posteriormente se les aplicó i.p 0.25 mg/kg de ciproheptadina y se observaron sus efectos 1 hora, 2 horas y 3:30 horas, después de haber sido aplicada la droga. Los resultados indican un incremento de la ingesta de alimento cuando se aplica la ciproheptadina. Estos resultados fueron corroborados por López e Islas (1990).

En 1992, López, Ocampo, Mancilla, Mejía, Sánchez, Alvarado, Mejía y Ruiz, reportaron que existen diferencias en la microestructura de la conducta alimenticia en ratas con una dieta de cafetería y ratas con una dieta estandar de laboratorio (purina). Para ello se utilizaron 10 ratas macho

Wistar de 4 semanas de edad, con un peso promedio de 180 gr. alojadas individualmente bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12 hrs. Se les dió a los sujetos un período de 3 meses para que se habituaran a las condiciones de la situación experimental, requiriendo de 5 días más para la habituación a la inyección. Posteriormente se les aplicó i.p una dosis de 20 mg/kg de ciproheptadina observando sus efectos. Los resultados mostraron que los sujetos con una dieta de cafetería suprimen algunos de los episodios alimenticios y la duración de éstos es más corta que en los sujetos alimentados con una dieta estandard; estos últimos parecen tener un patrón más consistente en cuanto a la presentación de los episodios alimenticios, en los animales con una dieta tipo cafetería se presenta un desorden conductual en cuanto a la presentación de los episodios alimenticios.

En otra investigación Mancilla, López, Alvarez, Ocampo, Osornio y Vázquez (1992), compararon los efectos producidos por la administración de ciproheptadina y de reserpina. Emplearon para ello 20 ratas macho Wistar de cuatro y media semanas de edad, con un peso promedio de 131 gr. alojadas individualmente bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12 hrs. Se permitió la habituación de los sujetos a la condición experimental durante 17 días. Posteriormente se les

aplicó i.p a 10 de las ratas 0.25 mg/kg de ciproheptadina y a las 10 restantes se les aplicó la misma cantidad pero de reserpina; se observaron sus efectos 1 hora y 24 horas después de aplicadas las drogas. Los resultados mostraron un incremento de la ingesta de alimento al administrarse la ciproheptadina, la cual, se caracterizó por la reducción de la latencia para iniciar el primer periodo alimenticio, el incremento de la duración de los episodios y el incremento del tiempo total de la alimentación. Por otro lado, al administrar la reserpina se observó un incremento en la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio, una disminución en la frecuencia de los episodios, un incremento de la duración de los episodios e incremento del tiempo total de ingesta.

Los resultados de estas investigaciones, son una evidencia más de que la manipulación de la 5-HT, produce cambios marcados en la ingesta de alimento y que los antagonistas de la 5-HT -ciproheptadina y reserpina- incrementan la ingesta de alimentos debido a la demora en el proceso de satisfacción; es decir, el incremento de la ingesta se debe a que la duración de los episodios alimenticios aumenta con la aplicación de los antagonistas serotoninérgicos.

Cortes en Diencefalo.

También es importante considerar las lesiones del sistema serotoninérgico para evaluar sus efectos sobre la ingestión de alimentos. Grossman, Grossman y Halaris (1977), haciendo cortes de pequeños segmentos en el cerebro medio, han encontrado que todos los cortes depletan significativamente la noradrenalina y la serotonina del hipotálamo y de la parte frontal del cerebro. Sin embargo, la sólo correlación reveló que la hiperfagia está asociada con la depletación de 5-HT en la parte frontal del cerebro. Otro estudio realizado por McDermott, Alheid, Halaris y Grossman (1977), donde hicieron cortes de varios segmentos de la parte frontal media del cerebro, muestra que la ingestión de alimento, incluyendo afagia e hiperfagia, se correlacionan positivamente con la 5-HT de la parte frontal del cerebro. Estos estudios al igual que otros (Blundell, 1979b; Geyer, Puerto, Dawsey, Knapp y Bullard, 1976), señalan que existe una correlación entre la 5-HT en el hipotálamo y la conducta alimentaria; asimismo, sugieren que el hipocampo puede ser una zona importante para la acción de la 5-HT.

Obesidad Genética y Experimental.

La estrategia con la obesidad genética y experimental se ha dirigido a la condición caracterizada por incrementos

en la ingestión de alimentos y depósito de grasas, y a la relación de esta alteración con los cambios en el metabolismo de la 5-HT en el cerebro (Garthwaite, Kahlkoff, Gaunsing, Hager y Menahan, 1979). Sin embargo, distintos estudios han arrojado resultados muy inconsistentes al respecto (Gal, Morgan y Marshall, 1965; Ishizaki, 1974; Coscina, McArthur, Stancer y Godse, 1978).

Privación de Alimento.

La estrategia de medir los cambios de 5-HT después de la privación o realimentación no ha proporcionado suficientes datos para la relación entre el cerebro y la conducta alimenticia. Se ha demostrado que 24 horas de privación de alimento aumenta las concentraciones de triptófano en el cerebro (Curzon, Joseph y Knott, 1972), y los cambios de 5-HT en el hipotálamo lateral (Kantak, Wayner y Stein, 1978). Los diseños experimentales donde sólo se manipula la 5-HT han ofrecido numerosas pruebas de que la 5-HT está involucrada en la alimentación. Sin embargo, con la ausencia de datos acerca de cómo actúan otros neurotransmisores en la alimentación, los cambios en el metabolismo de la 5-HT resultan ambiguos.

Monoaminas Hipotalámicas.

Es evidente que el sistema de monoaminas hipotalámicas está involucrado en el control de la ingestión de alimentos,

y parece tener un efecto sobre los patrones temporales de alimentación, o bien sobre el apetito para nutrientes específicos (Blundell, 1984; Leibowitz, 1980; Leibowitz y Shor-Posner, 1986). La noradrenalina estimula el consumo de carbohidratos primeramente a través de un aumento en la tasa, tamaño y duración de la alimentación. La serotonina, en contraste, parece no afectar el consumo de proteínas, o bien, lo facilita (Mancilla, Zaragoza y Mejía, 1986), suprimiendo la ingesta de carbohidratos (Wurtman y Wurtman, 1977 y 1979b), a través de una terminación temprana de la alimentación. Estos descubrimientos se han interpretado en términos de la acción de estas monoaminas sobre el mecanismo de la saciedad para carbohidratos, más que como un proceso de la estimulación del hambre. La acción de la noradrenalina inhibe la saciedad y la serotonina potencia la saciedad. Los efectos de estos neurotransmisores parecen ocurrir en el hipotálamo medio, el cual, se sabe hace tiempo, que juega un papel importante en la saciedad y, más recientemente, se cree que actúa de manera específica en el control de la ingestión de carbohidratos. Un sitio particular para la interacción de estos neurotransmisores puede ser el núcleo Paraventricular Hipotalámico en donde la aplicación de microinyecciones de noradrenalina, en asociación con corticosterona, es particularmente efectiva potenciando la alimentación y, en el que la serotonina ha mostrado activar la inhibición de la alimentación. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de

la interacción de estos neurotransmisores. Esta acción de las monoaminas en el hipotálamo medio contrastan con lo que sucede en el hipotálamo lateral por la mediación dopaminérgica y posiblemente adrenérgica, ya que autores como McCabe y Leibowitz (1984), informan que la amfetamina parece tener una acción inhibitoria sobre la estimulación del mecanismo de hambre retardando el inicio de la alimentación (particularmente de las proteínas).

De esta manera, se puede considerar que estas monoaminas hipotalámicas interactúan estrechamente en el control de energía y balance de nutrimentos, y afectan no sólo la ingestión de macronutrimentos, sino también modulan la porción, así como los patrones temporales de la ingestión. Por otro lado, el núcleo paraventricular y la región perifornical lateral del hipotálamo, están anatómicamente asociadas (Hatton, Cobbett y Salm, 1985); por lo tanto, la innervación monoaminérgica requiere forzosamente de un neurocircuito el cual, está involucrado en la mediación de esta compleja función. Algunos autores como Leibowitz y Shor-Posner (1986), sugieren que la noradrenalina monitorea a los carbohidratos y proteínas en el hipotálamo medio, y que posiblemente las catecolaminas en el hipotálamo lateral pueden estar involucradas en la regulación y respuesta de energía y niveles de carbohidratos. La serotonina, en contraste, puede funcionar como un sensor particular de

respuesta de los aminoácidos circulantes (Wurtman, Hefti y Melamed, 1981; Wurtman y Wurtman, 1984).

Autoselección Dietaria.

Otra forma de evaluar la relación entre serotonina y alimentación, es determinar los efectos de fármacos que sean mediados serotoninérgicamente con respecto al consumo de nutrimentos particulares (selección dietaria). La metodología utilizada es la de "cafetería", original de Richter (1942-1943), la cual consiste en ofrecer al sujeto una variedad de nutrimentos en comederos separados y permitir al animal que escoja libremente tanto los nutrimentos como las cantidades que desee comer. De esta manera, Wurtman y Wurtman (1977, 1979a), a raíz de algunos experimentos, 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 del aminoácido esencial, triptófano, y del neurotransmisor cerebral, serotonina, aumentan (Fernstrom y Wurtman, 1973). Al parecer, a consecuencia de estos aumentos, el animal deja de comer carbohidratos. Por lo tanto, suponen que la ingesta voluntaria de éstos está regulada por un mecanismo neuroquímico de naturaleza serotoninérgica.

2. ANALISIS MICROSTRUCTURAL: UNA ALTERNATIVA METODOLOGICA

Alternativas Metodológicas para el Estudio de la Conducta Alimenticia.

Han surgido nuevos procedimientos en la farmacología conductual para la investigación de la conducta alimenticia, éstos incluyen análisis finos de la estructura temporal, uso limitado de la privación y la promoción del monitoreo continuo de la alimentación en animales con acceso libre al alimento, la presentación de una variedad de dietas como una alternativa a la sólo presentación de alimento estandar de laboratorio (purina), y el uso de dietas que varían en cuanto a la cantidad de macronutrientes.

