

31921 122



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CAMPUS IZTACALA

EFFECTOS DE LA APLICACION INTRACEREBRAL DE MIANSERINA SOBRE LA INGESTA DE ALIMENTO EN RATAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
SALAZAR MARIN ELIZABETH

SINODALES:

- M. EN C. JUAN MANUEL MANCILLA DIAZ
M. EN C. VERONICA ELSA LOPEZ ALONSO
LIC. RODRIGO ERICK ESCARTIN PEREZ



IZTACALA LOS REYES IZTACALA.

Handwritten number: 282323

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Resumen	3
Introducción	5
Capítulo 1: Aspectos neurofisiológicos de la alimentación	7
1.1 Definición de conceptos	
1.2 <i>Neurotrasmisores implicados en la conducta alimenticia</i>	
1.3 Serotonina y Conducta alimenticia	
Capítulo 2: Metodología en el estudio de la conducta alimenticia	25
2.1 Microdialisis	
2.2 Análisis microestructural	
Método	30
Resultados	36
Análisis de Resultados	44
Discusión y Conclusiones	46
Bibliografía	49

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue el de analizar la conducta alimenticia a través de los parámetros del análisis microestructural, al administrarse por vía intracerebral *Mianserina* (antagonista de los receptores 5-HT_{1B/2A/1D}) (2µg) y Serotonina (5-HT) (2µg) en el Núcleo Paraventricular Hipotalámico (NPH) de diez ratas sin lesión y ocho ratas lesionadas, 8 días antes de la administración de mianserina y 5-HT para lo cual se administró intracerebralmente una dosis (2µg) de 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT), neurotoxina selectiva para neuronas serotoninérgicas; por otro lado, como contraste se observó bajo el mismo procedimiento a un grupo control (10 sujetos) que se sometió a las mismas condiciones, administrando a este grupo únicamente solución salina (SS). Los animales tuvieron acceso libre al agua y a una dieta de cafetería consistente en carbohidratos, proteínas y grasas y fueron mantenidos en un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12hrs, éstas condiciones fueron las mismas tanto para la fase de ambientación (una semana previa a la cirugía) como para la fase de experimentación; después de la ambientación, se realizó una operación estereotáxica para implantar una cánula guía que llegaba hasta el NPH de acuerdo a coordenadas ya establecidas previamente; la fase experimental consistió de tres sesiones, en la primera se les aplicó a los sujetos SS, en la segunda sesión fármaco y en la tercera nuevamente SS. La aplicación de los fármacos y de la SS, se realizó 15 min antes de iniciar el período de oscuridad administrándose primero la mianserina y 5 minutos después la 5-HT. Se llevaron a cabo 2 registros (computarizados) de duración continua (20 min), el primero al iniciar el período de oscuridad y el segundo a la hora de iniciado el período de oscuridad, al término de ambos registros se pesaron los alimentos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros de la microestructura: ingesta, frecuencia y duración de los episodios alimenticios, tasa local de la alimentación de carbohidratos y proteínas; no así para las grasas ni para las conductas de beber y dormir. Se utilizó un análisis multivariante de varianza (MANOVA), para determinar si existieron diferencias significativas entre las unidades de análisis y la estructura alimentaria. El análisis de los resultados sugiere que el antagonista mianserina atenuó el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos. Sin embargo, en el grupo lesionado, la ingesta aumentó debido, probablemente, a que la 5,6-DHT rápidamente depleta las vesículas de almacenamiento y puede inducir la liberación masiva de 5-HT, es decir, la 5,6-DHT produce muerte de las

neuronas serotoninérgicas (principalmente), lo que tienen como consecuencia el vaciamiento de las vesículas sinápticas que almacenan 5-HT, a este nivel, el incremento de la concentración de 5-HT en el NPH produce un decremento en la ingesta, posteriormente al ser metabolizada ésta 5-HT se observa un incremento en la ingesta, debido probablemente. a que la síntesis y liberación de 5-HT está disminuida en la región dañada . Para el caso de las proteínas, se observó principalmente un aumento en la duración de los episodios alimentarios, lo cual indica que la administración de la 5-HT en el NPH no produjo el efecto anoréxico, es decir, no decremento el consumo de carbohidratos mencionado por otros investigadores. La administración de mianserina+5-HT no mostró efectos importantes sobre la ingesta y los parámetros de la microestructura para grasas; por lo cual se arguye. que estas pueden ser dependientes de otros sistemas.

INTRODUCCIÓN

Diversas investigaciones han mostrado que la red neuronal serotoninérgica está implicada en la regulación del peso corporal y la ingesta alimenticia, observándose que al haber cambios en la actividad serotoninérgica se afectan procesos como el de hambre, apetito, satisfacción y el estado de saciedad (Blundell, 1979b; Boschmann, Frenz, Murphy & Noack, 1996; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Leibowitz, Weiis & Suh, 1990; Klondzinska & Chojnacja-Wojcik, 1990; entre otros), particularmente en la ingesta de carbohidratos, sin afectar la de proteínas (Wurtman & Wurtman, 1977, 1979a y b). Pero debido a la diversidad de receptores de la 5-HT y sus subtipos (Hoyer, Clarke, Fozard, Hartig, Martin, Mylecharane, Saxena & Humphrey, 1994; Mazzola-Pomiento, Aulakh & Murphy, 1995; Pandey, Davies & Pandey, 1995), se hace necesario investigar cuál o cuáles de éstos se encuentran implicados en el control de la conducta alimenticia

Los receptores 5-HT₁ han sido señalados por la literatura como los responsables para mediar el efecto anoréxico (Kitchener & Dourish, 1994), aunque hay autores que mencionan que al variarse las condiciones experimentales en las dietas los resultados suelen ser contradictorios (Lawton & Blundell, 1993).

Con relación a lo anterior se ha observado que la aplicación local en el núcleo de rafe de la 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin (8-OH-DPAT), agonista de los receptores 5-HT_{1A} reduce la transmisión serotoninérgica e induce la ingesta (Cooper & Ciccocioppo, 1993; Fletcher & Davies, 1990; Fletcher & Coscina, 1993; Poeschila, Gibbs, Simmansky & Smith, 1992). El 8-OH-DPAT tiene un efecto bifásico ya que se reportado que a dosis elevadas el consumo de alimento disminuye, esto puede ser explicado por la estimulación directa de los receptores postsinápticos serotoninérgicos al alcanzar las concentraciones necesarias en el espacio sináptico, ya que también muestra afinidad por sitios postsinápticos (Dourish, Hutson & Curson, 1985).

También se mostró en estudios previos que los agonistas de receptores 5-HT_{1C}, 5-HT_{1B} o 5-HT₂ como la 5-methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4pyridinyl) H-indole (RU 24969), 1-(3chlorophenyl) piperazine (mCPP), 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl] piperazine (TFMPP) y el 1-(2-5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) suprimen la ingesta en animales privados y no privados (Samanin, Mennini, Ferraris, Bendotti, Borsini, & Garattini, 1979; Benedotti, & Samanin, 1987; Kennett, Dourish & Curson, 1987; Kennett & Curson, 1988a, Kennett & Curson, 1988b; Dourish, 1992). Por otro lado se ha observado que la aplicación de mianserina (antagonista de los receptores 5-HT_{1B/2A/1D}) incrementa la ingesta (Egan, Early & Leonard, 1979); así como su capacidad para atenuar los efectos del agonista TFMMPP (Klondzinska & Chojnacja- Wojcik, 1990; Grignoshi & Samanin, 1992).

Debido a lo anterior la presente investigación tuvo como objetivo observar los efectos de la 5-HT en sujetos pretratados con el antagonista de receptores serotoninergicos del subtipo 5-HT_{1B/2A/1D/2C} (mianserina) en el núcleo paraventricular hipotalamico (NPH), sobre algunos de los parámetros alimentarios de ratas lesionadas con una neurotoxina (5,6-DHT) y sin lesión.

La hipótesis que se planteó en esta investigación fue que los cambios provocados por la aplicación en el NPH de 5-HT decrementan la ingesta alimenticia, contrarestandose al aplicar mianserina (antagonista de receptores 5-HT_{1B/2A/1D}), en este núcleo. Así también posterior a la aplicación de mianserina, se generan ajustes en la autoselección dietaria y en los parámetros de la estructura de la conducta alimenticia.

CAPÍTULO 1 ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA ALIMENTACIÓN

1.1 Definición De Conceptos

La investigación de la conducta alimenticia como una conducta multifactorial cada día toma más auge ya que se ha reportado que esta conducta no solo tiene la finalidad de cubrir un requerimiento físico y nutricional, sino que también implica motivaciones afectivas, sociales, culturales, así como procesos y estados a nivel neurofisiológico, siendo estos últimos los que se abordan en el presente trabajo. Es de suma importancia dejar en claro diversos términos que hacen referencia a procesos o estados particulares de la ingesta alimenticia, tales como hambre, apetito, satisfacción y saciedad (Blundell, 1979a) ya que frecuentemente son confundidos y utilizados como si fuesen un mismo fenómeno, tanto en la literatura como en el lenguaje coloquial.

Las definiciones que se retoman en el presente trabajo son las establecidas por Blundell (1979b) donde:

Hambre: Es el proceso por el cual se estimula el inicio de la alimentación (contacto con el alimento)

Apetito: Proceso por el cual se dirige y guía la conducta alimenticia una vez que inicio (duración del episodio alimenticio (seg) y cantidad (g) de alimento ingerido)

Satisfacción: Proceso por el cual la alimentación cesa (después de haber ingerido alimento)

Saciedad: Estado de inhibición sobre una próxima alimentación

Por ejemplo, es posible decir que la acción de una droga que inhibe la ingesta de alimento, está afectando el proceso de satisfacción, tomando en cuenta que sólo se desencadena este proceso cuando el cese de alimentación es consecuencia de una previa ingesta alimenticia (Velazco-Ariza, 1989). Aunque la sola observación del decremento parcial de la ingesta no es suficiente para utilizar el término satisfacción o saciedad (Blundell, 1979b; Blundell y Latham, 1979a).

Por lo cual es fundamental que estos términos sean definidos y diferenciados, para entender de forma adecuada la conducta alimenticia y cómo cada proceso o estado ya descrito se da en el sujeto en un momento particular (Blundell, 1981)

Este momento particular de la conducta se da en un contexto de actividad cerebral continuo y dinámico, el cual ha sido denominado por Blundell & Rogers (1978), con el nombre de *flujo neuroquímico*, fenómeno descrito también por Sullivan & Triscari (1976) con el nombre de *flujo metabólico*. Siguiendo este principio, y de manera análoga se puede entonces definir como flujo conductual a la red de procesos por los que se hace posible la actividad de un organismo en su ambiente, por lo cual los fármacos que influyen sobre el flujo neuroquímico y/o metabólico afectan al mismo tiempo el flujo conductual ya que hay una relación directa entre éstos, tomando en cuenta que la conducta también tiene una naturaleza psicológica.

Debido a la influencia que tienen los neurotransmisores en la ingesta alimenticia, se estima conveniente definir previamente lo que es un neurotransmisor. Se considera que un neurotransmisor es un componente que puede ser sintetizado y liberado de las terminales nerviosas presinápticas cuando las fibras nerviosas son estimuladas selectivamente, además debe mimetizar (cuando es aplicado de manera local), la acción del componente endógeno que es liberado en el nervio estimulado (Cooper, Bloom, Roth, 1996). Los neurotransmisores deben tener ciertas características para ser considerados como tales, y según Zimmermman (1993) son:

- 1- Las sustancias y las enzimas necesarias para su síntesis se deben encontrar en la neurona.
- 2- Los impulsos que llegan a las terminales presinápticas deben liberar dicha sustancia, si es que el impulso supera o iguala al potencial umbral.
- 3- Existencia de sistemas que permitan la inactivación rápida de tales sustancias.

4- La aplicación local de esta sustancia debe producir cambios similares a los producidos por la liberación sináptica.

5- Que las respuestas inducidas por los fármacos aplicados localmente sean similares a las inducidas por la liberación del mediador a nivel sináptico.

6- Un neurotransmisor debe ser liberado bajo condiciones controladas por la sección terminal del axón.

7- Debe tener un efecto en una célula cercana a la célula objetivo.

1.2 Neurotransmisores Implicados En La Conducta Alimenticia

Las monoaminas hipotalámicas están involucradas en el control de la conducta alimenticia, particularmente en los patrones temporales de ésta, y sobre el apetito de nutrimentos específicos (Blundell, 1984; Garattini, Bizzi, Caccia, Codegani & Mennini, 1992; Leibowitz, 1980 y 1986).

Algunos de los neurotransmisores implicados en la ingesta alimenticia se pueden observar en la tabla 1.

AMINAS BIOGÉNICAS		NEUROPEPTIDOS	AMINOACIDOS TRASFOMADOS
CATECOLAMINAS	SEROTONINA	β - Endorfinas	GABA
Dopamina Noradrenalina Adrenalina	(5-HT)	Colecistoquinina Neuropéptido Y Péptido YY	

TABLA 1: Principales neurotransmisores implicados en la ingesta.

La participación que tienen los neurotransmisores en la ingesta alimenticia son específicos de cada uno, por ejemplo, la noradrenalina estimula el consumo de proteínas y carbohidratos a través de un incremento en la tasa de alimentación (g/tiempo), tamaño (g) y duración de la alimentación, mientras que la serotonina

controla la ingesta particular de carbohidratos a través de una temprana cesación de la alimentación (Mancilla, Zaragoza & Mejía, 1994, Wurtman & Wurtman, 1977, 1979a y b), siendo al parecer el lugar donde actúan el hipotálamo medio (Leibowitz & Shor-Posner, 1986) Un sitio particular para la interacción de estos neurotransmisores parece ser el NPH ya que al lesionar este lugar electrolíticamente se induce hiperfagia especialmente de carbohidratos (Leibowitz & Papadakos, 1979; Leibowitz, 1980; Shor-Posner, Azar, Insigna & Leibowitz, 1985).

