

01921
196

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS MESULERGINA,
METIOTEPINA Y MIANSERINA SOBRE EL EFECTO
ANORÉXICO PRODUCIDO POR EL INDORRENATO.**

**Tesis que para obtener el titulo de:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA**

Presenta:

JUAN ISMAEL RAMÍREZ LABASTIDA

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

REVISOR DE TESIS: DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA

COMITÉ: MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERON

MTRO. GUSTAVO BACHA MÉNDEZ

MTRO. OSCAR ZAMORA ARÉVALO

MÉXICO D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUNIO 2003

A



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.

AGRADECIMIENTOS

± Es tan obvio a quien agradecer, que me ha costado trabajo escribirlo; pensé en toda la parafernalia posible para este fin. Pero decidí no usar términos extraños ni mi "acostumbrado mal estilo literario" que no ha servido de mucho para comunicarme con los demás (aunque si para conmigo). Cualquier "cosa" que escriba aquí, se quedará muy "corto" para todo lo que quisiera expresar a mis padres. Aún con todos mis raros y estrafalarios cambios conductuales que ahora me han llevado a un estilo de vida, mis padres han soportado todos esos embates y sin restricción alguna han cedido, me han dado todo y me han ayudado para que mi percepción del "mundo golpeado" tenga bastante sentido. Quizás crean que puedo "lograr" muchas más cosas; sin embargo, el "conseguir tanto como pueda" ha sido parte de mi elección. Espero además de esta satisfacción, pueda darles algunos otros momentos parecidos a "conseguirlo todo". Gracias a mis Padres: Catalina y Juan. ¿Qué más puedo escribir?, si ustedes me han escuchado, visto y hacer cualquier locura...

TODO

Charles Bukowski

*Los muertos no
necesitan
aspirina o
tristeza
supongo.*

*Pero quizás necesitan
lluvia,
zapatos no,
pero un lugar donde
caminar,
cigarrillos no,
nos dicen.*

*Pero un lugar donde
arder.*

*O nos dicen:
Espacio y un lugar
para
volar,
da
igual.*

*Los muertos no me
necesitan.
Ni los
vivos.*

*Pero quizás los
muertos se necesitan
unos a
otros.*

*En realidad, quizás
necesitan*

*todo lo que nosotros
necesitamos.*

*Y
necesitamos tanto,
si solo supiéramos
qué
es.*

*Probablemente
es
todo.*

*Y probablemente
todos nosotros
moriremos
tratando de
conseguirlo
O moriremos*

porque no
lo
consequimos.

Espero que
cuando yo este

muerto
comprendan
que conseguí
tanto
como
pude.

De "The
Roominghouse
Madrigals: Early
Selected Poems
(1946-1966).

± A mi director de Tesis: David Velázquez Martínez, que además del apoyo académico e influencia como investigador, siempre ha mostrado un interés más allá de una simple convivencia rutinaria. No solo fue quien me hizo descubrir ciertas habilidades, sino también he aprendido tanto de él, que ya desde hace tiempo es parte de mi formación personal. Además debo reconocer, que me soportó todos esos malos momentos que he pasado durante el tiempo que he estado en el laboratorio; y cada vez que pasaba eso, estaba David para aconsejarme y ayudarme; como aquella ocasión en la que decidí dejar el laboratorio *para intentar ser un escritor*: quizás aún no lo he logrado...

± Cuando una tarde llegué al laboratorio y vi a Karina leyendo, nunca pensé que estaría incluida en estos agradecimientos. Pero ahora no solo está su nombre escrito en muchos textos y malos poemas; sino hasta ha logrado que olvide que *"The love is a dog from hell"*. No se si nuestra relación duré lo suficiente para asumir ciertas responsabilidades y seguir compartiendo, pero hasta ahora, lo que me ha dado *es parecido a un tango de Astor Piazzolla*; además, después de estar tanto tiempo *"cosificado"* frente a una pc, Karina logró (aunque no sabe cómo ni en qué momento) que yo sintiera algo más que la tristeza que había acumulado durante años. / *No me importa que las mujeres tengan los senos como magnolias o como pasa de higo... / pero eso si, ---y en eso soy irreductible --- no les perdono, bajo ningún pretexto, que no sepan volar... / (Oliverio Girando del libro Espantapájaros, 1932).* Karina, ¿sabes manejar?

± Me había propuesto no usar *mi estilo anti-literario*, sin embargo no puedo dejarlo de lado, y en este sentido quiero agradecer a mi buen amigo Alvaro (Atroman X), quien fue parte importante para darme cuenta de toda esa "resaca BEAT" con la cual día con día me levantaba. También quiero agradecer al Maestro Felipe Posadas y a Luis Martignon, quienes confían en como asumo el papel de un beatnik. Claro, a Los Avengers, Ajuscoman, Astroman X y mi alter-ego Juan Beat, por darnos la oportunidad de romper reglas y vivir al extremo.

± A mis amigos: Luis Armando Luna, quien, después de entregar los ejemplares para empastar me estará esperando en su casa para bebernos un par de cervezas y *quejarnos de todo lo que nos sucede*. Al próximo PhD Hugo Sánchez, que directamente ha estado involucrado en el trabajo y la convivencia dentro del laboratorio y con el cual, hicimos sufrir a tanta gente con nuestra peculiar forma de comportarnos y de no preocuparnos por ser correctos.

± Un fuerte agradecimiento a la Mtra. Gabriela Orozco Calderon con quien he pasado mucho tiempo y me he dado cuenta del aprecio que tiene hacia mi; además de ser parte de mi desarrollo académico.

Gracias al Dr. Florencio Miranda Herrera por brindarme su amistad, tener paciencia y su disposición tanto académica como personal.

Al Mtro. Oscar Zamora Arévalo de quién admiro su extrema sinceridad y que siempre me ha dado su amistad, y me ha ayudado en cualquier momento que lo necesite.

Al Mtro. Gustavo Bacha Méndez que me ha aportado bastantes conocimientos y que con sus sugerencias hacia este trabajo de investigación ha sido muy útil para mejorarlo. Además del apoyo extracurricular que incondicionalmente siempre me lo ha dado.

Al Dr. Arturo Bouzas y los integrantes del Laboratorio de Conducta y Adaptación: Vladimir, Oscar y Miguel.

A todos los que de alguna u otra forma participaron en la presenta investigación.

Y finalmente a: Olga Rojas, Blanca Reguero , Alicia Migoni, el Dr. Felipe Cruz (siempre apurándome y ayudándome en lo necesario); y a todos aquellos que alguna vez han tenido que *"soportarme"*. Si alguien se me olvida reclamen el día del examen.

± Esta investigación fue apoyada por DGAPA con el proyecto IN2298999 y por CONACYT con el proyecto 37066H.

D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Resúmen	2
I. El Sistema Serotonérgico	3
II. Evidencia de la participación de los mecanismos serotonérgicos en la ingesta de alimento	7
Indorrenato	13
Antagonistas utilizados en el presente estudio	15
Objetivo	16
III. Método y materiales	17
Sujetos	17
Procedimiento	17
Prueba de ingesta	18
Fármacos	19
Análisis de datos	19
IV. Resultados	21
V. Discusión y Conclusiones	39
VI. Referencias	46

†

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

Existe evidencia de que la serotonina participa en la regulación de la ingesta de alimento. El indorrenato (INDO) es un agonista con afinidad por los sitios receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, el cual se ha descrito que reduce la ingesta de alimento. El interés del presente experimento fue obtener información adicional para determinar el mecanismo de acción por el cual el INDO decrementa la ingesta de alimento, utilizando la administración de los antagonistas mesulergina, metiotepina y mianserina. Los sujetos fueron ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 200 y 300 g, fueron alojados de forma individual, y se les entrenó a consumir su alimento y agua bajo un régimen de 20 horas diarias de privación con 4 horas de acceso. El INDO en dosis de 17.8 mg/kg o el vehículo se administraron 30 min antes de la prueba de ingesta. Los antagonistas mesulergina (1.0 mg/kg), metiotepina (0.3 mg/kg), mianserina (3.0 mg/kg) o el vehículo de estos (solución salina al 0.9%) se administraron subcutáneamente media hora antes del INDO, 30 minutos más tarde se permitió el acceso al agua y alimento y se registró el consumo 1^a, 2^a, 4^a y 24 horas posteriores al acceso. Los resultados mostraron que el INDO (17.8 mg/kg) decrementó la ingesta de alimento durante la 1^a, 2^a y 4^a hora después del acceso, mientras que no tuvo efectos sobre el consumo de agua. En ratas con libre acceso al alimento pero no al agua, el indorrenato decrementó el consumo de alimento aún 24 horas después, sin afectar el consumo de agua; mientras que cuando los animales tuvieron libre acceso al agua y no al alimento se observa un decremento tanto en el consumo de alimento como en el de agua. La mesulergina (5-HT_{2A/2C}) antagonizó el efecto del INDO sobre la ingesta de alimento durante la 1^a hora de acceso. La metiotepina (5HT_{1A/1B/2C}) incrementó el efecto del INDO sobre la ingesta de alimento y agua durante la 1^a y 2^a hora, y la mianserina (5-HT_{2A/2C}) también incrementó el efecto del INDO sobre el consumo de agua pero sólo durante la 1 hora. Estos resultados indican que el efecto anoréxico del INDO puede ser mediado por los receptores 5-HT_{2C} y que posiblemente exista una interacción entre el subtipo de receptores 5-HT₁ y 5-HT₂, lo cual permita observar la potenciación del pretratamiento con metiotepina sobre el decremento de la ingesta de alimento.