Dos aspectos importantes en el estudio experimental de la alimentación son: 1) reconocer que la conducta alimenticia es diferente de la ingesta de alimento y 2) la conducta alimenticia puede ser definida de acuerdo a dimensiones contextuales y temporales (Blundell, 1986).

La dimensión contextual determina la naturaleza de los elementos e incluye todos los aspectos del ambiente como son: área del hogar, depredadores, competidores, agentes estresantes, temperatura ambiente y también la disponibilidad física y química del alimento.

Este último punto es particularmente importante para el estudio de la conducta alimenticia en el laboratorio, ya que los animales generalmente son alimentados con una dieta de purina de composición uniforme, olvidando que las cualidades contextuales del alimento se pueden variar, por ejemplo: 1) la composición de macronutrientes; 2) la disponibilidad y variedad de alimento; 3) aspectos sensoriales y hedónicos (variedad y palatabilidad) y; 4) localización y accesibilidad del alimento, etc. Con la manipulación de estos aspectos puede ser completamente diferente el efecto de una droga u otras manipulaciones sobre la alimentación. Es decir, la disponibilidad en la variedad de alimento, su forma (líquido, pellets, masa, granular, etc.), y su localización pueden determinar el tipo y orden de conducta que un organismo presenta para comer.

Una estrategia que recientemente ha comenzado a utilizarse en esta área del conocimiento es la de la microdiálisis, la cual es una alternativa de gran porvenir en la investigación del área de la alimentación, dado que a través de este método se puede dar cuenta de los aspectos tanto fisiológicos como farmacológicos involucrados en la conducta alimenticia "in vivo". Hoebel, Hernández, Schwartz, Mark y Hunter (1989) reportaron por este método que: a) la Na (noradrenalina) es liberada en el núcleo paraventricular

(NPH) durante el periodo de alimentación; b) el metabolito de la serotonina, 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 tópicamente al hipotálamo lateral (HL), a través de la diálisis reversible, incrementa las actividades sinápticas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas; d) la d-fenfluramina incrementa la actividad neuronal serotoninérgica en el HL y también, incrementa el metabolito de la dopamina, ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), sugiriendo esto que la serotonina 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).

Por otro lado, en el estudio a nivel micro, una aproximación que ha significado un importante desarrollo en el estudio de la conducta alimenticia, es la denominada "análisis microestructural" de la conducta alimenticia. La cual, permite caracterizar de manera precisa, lo que constituye un periodo de alimentación. De esta forma, se han

clasificado y medido categorías de la conducta alimenticia, identificando parámetros como: total de alimento ingerido, latencia para iniciar el primer episodio de alimentación, frecuencia y tamaño de los episodios, así como su duración y tasa local de alimentación.

La utilización de estas estrategias metodológicas darán grandes aportaciones para el desarrollo de la investigación de la conducta alimenticia; 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 nos daría cuenta de cómo es expresada la alimentación en términos cuantitativos como cualitativos.

Ventajas del Análisis Microestructural.

Entre algunas ventajas que ofrece la aplicación de la técnica del análisis microestructural, está el poder observar diferencias conductuales sutiles ocasionadas por la administración de algunas drogas y los procesos motivacionales fundamentales que controlan la alimentación. La intención es aportar más de lo que la sola interpretación, en referencia al consumo de alimento nos ofrece.

El Análisis Microestructural y el Estudio de la Conducta Alimenticia.

Fletcher y Burton (1986), investigaron a través de la técnica del análisis microestructural la acción anoréxica originada por la administración de serotonina (5-HT).

En esta investigación se encontró que la 5-HT redujo la ingesta de alimento debido al decremento selectivo del tamaño y duración de los episodios. Estos efectos fueron atenuados por la metisergida (bloqueador de los receptores 5-HT), confirmando que la acción de la 5-HT es mediada por receptores de 5-HT. La metisergida, también incrementó ligeramente la frecuencia de los episodios y esto contribuyó a la atenuación anoréxica de la 5-HT. Sin embargo, el tratamiento con 5-HT no alteró la frecuencia de los episodios o la porción ingerida, esto indica que la 5-HT, probablemente no induce sedación o interferencia con la capacidad del animal para producir la acción motora necesaria para alimentarse.

Muscat, Willner y Towell (1986), realizaron un estudio compuesto por tres experimentos, diseñado para elucidar la base farmacológica del efecto de la apomorfina (activa los receptores de dopamina) en la porción ingerida. Utilizaron para ello la técnica del análisis microestructural.

Los resultados del primer experimento muestran que la apomorfina redujo significativamente el consumo de comida durante los 30 min. de prueba. Estos efectos fueron reflejados, primeramente, por la reducción en la proporción de pellets consumidos y en el tiempo empleado en comer. Mientras que el antagonista dopaminérgico domperidona no modificó la ejecución en ninguna de las tres condiciones, ni atenuó los efectos de la apomorfina como se esperaba.

En el segundo experimento, el total de comida ingerida se redujo significativamente por el pretratamiento con 5 ó 6 antagonistas. Lo cual se debió a la reducción en el tiempo empleado en comer (ninguno de los 6 antagonistas modificó de manera significativa los efectos de la apomorfina).

En el tercer experimento, la administración de pimozide (bloqueador de los receptores de dopamina) redujo significativamente el total de comida ingerida, disminuyendo también el tiempo empleado en comer, y alterando substancialmente la respuesta anoréxica de la apomorfina.

Towell, Muscat y Willner (1988), llevaron a cabo un análisis microestructural para observar los efectos provocados por la aplicación de amfetamina (la cual, libera la dopamina) pimozide, tioridacina y apomorfina con diferentes dosis.

Los resultados obtenidos muestran que las dosis 0.5 y 1.0 mg/kg de amfetamina provocaron una pequeña reducción en la ingesta total de alimento, lo cual es atribuido a la reducción en el tiempo empleado en comer ocasionado por la reducción en la duración de los episodios alimenticios y en el incremento significativo del número de episodios. Mientras que los efectos de la dosis de 0.4 mg/kg de amfetamina, en la ingesta de alimento y en los parámetros de la microestructura fue solamente aparente. El pimozide sólo incrementó de manera significativa la duración de los episodios y de manera no significativa provocó un incremento en el tiempo empleado en comer y en el número total de pellets consumidos. Observándose en el pretratamiento con pimozide, que éste reduce los efectos provocados por la amfetamina en la dosis de 0.5 mg/kg. La tioridacina no causó efectos significativos en los parámetros de la microestructura. El pretratamiento con tioridacina atenuó ligeramente el incremento en el número de episodios provocado por 1.0 mg/kg de amfetamina e incrementó la latencia en esta dosis. La apomorfina causó una reducción del 19% de la ingesta de alimento.

Concluyeron así, que el hecho de que la pimozide invierta los efectos de la amfetamina en las dosis de 0.5 mg/kg (permanente) y 1.0 mg/kg (temporal) provocados en los parámetros de la microestructura de la alimentación proveen

evidencias claras de que la anorexia amfetamínica es un fenómeno dopaminérgico.

Con el objetivo de examinar los efectos de la ciproheptadina, sobre la microestructura de la conducta alimenticia en ratas, Mancilla, López e Islas (1989), reportaron una reducción observada en la latencia para iniciar el primer período alimenticio, la disminución de la frecuencia de los episodios y el incremento de la duración de éstos, sin sufrir modificación en el tiempo total empleado en comer.

Las conductas que con mayor frecuencia se presentaron interrumpiendo los episodios alimenticios fueron: husmear, desplazarse, beber, rascarse, acicalarse, lamerse y descansar. Concluyeron que el incremento de la ingesta de alimento y los cambios observados en la microestructura de la conducta alimenticia dependen del nivel central de serotonina.

Mancilla, López, Ocampo, Sánchez, Mejía, Alvarez, Vázquez, Osornio y Rosales (1992), realizaron un estudio utilizando el precursor de la 5-HT, 5-hidroxiditriptófano (5-Hd1TP), el cual se inyectó (150 mg/kg/v.i.p) a ratas

sobrealimentadas para ver si el mecanismo dependiente de 5-HT también actúa con animales en régimen de sobrealimentación. Se utilizaron 15 ratas Wistar machos recién destetadas, bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad; las ratas se dividieron en dos grupos: grupo 1 (control), comederos con fuentes separadas de proteínas, grasas, carbohidratos y agua; grupo 2 (experimental), lo anterior más agua enriquecida con sacarosa al 32%, permaneciendo así 84 días. Los últimos 10 días se aplicó la 5-HdlTP al grupo 2. Se midió la ingesta y se registró la conducta (duración continua) a la: 1a, 2a, 3a y 4a hora después de la aplicación. Los resultados muestran que el precursor 5-HdlTP disminuyó significativamente la ingesta de carbohidratos; caracterizados por incrementar la latencia de ingesta, reducir la frecuencia de los episodios alimenticios y aumentar el tiempo entre éstos. Los resultados obtenidos son una evidencia de que la ingesta de carbohidratos es mediada serotoninérgicamente.

Con el propósito de determinar los efectos de la aplicación de serotonina (5-HT), en el núcleo Paraventricular Hipotalámico mediante la implantación de cánulas (cirugía esterotáxica), sobre la microestructura de la conducta alimenticia en ratas, Mancilla, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Ruiz, Mejía y Alvarado (1993), reportaron que la evaluación de los efectos de la 5-HT mostraron un decremento selectivo sobre la ingesta de carbohidratos, caracterizados

por un incremento en el tiempo para iniciar la ingesta (saciedad), una disminución significativa en la frecuencia de los episodios (satisfacción), así como, una disminución en la duración de los episodios (satisfacción) y un aumento en el tiempo entre los episodios alimenticios (saciedad). Es decir, el término satisfacción se refiere al proceso mediante el cual la alimentación cesa; mientras que el término saciedad es el estado de inhibición en cuanto a una próxima alimentación.

Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss (1993), realizaron una serie de experimentos, utilizando para ello 74 ratas macho adultos, con un peso de 250-300 gr. Las ratas fueron alojadas en jaulas de malla de alambre de acero inoxidable, se controló la temperatura a 22°C y se invirtió el ciclo de luz/oscuridad de 12 hrs. Las ratas fueron mantenidas en un régimen de autoselección dietaria, donde se les proporcionó en fuentes separadas de comida: proteínas, carbohidratos y grasas.

Después de un periodo de adaptación de dos semanas a las condiciones experimentales, los animales recibieron inyecciones en NPH que fueron implantadas esterotáxicamente.

En el experimento 1 se examinó y comparó las respuestas de comer en términos cortos inducida por la administración de

5-HT (serotonina), DNF (d-norfenfluramina) y FLU (fluoxetina). Los datos obtenidos con 5-HT revelaron supresión selectiva de la dieta de carbohidratos dependiente de la dosis. En la dosis más alta la 5-HT decrecentó la toma de este nutrimento en aproximadamente el 80%, mientras las proteínas y las grasas no se afectaron. Resultados similares se obtuvieron con la inyección de DNF (3.1 -25 nmol) y FLU (3.1 -25nmol) ambas en forma selectiva suprimieron la toma de dieta de carbohidratos dependiente de la dosis, produciendo aproximadamente una reducción del 50% en la dosis más alta. Similar al 5-HT, la DNF y FLU tuvieron efectos pequeños en la toma de proteínas y grasas.

El experimento 2, fue conducido para analizar la microestructura alimenticia de los macronutrientes después de inyectar 5-HT en NPH en una dosis (2.5 nmol) que se encontró efectiva en el experimento anterior. Las mediciones revelaron una supresión selectivamente alta de la toma de carbohidratos. Las proteínas, las grasas y total de kcal tomadas permanecieron sin efecto. Comparaciones directas entre los puntajes de solución salina y 5-HT en los diferentes periodos de tiempo mostraron que la disminución en la toma de carbohidratos fue la más fuerte durante las primeras 2 horas del ciclo de oscuridad y aparentemente no más largo después de la octava hora del ciclo. La toma de

proteínas y grasas no se afectó en cualquier periodo de tiempo o en el periodo completo de 12 horas.

El experimento 3, fue conducido para examinar y comparar las respuestas alimenticias a la inyección i.p de MTG (metergolina, antagonista de 5-HT), 90 min. después de comensar la oscuridad. En rangos de 0.03 -1.0 mg/kg, la MTG produjo un selectivo incremento en toma de carbohidratos dependiente de la dosis. El análisis reveló que la toma de carbohidratos y la toma total fueron significativamente mejoradas, mientras la toma de proteínas y grasas no fueron afectadas. Un efecto máximo fue visto en la dosis más alta (1 mg/kg), la cual dobló esencialmente el aumento de carbohidratos consumidos y consecuentemente incrementó la toma total en 46%.

El experimento 4, fue conducido para analizar la microestructura del nutrimento tomado luego de inyecciones i.p de MTG en dosis (1.0 mg/kg), que se halló la más efectiva en el experimento 3. Este análisis reveló un incremento en la toma de carbohidratos y proteínas sobre tiempo, resultando un incremento en el total de kcal. tomados en 12 hrs. La toma de grasas permaneció sin efecto.

Comparaciones directas entre salina y la droga en periodos específicos de tiempo, mostraron que el efecto

estimulador en la toma de carbohidratos (+4.0 kcal) fue aparente durante la primera hora después de la inyección y gradualmente declinó en una disminución de 1.5 kcal para las 5 horas. Aunque la toma de proteínas fue mejorada no hubo un cambio estadístico significativo. La toma total fue incrementada en intervalos específicos, y la toma de grasas permaneció sin efecto en todos los tiempos.

Estos resultados, proporcionan clara evidencia de que la toma y selección de carbohidratos depende de la dosis y la estimulación serotoninérgica hipotalámica de la droga administrada. Además, la toma de carbohidratos fue acompañada de pequeños cambios en la ingesta de proteínas y grasas.

En 1994, Mancilla, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Osornio y Rosales presentan los resultados obtenidos al aplicar 5-hidroxitriptófano (5-HTP) precursor de la serotonina, a ratas sobrealimentadas, con el objetivo de ver si el mecanismo dependiente de la serotonina (reducción de la ingesta de carbohidratos sin afectar la ingesta de proteínas), actúa con animales en régimen de sobrealimentación.

Los sujetos fueron separados en dos grupos: grupo 1 (control) el cual, tuvo la disponibilidad de comederos con fuentes separadas de proteínas, carbohidratos, grasas y agua;

grupo 2 (experimental), este grupo dispuso de lo mencionado anteriormente para el grupo 1, más agua enriquecida con sacarosa al 32% permaneciendo así 84 días. Los últimos 10 días se aplicó i.p 150mg/kg de 5-HTP al grupo 2. Se midió la ingesta y se registró la conducta (duración continua). Los resultados mostraron que el 5-HTP disminuyó significativamente la ingesta de carbohidratos; caracterizado por el incremento de la latencia de ingesta, reducir la frecuencia de los episodios alimenticios y aumentar el tiempo entre éstos.

Con el propósito de determinar los efectos de la 5-HT administrada en el NPH, sobre: a) la selección dietaria y b) la microestructura de la conducta alimentaria en ratas, Mancilla, López, Ocampo, Ruiz, Mejía y Alvarado (1994), realizaron una investigación; donde utilizaron 10 ratas Wistar machos de 220 grs., alojadas individualmente en cajas habitación y bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12 hrs. Los animales tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas, el tiempo bajo estas condiciones fue de una semana. Cuando los animales obtuvieron un peso de 280 grs., se realizó la cirugía esterotáxica para implantar las cánulas sobre el área suprayacente al NPH, del lado izquierdo. Posteriormente se aplicó la 5-HT, se midió y registró la conducta.

La evaluación de los efectos de la 5-HT mostraron una disminución en la ingesta de carbohidratos, este cambio se debió al incremento en el tiempo para iniciar la ingesta; a la disminución significativa en la frecuencia de los episodios; a la disminución en la duración de los episodios; y al aumento en el tiempo entre los episodios alimenticios.

Con las evidencias de las investigaciones aquí presentadas, se puede decir que la observación y análisis de la estructura de la conducta alimenticia, provee una técnica sensitiva que detecta los cambios más ligeros de los parámetros alimenticios, después de aplicar algún tratamiento farmacológico; aportando así más de lo que la interpretación en referencia al consumo de alimentos nos ofrece. Retomando esta técnica junto con alguna estrategia de manipulación y medición de los neurotransmisores, se pueden proveer las bases para evaluar los mecanismos neuroquímicos responsables de la alimentación y la expresión conductual de ésta, en términos cuantitativos y cualitativos.

METODO

MUESTRA: 10 ratas macho Wistar de 220 g.

ESCENARIO: Laboratorio 14 (Bioterio), y 17 del Proyecto de Nutrición, ubicados en el primer nivel de la UIICSE, en el área de laboratorios de la ENEP Iztacala.

El laboratorio 14 es un cuarto oscuro, con las paredes pintadas de negro; aquí se encuentra un dispositivo para invertir el ciclo de luz/oscuridad y la cámara video-grabadora de bajas intensidades.

MATERIALES: Cajas habitación para ratas, hojas, lápices, papel para computadora, disketts, jeringas (1 ml.), solución salina, cronómetro, cassettes VHS, cassettes 8 mm, microjeringas, hidrato de cloral, metacrilato (solvente de cemento dental), cánulas, tornillos inoxidables, estuche de disección.

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

INSTRUMENTO: Registro de duración (ANEXO 1).

APARATOS: Balanza de precisión Sartorius con una capacidad de 500 grs., balanza granatoria automática con una capacidad de 200 grs., balanza analítica, estereotáxico Stellar, vibratomo, bomba para microjeringa, taladro con frisas, microscopio, amplificadora, computadora e impresora Printaform, cámara video-grabadora para bajas intensidades, video-grabadora, monitor B/N de alta resolución 9", dispositivo para invertir el ciclo de luz/oscuridad.

FARMACOS: Ciproheptadina de Sigma Chemical Co. y Solución Isotónica de Cloruro de Sodio Abbott al 9%.

PROCEDIMIENTO

FASE I

Las 10 ratas se colocaron en cajas habitación individuales, de manera aleatoria. Estas fueron colocadas en un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12 hrs. Los animales y el alimento se pesaron una hora antes de iniciarse el ciclo de oscuridad (8:00 hrs). La disponibilidad de agua y alimento fue libre.

Los animales tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas; ya que las cajas habitación tienen tres comederos. Cada nutrimento se cambió de lugar de acuerdo a un orden preestablecido, para evitar "preferencia de lugar". El tiempo bajo esta condición fue de una semana, la finalidad fue que los animales se adaptaran a esta situación.

FASE II

En esta fase se realizaron registros de duración continua a los animales, cada uno de 20 min. a las 9:30, 11:00, 13:00 y 17:00 hrs.; por espacio de una semana para determinar tanto el patrón de ingesta, como las conductas involucradas en la conducta alimentaria (latencia, tiempo entre comidas, episodios alimenticios, acercamientos al comedero, beber agua, dormir y preferencias alimentarias). También, se pasaron los comederos, a las 10:50, 12:50, 16:50 y 8:50 hrs., para determinar el consumo de nutrimentos en cada periodo.

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. El tiempo que media entre el último registro y el primer registro del día siguiente, fue

grabado con una video-grabadora, la cual estuvo programada para grabar distintos intervalos de 3 min., y así poder monitorear la estructura de la conducta alimenticia las 24 hrs.

FASE III

Cuando los animales obtuvieron un peso de 280g., se anestesiaron con hidrato de cloral (1.5mg/kg/i.p.). Una vez anestesiados, se fijaron a un estereotáxico Stellar, y mediante un corte longitudinal en la piel, de aproximadamente 2.5 cm. se expusieron los huesos craneanos.