Así mismo se ha reportado que la aplicación de microinyecciones de noradrenalina en asociación con corticosterona en este núcleo incrementa la ingesta de alimento (Leibowitz, Roland, Hor & Squillari, 1984), en contraste la aplicación de norfenfluramina (facilitador de la liberación de serotonina) inhibe la ingesta especialmente de carbohidratos (Grinker, Marinescu, Leibowitz, 1982; Leibowitz, Shor-Posner, 1986; Levitsky & Troiano, 1992).

Otros estudios que han reportado al NPH como protagonista en la modulación de la ingesta, son los realizados por Tsujii & Bray (1992), quienes al aplicar salbutamol (agonista β_2 adrenergico) en el tercer ventrículo observaron un decremento en la ingesta de alimento. También al aplicar 1-fenilefrina (agonista α_1 adenérgico) en el NPH se reducía la ingesta (Davies, Wellman, 1992; Wellman & Davies, 1991, 1992). Pero aún no se puede definir con claridad el mecanismo de la interacción de estos neurotransmisores.

Por otro lado, la acción que se observa en el hipotálamo lateral contrasta con la del hipotálamo medio (tabla 2), puesto que se ha observado, una mediación dopaminérgica y posiblemente adrenérgica en la regulación alimenticia. Así mismo, se ha observado que al aplicar anfetamina (agonista serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico) ésta inhibe de manera importante al proceso de hambre, retardando en general el inicio de la alimentación y en lo particular

umentando la latencia para las proteínas (McCabe & Leibowitz, 1984), además se reporta una acción similar al administrar d-anfetamina por vía intraperitoneal (Cooper, Greenwood & Gilbert, 1993).

	Zona Medial NPH, HM	Zona Lateral HL
Estimulación	Saciedad	Induce la alimentación
Lesión	Hiperfagia	Hipofagia

Tabla 2: Acción del hipotálamo y conducta alimenticia

Así, se puede considerar que éstos transmisores participan en la regulación de la alimentación y la selección de macronutrientes, modulando la cantidad y los patrones temporales de ingesta.

Por otro lado, se ha comprobado que las catecolaminas actúan o parecen hacerlo en el hipotálamo lateral (HL), principalmente en la región perifornical (PFH), la cual es rica en receptores y terminaciones dopaminérgicas (Leibowitz & Brawn, 1980; Leibowitz & Rossakis, 1979a, 1979b; McCabe & Leibowitz, 1984) Debido a la proximidad entre el NPH y la región PFH, su asociación anatómica y su activa inervación monoaminérgica parecen estar directamente involucrados en la ingesta alimenticia (Hatton, Cobbett & Salm, 1985).

Algunos autores (Leibowitz, 1980; Leibowitz, Shor-Posner, Brennan & Alexander, 1993) reportan que la acción de la noradrenalina parece estar actuando en el NPH, incrementando, como ya se ha mencionado, la ingesta de carbohidratos y suprimiendo la ingesta de proteínas o no afectandola. Mientras que la dopamina actúa en la porción lateral del NPH disminuyendo el consumo de carbohidratos.

En contraste, la serotonina pudiera estar funcionando como sensor de los aminoácidos circulantes en plasma (Wurtman, Hefti & Melamed, 1981; Wurtman & Wurtman, 1984), siendo al parecer el NPH, el núcleo ventromedial y el núcleo supraquiasmático los lugares donde interactúan la serotonina, Leibowitz, Weijs y Suh (1990) al aplicar en estos puntos 5-HT observaron que la ingesta de alimento era inhibida y aunque es cierto que el NPH no es el único núcleo responsable de la ingesta, si se puede considerar a los núcleos mediales del hipotálamo como regiones importantes para la regulación de la ingesta, debido a su localización anatómica.

Se ha descrito brevemente los lugares de acción de estos neurotransmisores, aunque no así su relación en específico con la conducta alimenticia de acuerdo a su interacción con otros receptores o al ser manipulados con fármacos que antagonizan o agonizan su acción. A continuación se describen brevemente algunas investigaciones que han evaluado estos aspectos de algunos transmisores como son: Dopamina, GABA, Neuropeptido Y (NPY) y Serotonina.

Dopamina: Al explorar la naturaleza de la interacción entre 5-HT y dopamina, Fletcher (1991) aplicó en el rafé medio o dorsal 8-OH-DPAT (agonista de los receptores 5-HT_{1A}), incrementando la ingesta en ratas, y al administrar haloperidol (antagonista D1/D2) inhibió el efecto producido por el 8-OH-DPAT en el rafé medio, en un grupo al cual se le administró subcutáneamente un pretratamiento con haloperidol; por otro lado se encontró en otro grupo el mismo efecto al aplicar alpha-flupenthixol (bloqueador de los receptores dopaminérgicos D1/D2) en la misma zona que al grupo anterior, así como en el núcleo accumbens, éste fármaco aplicado en el núcleo caudado en sus porciones dorsolateral y ventromedial, también inhibieron los efectos del 8-OH-DPAT del rafé dorsal, pero no del rafé medio.

Por otro lado la depleción de dopamina en el estriado ventrolateral (cuando es administrado el neurotóxico 6-hidroxidopamina), decrementa la ingesta de

alimento ya que impide las funciones motoras necesarias que se requieren para la conducta alimentaria.

GABA. Estados conductuales como la hiperfagia (sobrealimentación), hiperactividad (incremento de la actividad locomotora), hiperdipsia (incremento en el consumo de agua) e incrementos en los niveles de corticoesteroides en plasma son comúnmente relacionados con lesiones y microinyecciones de agonistas GABAérgicos en el núcleo de rafé medio y dorsal (Liljequist, 1993)

En el estudio realizado por Paris, Mitsushio & Lorens (1991), sobre los receptores GABAérgicos, reportaron que al administrar en el rafé medio un agonista de los receptores GABA como el muscimol se induce activación conductual (hiperactividad), y se incrementa la ingesta de alimento (hiperfagia) y agua (hiperdipsia), mientras que la administración de muscimol en el rafé dorsal solo incrementó la ingesta de alimento.

El neuropeptido Y (NPY) coexiste en varias áreas hipotalámicas con la serotonina por lo cual la literatura lo señala como un neuromodulador involucrado en la mediación del efecto anoréxico de la 5-HT. Rogers, McKibbin & Williams (1991) administraron en los núcleos ventromedial, dorsomedial y en el hipotálamo lateral, fenfluramina (agonista serotoninérgico) para evaluar los niveles de NPY existentes en estos núcleos, encontrando que los niveles de NPY decrecieron significativamente, inhibiendo también la ingesta de alimento, lo cual puede contrarrestarse administrando metisergida (antagonista 5-HT) en el NPH (Brown & Coscina, 1995).

La neuroquinina: Paris y cols. (1991) reportaron que la infusión de taquicinina (agonista selectivo de los receptores de neuroquinina) en el rafé produce hiperactividad a través de la activación de los receptores de neuroquinina-3 (NK-3) (peptido de la familia de las taquicininas), localizados sobre el cuerpo de

las células serotoninérgicas, además al aplicar en el rafe medio y dorsal un agonista NK-3, como el senktide o el muscimol (agonista GABAérgico), encontrándose que éste último al aplicarse en el rafe medio provocaba un incremento del consumo de agua y alimento, mientras que si el muscimol era administrado en el rafe dorsal solo se observaba un incremento en la ingesta de alimento, en contraste el agonista de NK-3 senktide aplicado en este mismo punto suprime la ingesta de alimento y al aplicarlo en el rafe medio inhibe tanto la ingesta de alimento como la de agua, lo cual permite inferir que la NK-3 está involucrada en los mecanismos de ingesta tanto de sólidos como de líquidos que se accionan en el rafe medio

1.3 Serotonina y Conducta Alimenticia

La serotonina es una indolealcalamina que es químicamente designada como 3-(2-aminoethyl) indol-5-ol, pero ordinariamente es conocida con el nombre de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Su estructura química revela su cercanía con el aminoácido triptófano, el cual constituye el principal precursor inmediato del neurotransmisor 5-HT (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

Debido a que la 5-HT no puede cruzar la barrera hematoencefálica es necesario que las células cerebrales la sintetizen (figura 1); primero con la captación del aminoácido triptófano (el cual se obtiene principalmente de la dieta), que es el precursor primario para su síntesis, el segundo paso es la hidroxilación en la posición para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP). La enzima responsable de esta reacción es la triptófano hidroxilasa la cuál se encuentra en bajas concentraciones en la mayor parte de los tejidos incluyendo el cerebro; el tercer paso es la descarboxilación casi inmediata del 5-HTP, por la enzima descarboxilaza, obteniéndose así la serotonina, ésta aún puede ser metabolizada

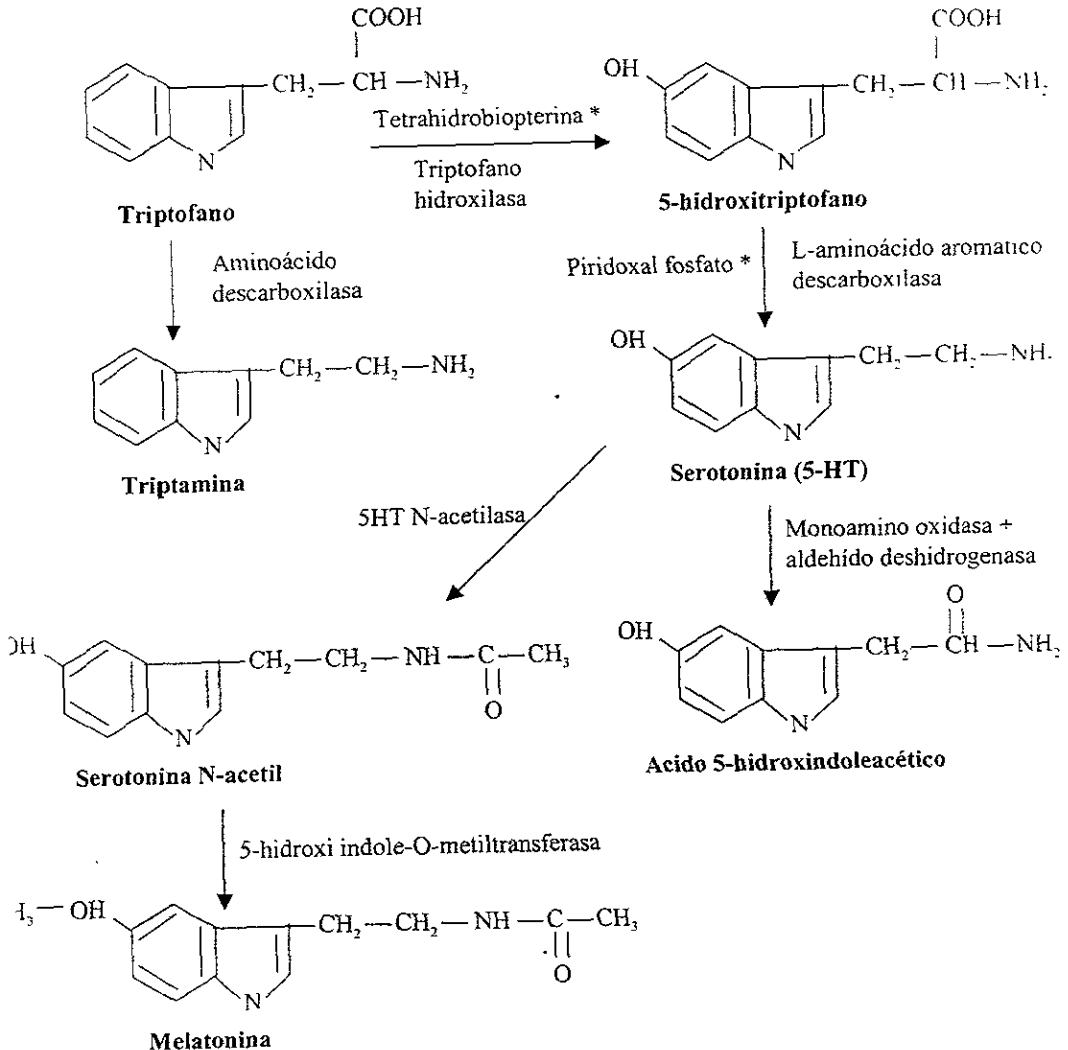


Figura 1 Síntesis de serotonina

más por la desaminación de la monoaminoxidasa (MAO), obteniendo como resultado 5-hidroxiindolacetaldehído, el cual puede ser aún más oxidado a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) o bien reducido a 5-hidroxitriptofol dependiendo de la reacción de NAD⁺/NADH en el tejido (Cooper, Bloom & Roth 1996)

La serotonina se encuentra en muchas células que no son neuronas, como las plaquetas localizadas en la sangre, las células cebadas y las células enterocromafines localizadas en el intestino, de hecho solo un 1-2% de la 5-HT total se encuentra en el cerebro. Las neuronas que contienen serotonina están limitadas a grupos de células que yacen en la línea media o cerca de ésta en las regiones del rafe de la protuberancia y parte superior del tallo cerebral. También se han detectado en células reactivas en el área postrema y en el locus coeruleus caudal así como en los núcleos hipotálamicos e interpendiculares y sus alrededores (Cooper, & cols, 1996).

Actualmente se conocen diversas clasificaciones en cuanto a las clases y subtipos de receptores serotoninérgicos como se muestra en la tabla 3. Algunos de éstos subtipos no están del todo caracterizados como son el 5-HT₄, 5₆ y 7 (Hoyer, Clarke, Fozard, Harting, Martin, Mylechane, Saxena & Humphrey, 1994; Mazzola - Pomiento, Aulakh & Murphy, 1995). Por esto se hace indispensable determinar cuáles de estos receptores son los que están implicados en la alimentación, en la literatura se ha encontrado que es el 5-HT₁ el que media los efectos anoréxicos de la 5-HT (Kitchener & Dourish, 1994), pero se ha observado que al variar la dieta estos resultados pueden ser contradictorios (Lawton & Blundell, 1993).

Diversos estudios han relacionado a los mecanismos serotoninérgicos, no sólo con la conducta alimenticia, si no también se ha observado su relación con otras conductas como son, respuestas de ansiedad, algunos aspectos de la actividad sexual, desordenes afectivos, agresión y conductas suicidas, peso

corporal, desórdenes obsesivos-compulsivos así como el abuso del alcohol.