I. EL SISTEMA SEROTONÉRGICO

SINTESIS Y ELIMINACION

La serotonina es sintetizada a partir de un aminoácido llamado triptofano, éste cruza la barrera hematoencefálica y entra al Sistema Nervioso Central (CNS). En el citoplasma, la hidroxilasa de triptofano añade un grupo OH (Hidroxilo) al triptofano y lo convierte en 5-hidroxitriptofano (5-HTP); la descarboxilasa de aminoácidos actúa sobre el 5-HTP y lo convierte en serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Finalmente, la serotonina liberada, puede ser reabsorbida para volver a utilizarse o puede ser degradada por la MAO convirtiéndola en ácido 5-Hidroxiindoleacético (5-HIAA), para después pasar al líquido cefalorraquídeo, a la sangre y, por último, al riñón para ser desechada a través de la orina (Blundell y Halford, 1998; Sanders-Bush y Mayer, 1996)

HISTORIA

En 1930, Erspamer (citado en Zifa, 1992) encontró grandes cantidades de una sustancia dentro de las células enterocromafines y en la mucosa gastrointestinal a la que llamo enteramina. Rappor (1947, 1948; citado en Zifa, 1992) consiguió aislar la enteramina del suero sanguíneo y la llamó serotonina (5-HT). Los primeros que pudieron sintetizarla fueron Hamlin y Fisher en 1951 (citados en Zifa, 1992); más tarde Twarog y Page en 1953 y en 1954 (citados en

Zifa, 1992) encontraron a la 5-HT en el cerebro de varios mamíferos y se propuso que la serotonina podría actuar como neurotransmisor dentro del Sistema Nervioso Central (CNS)

Gaddum y Picarelli en 1957 sugirieron que existían dos tipos de receptores de la serotonina: los D y los M. Esto debido a que cuando administraban dibenzilina y morfina en un músculo liso de cobayo se inhibía la respuesta a la serotonina al 50% en ambos casos, y cuando lo hacían de manera conjunta, es decir, la morfina y al dibenzilina al mismo tiempo, bloqueaban la respuesta al 100%. El primer agonista de la serotonina que se describió fue la quipazina (Hong, Pardo, Sancilio y Vargas, 1969). Fue hasta 1979 cuando Peroutka y Snyder mediante la técnica con radioligandos (la cual consiste en marcar una molécula radioactivamente, usualmente con ^3H , pero también con ^{14}C o ^{125}I), identificaron dos tipos de receptores a los que llamaron 5-HT₁ y 5-HT₂. En 1981 Pedigo, Yamamura y Nelson demostraron dos sitios distintos para la 5-HT en el cerebro de la rata, el sitio 5HT_{1A} que mostraba gran afinidad por la espiperona; mientras que los sitios 5-HT_{1B} mostraban baja afinidad. Bradley et. al (1986) describió un receptor más al que llamo 5-HT_{1-like}, esto porque tenía algunas características similares con los 5-HT₁. Además sugirió que los receptores D y M, los cuales habían sido descritos por Gaddum y Picarelli en

1957, eran los 5-HT₂ y los 5-HT₃ respectivamente. En 1990 Peroutka mencionó que existía un nuevo subtipo, al que llamo 5-HT_{1D}; además de identificar al 5-HT_{1C} como 5-HT_{2C}, debido a las características farmacológicas y estructurales del sitio 5-HT_{1C}, las cuales eran más similares al subtipo de receptores 5-HT₂.

CRITERIOS Y CLASIFICACION

Los siguientes son los criterios utilizados en la actualidad para la clasificación y nomenclatura de los receptores a la serotonina, el operacional, trasduccional y estructural (Hoyer et al, 1994; Hoyer y Martin, 1997). El operacional se refiere a la afinidad e interacción que existe entre el receptor y los fármacos. El trasduccional hace referencia a los eventos bioquímicos que ocurren cuando el receptor es activado. Por último, el estructural tiene como base principal la secuencia de aminoácidos que los compone, es decir, la estructura molecular del receptor. Con base a los criterios anteriores, en la actualidad existen siete tipos de receptores a la serotonina, y cada uno de ellos esta dividido en subtipos. El 5-HT₁ esta dividido en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. Los receptores 5-HT₂ se dividen en 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} (previamente 5-HT_{1C}). Por lo que se refiere a los receptores 5-HT₃, se han dividido en 5-HT_{3a} y 5-HT_{3b}; de igual forma los 5-HT₄ y los 5-HT₅ se dividen en 5-HT_{4a}, 5-HT_{4b}; y 5-HT_{5a}, 5-HT_{5b} respectivamente. De los receptores 5-HT₆

no se conocen subtipos. Y finalmente los 5-HT₇ se dividen en 5-HT_{7a}, 5-HT_{7b}, 5-HT_{7c} y 5-HT_{7d} (Ver figura 1).

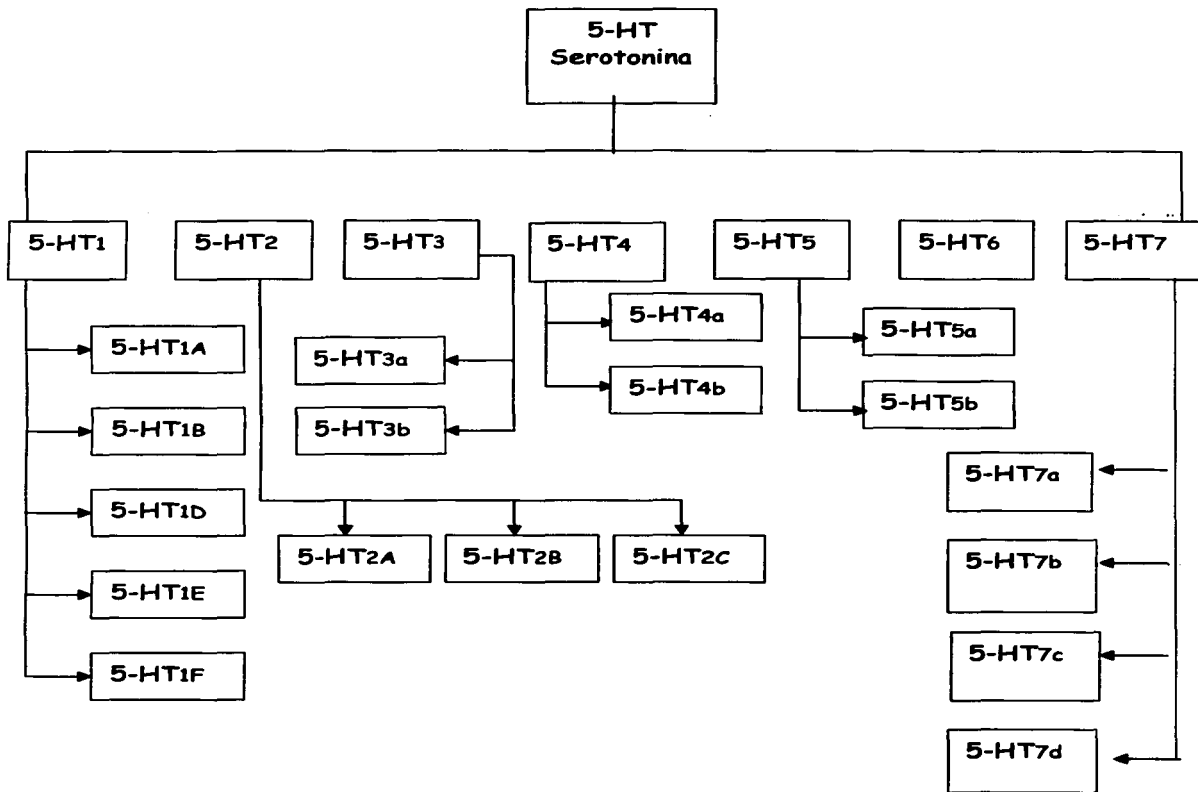


Figura 1. Clasificación de los subtipos de receptores serotoninérgicos

II. EVIDENCIA DE LA PARTICIPACION DE LOS MECANISMOS SEROTONERGICOS EN LA INGESTA DE ALIMENTO.

La evidencia de la participación de los mecanismos serotoninérgicos en el control de la ingesta de alimento es relativamente reciente. A partir del descubrimiento de que la fenfluramina, un bloqueador de la recaptura de la serotonina poseía actividad anoréxica (Le Douarec, Schmitty y Laubie, 1966), y no afectaba la conducta motora como la anfetamina (Le Douarec et al., 1966; Blundell, 1984), las investigaciones se han dirigido a identificar la participación diferencial de los subtipos de receptores del sistema serotoninérgico en la regulación de la ingesta de alimento.

Funderburk, Hazelwood, Ruckrt y Ward (1971) y Jespersen y Scheel-Kruger (1973) mostraron que el efecto anoréxico de la fenfluramina y, más tarde, el de la d-fenfluramina (Neil y Cooper, 1989), se antagonizaba con la metergolina, un antagonista serotoninérgico con afinidad por los receptores 5-HT_{2A/2C}. También se demostró que la ciproeptadina y la cinanserina bloqueaban el efecto de dosis grandes de fenfluramina (Clineschmidt, McGuffin y Werne, 1974) y la desmetil-d-fenfluramina (Kruk, 1974) pero que este bloqueo no ocurre en el caso de dosis menores. Se sugirió entonces, que la fenfluramina estimulaba la liberación de serotonina y así provocaba su efecto anoréxico. El

efecto de los agonistas indirectos como la fenfluramina y fluoxetina sobre la ingesta de alimento es debido a que bloquean el mecanismo de la recaptura de 5-HT

La evidencia directa de la participación de la serotonina en el control de la ingesta deriva preferentemente de los descubrimientos que se han hecho con compuestos que mejoran la transmisión de 5-HT (Samanin, Ghezzi, Valzelli y Garattini, 1972). Por ejemplo, la administración sistémica (Cooper, Dourish y Barber, 1990; Luo y Lin, 1991) e intrahipotalámica de 5-HT (Fletcher y Paterson, 1989; Fletcher y Yu 1989) producen decrementos sobre la ingesta de alimento en ratas. Los subtipos de receptores serotoninérgicos que principalmente han estado relacionados con la regulación de ingesta de alimento son los 5-HT_{1A}, los 5-HT_{1B}, los 5-HT_{2A/2C} y, recientemente también se ha involucrado a los 5-HT₃.

Los estudios con 5-methoxy-3(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indole (RU-24969), un agonista para los subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, sugirieron que la estimulación de los receptores 5-HT_{1B} producía decremento en la ingesta de alimento de una forma dosis-dependiente, tanto en un paradigma de ratas privadas (Dourish, Hutson, Kennett y Curzon, 1986), como en ratas no privadas de alimento (Bendotti y Samanin, 1987). El

efecto anoréxico producido por el RU-24969 fue antagonizado por el (+/-) cianopindolol demostrando así la participación de los receptores 5-HT_{1B} (Kennett, Dourish y Curzon, 1987). En experimentos recientes se examinó el efecto del RU-24969 administrándolo en el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) y se encontró que reduce la ingesta de alimento; mientras que cuando se administra el (-) propranolol (antagonista 5-HT_{1B}) el efecto anoréxico provocado por el RU-24969 se revierte (Samanin y Grignaschi, 1996).

La evidencia de la participación de los receptores 5-HT_{2A}, principalmente se derivó del uso de la quipazina. Este compuesto cuando se administra inmediatamente antes del acceso a la comida, reduce la ingesta de alimento de una manera dosis-dependiente (Samanin, Bendotti, Candelaresi y Garattini, 1977). Se encontró que la administración de antagonistas con afinidad a los receptores 5-HT_{2A}, como la metisergida, ritanserina y ketanserina, antagonizaban el efecto anoréxico producido por la quipazina (Hewson, Leighton, Hill y Huges, 1988). En estudios recientes Aulakh y colaboradores (1994) presentaron evidencia de la participación de los receptores 5-HT₂ utilizando el DOM. El DOM es un agonista con afinidad a los subtipos receptores 5-HT_{2A/2C}, en este experimento, el DOM decrementó el consumo de alimento a dosis de 1.0 y 2.5 mg/kg y éste efecto fue antagonizado

completamente por la metergolina y la ritanserina que tienen afinidad también por 5-HT_{2A}, pero no por la mesulergina, un antagonista con afinidad por los sitios 5-HT_{2A/2C}. En la prueba de tolerancia-cruzada (cross-tolerance), que consiste en administrar diariamente a grupos independientes DOM en dosis de 1.0 mg/kg, mCPP (2.5 mg/kg) o salina 10 minutos antes del acceso a la comida; al cuarto día, el mCPP y la salina se cambiaron por la administración de DOM, mientras que al sexto día, los grupos que se les administraba DOM o salina fueron cambiados a mCPP en dosis de 2.5 mg/kg (Aulakh y colaboradores, 1994; Aulakh, Mazzola-Pomietto, Hulihan-Giblin y Murphy, 1995); se demostró que no se produce tolerancia cruzada entre el DOM y el agonista 5-HT_{2c} mCPP. Así entonces, existe una fuerte evidencia de la participación de los receptores 5-HT₂ en la regulación de la ingesta de alimento.