Uno de los huesos parietales se perforó utilizando un taladro (Foredon) con una fresa de 1.5 mm. de diámetro para colocar un tornillo (acero inoxidable de 4 mm de longitud x 1.5 mm de diámetro), que sirvió como punto de fijación para el cemento dental. Se realizó un orificio de aproximadamente 3.5 mm 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 del Atlas Esterotáxico 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 NPH, una vez colocada la cánula, se fijó con cemento dental. Finalmente se aplicó 50.000 U/kg/v.i.m. de penicilina benzatínica, para prevenir infecciones.

FASE IV

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

FASE V

Para proceder a la aplicación intrahipotalámica, los 10 animales en esta fase, fueron su propio control. Esto de acuerdo a la siguiente programación: 1a. Sesión nada, 2a. Sesión ciproheptadina, 3a. Sesión solución salina, (las sesiones 1 y 3 fueron la situación control). La aplicación intracerebral fue 10 min. antes de iniciado el periodo de oscuridad (9:00 hrs.). Se realizaron los mismos registros y actividades en los horarios ya establecidos. La estructura a considerar como control fue alrededor del NPH.

DOSIS: Ciproheptadina 2 μ g en un volumen de 1 μ l., el fármaco se diluyó en solución salina antes de su aplicación.

También se infundió a una velocidad de 1 μ l x 1 min, y para asegurar una difusión completa de las sustancias, el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía y luego se retiró.

FASE VI

En esta fase, se perfundió a los animales intracardialmente, primero con NaCl y luego con formalina al 10%; para la remoción de cerebro, se mantuvo 15 días en formol a 10%; posteriormente se realizaron cortes histológicos coronales de 60 μ de espesor, para teñirlos con la técnica de Nissl y poder así verificar el sitio de implantación.

ANALISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizó mediante la prueba estadística de Friedman. Esta nos permitió realizar las comparaciones (muestras dependientes) entre las diferentes situaciones experimentales. Esta prueba se encuentra en un paquete estadístico denominado Number Cruncher Statistical System (versión 4.1).

Los resultados que se muestran a continuación se expresan en medias $\pm$ su Error de la Media (E.M.) de los datos que se obtuvieron en las tres diferentes situaciones experimentales (nada, ciproheptadina y salina) y durante los cuatro periodos de registro de duración continua (P1 corresponde al registro de las 9:10 hrs.; P2 al registro realizado a las 11:00 hrs.; P3 al registro de las 13:00 hrs. y P4 al registro de las 17:00 hrs.). En los resultados no se reportan los datos de los registros del periodo de luz (registros de 3 min. de duración), debido a que los sujetos pasaron este tiempo dormidos.

RESULTADOS

A) DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS

Histología.

La presente investigación concluyó con un total de 8 sujetos experimentales. En la figura 1 se muestra el lugar (Núcleo Paraventricular Hipotalámico) donde fueron implantadas las cánulas (ANEXO 2).

En la figura 2 se muestra el lugar (fuera del Núcleo Paraventricular Hipotalámico) donde quedaron implantadas las cánulas de los sujetos por lo que finalmente fueron descartados de la investigación (ANEXO 2).

Ingesta.

El análisis estadístico utilizado mostró que respecto a la ingesta de proteínas no hay diferencias significativas

entre las situaciones experimentales (nada, ciproheptadina y salina).

Sin embargo, con la presentación de los datos en la tabla 1 se puede observar, que con la aplicación de ciproheptadina, la tendencia fue de incrementar la ingesta de proteínas en los periodos 1, 3 y 4.

Tabla 1.
Ingesta (g) de proteínas

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	.11± .004	.17± 0.12	.17± 0.006
P2	.11± .003	.13± 0.008	.15± 0.008
P3	.08± .01	.32± 0.25	.23± 0.009
P4	1.27± .40	2.38± 1.08	2.21± 1.47

Medias ± E.M.

En lo que se refiere a la ingesta de carbohidratos, el análisis no reveló diferencias estadísticamente significativas entre las situaciones experimentales (nada, ciproheptadina y salina). Sin embargo, la ingesta de carbohidratos siempre es mayor con la aplicación de la ciproheptadina respecto a las situaciones nada y salina. De igual manera, se puede observar que con la aplicación de ciproheptadina, la ingesta de carbohidratos fue mayor en el periodo 4, seguido del 1 (ver tabla 2).

Tabla 2.
Ingesta (g) de carbohidratos.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	3.00± 0.75	3.52± 1.01	1.63± .
P2	1.36± 0.44	1.88± 1.14	0.98± 0.36
P3	2.30± 1.10	2.58± 1.29	2.41± 1.26
P4	3.83± 1.45	7.08± 1.76	4.46± 1.68

Medias ± E.M.

En la ingesta de grasas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las situaciones experimentales (nada, ciproheptadina y salina). Sin embargo, se puede observar que la ingesta de grasas con la aplicación de ciproheptadina durante los periodos 2 y 3, es mayor respecto a las situaciones nada y salina. Efectos contrarios se encontraron en el periodo 1 donde la ingesta es menor (ver tabla 3).

Tabla 3.
Ingesta (g) de grasas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	.53± .37	.05± 0.001	.72± 0.52
P2	.32± .24	.50± 0.31	.35± 0.27
P3	.13± .005	.45± 0.38	.18± 0.009
P4	2.38± .75	3.16± 1.01	4.95± 2.41

Medias ± E.M.

En la ingesta total se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($F=11.44$; $p<.01$) con la aplicación de ciproheptadina en el período 4; donde la ingesta es mayor.

Como se puede ver en la tabla 4, la administración de ciproheptadina aumentó la ingesta total en comparación con las situaciones nada y salina en todos los períodos.

Tabla 4.
Ingesta (g) total.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	3.65± 0.82	3.75± 0.95	2.52± 0.88
P2	1.80± 0.40	2.52± 1.06	2.27± 0.87
P3	2.52± 1.14	3.36± 1.25	2.83± 1.41
P4	7.50± 1.92	12.63± 2.11*	11.62± 5.16

Medias ± E.M. * $p<.01$

Conducta.

Para realizar el análisis microestructural de la conducta alimenticia, se estableció que un episodio alimenticio, es un período ininterrumpido de alimentación. Además se establecieron para el análisis de la microestructura algunos parámetros que dieron cuenta de los cambios producidos en la conducta alimenticia. Estos parámetros son: latencia (tiempo para iniciar la ingesta),

frecuencia de los episodios alimenticios, duración de los episodios alimenticios y tiempo entre episodios alimenticios (TEEPS).

Así tenemos que, los efectos de la aplicación de ciproheptadina sobre la latencia para iniciar la ingesta no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, en la tabla 5 se observa como la aplicación de ciproheptadina tendió a incrementar la latencia para iniciar la ingesta de proteínas y carbohidratos, así como la latencia total respecto a las situaciones nada y salina.

Tabla 5.
Latencia (seg) de los episodios alimenticios.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
PRO	798.16± 200.37	1200 ± .	876.66± 212.94
CHO	836.16± 231.14	902.87± 194.52	820.83± 239.90
FAT	853.83± 222.87	927.37± 179.67	1200 ± .
TOT	430.33± 199.12	630.25± 216.74	497.5 ± 232.07
	Medias ± E.M.	PRO=Proteínas;	CHO=Carbohidratos;
	FAT=Grasas; TOT=Total	de latencia.	

Con respecto a la frecuencia de los episodios alimenticios de ingesta, sólo se muestran diferencias significativas en la de proteínas ($F=.008$; $p<.01$).

En la frecuencia de los episodios alimenticios de ingesta de proteínas, las diferencias significativas se observaron en los periodos 2 y 4, donde la aplicación de la ciproheptadina disminuye la frecuencia respecto a las situaciones nada y salina.

Aunque no se observan diferencias significativas en el periodo 1, la frecuencia de los episodios alimenticios con la aplicación de ciproheptadina también disminuyó respecto a las situaciones nada y salina. Contrariamente a estos efectos, en el periodo 3 la ciproheptadina tendió a incrementar la frecuencia de los episodios alimenticios (ver tabla 6).

Tabla 6.
Frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	1.66± 1.30	0.00± .	0.83± .83
P2	0.83± 0.83	0.12± 0.12*	0.33± .33
P3	0.66± 0.33	2.12± 1.98	1.33± .49
P4	1.00± 0.68	0.87± 0.58*	0.66± .49

Medias ± E.M. * $p < .01$

En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, se observaron pequeños cambios en los periodos 1 y 4 donde la frecuencia de los episodios disminuyó cuando se aplicó la ciproheptadina. Por otro lado, en los periodos 2 y 3 no se observan los mismos efectos (ver tabla 7).

Tabla 7.
Frecuencia de los episodios alimenticios de
carbohidratos.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	2.50± 1.58	1.12± .78	5.00± 1.41
P2	0.50± 0.34	0.62± .62	2.50± 1.14
P3	0.83± 0.54	1.50± .62	2.50± 1.14
P4	3.33± 1.14	0.37± .26	2.33± 1.05

Medias ± E.M.

En la frecuencia de los episodios alimenticios de grasas, se encontraron diferencias significativas ($F=0.008$; $p<.01$) en el periodo 4, siendo mayor la frecuencia con la aplicación de la ciproheptadina en comparación con las situaciones nada y salina.

Contrariamente a estos efectos en los periodos 1, 2 y 3 la frecuencia de los episodios alimenticios disminuyó con la aplicación de la ciproheptadina (ver tabla 8).

Tabla 8.
Frecuencia de los episodios alimenticios de grasas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	1.83± .87	0.50± .37	.66± .33
P2	1.00± .68	0.00± .	.33± .33
P3	0.50± .22	0.00± .	.50± .34
P4	0.83± .65	1.12± .78*	.50± .34

Medias ± E.M *p<.01

Finalmente, en la frecuencia total de los episodios alimenticios no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, con la aplicación de ciproheptadina la frecuencia de los episodios disminuyó en los periodos 1, 2 y 4 en comparación con las situaciones nada y salina. No se observaron los mismos efectos en el periodo 3 (ver tabla 9).