Receptores	Subtipos	Localización
5-HT ₁	5-HT _{1A} , 1B 1D 1E 1F	Principalmente en neuronas del SNC SNC y algunos nervios periféricos Principalmente SNC Solo en el SNC Principalmente en el SNC
5-HT ₂	5-HT _{2A} 2B 2C	Músculos vasculares lisos, plaquetas del pulmón, SNC y tracto gastrointestinal Periférica principalmente, SNC
5-HT ₃		Neuronas centrales y periféricas
5-HT ₄		Tracto gastrointestinal, SNC, corazón y vejiga urinaria
5-HT ₅	5-HT _{5A} 5B	SNC
5-HT ₆		SNC
5-HT ₇		SNC

Tabla 3: Receptores serotoninérgicos

Feldman & cols. (1997) proponen que el papel de la serotonina en la conducta alimenticia se puede observar en diversos aspectos relacionados con ésta, como son: las alteraciones de las sustancias fisiológicas de la inanición de alimento (signos de hambre); las sustancias fisiológicas de la terminación de la alimentación (signos de saciedad); los mecanismos que regulan la selección de macronutrientes; los sensores de percepción de alimento; los componentes motores de la ingesta de alimento, entre otros.

Otro factor que se a observado en el estudio de la relación existente entre conducta alimenticia y 5-HT son los cambios de la actividad aferente de neuronas serotoninérgicas que se presentan en el hipotálamo lateral y el hopotálamo medio de ratas durante la presentación de alimento previa a la ingesta y durante la ingesta. Al respecto Schwartz, Hernández & Hoebel (citados en Feldmar & cols, 1997) mostraron a través de un estudio de microdiálisis el incremento de la liberación de 5-HT tanto en el hipotálamo medial como en el lateral, cuando se exponía a ratas a la presencia de alimento antes de ingerirlo y durante la ingesta de alimento, aunque no observaron éste efecto posterior a la ingesta alimenticia.

Como se ha mencionado, la serotonina tiene un papel importante dentro de la alimentación, aunque no es el único trasmisór involucrado con ésta, es por eso que dentro del estudio del rol funcional de este neurotransmisor, en cuanto a la conducta alimenticia se abarcan diversas líneas o estrategias de estudio como son: 1) El trabajo con animales donde se observa el efecto de agonistas o antagonista de un neurotransmisor particular sobre la ingesta de alimento (Kyrckakide & Silverstone, 1979; Silverstone & Goodall, 1986); 2) El estudio de agentes tóxicos que dañan o destruyen neuronas serotoninérgicas (Bramgarten et.al. citados en Feldman y cols. 1997), 3) Centrado en los efectos de un precursor de neurotransmisores (Fernstrom, 1981), 4) El trabajo con humanos donde se observan los mecanismos neuroquímicos de diversos trastornos alimenticios.

1) El trabajo con animales donde se observa el efecto de agonistas o antagonista de un neurotransmisor particular sobre la ingesta de alimento

Algunas investigaciones realizadas con el agonista de los receptores 5-HT_{1A} la 8-OH-DPAT aplicado en el núcleo del raquí dorsal, mostraron que la neurotransmisión serotoninérgica disminuye, y como consecuencia la ingesta de carbohidratos se incrementa (Cooper & Ciccocioppo, 1993; Fletcher & Davies, 1990; Fletcher & Coscina, 1993; Poeschila, Gibs, Simansky & Smith, 1992). El 8-OH-DPAT presenta un efecto bifásico, pues a dosis elevadas disminuye el consumo alimenticio, ya que tiene una acción directa sobre los receptores postsinápticos serotoninérgicos al alcanzar la concentración necesaria en el espacio sináptico, mostrando afinidad también, por sitios presinápticos 5-HT (Dourish, Hutson & Curson, 1985).

En un estudio realizado por Baldwin & de la Riva, (1995), donde se aplicó a cerdos con alimentación ad libitum 8-OH-DPAT por vía intravenosa se encontró que este fármaco incrementó la ingesta de alimento antagonizando tal efecto con la aplicación de CCK-8, contrariamente los efectos anoréxicos causados por el CCK-8, pueden ser bloqueados por el WAY-100135, antagonista del receptor 5-HT_{1A} (Voigt, Pink & Marsden, 1995). Lo que sugiere que los receptores 5-HT_{1A} median la relación de 5-HT-CCK en cuanto a la ingesta alimenticia de ratas. Aunque es de interés tomar en cuenta que el pretratamiento con 8-OH-DPAT no fue capaz de anular el efecto supresor de la CCK-8, en ratas en diferentes periodos de alimentación (Ebenezer & Brooman, 1994).

El área dorsal del raquí es también una región sensible para estimular la acción de la serotonina. Los estudios de Fletcher & Davis (1990), mostraron que al administrar en este punto dosis bajas de d-fenfluramina (agonista serotoninérgico), zimelidina (inhibidor de la recaptura de 5HT), o de brofaromina (inhibidor de monoamina oxidasa tipo A), se produce un incremento en la ingesta de alimento,

lo cual se explica como una posible inhibición de la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal.

La mianserina, antagonista de los receptores 5-HT_{1B/2A/1D} es un fármaco que actúa en el hombre como un antidepresivo de los llamados tetracíclicos (Browman, & Rond, 1985). Se han realizado estudios acerca de los efectos de la mianserina en el organismo como son los efectos ansiolíticos, donde se encontró que este fármaco provoca ansiedad en ratas (Bondnoff, Suranyi-Cadott, Qurion & Meaney, 1989) y las disfunciones serotoninérgicas implicadas en la patofisiología de la depresión en humanos (Whiterford, Jarvis, Stedman, Pond & Csermansky (1993); la conducta sexual de ratas hembras y el papel de dualidad que juega la serotonina (Uphose, Colon, Cox, Caldarola-Pastuszka & Wolf, 1996). Este fármaco también incrementa la ingesta alimenticia por lo cual ha sido utilizado como un antagonista anoréxico. Klodzinska & Chojnacja-Wojcik (1990) reportaron los efectos de 1-(3-(trifluorometil) fenil) piperazina (TFMPP), un agonista de los receptores de 5-HT_{1B/1C} y 5-HT₂, el cual a dosis bajas decremента la ingesta de comida durante 4 horas en ratas con alimentación libre, el TFMPP indujo anorexia la cual fue bloqueada por metergolina (antagonista de receptores 5-HT_{1A/1B/1C} y 5-HT₂); mesulergina (antagonista de receptores tipo 5-HT_{1C/2}), y mianserina (antagonista 5-HT_{1C} y 5-HT₂), pero algunos antagonistas de los receptores 5-HT₂ como la ketanserina y la ritanserina atenuaron los efectos anoréxicos del TFMPP, lo cual permitió concluir que el TFMPP inducía anorexia en ratas con alimentación libre probablemente debido a la mediación de receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1C}.

En el estudio realizado por Shibata, Ono, Minamoto & Watanabe (1995) se examinaron los efectos atenuantes de los antagonistas serotoninérgicos, mianserina, ritanserina y Y25130 administrados intraperitonealmente, sobre el deterioro de la percepción del tiempo de comer en ratas viejas y jóvenes, presentado en un registro diario. Al restringirseles la alimentación a un alimento especial en un tiempo variado del día (13:00 y 17:00 h) por un período de 6 días

consecutivos, se observó que su actividad asociada al tiempo de comer, es decir, su actividad locomotora presentada antes del período alimenticio, era dañada, y al aplicarse posteriormente por 6 días consecutivos mianserina o ritanserina (antagonista de receptores 5-HT₂) o Y25L30 (antagonista de receptores 5-HT₃) este deterioro causado por la restricción de alimento se atenuaba principalmente por un séptimo día que era en condiciones de ayuno, sin embargo la ingesta de comida no era afectada. Estos resultados sugieren que al ser obstruidos los receptores de 5-HT₂ y/o 5-HT₃ se atenúa el deterioro de la manifestación de la actividad antisipatoria del tiempo asociado a la alimentación, es decir la actividad locomotora previa a la ingesta.

2) El estudio de agentes tóxicos que dañan o destruyen neuronas serotoninérgicas

Otra de las líneas de estudio sobre la anatomía fisiológica y el comportamiento de los sistemas serotoninérgicos es proporcionada por fármacos o neurotóxicas que afectan a las neuronas serotoninérgicas. Las primeras neurotoxinas descubiertas que afectan a la serotonina son las análogas 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT) y 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT). Estos compuestos causan reducción en la concentración cerebral de 5-HT, en la actividad de la triptófano hidroxilasa, y la recaptura de la serotonina al ser administradas intracerebroventricularmente (Baumgartn, et al, 1978; citado en Feldman y cols, 1997).

La neurotoxina 5,6-DHT afecta selectivamente a las neuronas serotoninérgicas y el 5,7-DHT puede mostrar alguna preferencia por este tipo de neuronas, aunque también son significativamente afectadas las neuronas noradrenérgicas. Estas neurotoxinas no pueden cruzar la barrera hematoencefálica en animales adultos, sin embargo, pueden ser administradas por infusión en el fluido cerebroespinal o por microinyecciones en estructuras cerebrales y espinales (Berge, Fasmer, Tveiten & Hole, 1985).

En el estudio realizado por Berge & cols (1985) se evaluaron tanto los efectos de la cauterización y el rango extenso de dosis de 6-OHDA, 5,6-DHT y 5,7-DHT (0.6 a 80µg calculadas como base inyectadas en un volumen de 10µl) administradas intracranealmente, en las proyecciones noradrenérgicas y serotoninérgicas del corte frontal, lumbar y el segmento cervical de la médula espinal, así como tallo cerebral y el cuerpo celular monoaminérgico. La evaluación se realizó de 2 a 3 semanas después de la lesión, con la finalidad de permitir la degeneración completa del tejido cerebral, además de haber esperado 7 días después de la implantación del cáteter para administrar la respectiva neurotoxina. Los autores encontraron que la 6-OHDA redujo en un 90% la recaptura de NA en los sinaptosomas del tejido lumbar sin afectar la recaptura serotoninérgica, la 5,6-DHT redujo en forma similar la recaptura serotoninérgica con dosis menores a 40µg sin reducción de la recaptura noradrenérgica, mientras que la 5,7-DHT redujo la recaptura de ambas aminas utilizando dosis con un rango de 1.25µg a 80µg para 5-HT y de 2.5µg a 80µg para NA. Por último, se observó que la implantación de los catéteres internos, de acuerdo al procedimiento seguido en el experimento, no lleva a ninguna alteración detectable en los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos.

Por otro lado en un estudio realizado con sinaptosomas cerebrales de ratas (incluido todo el cerebro) se observó que la 5,6-DHT produjo una rápida depleción de 5-HT a menos de una hora de administración en el componente in vivo y a pocos minutos en el componente "in vitro", siendo ésto un indicio de que dicha depleción representa la liberación de 5-HT por vaciamiento de las vesículas sinápticas. Es igualmente plausible que el 5,6-DHT produzca rápidamente la depleción de 5-HT por inhibición en la síntesis de ésta o por activación de una manera similar a la reserpina para almacenar la producción neuronal de aminas (Wolf & Bobik, 1988).

Grignoschi & Samanin (1992), al estudiar el funcionamiento de varios

receptores serotoninérgicos encontraron que al destruir las neuronas serotoninérgicas con 5-6-dihidroxitriptamina via intracerebroventricular y con la aplicación posterior de fluoxetina, se observó un efecto hipofágico el cual no se modificaba con fármacos como la metergolina, (-)-propranolol o ICS205-930, mientras que al aplicar mianserina, ritanserina y xylamide, éste efecto hipofágico provocado por la fluoxetina tenía leves modificaciones, es decir, reduciéndose significativamente.

3) Centrado en los efectos de un precursor de neurotransmisores

Se ha observado que al administrar 5-hidroxitriptófano (5-HTP), precursor de 5-HT, este rápidamente se descarboxila para formar 5-HT y causa una determinada concentración tanto en el sistema central como en el sistema periférico (Underfrend, Chistenson y Deirman, 1973; citados en Mancilla y cols., 1993). Cuando el 5-HTP se aplica en conjunción con una dosis de drogas como la MK-486 o la RO 4-4702 (Blundell y Latham, 1979b), se produce una inhibición de la actividad de la aminoácido descarboxilasa en el sistema periférico, pero no en el central y así se garantiza que los efectos del 5-HTP sean centrales, ya que éste afecta conductualmente como depresivo y/o sedativamente por vía periférica, mientras que por vía central tiene efectos sobre la ingesta alimenticia (Mancilla y cols, 1993).

En un estudio realizado por Mancilla & cols (1993), donde se evaluaron los efectos de la administración de 5-HTP sobre la selección e ingestión dietaria y la microestructura de la conducta alimenticia en 3 grupos de ratas (grupo 1: Purina, grupo 2: proteínas carbohidratos y grasas y grupo 3: proteínas, carbohidratos grasas y sacarosa al 32%). Los autores encontraron que los efectos del 5-HTP en ratas sobrealimentadas mostraron un decremento selectivo sobre la ingesta de carbohidratos caracterizados por un significativo incremento en el tiempo para iniciar la ingesta (saciedad), una disminución 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) además la aplicación de este precursor de serotonina mostró una tendencia a decrementar el tiempo total de beber, siendo esto interpretado como una evidencia más de que la selección de carbohidratos es mediada serotoninérgicamente ya que el agua era una fuente importante de carbohidratos.

4) El trabajo con humanos donde se observan los mecanismos neuroquímicos de diversos trastornos alimenticios

Diferentes estudios realizados para evaluar los mecanismos neuroquímicos de la bulimia, reportan que las mujeres con bulimia nerviosa muestran una reducción en la actividad de la 5-HT, o que éste tipo de personas son menos sensibles a la estimulación serotoninérgica (Pji, Cohen, Verkes, Koppeshaar, Lestra, Shoemaker, Prolich, Onkenhout & Meinders, 1995).