Kennett y Curzon (1988; 1991) encontraron que agonistas con afinidad a los receptores 5-HT_{2C/2A}, como el mCPP, o con afinidad a los 5-HT_{1B/2C}, como el TFMPP, poseen actividad anoréxica y este efecto es principalmente debido a la estimulación de los receptores 5-HT_{2c} dado que la metergolina y la ritanserina antagonizaron el efecto producido por el mCPP (Kennett y Curzon, 1991). La evidencia de la participación directa del subtipo de receptores 5-HT_{2c} en el control de la ingesta como parte de un sistema de inhibición de la ingesta

de alimento se fortaleció con los resultados de los experimentos hechos con DOI. Este es un agonista con afinidad a los receptores 5-HT_{2A/2C}, y su administración en varias dosis de DOI produce un decremento dosis-dependiente sobre la ingesta de leche y alimento (Schechter y Simansky, 1988). El efecto anoréxico producido por el DOI, fue antagonizando completamente por la metergolina, y parcialmente, por la ritanserina, mianserina y mesulergina, indicando la participación de los receptores 5-HT_{2c} en el efecto anoréxico producido por el DOI (Aulak, Hill, Yoney, y Murphy, 1992).

También se ha descrito que el SB 242084, un antagonista selectivo los receptores 5-HT_{2c}, previno el efecto hipofágico producido por el mCPP, (Kennett, Wood, Bright, Trail, Riley, Holland, Avenell, Stean, Upton, Bromidge, Forbes, Brown, Middlemiss y Blackburn, 1997). Y recientemente se ha reportado que el agonista RO 60-0175, un antagonista selectivo al subtipo de receptores 5HT_{2c} a dosis de 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg produce un decremento dosis dependiente en la ingesta de alimento similar al de la d-fenfluramina (Clifton, Lee y Dourish 2000); y el efecto del RO 60-0175 fue atenuado con el pretratamiento del antagonista SB 242084 (Hewitt, Lee, Dourish y Clifton, 2002).

Vickers, Dourish y Kennet (2001) sugieren que el control de la ingesta de alimento, principalmente es mediado por los receptores 5-HT_{2c} ya que en sus experimentos, encontraron que la hipofagia producida por la d-fenfluramina y la d-norfenfluramina que tiene afinidad a los receptores 5HT_{2B/2C} es inhibida por el antagonista SB 242084; mientras que con el pretratamiento con antagonistas selectivos 5HT_{2B} (SB 215505 y RS 127445), 5HT_{2A} (MDL 100,907 y Ketanserina), 5HT_{1A} (WAY 100635) y 5HT_{1B} (GR-127935 y SB 224289) no afectaron la hipofagia inducida por la d-fenfluramina

En resumen, los estudios con antagonistas serotoninérgicos selectivos como el SB 242084 y aquellos que se han utilizado agonistas indirectos como la fenfluramina, d-fenfluramina ó fluoxetina, han demostrado que la estimulación directa o indirecta de los receptores serotoninérgicos, particularmente los 5-HT_{2c} producen un decremento en la ingesta de alimento.

INDORRENATO

Recientemente se ha descrito que el Indorrenato (TR3369,5 metoxitriptamina B-metilcarboxilato HCL), es un agonista que muestra afinidad a los subtipos de receptores 5-HT_{1A/1B/2C}. Se ha reportado que el INDO posee propiedades antihipertensivas ya que su administración intraventricular produce un decremento en la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Hong, 1981). También existe evidencia de sus propiedades ansiolíticas (Fernández Guasti y López Rubalcaba, 1990) y de sus efectos sobre la conducta sexual en ratas (Fernández Guasti, Hong y López Rubalcaba, 1992a). Además se ha demostrado que el INDO es capaz de adquirir propiedades de estímulo discriminativo en un paradigma de discriminación de drogas (Orozco, 1996; Velázquez, López Cabrera, Sánchez, Ramírez y Hong, 1999; Miranda, Hong, López-Cabera y Velázquez-Martínez, 1998. A a dosis de 10.0 mg/kg, el INDO reduce la concentración de 5-HIAA en el tallo cerebral, cuerpo estriado, corteza, mesencéfalo e hipotálamo en ratas, sin reducciones simultáneas en los niveles de serotonina, dopamina o norepinefrina (Benítez King, Anton Tay y Hong, 1991).

En los estudios conductuales, se ha reportado que el INDO posee propiedades anoréxicas en monos rhesus y en ratas (Velázquez, Valencia y

Villarreal, 1983). Se ha encontrado que la administración intraventricular de INDO a dosis de 1.0, 3.0 y 10.0 microgramos decrementa la ingesta de alimento de una forma similar a la de la administración intraventricular de la fenfluramina; además de que el INDO no tiene efectos sobre la conducta motora (López Cabrera, Velázquez Martínez, Prado, García y Ortiz, 1992). El INDO produce un decremento en el consumo de alimento de forma dosis-dependiente, mostrando una dosis efectiva 50 (ED50) de 91.7 mmol/kg. Sin embargo, el efecto del INDO es menor comparado con el efecto de la fenfluramina ó anfetamina, ya que la dosis efectiva de estos compuestos es menor que la del INDO. También se encontró que los antagonistas serotoninérgicos cinanserina, ciproeptadina y metergolina antagonizaron el efecto anoréxico de la fenfluramina y del INDO; mientras que ningún antagonista dopaminérgico atenuó el efecto del INDO sobre la ingesta de alimento (Velázquez Martínez, Valencia, López-Cabrera, y Villarreal, 1995) Estos resultados confirman la acción específica del INDO por el sistema serotoninérgico en la ingesta de alimento. No obstante que se ha demostrado que el INDO produce un decremento en la ingesta de alimento similar al producido por otros agonistas serotoninérgicos como la quipazina, el DOI o la fenfluramina, no es suficiente para establecer cuál es el mecanismo de acción

por el cual posee actividad anoréxica. Dado que el INDO muestra afinidad a los subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, una herramienta importante es el uso de antagonistas que tengan afinidad a los tipos de receptores serotoninérgicos ya mencionados.

ANTAGONISTAS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

La mianserina es un antidepresivo tetracíclico de la segunda generación, la cual difiere de los antidepresivos tricíclicos en términos de su estructura y farmacología. Bloquea los receptores histaminérgicos y adrenérgicos, pero tiene poco efecto sobre el mecanismo de recaptura de la serotonina (Kelly, Porter y Varvel, 1995) y muestra afinidad a los subtipos de receptores 5-HT_{2A/2C}. Se ha descrito que la mianserina antagoniza el efecto anoréxico del mCPP (Kennett y Curzon, 1988), el TFMPP (Klodzinska y Chojnacka-Wojcik, 1990) y el DOI (Aulakh, Hill, Yoney y Murphy, 1992).

Por su parte la metiotepina, es una antagonista no selectivo de los receptores 5HT_{1A/1B/2C}; aplicada sistémicamente sola o en interacción con la fluoxetina o la desfenfluramina, previenen el decremento de los niveles cerebrales de 5-HIAA (Gardier, Kaakkola , Erfurth y Wurtman, 1992). Además, también se ha descrito que en ratas no privadas, el efecto anoréxico

provocado por la d-fenfluramina es atenuado por la metiotepina (Neil y Cooper, 1989).

El antagonista no selectivo 5-HT_{2A/2C} mesulergina, previene parcialmente el efecto del DOI sobre la ingesta de alimento (Aulak et al., 1992); sin embargo cuando se administra DOM, el cual tiene efectos anoréxicos e hipertérmicos, la mesulergina sólo atenúa el efecto hipertérmico, pero no el hipofágico (Aulakh, Mazzola-Pomietto, Wozniak, Hill, y Murphy, 1994).

OBJETIVO

El interés del presente estudio fue evaluar mediante la administración de los antagonistas serotoninérgicos mesulergina (5-HT_{2A/2C}), metiotepina (5HT_{1A/1B/2C}) y mianserina (5HT_{2A/2C}), el mecanismo de acción por el cual el indorrenato decrementa la ingesta de alimento.

III METODO Y MATERIALES

SUJETOS.

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con un peso corporal de 200 a 300 g al inicio del experimento. Los animales fueron obtenidos del bioterio de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Fueron alojados en cajas individuales bajo un ciclo luz-oscuridad 12-12 horas, teniendo libre acceso a agua y alimento antes de comenzar el experimento.

PROCEDIMIENTO.

Al llegar al laboratorio, los sujetos tuvieron acceso libre al alimento y agua durante 10 días. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a grupos independientes que fueron privados de agua y alimento o, en su caso, solamente de alimento o agua. Después, los grupos que tuvieron algún régimen de privación fueron entrenados durante 2 semanas a un régimen de 20 horas diarias de privación y 4 horas de acceso al agua y comida (de las 10:00 a.m. a las 14:00 p.m.): aquellos grupos que fueron privados solo de agua o solo de alimento, estuvieron con acceso libre al alimento o agua, respectivamente, y fueron mantenidos en un régimen de privación de agua o alimento de 20 horas y 4 horas

de acceso al agua o a la comida. En los días experimentales, los subgrupos de sujetos fueron subdivididos asignando aleatoriamente a los sujetos a un grupo experimental o control (el número mínimo de sujetos por grupo fue N=6). Para conocer los efectos anoréxicos del INDO sobre la ingesta de alimento, se administró subcutáneamente (s.c.) una dosis de 17.8 mg/kg o salina 30 minutos antes de la prueba de ingesta. La interacción de los antagonistas serotoninérgicos con el INDO fueron estudiados en grupos independientes que fueron desechados después de la evaluación del consumo. La mesulergina (1.0 mg/kg), la metiotepina (0.3 mg/kg) y la mianserina (3.0 mg/kg) ó el vehículo de estos fueron administrados 30 minutos antes de la administración de 17.8 mg/kg de INDO (Ver tabla 1)

PRUEBA DE INGESTA.

En los días experimentales, 30 minutos después de la administración de 17.8 mg/kg de INDO o vehículo, los sujetos tuvieron acceso a una cantidad conocida de agua (250 ml) y alimento (100 g). Para determinar el consumo después de la administración del INDO o de la interacción de éste con los antagonistas, estos se administraron 30 minutos antes del INDO. En todos los

casos se registró el consumo de agua y alimento 1, 2, 4 y 24 horas después del acceso.

FÁRMACOS.

Todos los fármacos fueron administrados de forma subcutánea (s.c.) en un volúmen de 1.0 ml/kg y disueltos en solución salina isotónica al 0.9 %. Los fármacos usados en este estudio fueron HCL, mesulergina (1.0 mg/kg), mesilato de metiotepina (0.3 mg/kg), HCL, mianserina (3.0 mg/kg); todos éstos fueron obtenidos de Research Biochemicals Inc, Natick, MA, USA; y el HCL, indorrenato (17.8 mg/kg) (Miles-CINVESTAV, México)

ANÁLISIS DE DATOS.