Tabla 9.
Frecuencia total de los episodios alimenticios.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	6.00± 2.64	1.62± 0.77	6.50± 2.30
P2	2.33± 1.17	0.75± 0.61	3.16± 1.47
P3	2.30± 1.00	3.62± 2.13	4.33± 1.56
P4	5.16± 1.47	2.37± 0.82	3.50± 1.64

Medias ± E.M.

Por otro lado, en la duración de los episodios alimenticios, se observaron diferencias significativas en la duración de la ingesta de proteínas ($F=0.008$; $p<0.01$).

Las diferencias significativas encontradas en la duración de los episodios de la ingesta de proteínas se presentan en el período 2, donde la duración disminuye con la aplicación de la ciproheptadina. Aunque, con la aplicación de la ciproheptadina la duración de los episodios en los períodos 1 y 3 también disminuye respecto a las situaciones nada y salina, las diferencias no son significativas (ver tabla 10).

Tabla 10.
Duración (seg) de los episodios alimenticios de proteínas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	17.10± 11.23	00.00± .	7.00± 7
P2	26.75± 26.75	14.25± 14.25*	6.00± 6
P3	39.33± 21.23	8.95± 06.52	36.66± 14.16
P4	85.50± 63.85	32.50± 24.19	17.83± 13.90

Medias ± E.M. * $p<0.01$

En la duración de los episodios de la ingesta de carbohidratos no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se encontraron pequeñas diferencias con la aplicación de ciproheptadina en los períodos 1 y 3, donde la duración de los episodios es mayor

en comparación con las situaciones nada y salina. Contrariamente a estos efectos en los periodos 2 y 4, la aplicación de ciproheptadina disminuyó la duración (ver tabla 11).

Tabla 11.
Duración (seg) de los episodios alimenticios de
carbohidratos.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	22.58± 17.58	119.62± 102.1	27.16± 08.96
P2	17.83± 12.68	13.40± 13.4	78.66± 36.77
P3	55.33± 36.48	114.75± 45.38	78.50± 35.94
P4	300.10± 99.12	29.18± 27.64	134.41± 63.81

Medias ± E.M.

En la duración de los episodios alimenticios de la ingesta de grasas, se encontraron diferencias significativas ($F=0.08$; $p<.01$) en el periodo 4, donde la aplicación de la ciproheptadina incrementó la duración respecto a las situaciones nada y salina.

Aunque la aplicación de ciproheptadina incrementó la duración de los episodios alimenticios en el periodo 1, la diferencia no fue significativa estadísticamente. Contrariamente a estos efectos, en los periodos 2 y 3 disminuyó la duración de los episodios respecto a las situaciones nada y salina (ver tabla 12).

Tabla 12.
Duración (seg) de los episodios alimenticios de grasas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	16.96± 8.59	32.07± 25.47	6.16± 3.37
P2	222.66± 157.19	00.00± .	1.66± 1.17
P3	53.16± 49.22	00.00± .	3.33± 2.77
P4	9.61± 8.65	50.35± 34.48*	3.00± 2.04
Medias ± E.M. *p<.01			

Finalmente, en la duración total de los episodios alimenticios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, con la aplicación de ciproheptadina disminuyó la duración de la ingesta en los periodos 1 y 2; efecto contrario a lo que sucedió en el periodo 3, donde se incrementó la duración de la ingesta en comparación con las situaciones nada y salina (ver tabla 13).

Tabla 13.
Duración (seg) total de ingesta.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	341.33± 153.03	151.70± 100.61	491.00± 123.83
P2	413.50± 188.20	85.25± 66.47	379.66± 172.42
P3	197.33± 73.75	310.50± 116.31	247.66± 94.62
P4	634.00± 169.98	359.75± 126.44	260.33± 120.19
Medias ± E.M.			

Con el análisis estadístico utilizado no se encontraron diferencias significativas en los TEEPS de la ingesta de

proteínas entre las situaciones experimentales (nada, ciproheptadina y salina).

Sin embargo, con la aplicación de ciproheptadina la tendencia fue a incrementar los TEEPS en los periodos 1, 2 y 4. Por otro lado, en el periodo 3, la tendencia de los TEEPS disminuyó en comparación con las situaciones nada y salina (ver tabla 14).

Tabla 14.
TEEPS (seg) de la ingesta de proteínas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	816.30± 242.87	1200.00± .	1010.00± 189.66
P2	1002.43± 197.56	1200.00± .	1002.50± 197.5
P3	1148.33± 051.66	1051.86± 148.13	1074.83± 068.14
P4	874.60± 206.04	1118.62± 081.37	1060.00± 140.00

Medias ± E.M.

Con el análisis estadístico se observó que en la ingesta de carbohidratos los TEEPS se incrementaron significativamente ($F=0.008$, $p<0.01$) en el periodo 2. Sin embargo, la ciproheptadina también incrementó los TEEPS en los periodos 1 y 4 aunque las diferencias con las situaciones nada y salina no fueron significativas.

Observándose un efecto contrario en el periodo 3 respecto a las situaciones nada y salina (ver tabla 15).

Tabla 15.
TEEPS (seg) de la ingesta de carbohidratos.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	846.66± 223.46	911.12± 189.25	392.00± 184.12
P2	1010.33± 189.66	1052.02± 147.97*	823.66± 238.01
P3	1104.66± 087.39	777.46± 206.54	944.66± 116.38
P4	447.85± 238.16	1095.75± 104.25	903.00± 188.33

Medias ± E.M. *p<.01

Con el análisis estadístico utilizado no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los TEEPS de la ingesta de grasas.

Sin embargo, se observaron pequeñas diferencias con la aplicación de la ciproheptadina, donde los TEEPS se incrementaron en los periodos 1, 2 y 3, disminuyendo en el periodo 4 en comparación con las situaciones nada y salina (ver tabla 16).

Tabla 16.
TEEPS (seg) de la ingesta de grasas.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	642.75± 249.61	1056.43± 143.56	801.50± 252.03
P2	811.83± 245.64	1200.00± .	1134.83± 065.16
P3	1001.00± 198.16	1200.00± .	1166.66± 033.33
P4	1017.60± 184.40	944.00± 168.47	1141.66± 058.33

Medias ± E.M.

El análisis estadístico utilizado no reportó diferencias significativas en los TEEPS totales. Sin embargo, se pueden observar pequeñas diferencias en los periodos 1 y 2 con la aplicación de la ciproheptadina, la cual incrementó los TEEPS. Contrariamente a estos efectos, en el periodo 3 los TEEPS disminuyen en comparación con las situaciones nada y salina (ver tabla 17).

Tabla 17.
TEEPS (seg) totales de la ingesta.

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	766.25± 147.34	1055.87± 070.36	734.58± 169.60
P2	484.41± 239.79	1150.67± 049.32	986.98± 126.84
P3	1084.91± 072.22	914.02± 158.66	1062.03± 049.11
P4	779.98± 106.51	983.28± 103.66	1034.86± 118.39

Medias ± E.M.

También, se encontraron diferencias significativas ($F=0.008$; $p<.01$), en la conducta de beber con la aplicación de ciproheptadina, donde la conducta disminuyó en el periodo 3 en comparación con las situaciones nada y salina.

De igual manera en el periodo 4, el consumo de agua disminuyó con la aplicación de ciproheptadina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Al contrario de estos efectos en los periodos 1 y 2, la aplicación de ciproheptadina incrementó la duración de la

conducta de beber respecto a las situaciones nada y salina (ver tabla 18).

Tabla 18.
Conducta de beber (seg).

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	5.50± 03.05	22.87± 09.99	4.83± 02.73
P2	4.66± 03.12	104.12± 96.11	4.16± 02.78
P3	3.50± 03.50	2.62± 02.62*	2.66± 02.66
P4	22.33± 11.49	15.00± 08.57	47.16± 25.54
Medias ± E.M. *p<.01			

Con el análisis estadístico utilizado no se encontraron diferencias significativas en la conducta de dormir entre las situaciones experimentales.

Sin embargo, se encontraron pequeñas diferencias con la aplicación de ciproheptadina en los periodos 1 y 2 donde la conducta de dormir se incrementó. Efectos contrarios se encontraron en el periodo 4, donde la conducta disminuyó en comparación con las situaciones nada y salina (ver tabla 19).

Tabla 19.
Conducta de dormir (seg).

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	148.50± 072.45	254.62± 077.54	125.00± 064.51
P2	350.83± 174.68	495.50± 122.06	264.33± 158.8
P3	486.83± 158.76	508.75± 168.08	845.50± 882.20
P4	211.83± 197.77	157.87± 112.55	360.66± 136.66
Medias ± E.M.			

Finalmente, en el registro de otras conductas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las situaciones experimentales (nada, ciproheptadina y salina).

Sin embargo, se observaron pequeñas diferencias con la aplicación de ciproheptadina en el período 1, donde la conducta se incrementó. Efectos contrarios se observaron en el período 2, donde la conducta disminuyó con la aplicación de ciproheptadina en comparación con las situaciones nada y salina (ver tabla 20).

Tabla 20.
Otras conductas registradas (seg).

	Nada	Ciproheptadina	Salina
P1	506.33± 130.21	654.75± 116.96	408.66± 126.24
P2	431.00± 139.15	362.37± 096.65	440.33± 118.25
P3	525.00± 188.51	378.12± 088.98	254.33± 079.68
P4	347.16± 137.72	450.12± 085.69	485.66± 127.69

Medias ± E.M.

B) ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS.

Los resultados anteriores, dan cuenta de que la ciproheptadina produjo cambios en la ingesta de alimentos y en la microestructura de la conducta alimenticia.