Así mismo, Weltzin, Fernstrom, Fernstrom, Nauberger & Kaye (1995) examinaron los efectos de la acción depresiva del triptófano (precursor de serotonina) en 20 mujeres con y sin bulimia nerviosa, encontrando un incremento en la ingesta de calorías, así como una irritabilidad de humor en las mujeres con bulimia nerviosa, después de la depleción del triptófano. Lo cuál sugiere que las alteraciones de la actividad serotoninérgica en la bulimia quizás estén relacionadas con la depresión o la frecuencia de atracones en este tipo de pacientes.

Por otro lado, se han recopilado las opiniones de expertos en obesidad sobre las causas y tratamientos de la misma (Bray, York & DeLany, 1992), las cuales han coincidido en que las drogas serotoninérgicas representan un grupo de fármacos efectivos en el tratamiento de la obesidad y que su uso se podría incrementar

CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA EN EL ESTUDIO DE LA CONDUCTA ALIMENTICIA

Como se mencionó en el capítulo anterior, existen diversas estrategias de manipulación y estudio de la serotonina que han permitido observar la relación existente entre este transmisor y la conducta alimenticia, entre las que ya se mencionaron se encuentran:

- Microinyecciones por vía central.
- La manipulación farmacológica por ruta periférica.
- Administración de precursores de 5-HT.
- Lesiones en el núcleo de Rafé.
- Utilización de neurotóxicos serotoninérgicos.

Además de estas existen otras:

- Obesidad genética y experimental.
- Desnutrición y realimentación.
- Cortes en el diencefalo.

Estas estrategias han permitido evidenciar que este neurotransmisor está involucrado en la alimentación (Mancilla & Pérez, 1992).

Por otro lado entre los análisis utilizados para investigar los mecanismos serotoninérgicos relacionados con la ingesta alimenticia, que han permitido realizar un estudio más detallado de la ingesta de alimento son la técnica de microdialisis (análisis neuroquímico), y el análisis microestructural (análisis conductual).

2.1 Microdialisis:

Por medio de este procedimiento se pueden observar los aspectos farmacológicos y fisiológicos involucrados en la conducta alimenticia "in vivo". Bajo

este procedimiento se han reportado avances en la investigación de la conducta alimenticia tales como: a) en el NPH se libera NA durante el periodo de alimentación; b) al sucederse la conducta alimenticia simultáneamente se incrementa el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el NPH; c) al introducir por diálisis reversible anfetamina se incrementa la actividad sináptica dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica en el hipotálamo lateral; d) la 5-HT y la dopamina en el HL podrían contribuir a que la fenfluramina induzca la saciedad, ya que la aplicación de d-fenfluramina incrementa la actividad neural serotoninérgica en el HL incrementando así las concentraciones del metabolito de la dopamina (DOPAC) (Hoebel, Hernández, Shwartz, Mark & Hunter, 1989).

Otro estudio en el cual se utilizó también la técnica de microdiálisis (Shimizu, Take, Hori & Oomura, 1991) se observó que los mecanismos serotoninérgicos que actúan en el HL son los responsables de mediar la acción anoréxica inducida por el mazindol (liberador de dopamina y bloqueador de su recaptura), y que los efectos provocados por el manzidol pueden ser contrarrestados por metisergida (bloqueador con mayor afinidad por los receptores de la 5-HT₂).

Este procedimiento de análisis neuroquímico podría aportar datos que identifiquen las relaciones de los complejos neurocircuitos responsables de la alimentación (Mancilla & Pérez, 1992).

2.2 Análisis Microestructural:

El análisis microestructural permite examinar la manera en la que los fármacos favorecen o más comúnmente suprimen la ingesta de alimento (aunque también se puede utilizar este procedimiento con otras manipulaciones y no solo farmacológicas), por medio de este procedimiento se ha podido demostrar que la conducta alimenticia de los mamíferos comprende secuencias complejas de conductas que tienen lugar de manera discontinua, alternando episodios en los

que el animal come con períodos en los que deja de comer, lo cual permite al investigador realizar medidas de diferentes parámetros, como.

- a) Número de comidas hechas en un período determinado.
- b) Tiempo de ingesta.
- c) Tiempo entre respuestas (Episodios alimenticios)
- d) Latencia
- e) Proporción de la ingesta (Tasa local)

Al igual que la interrelación entre uno o más de estos parámetros, lo cual permite realizar grandes avances en cuanto a la estructura que caracteriza de manera precisa un período alimenticio. Además, con este procedimiento se pueden detectar los cambios más sutiles de los parámetros alimenticios, utilizándolo con otras estrategias de manipulación y medición de 5-HT (López & Islas, 1990). El análisis microestructural permite no solo realizar un análisis cuantitativo de la conducta alimenticia sino también un análisis cualitativo (Mancilla & Pérez, 1992). Este análisis consiste en subdividir el total de comida ingerida en episodios para examinar los cambios que se producen en la frecuencia, tamaño y duración de éstos y la porción de alimento ingerido después de la aplicación de alguna droga, conociendo así el parámetro específico que está siendo afectado.

Entre los primeros estudios realizados con este procedimiento se encuentran los hechos por Blundell y Latham (1979) quienes observaron en ratas privadas (18h de privación seguido por 32h de acceso libre) y ratas con acceso libre los efectos del precursor de serotonina el 5-HTP (administrado intraperitonealmente), bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12h., pudiéndose observar que la administración de 5-HTP reduce la ingesta de alimento en las ratas que fueron inicialmente expuestas a un período de privación, la reducción de la ingesta se caracterizó por la disminución del número de episodios alimentarios y por una marcada lentitud en el consumo de la porción; también se demostró que la aplicación de 5-HTP restringió la ingesta de alimento en las ratas con acceso libre,

las cuales, nunca habían sido expuestas a un régimen de privación. Los autores sugieren que los animales con un régimen de alimentación libre, son más sensibles para la detección y caracterización de los efectos producidos por una droga en la conducta alimentaria, que las ratas sometidas a un programa de privación.

En un estudio realizado por López & Islas (1990) sobre los efectos de la ciproheptadina en la micro estructura de la conducta alimenticia de ratas macho de la cepa Wistar las cuales se mantuvieron en un período de ambientación a las condiciones experimentales durante 17 días antes de la administración por vía intraperitoneal de ciproheptadina (0.25 mg/kg) las ratas se alojaron en cajas individuales, bajo un ciclo invertido de luz/oscuridad de 12h. La fase experimental consistió de tres sesiones, en la primera se aplicó solución salina, en la segunda se les administró ciproheptadina y, en la última sesión se aplicó solución salina a las 10 ratas, en estas dos últimas sesiones se monitoreo con un registro de duración continua con la finalidad de observar los efectos producidos por el fármaco. Después de 25h de haber sido administrado el fármaco (período crítico). Los resultados obtenidos mostraron evidencias de que la ciproheptadina produce cambios característicos en la microestructura de la conducta alimenticia principalmente durante dicho período donde se observaron cambios en la frecuencia y duración con que se presentaron las conductas de acicalarse, beber, dormir, descansar, desplazarse, husmear, acercamientos al comedero, lamerse, levantarse en patas y rascarse. En cuanto a la ingesta de alimento se observó una disminución en la latencia para iniciar el primer episodio alimenticio, el decremento de la frecuencia de los episodios y el incremento de la duración de los episodios alimenticios.

Otro estudio realizado con este procedimiento (Mancilla, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vázquez, Osornio & Rosales, 1993), reporto que al inyectar 5-HdITP a ratas sobre alimentadas, estas mostraron un decremento selectivo

sobre la ingesta de carbohidratos, caracterizados por un significativo incremento en el tiempo para iniciar la ingesta (saciedad), una disminución 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).

Por otro lado se observó que el consumo de proteínas se facilita. En la microestructura de la conducta alimenticia, se encontró un aumento en el tiempo para iniciar la ingesta (latencia), un decremento en la frecuencia y duración de episodios, aumentando el tiempo entre los episodios. Otro aspecto que corroboró que la selección de carbohidratos es regulada por la 5-HT, fue la disminución del tiempo total de beber en las ratas, ya que el agua que se les daba era una fuente importante de carbohidratos (sacarosa 32%). Mientras que en la conducta de dormir también se observaron cambios, aumentando el tiempo total de dormir.

M E T O D O

Sujetos:

Se utilizaron 28 ratas macho albinas de la cepa Wistar, con un peso de 200-230 g.

Dietas:

Hidratos de carbono: Harina de maíz; proteínas: proteína aislada de soya 91.5% marca Supro® 500E; grasas: manteca vegetal.

Fármacos: Mianserina de RBI; 5-HT y 5,6-DHT de Sigma Chemical Co.

Dosis:

Las dosis utilizadas para 5-HT, mianserina y 5,6-DHT fueron de 2 μ g diluidos en volumen de 1 μ l de solución salina al 0.9%, y aplicados a una velocidad de infusión de 1 μ l por 1 minuto.

Materiales y Aparatos:

- Balanza analítica
- Báscula
- Cánulas de 1.6 cm longitudinales
- Cámara de circuito cerrado
- Cajas habitación individuales con 3 comederos cada uno conectado a un sensor el cuál reportaba a una terminal los contactos del sujeto con el comedero, además las cajas contaban con un sensor para el bebedero
- Computadora

- Cemento dental
- Cubre objetos
- Estereotáxico
- Estuche de disección
- Fresa de 1.5 mm de diámetro
- Formaldehído en solución
- Grenetina
- Jeringas para insulina
- Microjeringa Hamilton de 10 μ l
- Monitor de alta resolución
- Penicilina Benzatínica
- Pentobarbital sódico
- Porta objetos
- Taladro Foredom
- Tornillo de acero inoxidable de 4 mm de longitud x 1.5 mm de diámetro
- Vibratomo (Campden)
- Videocasetera VHS
- Videocassetts VHS
- Violeta de cresilo

Instrumentos:

- Registro de duración continua de 20 min. En el registro se observaron las variables: tiempo entre episodios alimenticios, duración frecuencia de los episodios alimenticios, tiempo que dedicaron a beber agua, tiempo que dedicaron a dormir y selección voluntaria de alimento.

PROCEDIMIENTO

FASE I

Se colocaron las 28 ratas de manera aleatoria en cajas habitación individuales, fueron mantenidas en un ciclo invertido de luz oscuridad de 12 x 12 hr con agua y comida disponible todo el tiempo. Los animales se pesaron una hora antes de iniciar el ciclo de oscuridad (8:00 hr). Los sujetos tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas (las cajas habitación tienen tres comederos). Cada nutrimento se cambió de lugar de acuerdo a un orden preestablecido, para evitar "preferencia de lugar" (Primer día: Proteínas (PRO)-Carbohidratos (CHO)-Grasas (FAT); segundo día CHO-FAT-PRO; tercer día FAT-PRO-CHO). El tiempo que permanecieron en éstas condiciones fue de una semana (fase de ambientación).

FASE II

En esta fase los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (1.5 mg/kg/íp). Una vez anestesiados, se fijaron a un estereotáxico realizándoles un corte longitudinal en la piel, de aproximadamente 2.5 cm., Para exponer así los huesos craneanos. Posteriormente se perforó uno de los huesos parietales utilizando un taladro (foredom) con una fresa de 1.5 mm. de diámetro para colocar un tornillo (acero inoxidable de 4 mm. de longitud x 1.5 mm. de diámetro), que sirvió como punto de fijación para el cemento dental. Se realizó un segundo orificio sobre el área suprayacente al NPH del lado derecho para implantar una cánula guía, por la cuál se aplicó el fármaco y/o la solución salina en la fase experimental, utilizando 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 estereotáxico de Paxinos y Watson (1982). Las cuáles fueron corregidas por ensayo y error, inyectando azul de metileno a través de la cánula guía hasta teñir el NPH. Una vez corregidas las coordenadas, se implantó la

cánula guía de 1.6 cm longitudinales (aguja hipodérmica No. 21) en el NPH y se fijó con cemento dental. Finalmente se aplicaron 50.000 U/kg. (v.i m.) de penicilina benzatínica para prevenir infecciones

FASE III

Esta fase consistió de un periodo de 3 días para la recuperación de la intervención quirúrgica.

FASE IV

En esta fase las ratas se asignaron a uno de 3 grupos (n=10) para proceder a la aplicación intrahipotalámica de la mianserina (ver tabla 4). Antes de empezar el periodo de oscuridad se limpiaban las cajas de registro para evitar que se les pegara alimento a los sensores, también se revisaba el funcionamiento de los sensores tanto de los comederos como del sensor del agua, los cuales reportaban a una terminal los contactos del sujeto con el comedero, se les pesó el alimento que se les dejaba al principio y al final del registro y se pesó a los sujetos diariamente. La aplicación intrahipotalámica de mianserina se realizó 10 min antes de iniciar el periodo de oscuridad (9:00 hr.) y 5 minutos después de la aplicación de esta se les administro la 5-HT utilizando una microjeringa para administrar un 1 μ l x 1 min, los sujetos se colocaban en una caja sin tapa mientras se les aplicaba la microinyección; para asegurar una difusión completa de las sustancias el microinyector permanecía un minuto adicional dentro de la cánula guía. Se realizaron registros (Computarizados) de duración continua a las 9:00 hrs (P1) y 10:00 hrs (P2), cada registro tuvo una duración de 20 minutos, estos registros se realizaron desde un cuarto contiguo, a través de una cámara de circuito cerrado para bajas intensidades de luz, para no interferir con la alimentación de los animales, al término de cada registro se volvió a pesar y rellenar los comederos recolectando lo que se cayera del comedero, para determinar el consumo.

Las variables a registrar fueron: tiempo entre episodios alimenticios, duración y frecuencia de los episodios alimenticios, tiempo que dedicaron a beber agua, tiempo que dedicaron a dormir y preferencias alimenticias (selección voluntaria de alimento).

CONDICIONES	SESIÓN 1	SESIÓN 2	SESIÓN 3
GRUPO 1 CONTROL (n=10)	VEHÍCULO	VEHÍCULO	VEHÍCULO
	+	+	+
GRUPO 2 SIN LESIÓN (n=10)	VEHÍCULO	MIANSERINA	VEHÍCULO
	+	+	+
GRUPO 3 CON LESIÓN (n=8)	VEHÍCULO	MIANSERINA	VEHÍCULO
	+	+	+
	VEHÍCULO	5-HT	VEHÍCULO

Tabla 4: Esquematización del diseño: El cuadro muestra la forma en la que se realizó las sesiones de la fase experimental

La lesión se realizó con 8 días de anticipación con 5-6-DHT y la mianserina se aplicó 5 min antes de la 5-HT.