El consumo de agua y alimento se expresó como ingesta por 100 g de peso corporal. Se evaluó el efecto producido por el INDO sobre la ingesta de alimento y agua mediante un análisis de varianza de dos vías (Two-Way-ANOVA) tomando como primer factor las horas de acceso al alimento (1, 2, 4 y 24 h) y como segundo factor la condición droga-salina. En la interacción del INDO con los antagonistas serotoninérgicos, se realizó un análisis de varianza de un factor (One-Way-ANOVA) para determinar diferencias estadísticamente

significativas. Cuando los resultados fueron significativos, se realizó una comparación estadística *a posteriori* con la prueba de Duncan, para determinar que grupos difirieron significativamente ($p < 0.05$).

10 días de acceso libre al alimento y agua

GRUPOS	CONDICION	ENTRENAMIENTO	DIAS EXPERIMENTALES
N=6	Privados de alimento y agua	20 horas de privación	INDO o Prueba de Ingesta salina
N= 6	Privados de agua solamente	y	
N= 6	Privados de alimento solamente	4 horas de acceso	

10 días de acceso libre al alimento y agua

GRUPOS	CONDICION	ENTRENAMIENTO	DIAS EXPERIMENTALES
N=6	Privados de alimento y agua	20 horas de privación	Antagonistas o Prueba de Ingesta salina
N= 6	Privados de agua solamente	y	
N= 6	Privados de alimento solamente	4 horas de acceso	

Tabla 1. Procedimiento

IV RESULTADOS

La Figura 3 muestra los efectos de 17.8 mg/kg de INDO sobre la ingesta de alimento, se puede observar que después de la administración de INDO, su mayor efecto se presentó durante la primera hora, los animales consumieron 2.0 g de alimento por cada 100 g de peso corporal (g/100g pc), mientras que en los sujetos del grupo control la ingesta de alimento fue de aproximadamente 5.7 g/100g pc. El efecto anoréxico provocado por el INDO fue decreciendo conforme transcurrió el tiempo después del acceso. El ANOVA de dos vías indicó diferencias significativas en cuanto al consumo entre las horas ($F[3, 36] = 95.08, p < 0.001$) y respecto a la condición droga-salina ($F[3, 36] = 41.15, p < 0.001$) pero no en la interacción ($F[1, 36] = 1.20, p > 0.05$). La prueba de Duncan indicó que el INDO produce un decremento significativo en la ingesta de alimento durante la 1ª ($p < 0.001$), 2ª ($p < 0.01$) y 4ª hora ($p < 0.001$) posterior a la administración. El INDO no produce alteraciones sobre el consumo de agua, pero se observa un incremento después de las 24 horas (Figura 4). El ANOVA de dos vías mostró diferencias estadísticamente significativa tanto en las horas de acceso ($F[3,36]=94.06, p < 0.001$), y la condición droga-salina ($F[1,36]=10.08, p < 0.001$), así como en la interacción ($F[3,36]=7.23, p < 0.001$). Sin embargo la prueba de Duncan reveló que éste efecto es debido al consumo acumulado de

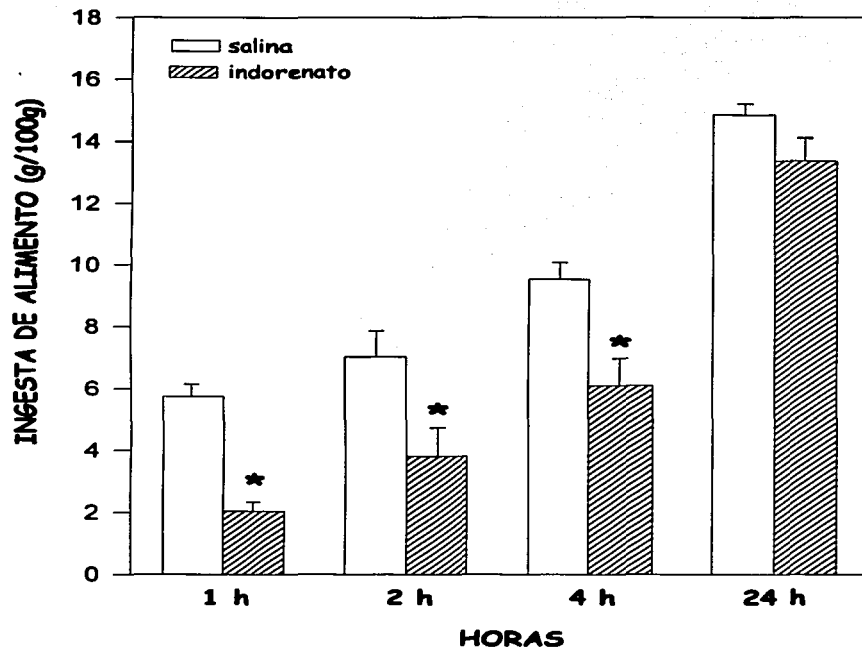


Figura 3. Efectos de 17.8 mg/kg de indorrenato sobre la ingesta de alimento en ratas privadas de alimento y agua. Duncan, $p < 0.05$ * diferente de salina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

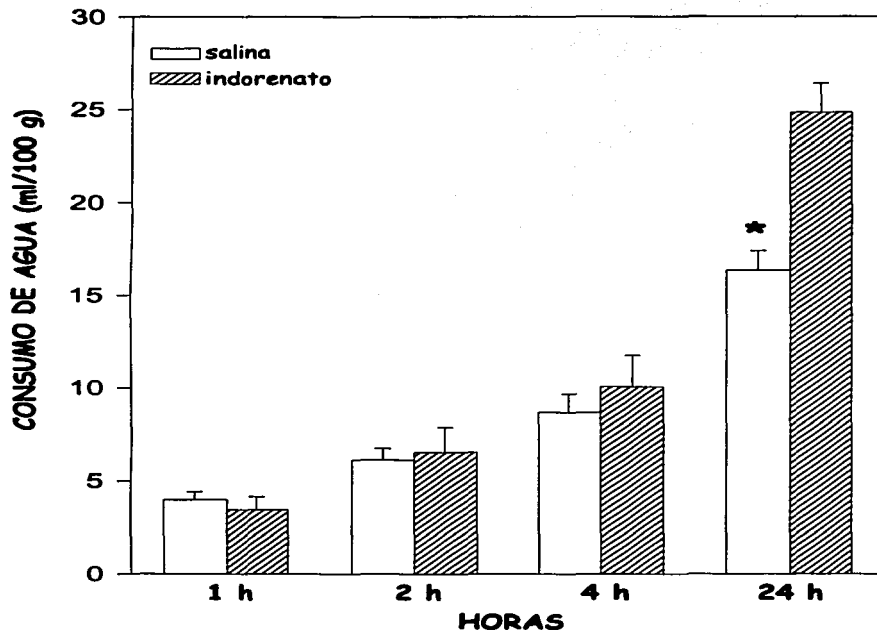


Figura 4. Efectos de 17.8 mg/kg de indorrenato sobre el consumo de agua en animales privados de agua y alimento. Duncan, $p < 0.05^*$ diferente de salina

agua 24 horas después del acceso ($p < 0.001$)

En la figura 5 se muestra la interacción del INDO con los antagonistas mesulergina, metiotepina y mianserina sobre el consumo de alimento durante la primera hora acceso. Se puede observar que el pretratamiento con mesulergina antagonizó el decrecimiento sobre la ingesta de alimento producido por el INDO. El pretratamiento de mianserina no modificó de ninguna forma el efecto anoréxico producido por el INDO. Se puede observar que la metiotepina potenció el decremento sobre la ingesta de alimento producido por el indorrenato (de 2.0 g/100g pc a 0.9 g/100g pc). El análisis de varianza de un factor indicó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F [4, 24] = 30.6, p < 0.01$). La prueba de Duncan indicó que el incremento en el efecto anoréxico producido por el pretratamiento con la metiotepina fue significativo ($p < 0.05$) y también fue estadísticamente significativo el antagonismo inducido por la mesulergina ($p < 0.05$). Como se puede observar en la Figura 6, el INDO no tiene efectos supresores sobre el consumo de agua durante la 1 hora, los animales consumieron 3.9 ml/100g pc después de la administración de salina, mientras que después de la administración de INDO consumieron 3.4 ml/100g pc; sin embargo, el INDO induce un decremento en el consumo de agua después del tratamiento con metiotepina (0.8 ml/100g pc), mianserina (1.33 ml/100g pc)

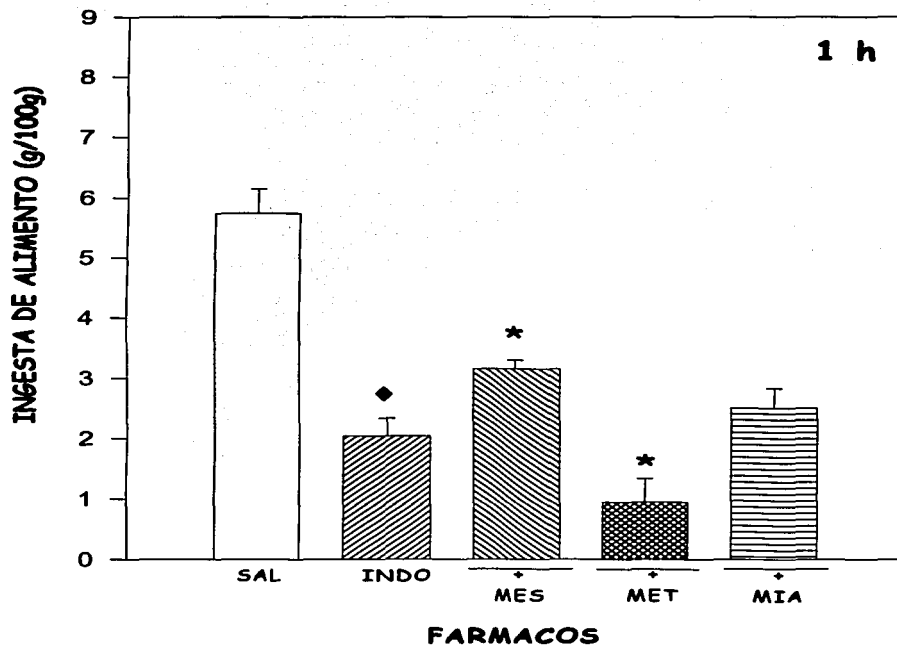


Figura 5. Interacción de los antagonistas serotoninérgicos con la administración de 17.8 mg/kg de INDO sobre la ingesta de alimento. Duncan, $p < 0.05$ ~ diferente de salina, $p < 0.01$ * diferente de INDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