Por un lado, la ingesta de nutrimentos presenta diferencias significativas 8 hrs. después de aplicada la ciproheptadina. Incluso, horas antes se puede observar que la ingesta fue mayor con la aplicación de ciproheptadina que en las situaciones nada y salina, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas. Esto es posible ya que la inyección fue intracerebral, es decir, no sólo se activa inmediatamente la conducta alimenticia sino también conductas colaterales.

El incremento de la ingesta de nutrimentos, se explica conductualmente a través de una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios, un incremento en los tiempos entre episodios alimenticios y un incremento en la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio. Esto sin embargo, apunta a una disminución en la ingesta, dos posibles explicaciones son: 1) la duración de los episodios se incrementó en periodos de tiempo que no se grabaron; 2)

aunque la frecuencia de los episodios disminuye, la porción de alimento tomado por bocado fue mayor.

Estos efectos sugieren que la ciproheptadina actúa sobre el proceso de saciedad, ya que, ésta conduce al organismo a un estado en el cual se inhiben los próximos episodios alimenticios (esto es, reduce su frecuencia mientras que se aumentan los tiempos entre episodios alimenticios).

Por otro lado, al analizar la ingesta de nutrimentos por separado se puede observar que el consumo total de alimentos se incrementó como resultado de la administración de ciproheptadina, estando la ingesta de carbohidratos por encima del consumo de proteínas y grasas.

Este hecho tiene bases, puesto que al utilizar un antagonista serotoninérgico, se está actuando sobre un mecanismo que regula y controla la ingesta de carbohidratos y proteínas.

La administración de ciproheptadina, como se observó en los resultados, incrementó la ingesta de carbohidratos, de proteínas y de grasas, aunque el incremento de este último nutrimento fue sólo en los periodos 2 y 3.

Sin embargo, estos incrementos en la ingesta de los nutrimentos con la aplicación de la ciproheptadina, no fueron estadísticamente significativos en comparación con las situaciones nada y salina.

Esto pueda deberse, a que el sistema serotoninérgico, es un mecanismo regulador del proceso hambre-saciedad dependiente de los niveles de serotonina cerebral. Es decir, la administración de ciproheptadina influye en los resultados, dependiendo de su efecto sobre los niveles de serotonina cerebral.

Así, la ingesta de carbohidratos que fue la que estuvo por encima de la toma de proteínas y grasas, tuvo un incremento caracterizado por un aumento de la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio, una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios, un incremento de los tiempos entre episodios alimenticios y un incremento en la duración de los episodios alimenticios en los periodos 1 y 3.

El incremento de la ingesta de proteínas, se caracterizó por el incremento de la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio, la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios y el incremento de los tiempos entre episodios alimenticios.

Por último, el incremento de la ingesta de grasas se caracterizó por el incremento de la duración de los episodios alimenticios en los periodos 1 y 4, y por el incremento de los tiempos entre episodios alimenticios.

Con respecto a otras conductas que también se registraron, se encontró que éstas fueron las que con mayor frecuencia interrumpieron la ingesta de alimento. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la aplicación de ciproheptadina.

Por otro lado, la conducta de beber se incrementó durante las primeras dos horas después de aplicada la ciproheptadina, disminuyendo al paso del tiempo en comparación con las situaciones nada y salina.

La conducta de dormir, tuvo los mismos efectos que la conducta de beber con la administración de la ciproheptadina.

Los resultados de la conducta de beber, dormir y otras conductas revelan el por qué la ingesta se incrementa ligeramente en los periodos 1 y 2 después de aplicada la ciproheptadina; esto sólo en el caso de la ingesta total y de la ingesta de carbohidratos, ya que la ingesta de proteínas y grasas se disminuyó en comparación con las situaciones nada y salina en estos periodos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación proporcionan clara evidencia de que la estimulación hipotalámica serotoninérgica, y por tanto la ingesta de nutrimentos dependen del efecto de la administración de ciproheptadina.

Este cambio en la toma de nutrimentos fue observado a través de los períodos de registro de la ingesta.

En esta investigación, la ciproheptadina inyectada intracerebralmente en el NPH produjo un incremento inmediato en la ingesta total y en la ingesta de carbohidratos, lo cual fue observado aún 8 hrs. después (último período de registro en el ciclo de oscuridad) de la inyección.

Esto concuerda con los resultados reportados por Velasco, Castro y Prieto (1985); Velasco y Castro (1988); López e Islas (1990); y Mancilla, López, Alvarez, Ocampo, Osornio y Vázquez (1992); quienes reportaron un incremento en la ingesta de alimento, así como de la toma específicamente de carbohidratos después de aplicar intraperitonealmente la ciproheptadina.

El incremento de la ingesta de alimento y de la toma de carbohidratos debido a la administración de ciproheptadina, presenta claras evidencias de una falta de disponibilidad de serotonina, ya que se está administrando un bloqueador de los receptores de 5-HT.

Los estudios realizados por Mancilla, López, Ocampo, Sánchez, Mejía, Alvarez, Vázquez, Osornio y Rosales (1992) al utilizar un precursor de la 5-HT; por Mancilla, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Ruiz, Mejía y Alvarado (1993) al utilizar la 5-HT; y por Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss (1993) al utilizar la 5-HT; confirman lo anterior, ya que los precursores de la 5-HT y la propia 5-HT operan mediante un mecanismo contrario al de la ciproheptadina (aquellos activan los receptores de la serotonina facilitando su transmisión).

Así, con los resultados de la conducta alimenticia en esta investigación y con los obtenidos por Silverstone y Shuyler (1975); Blundell (1984); Mancilla, López, Ocampo, Ruiz, Mejía y Alvarado (1994); y algunos otros mencionados a lo largo de esta investigación, se puede arguir que el incremento de la ingesta de alimento al aplicar la ciproheptadina, se debe a los efectos producidos por esta droga, en los mecanismos serotoninérgicos centrales.

El análisis de la ingesta y microestructura de la conducta alimenticia después de la administración de ciproheptadina en el NPH, muestra que el impacto del bloqueo serotoninérgico fue durante las primeras 8 horas de alimentación. Por lo que no se obtuvieron registros de ingesta en los periodos de observación durante el ciclo de luz.

Los efectos producidos por la ciproheptadina, se caracterizan conductualmente por la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios, el incremento de los tiempos entre episodios alimenticios y el incremento de la latencia.

Como se mencionó en los resultados, estos datos parecería que apuntan hacia una disminución en la ingesta, para ello, existe la posibilidad de que ésta se halla incrementado en periodos de tiempo que no se grabaron o de que la porción de nutrimentos tomados por bocado fue mayor.

Estos resultados concuerdan con lo reportado por Mancilla, López e Islas (1989), quienes en su investigación presentan una disminución en la frecuencia de los episodios alimenticios y el incremento de la duración de éstos. Sin embargo, ellos encuentran una reducción en la latencia; esto puede deberse a que en su investigación administran la

ciproheptadina intraperitonealmente (24 horas antes), esto quiere decir que conductas colaterales que se activan por la administración de ciproheptadina no se incrementan de tal forma como con una inyección directa (intracerebral).

El hecho de que la ciproheptadina influya en la reducción de la frecuencia de los episodios alimenticios y en el aumento de los tiempos entre episodios alimenticios apoya la hipótesis de que la 5-HT actúa en el proceso de saciedad.

Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss (1993), proponen que el control de la comida por la 5-HT hipotalámica ocurre al comienzo de la alimentación.

Esta propuesta se evidencia con su investigación, ya que demuestran que los efectos de la 5-HT en los patrones de alimento ocurren durante los primeros dos alimentos ingeridos. Asimismo, que estos dos alimentos son particularmente ricos en carbohidratos.

Es por tal motivo, que al utilizar un antagonista serotoninérgico y bloquear la actividad de la serotonina hipotalámica con una inyección intracerebral, se incrementa la ingesta de carbohidratos en las primeras horas hasta que los efectos de la ciproheptadina disminuyen y se regula la actividad serotoninérgica.

Con el análisis microestructural de la conducta alimenticia, se puede decir que la toma de carbohidratos después de aplicada la ciproheptadina se caracterizó por el incremento de la latencia, la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios, el incremento de los tiempos entre respuesta alimenticias y el aumento de la duración de ingesta en los periodos 1 y 3.

Mientras que la ingesta de proteínas, se caracterizó por el incremento de la latencia, la disminución de la frecuencia de los episodios alimenticios y el aumento de los tiempos entre respuestas alimenticias.

Estos resultados concuerdan con los reportados por Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss (1993), al administrar metergolina (antagonista serotoninérgico) en el NPH. Y con lo reportado por Mancilla, López, Alvarez, Ocampo, Osornio y Vázquez (1992), al administrar intraperitonealmente reserpina (antagonista serotoninérgico).

Por otro lado, la ingesta y microestructura de la ingesta de grasas sí mostró pequeños cambios, éstos son: aumento de la ingesta en los periodos 1 y 3, caracterizado por el incremento de la latencia, la disminución de la

frecuencia de los episodios alimenticios y el aumento de los tiempos entre respuestas alimenticias.

Esto se reafirma con lo reportado por Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss (1993), al administrar metergolina en el NPH. Ellos no reportan cambios significativos en la ingesta de este nutrimento.

También en la conducta de beber se encontraron cambios ocasionados por la administración de la ciproheptadina, ya que ésta incrementó la conducta de beber. Esto es posible que suceda por los efectos colaterales producidos por la ciproheptadina, como la resequedad de boca; lo cual es reportado por Rodríguez (1984).

Estos efectos concuerdan, con lo reportado por Choshy y Parvathy (1973) y por López e Islas (1990).

En la conducta de dormir, se observó que con la aplicación de ciproheptadina, ésta se incrementó. Lo mismo reportaron Choshy y Parvathy (1973) y López e Islas (1990), quienes encontraron un incremento en la conducta de dormir en sus investigaciones. Una posible explicación es la que ofrece Rodríguez (1984), quien reporta que la ciproheptadina produce somnolencia.