FASE V

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

histológicos corónales de 60 μ de espesor con un vibratomo (Campden), los cuales se fijaron a un porta objetos con grenetina para luego teñirlos con la técnica de Nissl y poder así verificar que el sitio de implantación de la cánula guía fuera el NPH.

Análisis estadístico: En los datos donde se cumplió con el criterio de esfericidad (Huynh-Feldt [H-F]), se realizó un análisis multivariado (MANOVA) con medidas repetidas como modelo estadístico para determinar diferencias significativas entre los grupos, las condiciones (medidas repetidas) y sus interacciones en cada unidad de análisis: ingesta (g) de proteínas, carbohidratos y grasas, así como para cada uno de los parámetros de la microestructura alimentaria: tiempo entre episodios alimenticios; duración y frecuencia de los episodios alimenticios, tasa local de alimentación; tiempo que dedican a beber agua y tiempo que dedican a dormir. Para los datos que no cumplieron con el criterio de esfericidad se realizó un análisis univariado; ya que éste resulta ser más potente que el multivariante (López- García & Ato- García, 1994).

El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el paquete denominado SPSS (versión 7.5.2S para windows).

RESULTADOS

Ingesta

En la gráfica 1 se observa que con respecto a la ingesta de proteínas, las diferencias se dieron al comparar las condiciones ($\lambda (2)=5.2$; $p<.05$); resultando mayor la ingesta del grupo control en su primera sesión en comparación con las otras condiciones. Para el caso de la ingesta de carbohidratos (gráfica 2D), se observaron diferencias significativas entre los grupos ($F (2)=5.4$; $p<.05$) y la interacción entre grupos-condiciones ($\lambda (4)=2.8$; $p<.05$). En la comparación por pares (Bonferroni), las diferencias se dieron entre el grupo Con Lesión (CL) vs el grupo Sin Lesión (SL) (condición 2) y en la condición 3, el grupo control vs grupo SL; siendo mayor la ingesta en el grupo lesionado, posterior a la aplicación del fármaco.

Frecuencia

En la gráfica 2A y B, se observa que para la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas (P1) se encontraron diferencias en la interacción grupos-condiciones ($F (4)=4.9$; $p<.01$) y en P2, en la comparación entre condiciones ($F (2)=3.5$; $p<.05$). En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos (gráfica 2C), se observaron diferencias en la comparación entre grupos ($F (2)=4.4$; $p<.05$). En la comparación por pares (Bonferroni), las diferencias se dieron entre el grupo control vs los grupos CL y SL. La frecuencia resultó menor en los grupos CL y SL en comparación con el grupo control.

Duración

Para la duración de los episodios alimenticios (gráfica 3), las diferencias encontradas se dieron en la duración de proteínas de P1 en la comparación entre grupos ($F(2)=6$; $p<.01$); en la duración de los episodios de carbohidratos de P1 y P2 al comparar los grupos ($F (2)=5$; $p<.05$ y $F (2)=3.6$; $p<.05$ respectivamente) y

en los episodios de grasas, al comparar las condiciones en P1 ($F(2)=3.6$; $p<.05$). En la comparación por pares de la duración de los episodios alimenticios de carbohidratos en P1 (Bonferroni), las diferencias se dieron entre el grupo control vs el grupo SL (condiciones 1 y 2).

Tiempo entre episodios

En la gráfica 4A y C se señalan las diferencias encontradas en el tiempo entre episodios alimenticios (TEEPS). En proteínas y carbohidratos, las diferencias se dieron en la interacción de grupos-condiciones en P1 ($F(4)=4$, $p<.01$ y $F(4)=4.3$; $p<.01$ respectivamente).

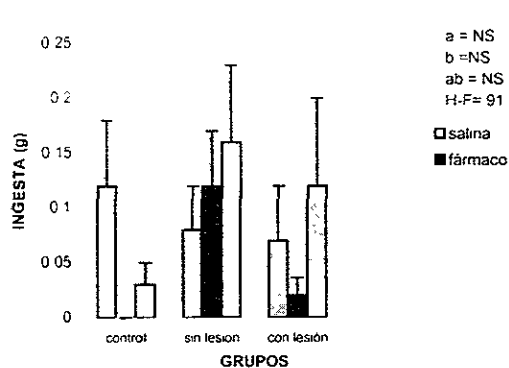
Tasa local de alimentación (ingesta/duración)

En la gráfica 5A y C se señalan las diferencias encontradas en la tasa local de alimentación. En la tasa local de proteínas, las diferencias se dieron en P1 al comparar las condiciones ($\lambda(2)=6.8$; $p<.01$) y en P1 de carbohidratos al comparar los grupos ($F(2)=17$; $p<.0001$). En la comparación por pares (Bonferroni), las diferencias en proteínas se dieron en la condición 3 entre el grupo control vs los grupos SL y CL (condición 2) y al comparar el grupo control vs el grupo SL (condición 3).

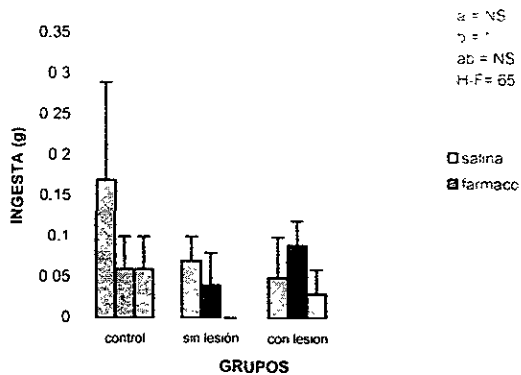
Beber y Dormir

Para el tiempo que dedican los animales a beber y dormir (gráfica 6), no se encontraron diferencias significativas.

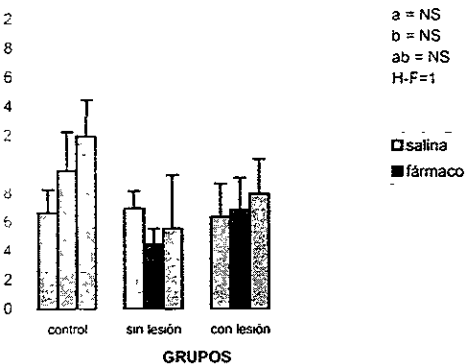
(A) Proteínas P1



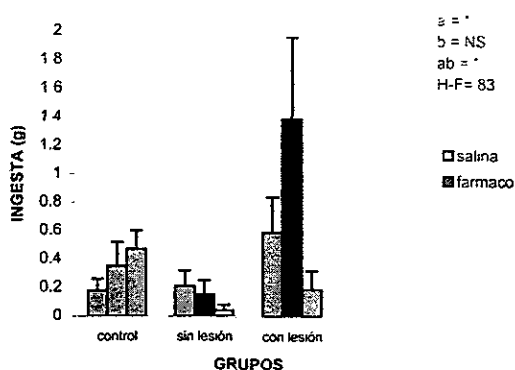
(B) Proteínas P2



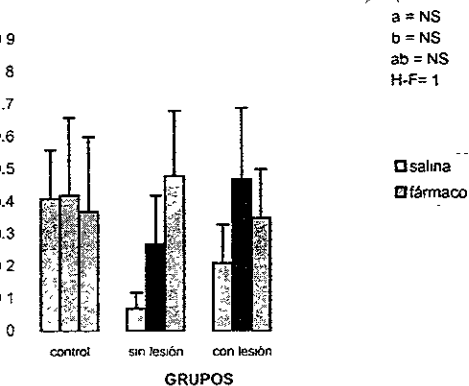
(C) Carbohidratos P1



(D) Carbohidratos P2



(E) Grasas P1



(F) Grasas P2

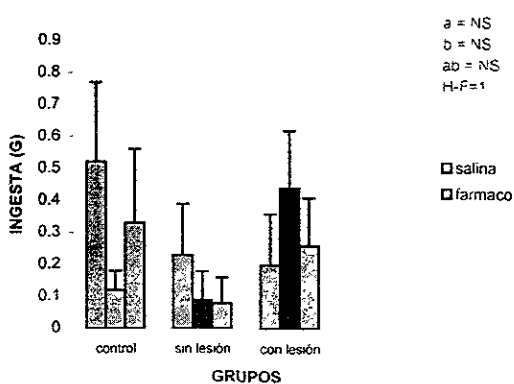


Figura 1. Muestra la media \pm el EPM de ingesta de cada una de las condiciones (medidas repetidas) de los tres grupos, en los periodos de medición; a= comparación entre grupos, b= comparación entre condiciones y ab=interacción (grupos-condiciones). H-F < 90= Análisis Multivariado, H-F \geq 90= Análisis Univariado *p < .05; NS= No Significativo

(A) Proteínas P1

a = NS
b = NS
ab = **
H-F= 92

□ salina
■ fármaco

(B) Proteínas P2

a = NS
b = *
ab = NS
H-F=1

□ salina
■ fármaco

(C) Carbohidratos P1

a = *
b = NS
ab = NS
H-F=1

□ salina
■ fármaco

(D) Carbohidratos P2

a = NS
b = NS
ab = NS
H-F= 88

□ salina
■ fármaco

(E) Grasas P1

a = NS
b = NS
ab = NS
H-F= 1

□ salina
■ fármaco

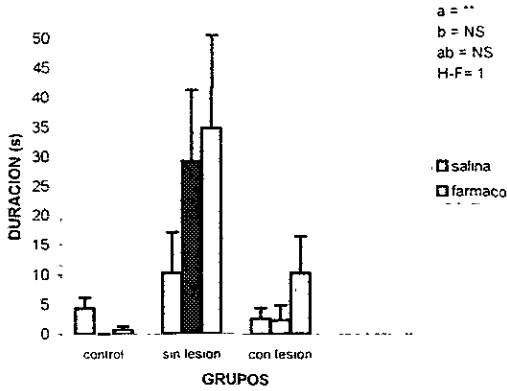
(F) Grasas P2

a = NS
b = NS
ab = NS
H-F=1

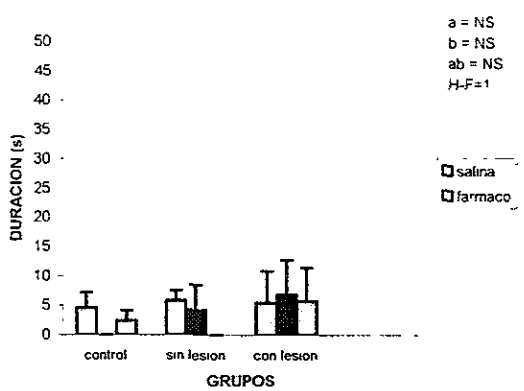
□ salina
■ fármaco

Figura 2. Muestra la media \pm el EPM de la frecuencia de los episodios alimenticios de cada una de las condiciones (medidas repetidas) de los tres grupos, en los dos periodos de medición. a=comparación entre grupos; b=comparación entre condiciones y ab=interacción (grupos-condiciones). H-F<.90=Análisis Multivariado, H-F \geq .90= Análisis Univariado. *p< 01; NS= No Significativo.

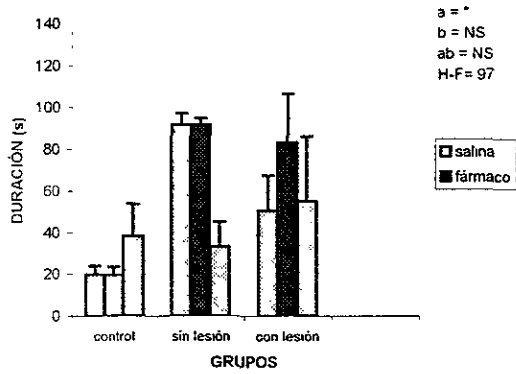
(A) Proteínas P1



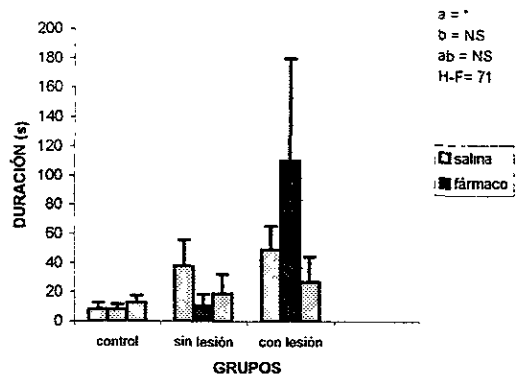
(B) Proteínas P2



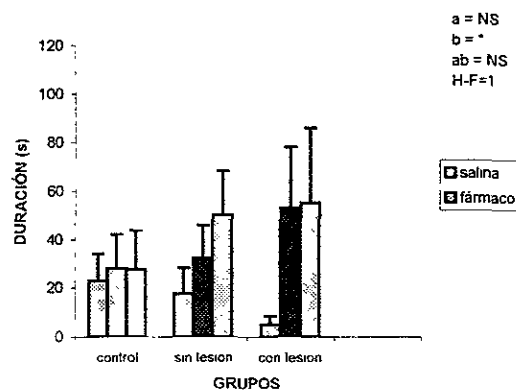
(C) Carbohidratos P1



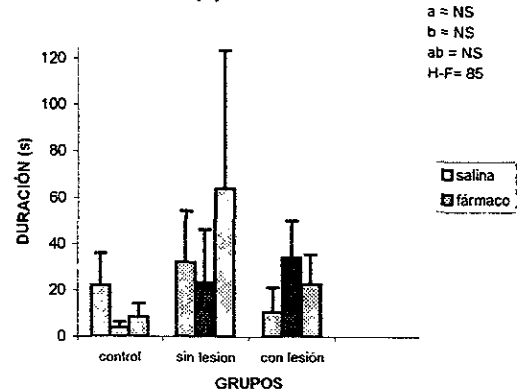
(D) Carbohidratos P2



(E) Grasas P1

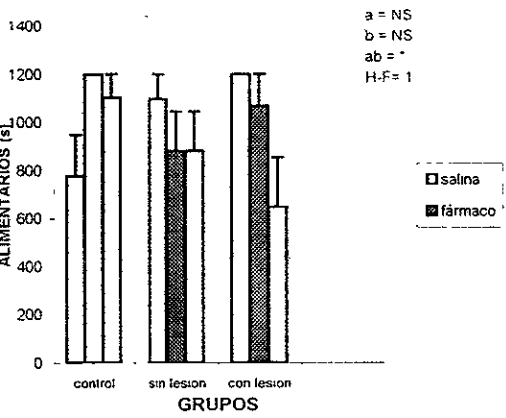


(F) Grasas P2

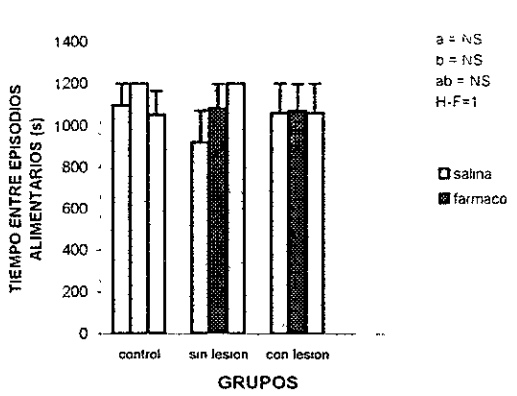


Gráfica 3 Muestra la media \pm el EPM de duración de los episodios alimenticios de cada una de la condiciones (medidas repetidas) en los tres grupos, en los períodos de medición; a= comparación entre grupos, b= comparación entre condiciones y ab=interacción (grupos-condiciones) H-F<.90= Análisis Multivariado; H-F \geq .90=Análisis Univariado. * $p < .05$; ** $p < .01$; NS= No Significativo