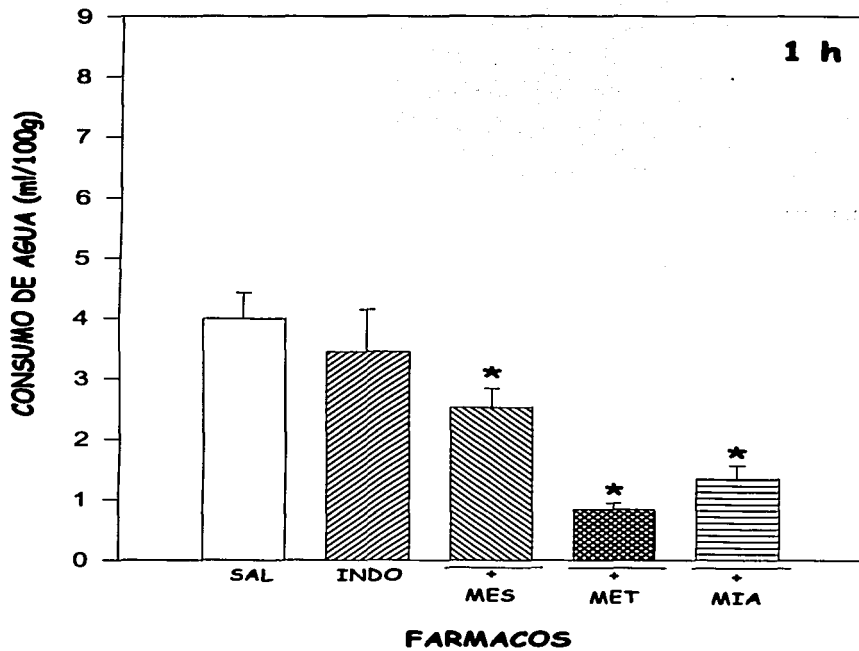


Figura 6. Interacción de los antagonistas serotoninérgicos con la administración de 17.8 mg/kg de INDO sobre el consumo de agua. Duncan, $p < 0.05$ * diferente de INDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

y mesulergina (2.5 ml/100g pc). El ANOVA de un factor reveló diferencias significativas entre los grupos ($F[4,24]=12.56$, $p<0.001$); la prueba de Duncan indicó que cuando el INDO fue administrado solo no produjo un decremento significativo en el consumo de agua ($p>0.05$) ; sin embargo, cuando éste fue combinado con la metiotepina o mianserina induce un decremento significativo en el consumo de agua ($p<0.05$). El decremento en la ingesta de agua producido por la mesulergina no fue estadísticamente significativo ($p>0.05$)

En la figura 7 se muestra los efectos de la interacción del INDO con los antagonistas serotoninérgicos sobre la ingesta de alimento durante la segunda hora después del acceso. Se puede observar que el efecto anoréxico producido por el INDO persiste durante la segunda hora, así como también la potenciación de éste debido al pretratamiento con la metiotepina. En cuanto al antagonismo por parte de la mesulergina, aún se muestra un pequeño efecto. El ANOVA de un factor reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F[4,24]=7.14$, $p<0.001$); la prueba de Duncan confirmó que el incremento en el efecto anoréxico provocado por el INDO después del pretratamiento con metiotepina fue significativo ($p<0.05$); sin embargo, el antagonismo inducido por la mesulergina o la mianserina no fue estadísticamente significativo ($p>0.05$).

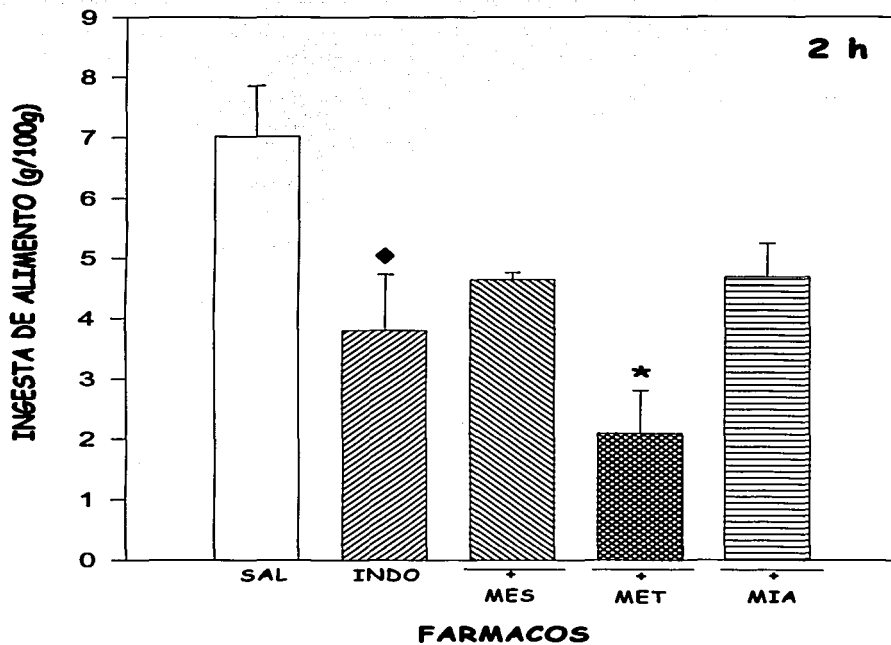


Figura 7. Interacción de los antagonistas serotoninérgicos con la administración de 17.8 mg/kg de INDO sobre la ingesta de alimento. Duncan, $p < 0.01$ ♦ diferente de salina, $p < 0.05$ * diferente de INDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El ANOVA de un factor indicó diferencias significativas entre los grupos en el consumo de agua después de la segunda hora de acceso ($F[4,24]=7.14, p<0.001$). La figura 8 muestra que los efectos del pretratamiento con metiotepina persistieron después de la segunda hora (Duncan, $p<0.05$), mientras que el efecto del pretratamiento con la mesulergina desapareció.

A la 4 hora después del acceso al alimento, persiste el decremento sobre la ingesta de alimento inducido por el INDO, pero ya no existe ningún efecto del pretratamiento con cualquiera de los antagonistas (Figura 9). El ANOVA de un factor reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F[4,24]=8.60, p<0.001$); sin embargo, la prueba de Duncan, indicó que los grupos experimentales tuvieron diferencias sólo con respecto al grupo control, pero ninguno de ellos mostró diferencias con el grupo donde se administró 17.8 mg/kg de INDO.

En la figura 10 se observa que no existe ningún efecto de la combinación de los antagonistas mesulergina, metiotepina o mienaserina sobre el consumo de agua. El análisis de varianza de un factor indicó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F[4,24]=7.14, p>0.1$)

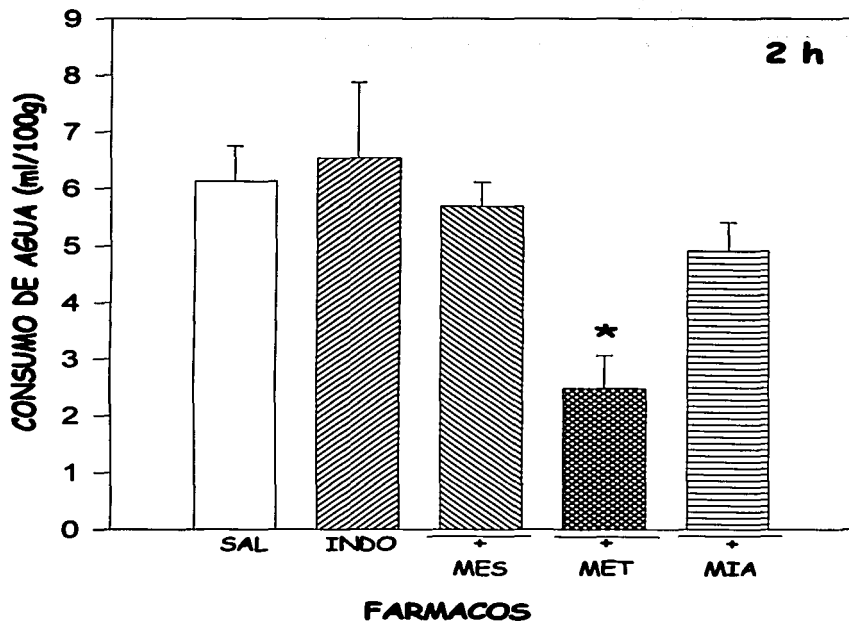


Figura 8. Interacción de los antagonistas serotoninérgicos con la administración de 17.8 mg/kg de INDO sobre el consumo de agua. Duncan, $p < 0.05$ * diferente de salina

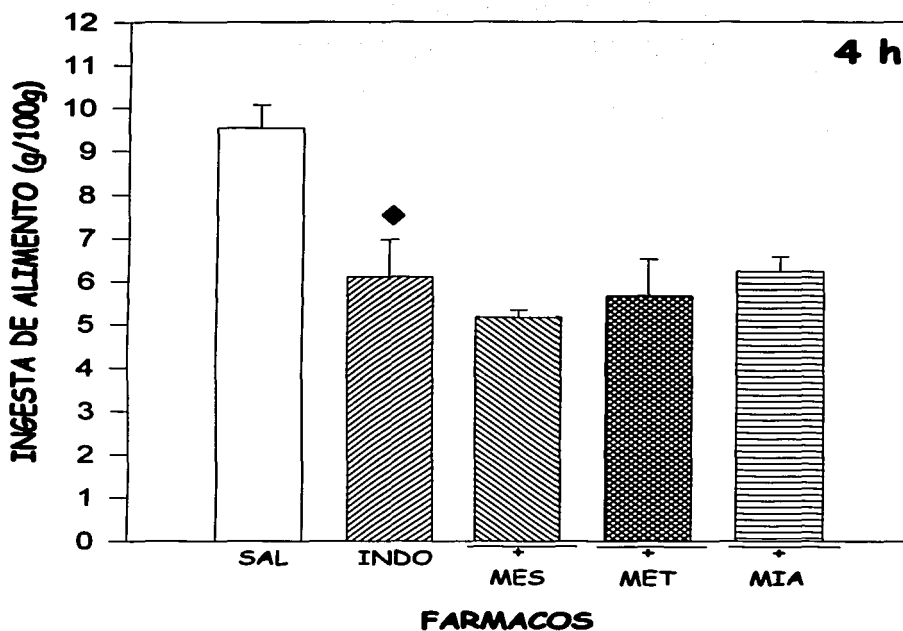


Figura 9. Interacción de los antagonistas serotoninérgicos con la administración de 17.8 mg/kg de INDO sobre la ingesta de alimento. Duncan, $p < 0.01$ ♦ diferente de salina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

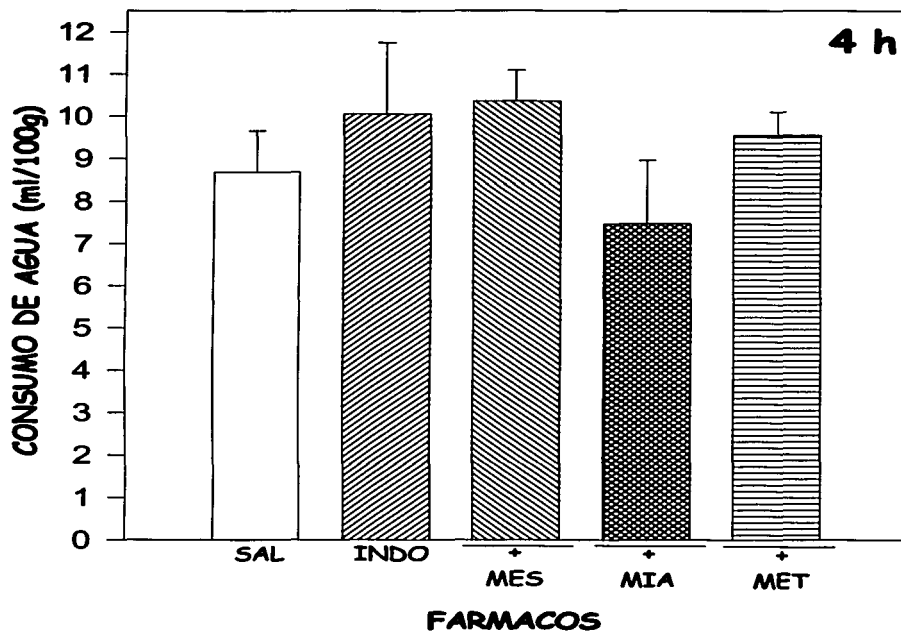


Figura 10. Interacción de los antagonistas serotoninérgicos con la administración de 17.8 mg/kg de INDO sobre el consumo de agua

El ANOVA de un factor reveló que después de las 24 horas del acceso al alimento existen diferencias estadísticamente significativas ($F[4,24]= 11.47, p<0.01$). La prueba de Duncan indicó que los grupos experimentales tuvieron diferencias sólo con respecto al grupo control, pero ninguno de ellos mostró diferencias con el grupo donde se administró INDO. En cuanto al consumo de agua, el ANOVA de un factor indicó diferencias significativas entre los grupos ($F[4,24]=11.86, p<0.001$), sin embargo, la prueba de Duncan indicó que los grupos experimentales difieren solamente de salina, pero ninguno de ellos difirió respecto al INDO.