Finalmente, otras conductas que también se registraron se incrementaron con la aplicación de ciproheptadina. López e Islas (1990), reportaron un incremento en la conducta de acercarse al comedero y la conducta de husmear, proponiendo que éstas se encuentran dentro del patrón conductual de la alimentación; también reportan un incremento en la duración de las conductas de lamerse, levantarse en patas, rascarse y desplazarse.

Juntos estos resultados, sustentan la existencia de receptores hipotalámicos serotoninérgicos que controlan la conducta de comer. Este sistema parece estar activo en la rata, modulando la ingesta de nutrimentos específicos, a saber, los carbohidratos.

Por lo tanto, se puede concluir que esta investigación es una evidencia más de que al manipular la 5-HT, se producen cambios marcados en la ingesta de alimento y en la microestructura de la conducta alimenticia. Además, que los antagonistas serotoninérgicos de alta afinidad como la ciproheptadina, incrementan la ingesta de alimentos debido a que su efecto sobre la 5-HT actúa en el proceso de saciedad.

BIBLIOGRAFIA

- Ahlman, H. (1976). Fluorescence histochemical studies on serotonin in the small intestine and the influence of vagal nerve stimulation. *Acta Physiol Scand.* 13: 437.
- Anderson, G.H. (1979). Control of protein and energy intake: role of plasma aminoacids and brain neurotransmitters. *Can J Physiol Pharmac.* 57: 1043-1057.
- Ashley, V. y Anderson, G.H. (1979). Selective decrease in protein intake following brain serotonin depletion. *Life Sci.* 24: 973-984.
- Azmitia, E.C. (1978). The serotonin-producing neurons of the midbrain median and dorsal raphe nuclei. In: Iversen L.L., Iversen S.D. and Snyder S.H., Eds. *Handbook of Psychopharmacology.* 9: Plenum Press, New York. 233-314.
- Barrett, A.M. y McSharry (1973). Inhibition of drug induced anorexia in rats by methysergide. *J Pharm Pharmac.* 27: 889-895.
- Baxter, M.G., Miller, A.A. y Sorko, F.E. (1970). The effect of ciproheptadine on food consumption in the fasted rat. *Brit. J. Pharmac.* 39: 229-230.
- Blundell, J.E. (1977). Is there a role for serotonin (5-hidroxitriptamine) in feeding?. *Int. J. Obes.* 1: 15-42.
- Blundell, J.E. (1979a). Hunger, appetite and satiety constructs in search of identities. In: Turner M., (Ed.). *Nutrition and Life Styles.* London: Applied Science. 21-42.
- Blundell, J.E. (1979b). Serotonin and feeding. In: Essman W.B. De. *Serotonin in Health and Disease* (vol. 5) *Clinical Applications.* New York Spectrum. 403-450.
- Blundell, J.E. (1981). Biogrammar of feeding pharmacological manipulations and their interpretations. In Cooper S.J. (Ed.). *Theory in psychopharmacology.* I. London: Academic Press. 233-276.
- Blundell, J.E. (1984). Serotonin and appetite. *Neuropharmacology.* 23 (12B): 1537-1551.
- Blundell, J.E. (1986). Serotonin manipulations and structure of feeding behavior. In: Stylianos Nicolaidis (Ed.). *Serotonergic System, Feeding and Body Weight Regulation.* Londres Academic Press. 39-56.
- 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.* London: Academic Press. 201-254.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FALLA DE ORIGEN

- Blundell, J.E. y Latham, C.J. (1979b). Serotonergic influences on food intake: effect of 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behavior in deprived and free-feeding rats. *Pharmac Biochem Behav.* 11: 431-437.
- Blundell, J.E. y Latham, C.J. (1980). Characterisation of adjustments to the structure of feeding behavior following pharmacological treatment: effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pizozide and metergoline. *Pharmac Biochem Behav.* 12: 717-722.
- Blundell, J.E.; Latham, C.J.; Moniz, E.; McArthur, R. y Rogers, P. (1979). Structural analysis of the actions of amphetamine and fenfluramine on food intake on feeding behavior in animals and man. *Curr Med Res Opin.* 6: 34-54.
- Blundell, J.E. y Leshem, M.B. (1973). Dissociation of the anorexic effects of amphetamine and fenfluramine following intrahypothalamic injection. *Br J Pharmacol.* 47: 183-185.
- Blundell, J.E. y Leshem, M.B. (1975). The effect of 5-hydroxytryptophan on food intake and on the anorexic action of amphetamine and fenfluramine. *J Pharm Pharmacol.* 27: 31-37.
- Blundell, J.E. and Rogers, P.J. (1978). Pharmacological approaches to the understanding of obesity. *Psychiat. Clin. AM.* 1: 629-650.
- Choshy, 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. Department of pharmacology. 48: India: Institute of Postgraduate Medical Education of Research 328-329.
- Coscina, D.V. (1977). Brain amines in hypothalamic obesity. In: Vigersky, R.A. (Ed.). *Anorexia Nervosa.* New York, Raven Press. 97-107.
- 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 goldthiogluconate in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 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.
- 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.* New York: Academic Press. 121-128.
- Fletcher, P.J. y Burton, M.J. (1986). Microstructural analysis of the anorectic action of peripherally administered 5-HT. *Pharmac Biochem Behav.* 24: 1133-1136.
- Fozard, J.R. (1984). Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology.* 23: 1473-1486.

- Funderbork, W.H.; Hazelwood, J.C.; Ruckhart, R.T. and ward, J.W. (1971). Is 5-hidroxitriptamine 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 metabolismo 5-hydroxytryptamine (serotonin) III. The effect of goldthioglucoase (GTG) induced obesity. *Life Sciences* 3: 373-378.
- Garattini, S. and Samanin, R. (1976). Anorectic drugs and neuro-transmitter. In: T. Silverstone (De). *Food Intake and Appetite*. Berlin: Dalhelm Konferenzen. 82-108.
- Garthwaite, T.L., Kahlkoff, R.K., Gaunasing, 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.
- Gershon, M.D. and Dreyfus, C.F. (1977). Serotonergic neurons in the mammalian gut. In: Brooks F.P. and Evers P.W. (Eds.). *Nerves and the Gut*. London: Academic Press. 197-206.
- 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 Research*. 105: 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.
- 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 Behavior*. 6: 101-106.
- 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. (1977). Pharmacologic control of feeding. *A Rev Pharmac Toxicol*. 17: 605-621.
- Hoebel, B.G.; Hernández, L.; Schwartz, D.H.; Mark, G.P. and Hunter, G.A. (1989). Microdialysis studies of brainng norepinephrine, serotonin and dopamine release during ingestive behavior. *Theoretical and Clinical Implications*. *Annals of the New York Academic of Sciences*. 575: 171-193.
- Hossain, M. and Campbell, D.B. (1975). Fenfluramine and methycellulose in the treatment of obesity: the relationship between plasma drugs concentration and therapeutic efficacy. *Postgrad Med J*. 51: 175-182.

- Ishizaki, F. (1974). Goldthioglucoase-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 mechanisms of action between fenfluramine and amphetamine-induced anorexia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 25: 49-54.
- Johnson, D.A. and Breen, M. (1979). Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy. *Acta Psych Scand*. 59: 525-528.
- 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 Behavior*. 9: 535-541.
- Kennet, G.A. and Curzon, G. (1988). Evidence that mCPP may have behavioural effects mediated by central 5-HT i.c. receptors. *Br. J. Pharmacol*. 94: 137-147.
- Leibowitz, S.F. (1980). Neurochemical systems of the hypothalamus control of feeding 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. New York: Marcel Dekker. 299-437.
- Leibowitz, S.F.; Alexander, J.T.; Cheung, W.K. y Weiss, G.F. (1993). Effects of the serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns macronutrient selection. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 45: 185-194
- Leibowitz, S.F. and Shor-Posner, G. (1986). Hypothalamic monoamine systems of control of food intake: analysis of meal patterns and macronutrient selection. In: *Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances*. New York. 1-14.
- López, A.V.E. e Islas, C.M.H. (1990). Efectos de la Ciproheptadina en la Microestructura de la Conducta Alimenticia en Ratas. Tesis. UNAM. ENEP, Iztacala.
- López, A.V.; Ocampo, T.G.M.; Mancilla, D.J.M.; Mejía, G.R.; Sánchez, P.R.; Alvarado, C.G.; Mejía, G.R. y Ruiz, M.A.O. (1992). Efectos de la ciproheptadina en la ingesta de alimento en ratas obesas con dos diferentes dietas. *Memorias del XII Coloquio de Investigación*. ENEP Iztacala.
- Mancilla, D.J.M.; Cisneros, C.A.; López, A.V.; Ocampo, T.G.M.T.; Alvarez, R.G.; Vázquez, A.R.; Osorio, C.L. y Rosales, L.S. (1994). Efectos del 5-Hd1TP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*. 19: 3-18