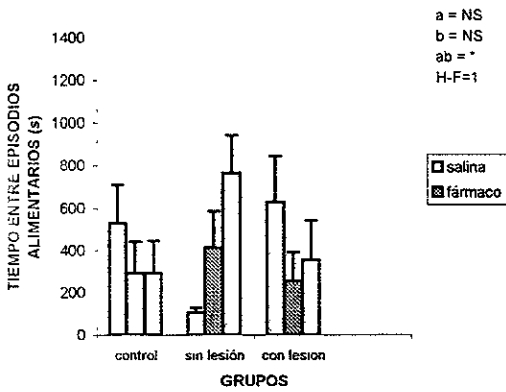
(A) Proteínas P1



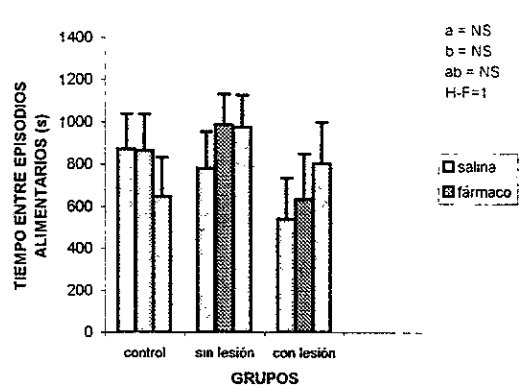
(B) Proteínas P2



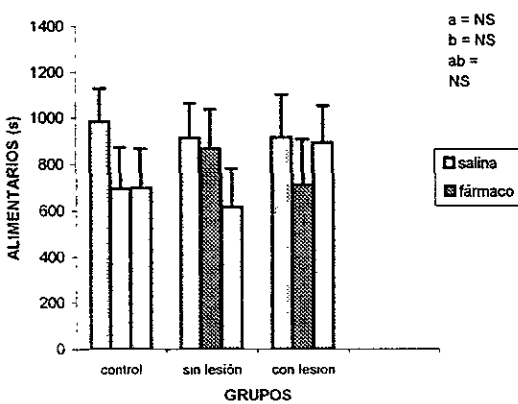
(C) Carbohidratos P1



(D) Carbohidratos P2



(E) Grasas P1



(F) Grasas P2

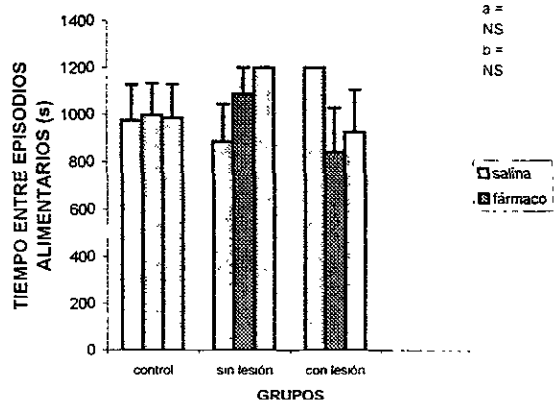
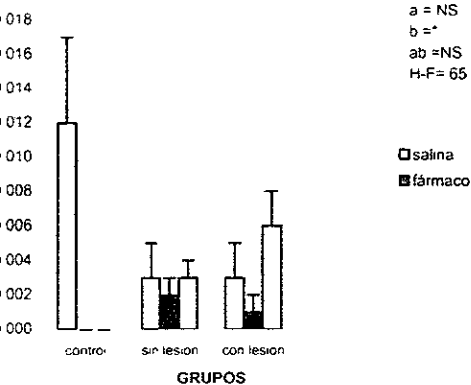
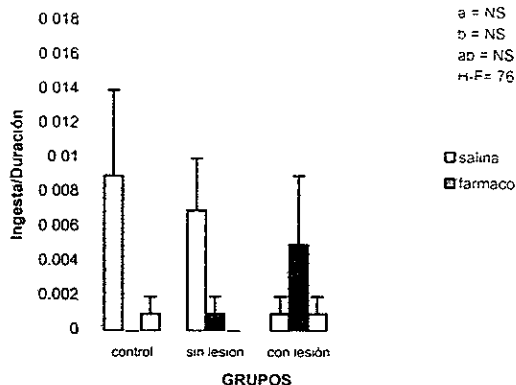


Figura 4. Muestra la media ± el EPM del tiempo entre episodios alimentarios de cada una de las condiciones (medidas repetidas) de tres grupos, en los períodos de medición; a= comparación entre grupos, b= comparación entre condiciones y ab=interacción (grupos-condiciones) H-F<.90= Análisis Multivariado; H-F>.90=Análisis Univariado. *p<.01; NS= No Significativo.

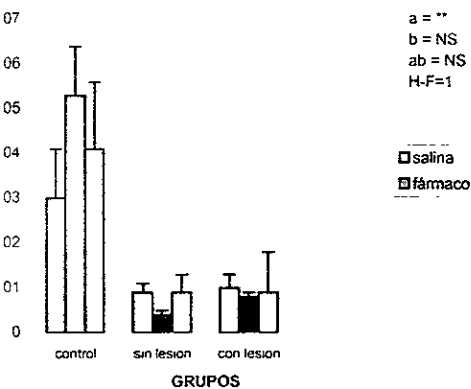
(A) Proteínas P1



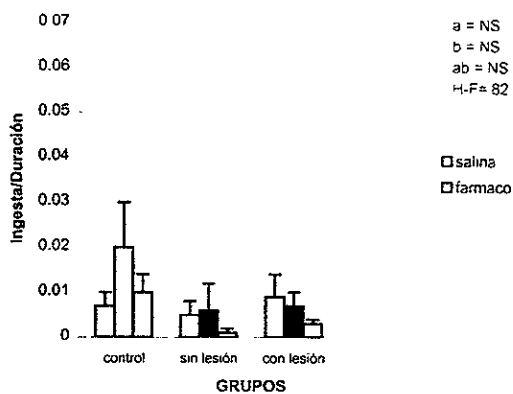
(B) Proteínas P2



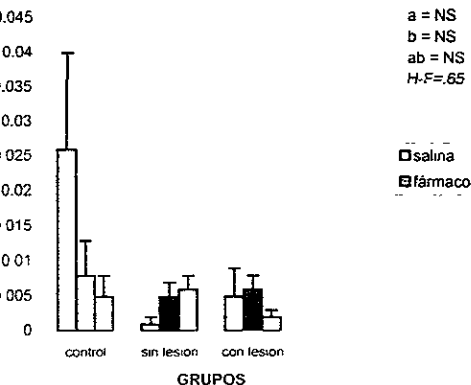
(C) Carbohidratos P1



(D) Carbohidratos P2



(E) Grasas P1



(F) Grasas P2

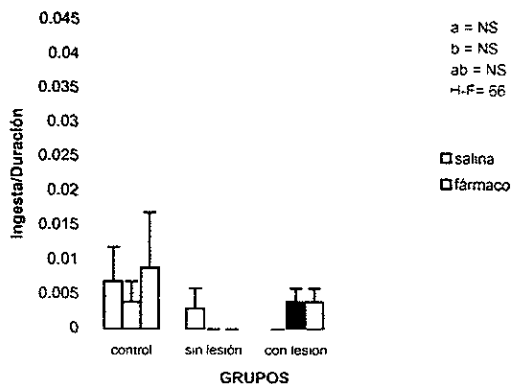
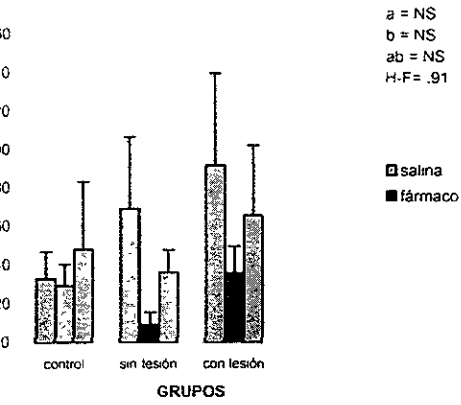
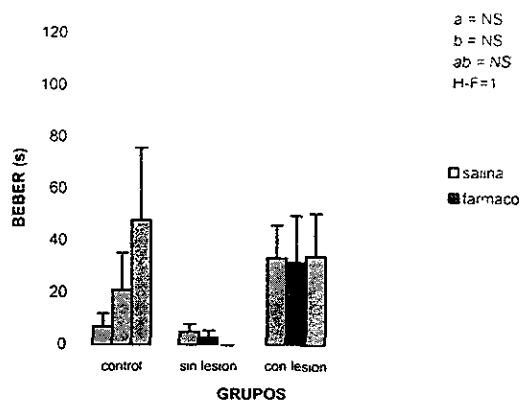


Figura 5 Muestra la media \pm el EPM de la tasa local de alimentación de cada una de las condiciones (medidas repetidas) de los tres grupos, en los períodos de medición; a= comparación entre grupos, b= comparación entre condiciones y ab=interacción (grupos-condiciones) H-F < 90= Análisis Multivariado, H-F \geq 90=Análisis Univariado. *p < .01; **p < .0001; NS= No Significativo

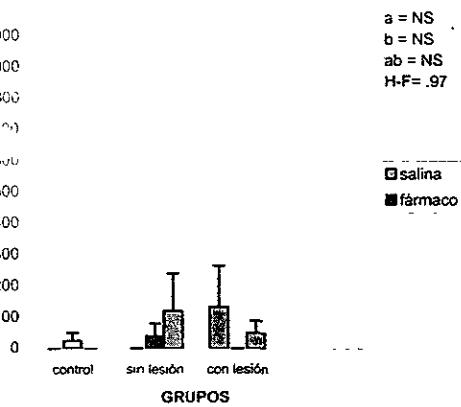
(A) Beber P1



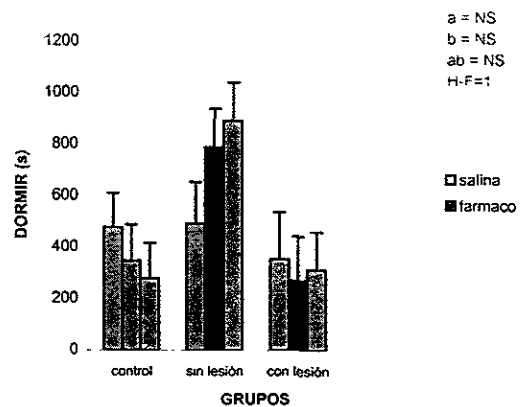
(B) Beber P2



(C) Dormir P1



(D) Dormir P2



6. Muestra la media \pm el EPM de la conducta de beber y dormir de cada una de las condiciones (medidas repetidas) de los tres grupos, en los dos períodos de medición. a = comparación entre grupos; b = comparación entre condiciones y ab = interacción (grupo-condiciones). $H-F < .90$ = Análisis Multivariado; $H-F \geq .90$ = Análisis univariado. NS = No Significativo.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Ingesta

En la comparación de condiciones se observó una facilitación en el grupo control para la ingesta de proteínas en el primer período de observación en comparación con las otras condiciones. En cuanto a la ingesta de carbohidratos al comparar la interacción entre grupos-condición se observó una mayor ingesta de carbohidratos posterior a la administración de mianserina en el grupo CL en comparación con el grupo SL, en ambos períodos de registro; por otro lado se observó que en el grupo control hubo una facilitación de la ingesta de carbohidratos en la condición 3, en comparación con los grupos CL y SL. En la ingesta de grasa se presentó al igual que en los carbohidratos una mayor ingesta después de la aplicación del fármaco, en el grupo CL en ambos períodos y en el grupo SL sólo en el segundo período de observación.

Frecuencia

Al comparar la frecuencia de los episodios alimenticios de proteínas en la interacción grupos-condiciones se observa una mayor frecuencia de los episodios alimenticios en el grupo control en las 3 condiciones del período 1 de observación, en comparación con los grupos CL y SL. En la frecuencia de los episodios alimenticios de carbohidratos se observó una disminución en los grupos CL y SL, en comparación con el grupo control en ambos períodos de observación. Por último la frecuencia en los episodios alimenticios de grasas mostró ser mayor en el grupo SL en la condición 3 del período 1, aunque la diferencia entre grupos y condiciones no fue significativa.