Cuando los animales tuvieron libre acceso al alimento pero no al agua, se puede observar en la figura 11 que el indorrenato a dosis de 17.8 mg/kg decrementó el consumo de alimento a la 1, 2, 4 e incluso hasta después de las 24 horas del acceso. El ANOVA de dos vías mostró diferencias estadísticamente significativas en la condición droga-salina ($F[3,40]= 12.49, p< 0.01$), en las horas del acceso ($F[3,40]=36.9827, p<0.01$) y en la interacción ($F[3,40]=3.02, p<0.01$). La prueba de Duncan indicó que la reducción del consumo de comida provocado por el INDO fue significativo ($p<0.05$) a la 1, 2, 4 y 24 horas posterior a la administración. En la gráfica 12 se puede observar que el consumo de agua no fue alterado después de la administración de 17.8 g/kg de INDO. El ANOVA de

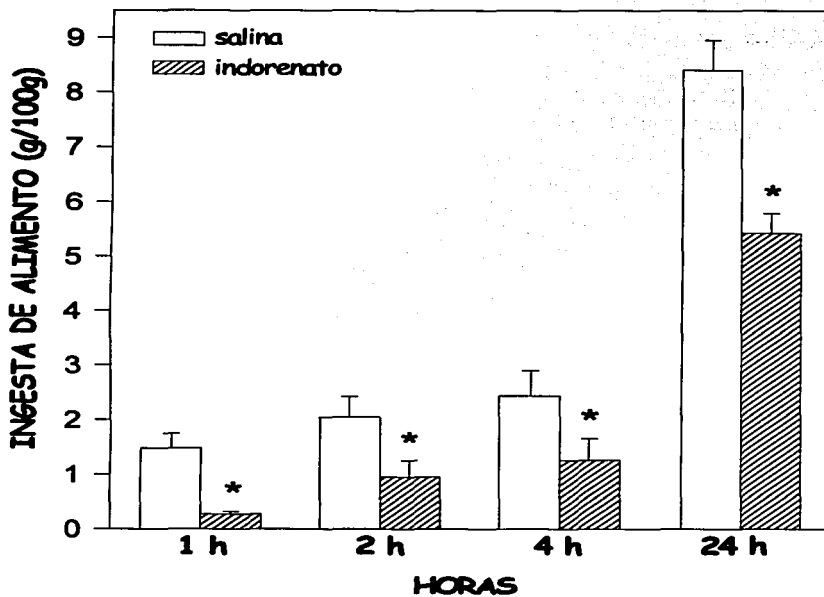


Figura 11. Efectos de 17.8 mg/kg de indorenato sobre el consumo de alimento en ratas con libre acceso al alimento. Duncan, $p < 0.05$ * diferente de salina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

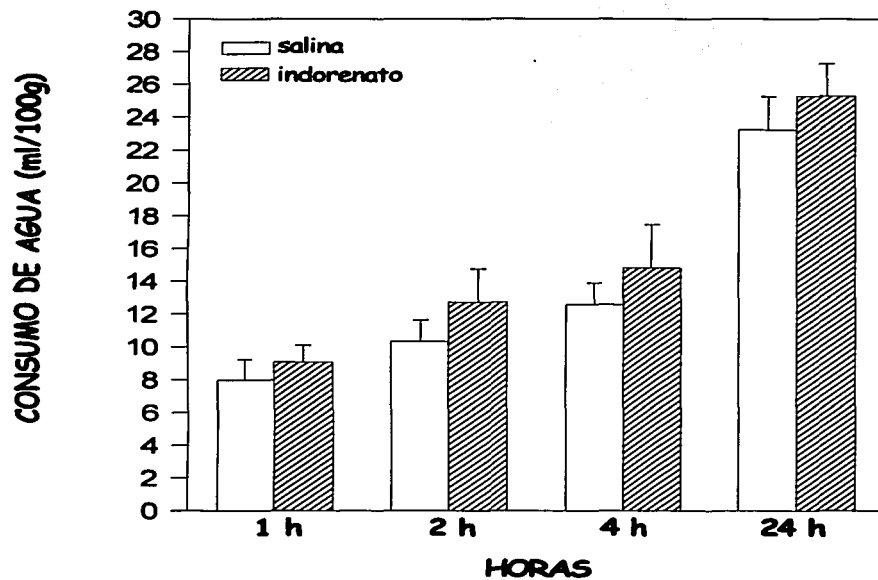


Figura 12. Efectos de 17.8 mg/kg de indorrenato sobre el consumo de agua en ratas con libre acceso al alimento.

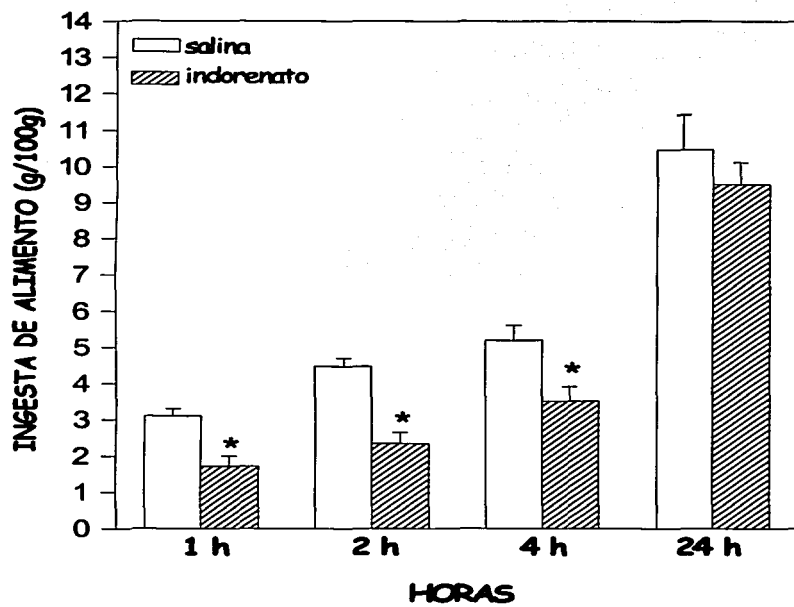


Figura 13. Efectos de 17.8 mg/kg de indorenato sobre el consumo de alimento en ratas con libre acceso al agua. Duncan, $p < 0.05$ * diferente de salina

dos factores reveló que existen diferencias estadísticamente significativas en las horas del acceso ($F[3,40]=54.5$, $p<0.01$) y en la condición droga-salina ($F[3,40]=44.06$, $p<0.01$) pero no la interacción ($F[3,40]=.0541$, $p<0.01$). Sin embargo la prueba de Duncan indicó que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre el INDO contra salina a las diferentes horas.

En cuanto al grupo en donde los animales tuvieron libre acceso al agua, pero no al alimento, el INDO a dosis de 17.8 mg/kg decrementó la ingesta de alimento (figura 13). El ANOVA de dos vías mostró que existen diferencias estadísticamente significativas en la condición droga-salina ($F[3,40]=39.29$, $p<0.01$) y en las horas de acceso ($F[3,40]=189.59$, $p<0.01$) pero no en la interacción ($F[3,40]=.5147$, $p>0.01$). La prueba de Duncan indicó que el INDO produce un decremento significativo ($p<0.05$) en la ingesta de alimento durante la 1, 2 y 4 hora posterior a la administración. En la figura 14 se muestran los efectos del INDO a dosis de 17.8 mg/kg sobre el consumo de agua. El ANOVA de dos vías reveló que existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a las horas de acceso ($F[3,40]=.311$, $p<0.01$) y la condición droga salina ($F[3,40]=82.52$, $p<0.01$), pero no en la interacción ($F[3,40]=.311$, $p>0.01$).

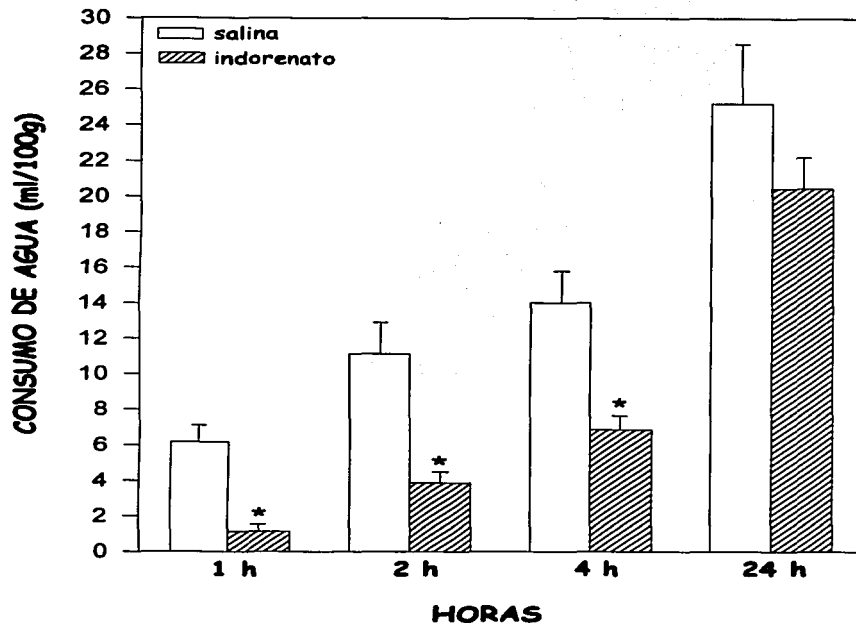


Figura 14. Efectos de 17.8 mg/kg de indorrenato sobre el consumo de agua en ratas con libre acceso al agua. Duncan, $p < 0.05$ * diferente de salina

La prueba de Duncan indicó que el decremento en el consumo de agua fue significativo ($p < 0.05$) a la 1, 2 y 4 hora después del acceso.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Los estudios reportados hasta el momento indican una participación diferencial de los receptores serotoninérgicos en la ingesta de alimento. Se ha descrito que el INDO posee actividad anoréxica (López-Cabrera et al., 1992) y que éste efecto es mediado por mecanismos serotoninérgicos y no por dopaminérgicos (Velázquez-Martínez et al., 1995). Además existe evidencia de que el INDO no tiene efectos sobre la actividad motriz, descartando así, una posible alteración motora como explicación del decremento en el consumo de alimento. Los resultados obtenidos en el presente experimento confirman el efecto anoréxico del indorrenato ya anteriormente descrito. El INDO a dosis de 17.8 mg/kg produce un decremento sobre la ingesta de alimento, sin afectar el consumo de agua. El INDO a dosis de 17.8 mg/kg produce un decremento sobre la ingesta de alimento, sin afectar el consumo de agua. También se encontró que cuando los animales tuvieron acceso libre al alimento y no al agua, el INDO decrementó el consumo de comida aún hasta 24 horas después del acceso y sin provocar ningún efecto sobre el consumo de agua. En el caso de los animales que solamente tuvieron acceso libre al agua pero no al alimento, el

indorrenato a dosis de 17.8 mg/kg decrementó el consumo de alimento y agua, perdiendo su efecto después de las 24 horas del acceso.