- Mancilla, D.J.M.; Coronel, L. y Ayala, P. (1989). Reserpina: análisis microestructural. *Memorias de IX Coloquio de Investigación. ENEP Iztacala.*
- Mancilla, D.J.M.; López, A.V.; Alvarez, G.; Ocampo, T.G.M.; Osornio, L.; Vázquez, R. (1992). Demora en el proceso de saciedad ocasionado por dos antagonistas serotoninérgicos: un análisis microestructural. *Memorias del Congreso Iberoamericano. Madrid, España. 8.D.4.*
- Mancilla, D.J.M.; López, A.V. e Islas, C.M.H. (1989). Ciproheptadina: Análisis microestructural de la conducta alimentaria. *Memorias del IX Coloquio de Investigación. ENEP Iztacala.*
- Mancilla, D.J.M.; López, A.V.E. e Islas, C.M.H. (1990). Efectos de un bloqueador serotoninérgico en la latencia para iniciar el primer episodio de alimentación. *Memorias de X Coloquio de Investigación. ENEP, Iztacala.*
- Mancilla, D.J.M.; López, A.V.E.; Ocampo-Teliez, G.M.; Alvarez, R.G.; Vázquez, A.R.; Ruiz, M.A.O.; Mejía, G.R. y Alvarado, C.G. (1993). Microanálisis de la conducta alimenticia. *Memorias del 24 Congreso Interamericano de Psicología. Santiago de Chile. 190.*
- Mancilla, D.J.M.; López, A.V.E.; Ocampo, T-G.M.T.; Ruiz, M.A.O.; Mejía, G.R. y Alvarado, C.G. (1994). Microanálisis de la conducta alimenticia. *XII Congreso Mexicano de Análisis de la Conducta.*
- Mancilla, D.J.M.; López, A.V.E.; Ocampo, T-G.M.T.; Sánchez, P.R.; Mejía, G.R.; Alvarez, R.G.; Vázquez, A.R.; Osornio, L. y Rosales, L.S. (1992). Efectos del 5-HdlTP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia en ratas sobrealimentadas. *Memorias del XII Coloquio de Investigación. ENEP, Iztacala.*
- Mancilla, D.J.M. y Pérez, R.B.E. (1992). Serotonina-Conducta Alimenticia. *Revista Mexicana de Psicología. Vol. 9 (2).*
- Mancilla, D.J.M.; Zaragoza, R.E. y Mejía, M.M. (1986). Efecto de algunos agentes anorexígenos en ratas. *Tesis, UNAM. ENEP, Iztacala.*
- 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. and 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 ingestion behavior and hypothalamic, striatal and telencephalic amine concentrations. *Pharmacology Biochemistry and Behavior. 6:203-214.*
- Munro, J.F.; Scaton, D.A. and Duncan, L.J.F. (1966). Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *Br Med J. 1: 624-625.*

- Muscat, R.; Willner, P. and Towell, A. (1986). Apomorphine anorexia: a further pharmacological characterization. *European Journal of Pharmacological Characterization*. 123: 123-131.
- Nobin, A. and Bjorklund, A. (1978). Degenerative effects of various neurotoxic indoleamines on central monoamine neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 308: 305-327.
- Paxinos, G. and Watson, Ch. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, New York.
- Pinder, R.M.; Brogden, R.N.; Sawyer, P.R.; Speight, T.M. and Avey, G.S. (1975). Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. *Drugs*. 10: 241-323.
- Richter, C.P. (1942-1943). Total self-regulatory functions in animals and human beings. *Harvey Lectures-Servis*. 38: 63-103.
- Rodríguez, C.R. (1984). *Vademécum académico de medicamentos*. Tomo 1. UNAM.
- Silverstone, T. and Shuyler, D. (1975). The effects of cyproheptadine on hunger, calorie intake and body weight in man. *Psychopharmacology (Berl)* 40: 335-340.
- Singer, G.; Sangdi, I. and Gherson, S. (1971). Exploration of certain behavioral patterns induced by psychoactive agents in the rat. *Comm. Behavioral Biology*. 6: 307.
- Sullivan, A.C. and 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*. New York: Raven Press. 115-125.
- Tedeshi, D.H. (1966). Pharmacological evaluation of anorectic drugs. In P. Mantegazza and R. Piccinini Eds. *Methods in Drug evaluation*. Amsterdam: North Holland. 341-350.
- Towell, A.; Muscat, R. and Willner, P. (1988). Behavioral microanalysis of the role of dopamine in amphetamine anorexia. *Pharmac. Biochem. Behav.* 30: 641-648.
- Underfrend, S.; Chistenson, J.C. and Deirman, W. (1973). Deserboxilation of 5-hidroxitryptophan. In: F.E. Bloom and C.H. Achenson Eds. *Pharmacology and the Future of Man*. 14: 245-256.
- Velasco-Ariza, V. (1989). Los agentes anorexígenos "Realmente suprimen el apetito?". *Revista Facultad de Medicina*. 32: (5). 216-223.
- Velasco-Ariza, A.V. y Castro, G.F. (1988). Efectos de la administración de ciproheptadina sobre la autoselección de macronutrientes en ratas. *Memorias del VIII Coloquio de Investigación*. ENEP Iztacala.
- Velasco-Ariza, V., Castro, G.F. y Prieto, H.L. (1985). Mecanismos que regulan la autoselección dietaria: Efectos de la administración de ciproheptadina. *Memorias del V Coloquio interno de Investigación*. ENEP Iztacala.

- Velasco-Ariza, V., Mejia, M.M., Mancilla, D.J.M., Zaragoza, R.E. y Posadas-Andrews, A. (1984). Autoselección de macronutrientes: efectos de la administración de 5-hidroxitriptófano (5-HTP). *Memorias del IV Coloquio Interno de Investigación. ENEP Iztacala.*
- Wurtman, R.J. (1985). Neurotransmitter control of carbohydrate consumption. *Ann. New York: Acad. Sci.* 43: 145-151.
- 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 fluoxetine spare protein consumption while supressing caloric intake by rats. *Science* 198: 1178-1180.
- Wurtman, J.D. and Wurtman, R.J. (1979a). Drugs that enhance serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. *Life Science* 24: 895-904.
- Wurtman, J.D. and Wurtman, R.J. (1979b). Fenfluramine and other serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. *Current Medical Research Opinion* 6 supplement I, 28-33.
- Wurtman, J.D. and Wurtman, R.J. (1984). Nutrients, neurotransmitter synthesis, and control of food intake. In: A.J. Stunkard and Stellar Eds. *Eating and its Disorders.* New York: Raven. 77-86.
- Wurtman, J.D. and Wurtman, R.J. (1986). Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. In: Stylianos N. De. *Serotonergic Sistem, Feeding and Body Weighth Regulation.* Londres: Academic Press. 1-14.

A N E X O 1

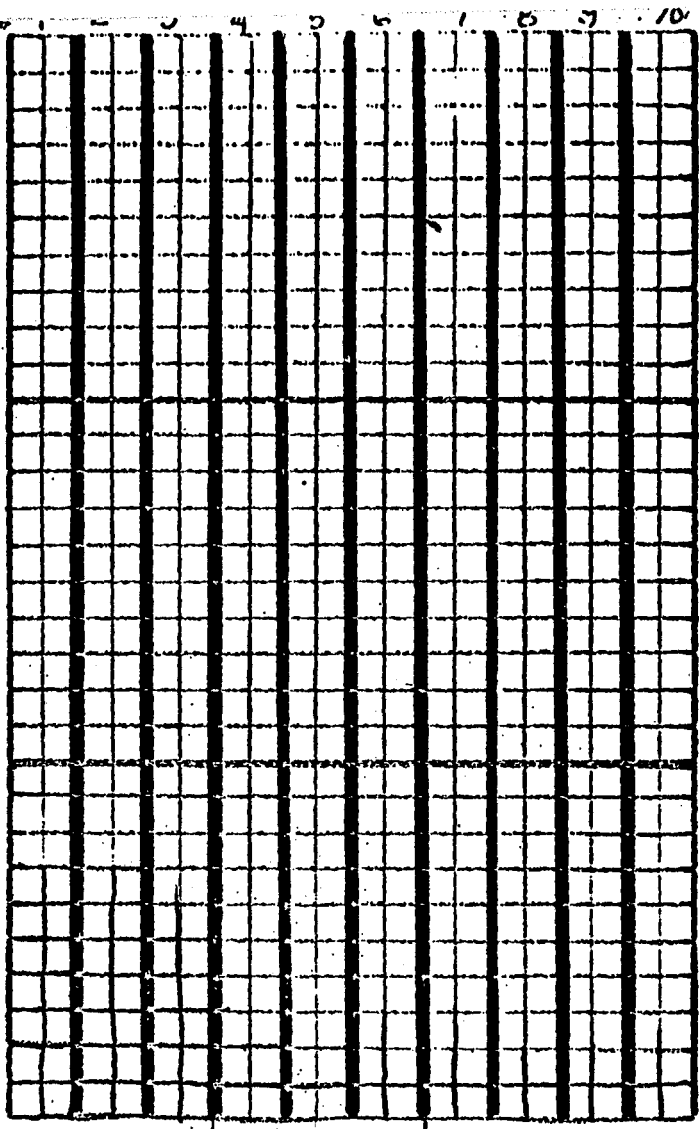
Descripción: cada una de las hojas de registro dura 10 min., por lo que se requirieron dos por cada periodo de observación, a excepción de los registros en el ciclo de luz los cuales duraron 3 min. En cada registro se anotó la sesión, hora de inicio y término, fecha, sujeto y nombre del observador; correspondiente al periodo de observación. Se anotó el inicio de la 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

30 60
29 59
28 58
27 67
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



14:10

HORA
JUEVES

HORA
TERMI

FECHA

SUJETO

NOMBRE

FALLA DE ORIGEN

A N E X O 2

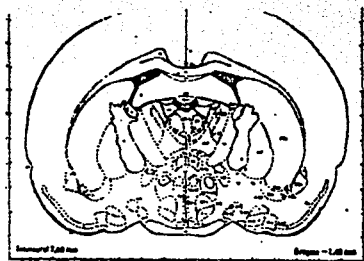


Figura 1. En esta figura se muestran los sitios de inyección en el Núcleo Paraventricular Hipotalámico. El número de localizaciones de puntos mostrados es menor al total de las cánulas implantadas, debido a que en diferentes animales los puntos se encontraron en el mismo lugar. Las secciones coronales se tomaron del Atlas de Paxinos y Watson, 1982

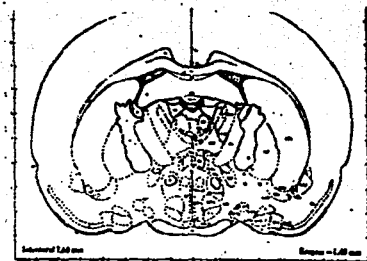


Figura 2. Esta figura muestra los sitios de inyección en zonas adyacentes al Núcleo Paraventricular Hipotalámico.