Duración

En la comparación entre grupos se observó un aumento en la duración de episodios alimenticios de proteínas en el grupo SL en el período 1 principalmente en la condición 3. En la duración de los episodios alimenticios de carbohidratos se

observó que en el grupo CL aumentaba la duración de los episodios alimenticios después de la administración del fármaco, en comparación con el grupo SL en ambos periodos, aunque la duración de los episodios alimenticios era mayor en el grupo SL en comparación con el grupo control. Finalmente la duración de los episodios alimenticios de grasa fue mayor en el grupo CL (condición 2 y 3) en el 1 periodo de observación, y en el periodo 2 se observó una mayor duración de los episodios alimenticios en la condición 3 del grupo SL.

Tiempo entre episodios (TEEPS)

Las diferencias encontradas en los TEEPS se dieron principalmente en la interacción grupo-condiciones donde se observó un incremento de éstos con las proteínas en la condición 2 del grupo control en ambos periodos. En el tiempo entre episodios alimenticios de carbohidratos fue mayor la diferencia en el grupo SL en las condiciones 1 y 2 de ambos periodos en comparación con el grupo control y el grupo CL. Mientras que las diferencias en éste parámetro para las grasas se observaron al comparar los grupos, siendo mayor el tiempo entre respuestas en el grupo SL en la condición 3 del segundo periodo de observación.

Tasa local de alimentación (ingesta/Duración)

En la tasa local de proteínas se observó que al comparar la interacción grupo-condición hubo una mayor tasa local en el grupo control y en la condición 1, mientras que en el segundo periodo se observó que después de la administración del fármaco la tasa local en las proteínas aumentaba tanto en el grupo CL como en el SL. En la tasa local de carbohidratos se observó una disminución de ésta tanto en el grupo CL y SL en comparación con el grupo control principalmente en la condición 2 de ambos periodos. Finalmente la tasa local para las grasas mostró ser mayor en el grupo control en la condición 1 (periodo 1) y en la condición 3 (periodo 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Algunas investigaciones (Wurtman & Wurtman, 1977), han reportado que la aplicación de 5-HT suprime la ingesta de carbohidratos, particularmente en el "arranque" del ciclo natural de la alimentación se da en el inicio del período de obscuridad (Shor- Posner, Ian, Brennan, Cohn, Moy, Ning & Leibowitz, 1993; Tempel, Shor-Posner, Dwyer & Leibowitz, 1989). Sin embargo, en éste estudio al comparar al grupo SL vs el grupo control el efecto supresor de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos fue bloqueado con la aplicación de mianserina (antagonista 5-HT_{1B/2A/2D}) en los dos períodos de medición.

Los cambios en los parámetros alimentarios que caracterizan a la ingesta de carbohidratos en el grupo SL, fue una disminución en la frecuencia y un aumento en la duración de los episodios alimentarios, al compararlo con el grupo control. La tasa local de alimentación disminuyó; indicando con esto una menor ingesta por unidad de tiempo.

En este estudio, la facilitación de la ingesta de proteínas reportada con la aplicación 5-HT (Mancilla, Cisneros, López, Ocampo, Alvarez, Vazquez, Osornio & Rosales, 1994 a y b) fue prevenida por la administración de mianserina en los dos períodos de medición. Lo que sugiere que este efecto, podría estar mediado por el receptor 5-HT_{1B}. Si bien es cierto que la mianserina no es un antagonista específico para los receptores 1B, también es cierto que se le reporta con mayor afinidad por éste (Hoyer, cols., 1994).

En los parámetros alimentarios de la ingesta de proteínas se observó una disminución en la frecuencia de los episodios alimentarios en los grupos SL y CL en comparación con el grupo control; sin embargo, ésta disminución no afectó la ingesta de dicho nutrimento. También se observó un aumento en la duración de los episodios alimentarios (P1) del grupo SL en comparación con el grupo control.

En el presente trabajo, la administración de mianserina (en los animales con y sin lesión) no mostró efectos importantes sobre la ingesta y los parámetros alimentarios de grasas ni sobre las conductas de beber y dormir; lo que sugiere, que estas, podrían ser dependientes de otros sistemas.

Con la administración de neurotóxicos tales como la 5,6-DHT se ha reportado que rápidamente depleta las vesículas de almacenamiento y puede inducirle liberación de 5-HT (Wolf & Bobik, 1988). Estos efectos ocurren por el desplazamiento de vesículas de almacenamiento de la 5-HT. El deterioro en la síntesis y almacenamiento de la 5-HT, al aplicar 5,6-DHT, puede contribuir a esa rápida depleción. También se ha reportado que la lesión unilateral en el Núcleo ventromedial con 5,7-DHT, produce un decremento en la densidad de receptores de 5-HT₁ en los núcleos hipotálamicos, ventromedial y dorsomedial (Frankfurt, Allen, Luine & Beaudet, 1987; Frankfurt, Mendelson, Mckittrick & McEween, 1993). Por otro lado Grignoschi & Samanin (1992), al estudiar el funcionamiento de varios receptores serotoninérgicos, reportaron un efecto hipofágico al aplicar fluoxetina (agonista 5-HT) a animales lesionados con 5,6-DHT; el cual fue prevenido con la aplicación de mianserina.

En los animales lesionados de este estudio no se encontraron cambios importantes en la ingesta de proteínas. En los parámetros alimentarios, de este nutrimento, solo se observaron diferencias en la frecuencia; aunque ésta no afectó la ingesta. Para la ingesta de carbohidratos en el P1 no se encontraron cambios; contrastando esto con otros reportes (Clineschmidt, 1973; Clineschmidt, 1979; Díaz, Elison & Masvoka, 1974), en el sentido de observar cambios, particularmente en el período de "arranque" del ciclo natural de la alimentación (Shor-Posner, & cols., 1993; Tempel y cols., 1989). En otros estudios se ha reportado que la mianserina bloquea el efecto anoréxico producido por la aplicación de 1-(3-(trifluoromethyl)phenil)piperazine (TFMPP), agonista de los

receptores 5-HT_{1B/1C} y 5-HT₂ (Klondinska & Chojnacja-Wojcik, 1990) Sin embargo, en este estudio al administrar la mianserina, no se observó en el P2, un bloqueo en el efecto supresor de la ingesta, sino más bien un aumento significativo en la ingesta de carbohidratos en los animales lesionados.

Los parámetros alimentarios de la ingesta de carbohidratos, con la administración de mianserina en el grupo de animales lesionados, se caracterizó por un aumento en la duración de los episodios alimentarios (P2) y una disminución en la tasa local de alimentación (P1); indicando esto último una menor cantidad de alimento consumido por unidad de tiempo.

Finalmente, la evidencia experimental de este estudio sugiere que los efectos sobre el sistema serotoninérgico no sólo afectan la ingesta de carbohidratos; la mianserina bloqueó los efectos supresores de la 5-HT sobre la ingesta de carbohidratos, incluso en el período de arranque, además en los sujetos lesionados este efecto se revirtió; la aplicación de mianserina en el NPH afecta el proceso de satisfacción (proceso por el cual cesa la alimentación), ya que los episodios alimentarios eran más duraderos pero su frecuencia disminuyó; la facilitación en la ingesta de proteínas, observada bajo los efectos de la 5-HT, fue bloqueada por la mianserina. Sin embargo, si se observó un aumento en la duración de los episodios alimentarios; así como una menor cantidad de alimento consumido por unidad de tiempo. En consecuencia, el proceso que se vio afectado fue el de satisfacción; en la ingesta de carbohidratos los receptores serotoninérgicos postsinápticos _{1B2A/1D} juegan un papel importante, y finalmente que la aplicación de mianserina, no mostró tener efectos sobre la ingesta de grasas y las conductas de beber y dormir por lo menos en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

- Baldwin, B.A. & de la Riva C. (1995). Effects of the 5-HT_{1A} agonist 8-OH- DPAT on operant feeding in pigs. Psychology and Behavior, 58 (3): 611-613.
- Benedotti, C. & Samanin, R. (1987). The role of putative 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the control of feeding in rats. Life Sciences, 41: 635-642.
- Berge, O.G., Fasmer, O.B., Tveiten, L. & Hole, K.(1985). Selective neurotoxic lesions of descending serotonergic and noradrenergic pathways in the rat. Journal of Neurochemistry, 44 (4): 1156-61.
- Blundell, J.E. (1979a). Hunger, appetite and satiety constructs in search of identities. In M. Turner, (Ed). Nutrition and Life Styles (Pp 21-42), London: Applied Science.
- Blundell, J.E. (1979b). Serotonin and feeding. In W.B. Essman. (Ed.) Serotonin Health and Disease (5) Clinical applications (Pp 403-450). New York: Spectrum.
- Blundell, J.E. (1981). Biogrammar of feeding pharmacological manipulations and their interpretations. In S.J. Cooper. (Ed.) Theory in Psychopharmacology (I). (Pp 233-276), London: Academic Press.
- Blundell, J.E. (1984). Serotonin and appetite. Neuropharmacology, 23 (128): 1537-1551. Printed in Great Britain
- Blundell, J.E. & Hill, A.J. (1986). Behavioral pharmacology of feeding: Relevance of animal experiments for studies in man. In M.O. Caruba and J.E. Blundell. (Eds.) Pharmacology of Eating Disorders. Theoretical and Clinical Develoments (Pp 51-70). New York: Raven Press.
- Blundell, J.E. & Latham, C.J. (1979a). Pharmacology of food and water intake. In S. Cooper and Brown (Eds.) Chemical Influences on Behavior (Pp 201-254) London: Academic Press.
- Blundell, J.E. & Latham, C.J. (1979b). Serotonergic influencies on food intake of 5-hidroxytriptophan on parameters of feeding behavior in deprived and free-feeding rats. Pharmacology, Biochemistry and Behaviour. 11: 431-437.

- Blundell, J.E. & Rogers, P.J. (1978), Pharmacological approaches to the understanding of obesity. Psychiatry Clinical American International. 629-650.
- Bondnoff, S.R., Suranyi-Cadott, B., Quirion, R. & Meaney, M.J. (1989). A comparison of the effects of diazepam versus several typical and atypical antidepressant drugs in an animal model of anxiety, Psychopharmacology, 97 (2): 277-279
- Boschmann, M., Frenz, U., Murphy, C.M. & Noack, R. (1996). Changes in energy metabolism and metabolite patterns of obese rats after application of dexfenfluramine. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 53 (3): 549-558.
- Bray, G. A., York, B. & DeLany, J. (1992). A survey of the opinions of obesity experts on the causes and treatment of obesity: American Journal Clinical of Nutrition, 55: 151S-154S.
- Browman, W. C. & Rond, M. J. (1985). Farmacología, México: Interamericana (Pp 12-18 y 15-16).
- Brown, C.M. & Coscina, D.V. (1995). Ineffectiveness of hypothalamic serotonin to block neuropeptide-Y induced feeding. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 51 (4): 641-646.
- Clineschmidt, B. V. (1973). 5,6 dyhydroxytryptamine: Suppression of anorexigenic action of fenfluramine. European Journal of Pharmacology, 24: 405-409.
- Clineschmidt, B. V. (1979). MK212: A serotonin agonist in the CNS: General Pharmacology, 10: 287-290.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E. & Roth, R.H. (1996). The biochemical basis of neuropharmacology. 7th Edition. New York: Oxford University press. Pp. 518.
- Cooper, S.J., Greenwood, S. E. & Gilbert, D. B. (1993): The selective 5-HT₃ receptor antagonist, ondansetron, augments the anorectic effect of d-amphetamine in nondeprived rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45: 589-592.
- Cooper, S.J., & Ciccocioppo, R. (1993). Effects of selective 5-HT₁ receptor agonists in water-deprived rats on salt intake in two-choice tests Pharmacology Biochemistry and Behavior, 45: 513-518.

- Davies, B.T. & Wellman, P.J. (1992). Effects on ingestive behavior in rats of the alpha 1-adrenoceptor agonist cirazoline. European Journal of Pharmacology, 210, (1): 11-16.
- Díaz, J., Eliso, G. & Masvoka, O. (1974). Opposed behavior syndromes in rats with partial and more complete central serotonergic lesion made with 5,6 dihydroxytryptamine. Psychopharmacology, 37: 67-69.
- Dourish, C.T. (1992). Receptors subtypes and feeding behaviour. In P.B. Bradley, S.L. Handley, S.J. Cooper, B.J. Key, N.M. Barnes & J.H. Coote (Eds). Serotonin CNS receptors and Brain function. (Pp. 179-202). New York: Pergamon.
- Dourish, C.T., Hutson, P.H. & Curson, G. (1985). Characteristics of feeding induced by the serotonin agonist 8-hydroxy-2(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). Brain Research Bulletin, 15: 377-384.
- Ebenezer, Y.S. & Brooman, J. (1994). Pretreatment with the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT or piperone does not attenuate the inhibitory effect of systemically administered cholecystokinin (CCK) on food intake in rats Clin Pharmacol, 16 (8): 589-595.
- Egan, J., Early, C.J & Leonard, B.E. (1979). The effect of amitriptyline and mianserine (Org. Gb94) on food motivated behaviour of rats trained in a runway: Possible correlation with biogenic amine concentration in the limbic system. Psychopharmacology, 61: 143-147.
- Feldman, R.S; Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. (1997). Principles of neuropsychopharmacology. Massachusetts: Sinaver Associates, Inc. Publishers. Pp. 909.
- Fernstrom, J. (1981). Dietary precursors and brain neurotransmitter formation. Annual Review of Medicine, 32: 413-425.
- Fletcher, P.J. (1991). Dopamine receptor blockade in nucleus accumbens or caudate nucleus differentially effects feeding induced by 8-OH-DPAT injected into dorsal or median raphe. Brain Research, 552 (2): 181-189.
- Fletcher, P.J. & Coscina, D.V. (1993). Injecting 5-HT into the PVN does not prevent