Se ha reportado que los antagonistas 5-HT₂ cinancerina y ciproeptadina, y el antagonista 5HT₂/5-HT₁/5-HT_{1D}/5-HT₆/5-HT₇ metergolina, antagonizaron el efecto anoréxico producido por el INDO (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}); la embargo, la administración de la ritanserina o ketanserina, antagonistas 5-HT_{2A/2C} no modificó el efecto producido por el INDO sobre el consumo de alimento. También existe evidencia de que el subtipo de receptores serotoninérgicos 5-HT₃ no antagoniza el efecto producido por el INDO; cabe aclarar que estos resultados indicaban la participación de los receptores 5-HT₁, ya que en ese momento aún el subtipo de receptores 5-HT_{2C} eran conocidos como 5-HT_{1C} (Velázquez et al., 1995).

El uso de antagonistas más específicos hacia los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos han mostrado evidencia suficiente de que los receptores más directamente implicados en el control de la ingesta de alimento son los receptores 5-HT_{1A}, que están localizados presinápticamente y cuya activación está asociado principalmente con el incremento en el consumo de alimento. Los receptores postsinápticos que se han involucrado en la regulación de la ingesta son los 5-HT_{2C/1B} (5-HT_{1DB} en humanos) que están relacionados

con un sistema de inhibición en el consumo de alimento (Blundell y Halford, 1988; De Vry, J. y Schreiber, 2000)).

En reportes previos se ha encontrado que la mianserina, antagonista a los receptores 5-HT_{2A/2B/2C/6}, es capaz de antagonizar el efecto hipofágico producido por el mCPP (Kennet y Curzon, 1998, 1991), el TFMPP (Klodzinska y Chojnacka-Wojcik, 1990) y parcialmente el del DOI (Aulak et al., 1992). Y en estudios de discriminación de drogas, la mianserina antagoniza las propiedades estímulo de agonistas 5-HT₂ (Dekeyne, 1999). Sin embargo, Mancilla y cols. (2002) encontraron que el efecto hipofágico producido por la administración intracraneal de 5-HT en un paradigma de autoselección en el cual a los animales se les dio por separado carbohidratos, proteínas y grasas, no fue antagonizado por la mianserina, aunque incrementó la duración de ingesta de carbohidratos y proteínas. En el presente experimento se observó que el antagonista no selectivo 5-HT_{2A/2B/2C/6} mianserina a dosis de 3.0 mg/kg no antagonizó el decremento sobre la ingesta de alimento producido por el INDO. Este efecto puede deberse a la composición del alimento estándar al que los animales estuvieron expuestos en el experimento y a la posible influencia de la mianserina con otros sistemas como el adrenérgico.

El antagonista 5-HT_{2C/2A} mesulergina previene el efecto anoréxico producido por el agonista 5-HT_{2A/2C} DOI (Aulak et al., 1992). En el caso de otro agonista 5-HT_{2A/2C} como lo es el DOM, la mesulergina no antagoniza el decremento de la ingesta de alimento, pero en las pruebas de tolerancia cruzada el mCPP tampoco produce tolerancia cruzada, es decir, el efecto anoréxico producido por el DOM es específico del subtipo de receptores 5-HT_{2A} (Aulakh et al., 1994). Los resultados del presente experimento muestran que a la primera hora de acceso, la mesulergina antagonizó el efecto anoréxico producido por el INDO. A la segunda hora se puede observar aún un incremento en el consumo de alimento después del pretratamiento con 1.0 mg/kg de mesulergina, sin embargo este efecto no es estadísticamente significativo. Después de la cuarta hora del acceso, el antagonismo producido por el pretratamiento con mesulergina ya no es visible. Lo anterior es consistente con experimentos en los cuales la hipofagia producida por agonistas serotoninérgicos con afinidad al subtipo de receptores 5-HT_{2C} es antagonizada por la mesulergina (Aulakh et al., 1995; Fone et al., 1998). Esto sugiere que el subtipo de receptores 5-HT_{2c} es importante para el control de la ingesta de alimento, funcionando como un mecanismo de saciedad.

Dourish y cols. (1989) reportaron que la metiotepina de una manera dosis dependiente incrementó el consumo de alimento en ratas con libre acceso a alimento. El efecto más importante que se encontró en la presente investigación, fue que la metiotepina, antagonista no selectivo de los receptores 5HT/1A/1B/2C no solo fue incapaz de prevenir el efecto de INDO, sino que por el contrario, potenció su efecto anoréxico. Existe evidencia de que la hiperfagia producida por los agonistas 5-HT_{1A} como el 8-OH-DPAT se debe al decremento en la síntesis y liberación de 5-HT después de la activación de autoreceptores somatodendríticos (Hutson, Dourish y Curzon, 1986), el bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} por medio del pindolol (Hutson, Dourish y Curzon, 1988) y el WAY-100135 (Hartley y Fletcher, 1994) antagonizan el efecto hiperfágico provocado por el 8-OH-DPAT. Existe evidencia de que hay interacción del subtipo de receptores 5-HT₁ con los 5-HT₂ (Berendsen, Jenck y Broekkamp, 1989; Berendsen y Broekkamp, 1990). Por ejemplo, los antagonistas con afinidad al subtipo de receptores 5-HT₂ como la metergolina, ritanserina y ketanserina, potencian el efecto hipotérmico del 8-OHDPAT (Aulakh, Wozniak, Haas, Hill, Zohar y Murphy, 1988); además, también se ha demostrado que el antagonista 5-HT_{1A} WAY 100635 potencia la inducción de "wet dog skakes" (sacudidas de perro mojado) por el agonista serotoninérgico 5HT/2A/2C DOI (Willins y Meltzer,

1997). Por tal, posiblemente, cuando el INDO se combina con un antagonista con afinidad por el subtipo de receptores 5HT_{1A} como la metiotepina, permita la potenciación en el decremento de alimento debido al aumento de liberación de serotonina.

El efecto anoréxico del indorrenato, agonista que muestra afinidad por los subtipos de receptores 5-HT_{1A/1B/2C}, no fue atenuado por ningún antagonista con afinidad a los subtipos 5-HT_{1A/1B}. Dado que la mesulergina, antagonista 5-HT_{2A/2C} atenuó el efecto anoréxico del INDO a la primera hora, pero que la mianserina (5-HT_{2A/2B/2C/6}) y la metiotepina (5HT/1A/1B/2C) no fueron capaces de atenuar el decremento sobre la ingesta producido por el indorrenato, es posible que en el efecto anoréxico producido por el INDO este relacionado principalmente con los receptores 5-HT_{2C}. Esto es congruente con estudios en donde se ha demostrado la capacidad del subtipo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C/2B} como mediador en la inhibición de la ingesta de alimento (Kennett y Curzon 1988, 1991; Aulak et al., 1992; Kennett et al., 1997; Blundell y Halford, 1998). Se sugiere que el decremento en la ingesta de alimento producido por el indorrenato puede ser debido a la estimulación del subtipo de receptores 5-HT_{2C}, sin embargo, parece que existe una interacción de los receptores 5HT₁ y 5HT₂, lo cual provoca que el antagonista 5-HT₁ como

la metiotepina combinado con el INDO produzca una potenciación en el efecto anoréxico provocado por 17.8 mg/kg de INDO. En posteriores experimentos, sería útil el pretratamiento con antagonistas específicos a los receptores 5-HT_{2c} para solo confirmar el mecanismo de acción y también probar antagonistas 5-HT_{1A} para evaluar la interacción entre los 5-HT₁ y 5-HT₂.

REFERENCIAS

Aulak, C.S., Hill, J.L., Yoney, H.T. y Muphy, D.L. (1992) Evidence for involvement of 5-HT_{1C} y 5-HT₂ receptors in the food intake suppressant effects of 1-(2,5 - dimethoxy - 4 - iodophenyl) - 2 amonopropane (DOI). *Psychopharmacology*. 109 (4): 444-448.

Aulakh, C.S., Mazzola-Pomietto, P., Wozniak, K.M., Hill, J.L. y Murphy, D.L. (1994) Evidence that 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane-induced hypophagia y hyperthermia in rats is mediated by serotonin-2A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 270 (1): 127-132.

Aulakh, C.S., Mazzola-Pomietto, P., Hulihan-Giblin, B.A. y Murphy, D.L. (1995) Lack of cross-tolerance for hypophagia induced by DOI versus m-CPP suggests separate mediation by 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} receptors, respectively. *Neuro-Psychopharmacol.* 13(1):1-8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aulakh, C.S., Wozniak, K.M., Haas, M., Hill, J.L., Zohar, J. y Murphy, D.L. (1988) Food intake, neuroendocrine and temperature effects of 8-OH-DPAT in the rat. Eur. J. Pharmacol. 146 (2-3): 253 - 259

Bendotti, C. y Samanin, R. (1987) The role of putative 5-HT1A y 5-HT1B receptors in the control of feeding in rats. Life Sci. 41: 635-642.

Benítez King, G., Anton Tay, F. y Hong E. (1991) Characterization of indorenate effects on brain monoamine metabolism. Drug Dev. Res. 23: 325-331.

Berendsen, H.H., Jenck, F. y Broekkamp, C.L. (1989) Selective activation of 5-HT1A receptors induces lower lip retraction in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 33 (4): 821-827

Berendsen, H.H. y Broekkamp, C.L. (1990) Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT receptor subtypes in rats and mice. Br. J. Pharmacol. 101 (3): 667-673

Blundell, J.E. (1984) Serotonin y appetite. Neuropharmacology. 23: 1537-1551.

Blundell, J.E y Halford, C.G.J. (1998) Serotonin y appetite regulation: Implications for the pharmacological treatment of obesity. *CNS Drugs*. (6): 473-495.

Bradley, P.B. Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humprey, P.P.A., Middlemis, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P. y Saxena, P.R. (1986) Proposals for the classification y nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*. 25: 5-63-576.