- feeding induced by injecting 8-OH-DPAT into the raphe Pharmacology Biochemistry and Behaviour, **46**: 487-491.
- Fletcher, P.J. & Davies, M. (1990). Dorsal raphe microinjection of 5-HT and indirect 5-HT agonists induces feeding in rats. European Journal of Pharmacology, **184** (2-3): 265-271.
- Frankfurt, M., Allen, D.L., Luine, U.N. & Beaudet, A. (1987). Temporal effects of intrahypothalamic 5,7-dihydroxytryptamine: Relationship between serotonin levels and (H3) serotonin binding. Brain Research, **419**: 216-222.
- Frankfurt, M., Mendelson, S.D., McKittick, C.R. & McEween, B. S. (1993). Alterations of serotonin receptor binding in the hypothalamus following acute denervation. Brain Research, **601**: 349-352.
- Garattine, S., Bizzi, A., Caccia, S., Codegoni, A.M., & Mennini, T. (1992). Progress report on the anorexia: induced by drugs believed to mimic some of the effects of serotonin on the central nervous system American Journal Clinical of Nutrition, **55** (suppl): 160-166.
- Grinker, J.A., Marinescu, C. & Leibowitz, S.F. (1982). Effects of central injections of neurotransmitters and drugs on freely feeding rats. Society for Neuroscience Abstracts: 604
- Grignoschi, G. & Samanin, R. (1992). Role of serotonin and catecholamines in brain in the feeding suppressant effect of fluoxetine. Neuropharmacology, **31** (5): 445-449.
- Hatton, G.L., Cobbett, P. & Salm, A.K. (1985). Extranuclear axon laterals of paraventricular nucleus in the rat hypothalamus: Intracellular staining, immunocytochemistry and electrophysiology. Brain Research Bulletin, **14**: 123-132.
- Hoebel, B. G., Hernández, L., Schwartz, D. H., Mark, G. P. & Hunter, G. A. (1989). Microdialysis studies of brain norepinephrine, serotonin, and dopamine release during ingestive behavior. Theoretical and clinical implications: Annals of the New York Academy of Sciences, **575**: 171-193.
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane,

- E.J., Saxena, P.R. & Humphrey, P.A. (1994). VII International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin): The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 46 (2): 157-202.
- Kennett, G.A. & Curzon, G. (1988a). Evidence that mCCP may have behavioural effects mediated by central 5-HT_{1C} receptors. British Journal Of Pharmacology, 94: 137-147.
- Kennett, G.A. & Curzon, G. (1988b). Evidence that hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors: Hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. Psychopharmacology, 96: 93-100.
- Kennett, G.A., Dourish, C.T. & Curzon, G. (1987). 5-HT_{1B} agonists induce anorexia at a post-synaptic site. European Journal of Pharmacology, 141: 429-435.
- Kitchener, S.J. & Dourish, C.T. (1994). An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} AND 5-HT₂ receptor agonist using post-prandial satiety sequence in rats. Psychopharmacology, 113, (3-4): 369-377.
- Klodzinska, A. & Chojnacza-Wojcik, E. (1990). Anorexia induced by M-trifluoromethyl-phenyl-piperazine (TFMPP) in rats. Polisc Journal of Pharmacology & Pharmacy, 42 (1): 43-17.
- Kyrcadkides, M. & Silverstone, T. (1979). Comparison of d-amphetamine and fenfluramine on hunger and food intake in man. Neuropharmacology, 18: 1007-1008.
- Lawton, C.L. & Blundell, J.E. (1993). 5-HT manipulation and dietary choice: variable carbohydrate (polycose) suppression demonstrated only under specific experimental conditions. Psychopharmacology, 112 (2-3): 375-382.
- Leibowitz, S.F. (1980). Neurochemical systems of the hypothalamus control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In P.J. Morgane & J. Panksepp (Eds.). Handbook of the Hypothalamus, (VI. Part. A). Behavioral Studies of the Hypothalamus: (Pp 299-437). New York Marcel Dekker.

- Leibowitz, S.F. (1986). Brain monoamines and peptides: Role in the control of feeding behavior. Federation Proceedings, 45: 14-21.
- Leibowitz, S.F. & Brawn, L.L. (1980). Histochemical and pharmacological analysis of catecholaminergic projections to the perifornical hypothalamus in relation to feeding inhibition. Brain Research, 201:315-345.
- Leibowitz, S.F. & Papadakos, P.J. (1979). Serotonin-norepinephrine interaction in the paraventricular nucleus: Antagonistic effect on feeding behavior in rat Society for Neuroscience Abstract: 542.
- Leibowitz, S.F., Roland, C.R., Hor, L. & Squillari, V. (1984). Noradrenergic feeding elicited via the paraventricular nucleus is dependent up on circulating corticosterone, Physiology and Behavior, 32: 857-864.
- Leibowitz, S.F. & Rossakis, C (1979a). Mapping study of brain dopamine and epinephrine sensitive sites which cause feeding suppression in the rat. Brain Research, 172: 101-113.
- Leibowitz, S.F. & Rosakis, C. (1979b). Pharmacological characterization of perifornical hypothalamic dopamine receptors mediating feeding inhibition in the rat. Brain Research, 172: 115-130.
- Leibowitz, S.F. & Short-Posner, G. (1986). Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: Analysis of meal patterns and macronutrient selection. In Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances. New York: Raven.
- Leibowitz, S.F., Short-Posner, G., Brennan, B. & Alexander, J.T. (1993). Meal pattern analysis of macronutrient intake after PVN norepinephrine and peripheral clonidine administration. Obesity Research, 1: 29-39.
- Leibowitz, S.F., Weiss, G.F. & Suh, J.S. (1990): Medial Hypothalamic nuclei mediate serotonin inhibitory effect on feeding behavior: Pharmacology Biochemistry and Behaviour, 37 (4): 735-742
- Levitsky, D.A. & Troiano, R. (1992). Metabolic consequences of fenfluramine for the control of body weight. American Journal Clinical Nutrition, 55, (suppl):167-172.

- Liljequist, R. (1993). Interaction of taurine and related compounds with GABAergic neurons in the nucleus raphe dorsalis. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 44: 107-112.
- López, A.V. & Islas C.M. (1990) Efectos de la Ciproheptanida en la Microestructura de la Conducta Alimenticia en ratas, Tesis UNAM ENEP-Iztacala
- López-García, J.J. & Ato-García, M. (1994). Modelos de diseño experimental. En M. Ato-García & J. J. López García (Coords.) Fundamentos de estadística con SYSTAT:(Pp. 281-344). Madrid :RA-MA.
- Mancilla D. J. & Cisneros, C.A. Lopez, A.V., Ocampo, T-G, M.T., Alvarez, G., Vázquez A.R., Osornio, C.L. & Rosales,L.S (1993). Efectos del 5-HTdITP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia, Revista Mexicana de Análisis de la Conducta, 19(1-2): 3-17.
- Mancilla D.J., Cisneros, C.A. Lopez, A.V., Ocampo, T-G, M.T., Alvarez, G., Vázquez A.R., Osornio, C.L. & Rosales,L.S (1994 a). Efectos del 5-HTdITP: un análisis microestructural de la conducta alimenticia, Revista de Análisis de la Conducta, 19(1-2): 19-32.
- Mancilla D. J: & Cisneros, C.A. Lopez, A.V., Ocampo, T-G, M.T., Alvarez, G., Vázquez A.R., Osornio, C.L., Rosales, L.S (1994 b). Efectos del 5-HTdITP: sobre la autoselección dietaria. Revista Mexicana de Psicología, 11 (1): 25-32.
- Mancilla D.J. & Pérez R.B.E. (1992) Serotonina-Conducta Alimenticia: Revista Mexicana de Psicología, 9(2): 143-149.
- Mancilla D.J., Zaragoza, R.E. & Mejia M.M. (1994): Efecto de algunos agentes anorexigénicos en ratas Revista Mexicana de Análisis de la Conducta, 19 (1-2): 3-18.
- McCabe, J.T. & Leibowitz, S.F. (1984) Determination of the course of brain catecholamine fibers mediating amphetamine anorexia. Brain Research, 311: 211-224.
- Mazzola-Pomieto, P. Aulakah, C.S. & Murphy, D.L. (1995) Temperature, food intake, and locomotor activity effects of a 5-HT₃ receptor agonist and two,

- 5-HT₃ receptor antagonist in rat. Psychopharmacology, 121: 488-493.
- Pandey, S.C., Davis, J.M. & Pandey, G.N. (1995). Phosphoinositide system-linked serotonin receptor subtypes and their pharmacological properties and clinical correlates. Journal Psychiatry and Neuroscience, 20 (3): 215-225.
- Paris, J.M., Mitshushio, H. & Lorens, S.A. (1991). Intra-midbrain raphe injections of the neurokinin-3 agonist senktide inhibit food and water intake in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 38 (1): 223-226.
- Paxinos, G. & Watson Ch. (1982). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press.
- Pijl, M., Cohen, A.P., Verkes, R.J., Koppeshaar, H.P., Lestra. J.-A., Shoemaker, H.C., Prolich, M., Onkenhout, W. & Meinders, A.E. (1995). Plasma amino acid rations related to brain serotonin synthesis in response to food intake in bulimia nervosa. Biology and Psychiatry, 38 (10): 659-668.
- Poeschila, B., Gibbs, J., Simansky, K.J. & Smith, G. P. (1992). The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT attenuates the satiating action of Cholecystokinin. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 42: 541-543.
- Rogers, P., McKibbin, P.E. & Williams, G. (1991). Acute fenfluramine administration reduces neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the rat: possible implications for the anorectic effect of fenfluramine. Peptides, 12 (2): 251-255.
- Samanin, R., Mennini, T. Ferraris, A., Bendotti, C., Borsini, F. & Garattini, S. (1979). M-Clorophenylpiperazine: A central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 308: 159-163.
- Shibata, S., Ono, M., Minamoto, Y. & Watanabe, S. (1995). Attenuating effect of serotonin receptor antagonists on impairment of mealtime-associated activity rhythm in old rats. Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 51 (2-3): 541-544.
- Shimizu, N., Take, S., Hori, T & Oomura, Y. (1991). Hypothalamic microdialysis of mazindol causes anorexia with increase in synaptic serotonin in rats. Journal Physiology and Behaviour, 49 (1): 131-134.

- Shor-Posner, G., Azar, A.P., Insigna, S. & Leibowitz, S.F. (1985). Deficits in the control of food intake after hypothalamic paraventricular nucleus lesions Physiology and Behaviour, **35**: 883-890.
- Shor-Posner, G., Ian, C., Brennan, G., Cohn, T., Moy, H., Ning, A & Leibowitz, S F. (1993). Self-selection albino rats exhibit differential preferences for pure macronutrient diets: Characterization of three subpopulations. Physiology Behavior, **50**: 1187-1195.
- Silverstone, T. & Goodall, E. (1986). Serotonergic mechanisms in human feeding: The pharmacology evince. In S. Nicholaidis (Ed.). Serotonergic System Feeding and Body Weight Regulation. (Pp 86-97). London: Academic Press
- Sullivan, A.C. & Triscari, J. (1976): Possible interation ship between metabolic flux and appetite. In D. Novin, W. Wrywicka and G.A. Bray (Eds.) Hunger Basic Mechanism and clinical implications. (pp 115 125) New York: Raven Press.
- Tempel, D.L., Shor-Posner, G.,Dwyer, D & Leibowitz, S. F. (1989). Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food deprived rats. American Journal Physiology, **256**: R541-R548.
- Tsujii, S.C. & Bray, G.A. (1992). Food intake of lean and obese Zuker rats following ventricular infusions of adrenergic agonists. Brian research, **587** (2): 226-232.
- Uphouse L., Colon L., Cox, A., Caldarola-Pastuszka, M.& Wolf, A. (1996), Effects of mianserin and ketanserin on lordosis behavior after systemic treatment or infusion into the ventromedial nucleus of the hypothalamus. Brain Research, **718** (1-2): 46-52.
- Velasco-Ariza, V. (1989). Los agentes anorexígenos ¿Realmente suprimen el apetito? Revista Facultad de Medicina. UNAM. 216-223.
- Voigt, J.P. Pink, H. & Marsden, C.A. (1995). Evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in CCK induced satiety in rats. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, **351** (3): 217-220
- Wellman, P.J. & Davies, B.T. (1991). Suppresion of feeding induced by phenylephrine microinyection within the paraventricular hypotalamus in rats

Appetite, 17 (2): 121-128.

- Wellman, P.J. & Davies, B.T. (1992). Reversal of cirazoline and phenylpropanolamine-induced anorexia by the alpha 1-receptor antagonist prazosin. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 42 (1): 97-100.
- Weltzin, T.E., Fernstrom, M.D Madelyn, H.P., Fernstrom, J.D., Neuberger, S.K. & Kaye, W.H. (1995). Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. American Journal of Psychiatry, 152 (11): 1668-1671.
- Whiteford, H.A., Jarvis, M.R., Stedman, T.J., Pond, S. & Csernasky, J.G. (1993). Mianserin-Induced up-regulation of serotonin receptors on normal human platelets in vivo. Life Sciences, 53: 371-376.
- Wolf, W.A & Bobik, A. (1988). Effects of 5,6-dihydroxytryptamine on the release, synthesis, and storage of serotonin: Studies sing rat brain synaptosomes. Journal of Neurochemistry, 50 (2): 534-542.
- Wurtman, R.J., Hefti F., & Melamed, E. (1981). Precursor control of neurotransmitter synthesis. Pharmacological Reviews, 32: 315-335.
- Wurtman, J.D. & Wurtman, R.J. (1977). Fenfluramine and fluoxetine espere protein consumption while supresing caloric intake by rats. Science, 198: 1178-1180.
- Wurtman, J.D. & Wurtman, R.J. (1979 a). Drugs that enhance serotonergic transmission diminish selective carbohydrate consumption by rats. Life Sciences, 24: 895-904.
- Wurtman, J.D. & Wurtman, R.J. (1979b). Fenfluramine and other serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. Current Medical Research Opinion, 6 (supplement 1): 28-33.
- Wurtman, R.J. & Wurtman, J.D. (1984). Nutrients, neurotransmitter synthesis, and control of food intake. In A.J. Stunkard and E. Stellar (Eds.) Eating and its Disorders (pp. 77-86). New York: Raven Press.
- Zimmermann, H. (1993). Synaptic trasmission: Cellular and Molecular Basis. New York, EEUU, Georg Thieme Verlay Stuttgart. 11-25