Clifton, P.G., Lee, M.D. y Dourish C.T. (2000) Similarities in the action of Ro-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology*. 152 (3): 256-267

Clineschmidt, B.V., McGuffin, J.C y Werner, A.B. (1974) Role of monoamines in the anorexigenic actions of fenfluramine, amphetamine y p-chloromethamphetamine. *Eur. J. Pharmacol.* 27: 3131-323

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cooper, S.J., Dourish, C.T., y Barber, D.J. (1990) Fluoxetine reduces food intake by a cholecystokinin-independent mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35: 51-54.

Dekeyne, A., Girardon, S. y Millan M. J. (1999) Discriminative stimulus properties of the novel serotonin (5-HT) 2C receptor agonist, RO 60-0175: a pharmacological analysis. *Neuropharmacology* 38 (3) 415-23

De Vry, J. y Schreiber (2000) Effects of selected serotonin 5-HT1 and 5-HT2 receptor agonist on feeding behavior: posible mechanism of action. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 24: 341-353

Dourish, C.T., Hutson, P.H., Kennett, G.A. y Curzon, G. (1986) 8-OH-DPAT induced hyperphagia: its neural basis y possible therapeutic relevance. *Appetite* 7 (suppl.), 127-140

Fernández Guasti, A. y López Rubalcaba, C. (1990) Evidence for the involvement of the 5-HT1A receptor in the anxiolytic action of indorenate y ipsapirone. *Psychopharmacology.* 101: 354-358.

Fernández Guasti, A., Hong, E., y López Rubalcaba, C. (1992a) Species differences in the mechanism through which the serotonergic agonists indorenate y ipsapirone produce their anxiolytic action. *Psychopharmacology*. 107: 61-68

Fletcher, P.J., y Paterson, I.A. (1989) A comparison of the effects of tryptamine y 5-hydrotryptamine on feeding following injection into the paraventricular nucleus of hypothalamus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 907-911.

Fletcher, P.J., y Yu, P.H. (1989) Enhancement of 5-HT induced anorexia: A test of the reversibility of monoamine oxidase inhibitors. *Psychopharmacology*. 98: 265-268.

Fone, K.C., Austin, R.H., Topham, I.A., Kennett, G.A. y Punhani, T. (1998) Effect of chronic m-CPP on locomotion, hypophagia, plasma corticosterone and 5-HT_{2C} receptor levels in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 123: (8) 1707-1715.

Funderbuck, W.H., Hazelwood, J.C., Ruckart, R.T. y Ward, J.W. (1971) Is 5-hydroxytryptamine involved in the mechanism of action of fenfluramine? *J. Pharm. Pharmacol.* 23: 468-469

Gaddum, J.H. y Picarelli, Z.P. (1957) Two kinds of tryptamine receptors. *Br.J. Pharmacol. Chemother.* 12: 323-328

Gardier, A.M., Kaakkola, S., Erfurth, A., Wurtman, R.J. (1992) Effects of methiothepin on changes in brain serotonin release induced by repeated administration of high doses of anorectic serotonergic drugs. *Brain Res.* 588 (1) :67-74

Hartley, J.E. y Fletcher A. (1994) The effects of WAY-100135 and 8-hydroxy-2- (di-n-propylamino) tetralin on feeding in the rat. *Eur J Pharmacol.* 252 (3): 329-32.

Hewitt, K.N., Lee, M.D., Dourish, CT. y Clifton P.G. (2002). Serotonin 2C receptor agonist and the behavioural satiety sequences in mice. *Pharmacol. Biochem Behav.* 71 (4): 691-700

Hewson, G., Leighton, G.E., Hill, R.G. y Hughes, J. (1988) Quipazine reduces food intake in the rat by activation of 5-HT₂ receptors. *Br. J. Pharmacol.* 95: 598-604.

Hong, E., Pardo, E., Sancilio, y Vargas. (1969) Posibles analogías entre la serotonina y el maleato de quipazina. *Ga. Med. Mex* Vol. 99: 758-765

Hong, E. (1981) A serotonergic antihypertensive agent. In: Singer TP y Ondarza R. (eds) *Molecular basis of drug action*. New York: Elsevier North-Holly pp.247-252

Hoyer, D., Clarke, D., Fozard, J., Hartig, P., Martin, G., Mylecharane, E., Saxena, P. (1994) VII. International Union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Reviews.* 46 (2): 158-193.

Hoyer, D. y Martin, G. (1977) 5-HT receptors classification y nomenclature: towards a harmonization with human genome. *Neuropharmacology.* 36(4/5): 419-428

Hutson, P.H., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1986) Neurochemical and behavioral evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 129 (3): 347-352

Hutson, P.H., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1988) Evidence that the hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT_{1A} receptors. *European Journal of Pharmacology.* 150: 361-366

Jespersen, S. y Scheel-Kruger, J. (1973) Evidence for a difference in a mechanism of action between fenfluramine y amphetamine induced anorexia. *J. Pharm. Pharmac.* 25: 49-54

Kelley, B.M., Porter, J.H, Varvel, S.A. (1995) Mianserin as a discriminative stimulus in rats: asymmetrical cross-generalization with scopolamine *Psychopharmacology.* 120 (4) :491-493

Kennett, G.A. y Curzon, G. (1988) Evidence that mCPP may have behavioural effects mediated by central 5-HT_{1C} receptors. *Br. J. Pharmacol.* 94: 137-147

Kennett, G.A. y Curzon, G. (1988) Evidence that hypophagia induced by mCPP y TFMPP requires 5-HT1C y 5-HT1B receptors; hypophagia induced by RU 24969 only requires 5-HT1B receptors. *Psychopharmacology*. 96: 93-100.

Kennett, G.A., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1987) 5-HT1B agonist induce anorexia at a postsynaptic site. *Eur. J. Pharmacol.* 141, 429-435

Kennett, G.A. y Curzon, G. (1991) Potencies of antagonists indicated that 5-HT1C receptors mediate 1-3 (chlorophenyl) piperazine-induced hypophagia. *Br. J. Pharmacol.* 103: 2016-2020

Kennett, G.A., Wood, M.D., Bright, F., Trail, B., Riley, G., Holly, V., Avenell, K.Y., Stean, T., Upton, N., Bromidge, S., Forbes, I.T., Brown, A.M., Middlemiss, D.N. y Blackburn. (1997) SB 242084, a selective y brain penetrant 5-HT2C receptor antagonist. *Neuropharmacology*. 36(4-5):609-620

Klodzinska, A. y Chojnacka-Wojcik, E. (1990) Anorexia induced by M-trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) in rats. *Pol. J. Pharmacol Pharm.* 24(1): 13-17.

Kruk, Z.L. (1974) Dopamine y 5-Hydroxytryptamine inhibit feeding in rats. Nature New Biol. 246: 52-53

LeDouarec, J.C., Schmitt, H. y Laubie, M. (1966) Etude Pharmacologique de la fenfluramine et des asomerés optiques. Arch. Int. Pharmacodyn. 161:206-232

López Cabrera, M., Velázquez Martínez, D.N., Prado, R., García, G. y Ortíz, R. (1991) Effects of the intracerebroventricular administration of indorenate y fenfluramine on spontaneous behavior y food intake in rats. Proc. West. Pharmacol. Soc. 34:465-468

Luo, S. y Li E.T.S. (1991) Effects of repeated administration of serotonergic agonist on diet selection y body weight in rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 38: 495-500.

Mancilla Díaz J.M., Escartín-Pérez, V.E., López-Alonso y Cruz-Morales, S.E. (2002) Effect of 5-HT in mianserin-pretreated rats on the structure of feeding behavior. European Neuropsychopharmacology. 12: 445-451

Miranda, F., Hong, E., López-Cabrera, M. y Velázquez-Martínez, D.N. (1998) Modulation of the discriminative stimulus properties of indorenate by 5-HT receptors. Proc. West.Pharmacol.Soc. 41:59-60

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

Neill, J.C. y Cooper, S.J. (1989) Evidence that d-fenfluramine anorexia is mediated by 5-HT1 receptors. Psychopharmacology. 97(2): 213-218.

Orozco, C. G. (1996) Control de estímulos por el Indorrenato: generalización de estímulos con el 8-OH-DPAT. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Psicología.

Peroutka, S.J. y Snyder, S.H. (1979) Multiple serotonin receptors diferencial binding of [3H]-5-hydroxytryptamine, [3H] -lisergic acid diethylamine y [3H]-spiroperidol. Mol. Pharmacol. 16: 687-699

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Peroutka, S.J. (1990) 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. **Pharmacol Toxicol.** 67 (5): 37 -83

Pedigo, N.W., Yamamura, H.I. y Nelson, D.L. (1981) Discrimination of multiple 3H 5-Hydroxytryptamine binding sites by neuroleptic spiperone in rat brain **J. Neurochem.** 36:22-226.

Samanin, R., Ghezzi, D., Valzelli, L. y Garattini, S. (1972) The effects of selective lesioning of brain serotonin or catecholamine containing neurons on the anorectic activity of fenfluramine y amphetamine. **Eu. J. Pharmacol.** 19: 318-322.

Samanin, R., Bendotti, C., Cyelaresi, G. y Garattini, S. (1977) Specificity of serotonergic involvement in the decrease of food intake induced by quipazine in the rat. **Life Sci.** 21: 1259-1266.

Samanin, R. y Grignaschi, G. (1996) Drug receptor subtypes y ingestive behaviour. S.J. Cooper y P.G. Clifton eds. San Diego, Academic Press. p.39-57

Sanders-Bush, E. y Mayer, S.E. (1996) 5-Hydroxitryptamine (serotonin) receptors agonists y antagonists. En: Goodmann y Gilman's (Eds) **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. International Edition, McGraw Hill. Health Professions Division: 249-263.

Schechter, L.E. y Simansky, K.J. (1988) 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) exerts an anorexic action that is blocked by 5-HT2 antagonist. **Psychopharmacology**. (94): 342-346

Simansky, K.J. (1996) Serotonergic control of the organization of feeding y satiety. **Behav. Brain. Res.** 73 (1-2): 37-42

Velázquez Martínez, D.N., Valencia, M. y Villareal, J.E. VII Cong. Nal. Farm. Puerto Vallarta, Jal. 1983.

Velázquez Martínez, D.N., Valencia, M., López-Cabrera, M. y Villarreal, J.E. (1995) Effects of indorenate on food intake: a comparison with fenfluramine y amphetamine. **Psychopharmacology**. 117: 91-101

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Velázquez Martínez, D.N., López Cabrera, M., Sánchez, H., Ramírez, J.I. y Hong E. (1999) Discriminative stimulus properties of indorenate, a serotonin agonist. *J. Psych. Neurosc.* 24 (2): 122-230.

Vickers, S.P., Dourish, C.T. y Kennett G.A. (2001). Evidence that hypophagia induced by d-fenfluramine and d-norfenfluramine in the rat is mediated by 5-HT_{2C} receptors. *Neuropharmacology.* 41 (2): 200-209.

Willins, D.L. y Meltzer, H.Y (1997) Direct injection of 5-HT_{2A} receptor agonist into the medial prefrontal cortex produces a head-twitch response in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282 (2) 699-706

Zifa, E. y Fillion, G. (1982) 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 44 (3): 401-557

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN