



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

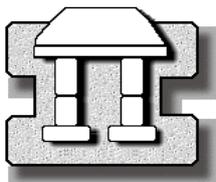
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA**

**PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1B} DEL NÚCLEO
PARAVENTRICULAR DEL HIPOTÁLAMO EN LA HIPOFAGIA
INDUCIDA POR SEROTONINA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:
JOSÉ BERNARDO ROMANO CAMACHO**

**DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. RODRIGO ERICK ESCARTÍN PÉREZ
REVISORES: M. EN C. VERONICA E. LÓPEZ ALONSO
DR. JUAN MANUEL MANCILLA DÍAZ**

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ
CON APOYO DE PAPIIT DGAPA IN303103-2



LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MÉXICO 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradexo a mis padres y hermanos por su apoyo que de una u otra forma invariablemente fue gracias al cariño y respeto inculcado que pude culminar una meta más en mi vida y de no ser por ellos yo no habría llegado hasta donde me encuentro hoy por hoy.

Agradexo a alguien muy especial que siempre me ha apoyado y que cree en mí por sobre todas las cosas y por su ayuda y apoyo en los mejores y peores momentos de mi vida Mayra Selene "LYANNA".

Agradexo a mis asesores de tesis Erick Escartín, Verónica López y Juan Manuel Mancilla quienes siempre me brindaron el apoyo necesario para la culminación de este trabajo y que no sólo los considero como asesores sino también como amigos.

Agradexo a todo el proyecto de nutrición por que todos y cada uno de ellos ha formado parte de este momento en mi vida.

Agradexo a todas las personas que conocí en este trayecto de mi vida ya que tanto las experiencias malas o buenas que compartimos han valido para forjar mi carácter y mi futuro próximo.

Por último agradezco a esta casa de estudios la cual brinda una excelente educación a las personas que lo saben aprovechar y que

*con mucho orgullo gozamos de tener
sangre azul y piel dorada.*

CONTENIDO

Resumen	I
1. Introducción	1
2. Antecedentes Teóricos	6
2.1. El hipotálamo y su anatomía	6
2.1.1 El papel del hipotálamo en la ingesta de alimento.....	8
2.2. Serotonina	10
2.2.1. Síntesis de la serotonina	11
2.2.2 Receptores	12
2.3. Serotonina e ingesta de alimento	15
2.3.1 Serotonina e hipotálamo	20
3. Justificación y planteamiento del problema	22
4. Hipótesis	23
5. Objetivos	24
6. Método.....	25
7. Resultados	29
8. Discusión	34
9. Conclusiones	37
10. Perspectivas	38
11. Referencias	39
12. Apéndice	44

RESUMEN

Se sabe que la actividad serotoninérgica se encuentra estrechamente vinculada a diferentes conductas de las cuales destaca la de alimentación, además de que la región del núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) juega un papel esencial en la regulación de dicha conducta. De los diversos subtipos de receptores serotoninérgicos, los de las familias 5-HT₁ y 5-HT₂ están directamente involucrados con la regulación de la conducta de alimentación. El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar la participación que tienen los receptores 5-HT_{1B} del NPH en el efecto hipofágico de la serotonina. La serotonina y el SB 216641 fueron administrados directamente en el NPH de lado derecho en dosis de 2 µg. Los animales fueron mantenidos bajo un paradigma de autoselección dietaria (libre acceso a una dieta de proteínas, carbohidratos, grasas en comederos separados) y un ciclo invertido luz-oscuridad de 12x12 horas. La conducta alimentaria fue evaluada mediante la técnica del análisis microestructural (frecuencia, duración, el tiempo entre los episodios alimentarios, ingesta total de alimento adicionalmente) y el análisis de la secuencia de saciedad conductual. Los resultados obtenidos mostraron que la administración del antagonista de los receptores 5-HT_{1B}, SB 216641, disminuyó el efecto inhibitorio que la 5-HT tiene sobre la ingesta de carbohidratos y previno la aceleración de la secuencia de saciedad inducida por la serotonina administrada en el NPH. Finalmente, se concluye que la función de la serotonina (5-HT) en el NPH es inhibir la ingesta de carbohidratos, ésta acción requiere de la participación de los receptores 5-HT_{1B} del NPH.

Palabras clave: serotonina, alimentación, hipotálamo, receptores 5-HT_{1B}

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, al hablar del tema de la alimentación es frecuente que escuchemos sobre la existencia de distintos trastornos alimentarios como la anorexia, la bulimia y la obesidad, patologías cada vez más comunes y que día con día aumentan su incidencia no sólo en nuestro país sino en todo el mundo. Estos no son problemas nuevos, pues se sabe de su existencia desde épocas antiguas. Hoy por hoy ha crecido bastante la población que padece alguno de estos desórdenes de la conducta alimentaria, repercutiendo de forma negativa en el estado de salud. Estos problemas de la alimentación no afectan a una población en específico, puede afectar a niños, adolescentes y adultos.

Lo anterior ha originado que el estudio de los trastornos alimentarios se haya ampliado en los últimos años, estimulando la investigación en este campo desde distintas disciplinas científicas como la Psicología, la Biología, la Físicoquímica, la Farmacología y las Neurociencias. Las investigaciones desarrolladas en las distintas disciplinas han creado sus propios métodos de investigación, sus hipótesis y cada una de ellas ha obtenido buenos resultados.

Desde la perspectiva psicológica, se ha sugerido que la génesis de los desórdenes alimentarios podría estar relacionada principalmente con factores sociales y culturales. Sin embargo, también existen agentes internos, aspectos fisiológicos como la actividad de distintos sistemas de neurotransmisores que juegan un papel importante. El origen de los trastornos alimentarios no está plenamente establecido y se siguen desarrollando métodos y una gran variedad de investigaciones sobre este problema.

Al respecto, se habla de distintas ciencias que han investigado el problema y mediante el empleo de diversas metodologías, se han logrado grandes avances en la investigación, lo que ha ayudado a mejorar los tratamientos terapéuticos para las personas que padecen alguna patología del comportamiento alimentario.

La multidisciplinaria en la investigación ha llevado a encontrar ciertos eslabones que permiten delimitar algunos medios a través de los cuales se pueden justificar resultados. Específicamente hablando de la serotonina (5-HT), uno de los neurotransmisores que se ha implicado fuertemente con distintas funciones y condiciones como la de sueño y vigilia, el estrés, la conducta agresiva y la alimentación (entre otros). De particular interés es para este trabajo el hallazgo de que existe una fuerte relación de la 5-HT con el comportamiento alimentario, debido a que se ha encontrado que si el sistema serotoninérgico muestra alguna alteración puede provocar una disminución o aumento en la ingesta de alimento.

Cabe destacar la relevancia de la investigación básica que trata de explicar y entender con mayor profundidad la naturaleza de los mecanismos fisiológicos que regulan la conducta alimentaria.

Existen trabajos de los cuales se derivan los primeros datos sobre la conducta de alimentación que se basaron en distintas hipótesis de la regulación energética (termostática, glucostática, lipostática e isquimétrica). Aunque esto no fue suficiente, pues en investigaciones posteriores se encontró que la regulación del comportamiento alimentario es más complejo que simples ajustes metabólicos o energéticos. Al respecto, se han descrito diversos componentes directamente relacionados con el control alimentario, mismos que van desde requerimientos celulares específicos, hasta complejas redes neurales que modulan selectivamente a los mecanismos conductuales vinculados al comportamiento alimentario.

En décadas pasadas se pensaba que parte de los mecanismos conductuales son regulados por regiones específicas del sistema nervioso central (SNC). A través de las investigaciones donde se ha experimentado con animales (principalmente roedores), mediante lesiones en alguna parte específica del encéfalo producían cambios en la conducta del sujeto. En el caso específico de la alimentación, se encontró que si se destruye la región media del hipotálamo, los sujetos aumentan la ingesta de alimento. Así, se sentaron las bases de lo que posteriormente constituiría la investigación de los sistemas centrales que regulan a la conducta alimentaria.

Hoy en día se sabe que el hipotálamo no tiene un centro de hambre o de saciedad como se creía anteriormente, sino que son varios los núcleos o conexiones neuronales las involucradas en la activación de los mecanismos reguladores de la alimentación. Las investigaciones que se han realizado recientemente han encontrado herramientas sobresalientes para evaluar los cambios de la conducta alimentaria, por causa de la administración de un fármaco.

La investigación sobre la conducta de alimentación, inicialmente parte de la evaluación de parámetros generales, pero poco a poco se notó que se necesitaba más especificidad en los resultados. Esto llevó a hacer evaluaciones de parámetros más particulares además de la utilización de agentes farmacológicos administrados por vía central o periférica para inducir a cambios en la ingestión de alimento de los sujetos, ya fuese por aversión al sabor o simplemente por su satisfacción. Con el tiempo, se fueron creando nuevas herramientas metodológicas para evaluar los cambios de la conducta de alimentación a causa de la administración de fármacos. Una de estas herramientas metodológicas fue la presentación de distintos tipos de dietas, a lo que llamaron dieta de cafetería; también se empezó a hacer un análisis más fino de la conducta de alimentación y este es conocido como análisis microestructural, que consiste en analizar la conducta alimentaria en episodios y evaluando distintos parámetros específicos (duración de la ingesta de alimento, frecuencia, tiempo entre episodios, etc.).

Por otro lado, la investigación de la conducta alimentaria ha mostrado que durante la ingestión del alimento y su terminación, ocurren conductas características que muestran la saciedad del sujeto. A este patrón de comportamiento se le conoce como secuencia de saciedad conductual (SSC) y se caracteriza por mostrar como los animales al término de la ingesta de alimento exploran, se acicalan y finalmente terminan con una postura de descanso, en otras palabras, se da una transición ordenada de la alimentación al descanso que refleja el proceso de la saciedad postprandial. A partir de este hallazgo, surgió el análisis de la secuencia de saciedad conductual, que actualmente constituye una de las principales herramientas metodológicas para el estudio del comportamiento alimentario.

Las herramientas se fueron creando debido a la necesidad de conocer mejor los aspectos de la conducta de alimentación. Así, el desarrollo teórico y experimental concerniente a la participación de los sistemas de neurotransmisores en la regulación de la alimentación se ha incrementado y, dentro del campo de la neurofarmacología, se ha propuesto la participación de distintos sistemas de neurotransmisores como lo son las catecolaminas, algunos aminoácidos, neuropeptidos y la 5-HT. Esta última fue descubierta hace ya varias décadas y se ha observado su participación en el proceso regulatorio de la alimentación de una manera muy importante.

La 5-HT o 5-hidroxitriptamina, ha sido señalada como uno de los sustratos neuroquímicos responsables de la expresión del proceso de saciedad (Blundell, 1984) y la terminación de la ingesta voluntaria de carbohidratos, pues se asume que los sistemas serotoninérgicos hipotalámicos son capaces de discriminar diferentes efectos metabólicos de la dieta. Esto se fundamenta en el conocimiento de que los niveles de triptófano (principal precursor de la 5-HT) y de serotonina se incrementan cuando el sujeto ingiere una dieta rica en carbohidratos y, como consecuencia, el sujeto deja de ingerir dicho nutrimento (Wurtman & Wurtman 1977, 1979 a b; Fernstrom, Larin & Wurtman, 1973).

Con base a lo anterior, resulta necesario establecer con claridad la forma en que la actividad serotoninérgica mediada por subtipos particulares de receptores en el hipotálamo modifica los componentes conductuales de la alimentación, especialmente los receptores 5-HT_{1B}, pues se ha mostrado que la activación de este subtipo de receptor es necesaria para la expresión del efecto hipofágico inducido por agentes serotoninérgicos. Así, el objetivo de la presente investigación fue determinar la participación de los receptores 5-HT_{1B} del núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) en la regulación serotoninérgica de la estructura de la conducta alimentaria y el desarrollo de la secuencia de saciedad conductual. Para lograr el objetivo de este trabajo, se analizaron los efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con el antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{1B}, SB 216641, sobre los parámetros alimentarios, la autoselección dietaria y la secuencia de saciedad conductual de ratas.

Como hipótesis se planteó, que la administración de 5-HT en el NPH reduciría selectivamente la ingesta de carbohidratos en el inicio de la fase de oscuridad del ciclo de luz, ocasionaría cambios en la estructura de la conducta alimentaria induciendo la expresión temprana de la saciedad, mientras que la administración del SB 216641 incrementaría la ingesta selectiva de carbohidratos y si los receptores 5-HT_{1B} son mediadores del efecto hipofágico de la 5-HT, entonces el pretratamiento con SB 216641 prevendría que la administración de 5-HT afectara la ingesta de carbohidratos y la estructura de la conducta alimentaria, además de evitar la expresión temprana de la saciedad inducida por 5-HT.

2. ANTECEDENTES TEÓRICOS

Sin duda alguna el tema de la alimentación genera una gran variedad de interrogantes para su investigación dentro de las diversas disciplinas teóricas existentes debido a que su estudio es importante no sólo para la ciencia sino también para la sociedad. El reciente aumento de la incidencia de las patologías de la conducta alimentaria es alarmante por los problemas de salud que ocasiona en un gran porcentaje de la población. Las personas sólo saben que la actividad de alimentación es inherente a todo ser humano, como lo es el respirar, pero son muchos también los que se preocupan por investigar formalmente los mecanismos que regulan esta actividad, intentando conocer mejor los factores psicológicos, bioquímicos y fisiológicos relacionados con dicha conducta.

Por lo que resulta necesario saber ¿qué es lo que ocurre fisiológicamente para que se efectúe el proceso de alimentación?, conocer ¿qué pasa antes, durante y después de alimentarnos?, para que de ésta manera, entendamos mejor ¿porqué ocurren los desordenes alimentarios?

Sabemos que el hipotálamo es el que regula las distintas funciones homeostáticas del organismo, es decir que mantiene el equilibrio de distintas variables fisiológicas, entre las cuales se encuentran las responsables de regular el gasto energético y el consumo de nutrientes. Por esto, en lo sucesivo se describirá lo que se sabe acerca del hipotálamo y su relación con la conducta alimentaria al igual que se analizará la importancia de la transmisión serotoninérgica en dicha conducta, enfatizando en los aspectos conductuales y farmacológicos de la alimentación. Así, se presentará inicialmente un esquema amplio de lo que se sabe sobre la conducta de alimentación a nivel fisiológico, justificando la conveniencia de la realización de este trabajo.

2.1. El hipotálamo y su anatomía

Como se ha mencionado, el hipotálamo es la porción del encéfalo que mantiene el equilibrio homeostático de los seres vivos (vertebrados terrestres). Se localiza adyacente al

tercer ventrículo, en la región basal del diencefalo (Noback, 1993). Es pequeño y pesa aproximadamente 4 g, menos del 1 % de los 1400g de que se compone el encéfalo humano. A pesar de que es un área anatómicamente pequeña, es muy importante por la gran cantidad de circuitos neuronales interconectados que regulan funciones vitales como la temperatura, los latidos del corazón, presión sanguínea, osmolaridad en sangre y la ingesta de agua y alimento (Kandel, Schwartz & Jessell, 1991).

El hipotálamo se relaciona principalmente con actividades viscerales de carácter motor, sensitivo y endocrino. El hipotálamo y las estructuras límbicas con las que tiene relación reciben información sensorial sobre el medio interno y a la vez manejan el sistema motor a través de distintos mecanismos, modulando al sistema nervioso por medio de neuronas especializadas que responden e incluso regulando a la función endócrina del organismo.

Anatómicamente, el hipotálamo limita rostralmente con la lámina terminal, una membrana que se extiende desde la comisura anterior hasta el borde rostral del quiasma óptico; esta lámina terminal separa al hipotálamo de los núcleos septales. En su parte posterior (dorsal), está limitado por el surco hipotalámico que lo divide del tálamo. Su límite lateral está formado rostralmente por la sustancia innominada y caudalmente por el borde medial del brazo posterior de la cápsula interna. Medialmente, está limitado por la porción inferior del tercer ventrículo. Caudalmente no hay un límite claro, se continúa con la calota mesencefálica y con la sustancia gris periacueductal (Haines, 2002).

Se puede dividir al hipotálamo en una **zona lateral**, otra **medial** y la **periventricular** (Haines, 2002). El área **hipotalámica lateral**, contiene un gran haz de axones, denominado fascículo telencefálico medial, comprende una gran población difusa de neuronas porque en el área lateral no hay núcleos aislados con su propia denominación, aunque algunos expertos consideran al núcleo supraquiasmático como parte de ella. Este conjunto no definido de células constituye al anteriormente llamado “centro de alimentación”. La zona **hipotalámica medial**, a diferencia de la anterior, contiene núcleos bien definidos e independientes, cuyas funciones se han ido descubriendo en el transcurso de los años; la zona medial se divide en tres regiones:

a) La región quiasmática, conformada por cinco núcleos, el preóptico, el supraóptico, el paraventricular, el supraquiasmático y el anterior. Las neuronas de estos núcleos tienen como función la liberación de hormonas, así como la regulación de la actividad cardiovascular, de los ritmos circadianos y de la temperatura corporal

b) La región tuberal, donde se encuentran tres núcleos bien identificados, el ventromedial, el dorsomedial y el arqueado. El núcleo ventromedial es considerado como uno de los sustratos anatómicos responsables de la saciedad; el núcleo arqueado libera péptidos que actúan como factores liberadores o inhibidores de hormonas específicas en la adenohipófisis.

c) La región mamilar, conformada por los núcleos mamilares (medial, intermedio, lateral) y el núcleo hipotalámico posterior.

Por último, la **zona hipotalámica periventricular** se encuentra delimitada por el borde del tercer ventrículo. La porción basal y medial de la región periventricular contiene neuronas pequeñas. Cada uno de los núcleos del hipotálamo característicamente favorece a una variedad de funciones. En el NPH se observan estructuras altamente diferenciadas, la porción magno y parvocelular, regiones discretas donde existen neuronas que contienen péptidos específicos y combinaciones de péptidos.

2.1.2 El papel del hipotálamo en la ingesta de alimento

La función principal del hipotálamo es mantener la homeostasis, regulando el equilibrio hidroelectrolítico, la ingestión de comida, la temperatura, la presión arterial, el mecanismo de sueño-vigilia, los ritmos circadianos, así como el metabolismo general del organismo. El hipotálamo regula las funciones visceral motora, humoral (comportamiento interno) y somático motora (comportamiento externo) a través de los sistemas nerviosos autónomo endocrino y límbico (Haines, 2002).

En diferentes investigaciones se ha mostrado que distintas conexiones neuronales en el hipotálamo participan en la regulación de la conducta de alimentación. Es difícil explicar claramente las relaciones entre el funcionamiento cerebral y la conducta alimentaria, pues

es posible que ésta no esté determinada por un sólo neurotransmisor, sino por el flujo de distintos neurotransmisores. Al respecto, los estudios realizados se han centrado más en las funciones de las catecolaminas, la serotonina y los opioides endógenos, aunque actualmente se sabe que otros sistemas de neurotransmisores (GABAérgico, glutamatérgico y colinérgico) también participan en la regulación de la conducta de alimentación (Arteaga, 1997). La 5-HT es un neurotransmisor que se ha venido estudiando por su relevancia en la participación de diversas conductas, dentro de las cuales, se encuentra la alimentación y los trastornos alimentarios (Dourish, Clark, Fletcher, & Iversen, 1989; Fletcher, 1988; Halford & Blundell, 1996; Simansky, 1996, & Vickers, Clifton, Dourish, & Tecott 1999).

Con base en las investigaciones de Hetherington y Ranson (1939; citados en Thompson, 2001) se supo que las lesiones bilaterales electrolíticas de la porción ventromedial del hipotálamo de ratas producía un efecto hiperfágico. Posteriormente, Anand y Brobeck (1951; citados en Thompson, 2001) encontraron que, como consecuencia de las lesiones ventromediales, se producía obesidad en los sujetos, además mostraron que no existen cambios metabólicos en la hiperfagia hipotalámica, ya que las lesiones hacen que el animal gane peso corporal simplemente porque come demasiado. Años después, Reynolds (1965; citado en Thompson, 2001) lesionó el hipotálamo lateral y analizó los efectos de su manipulación sobre la conducta alimentaria, observando que la destrucción electrolítica del hipotálamo lateral produce un efecto completamente opuesto al de la destrucción ventromedial: los animales no ingieren alimentos y mueren a menos de que sean alimentados artificialmente. Así, la región hipotalámica ventromedial fue denominada “centro de la saciedad” y la región hipotalámica lateral fue llamada “centro del hambre o alimentario” (Noback, 1993).

Tal conclusión, aunque es conceptualmente atractiva no es del todo correcta, pues es bien sabido que las manipulaciones experimentales realizadas en estos estudios clásicos involucraban alteraciones adicionales en codificación de la información sensorial, en el equilibrio del peso corporal, interrupción de las fibras de paso (principalmente dopaminérgicas) y en el balance hormonal, afectando indirectamente a la conducta alimentaria (Grossman, 1976; Kupferman, 1991, citados en Thompson, 2001). No obstante,

dichos experimentos sentaron las bases de lo que posteriormente constituiría la investigación exhaustiva de las estructuras hipotalámicas que regulan a la conducta alimentaria.

Investigaciones posteriores han encontrado que diferentes regiones de hipotálamo participan en la regulación de la conducta alimentaria, reconociendo varios núcleos que contribuyen notablemente en dicha regulación. Entre ellos están el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH), el supraquiasmático (SQ), el núcleo hipotalámico ventromedial (NHV) y la porción hipotalámica lateral (HL) (Blundell, 1984; Leibowitz, Weiss & Suh, 1990; Leibowitz & Brown, 1980; McCabe & Leibowitz, 1984).

2.2. Serotonina.

A mediados del siglo XIX, algunos científicos se percataron de que una sustancia contenida en el suero era capaz de producir potentes contracciones del músculo liso. Años después, los científicos de la clínica Cleveland lograron aislar dicha sustancia, misma que estaba directamente relacionada con el incremento de la presión sanguínea (Rapport, Green & Page, 1948; citados en Feldman, Meyer & Quenzer, 1997). Paralelamente, otros investigadores caracterizaron una sustancia contenida en altas concentraciones en las células enterocromafines de la mucosa intestinal, agente que producía contracciones del músculo liso del intestino (Erspamer, 1940; citado en Feldman, et al., 1997). El material aislado del torrente sanguíneo fue denominado “serotonina”, mientras que el aislado del tracto digestivo fue denominado “enteramina”. Posteriormente, ambos agentes fueron purificados y cristalizados, encontrándose que eran la misma sustancia, 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) (Erspamer, 1952; citado en Feldman, et al., 1997). Tiempo después, la serotonina pudo ser preparada sintéticamente, con todas las propiedades biológicas de la sustancia que naturalmente era encontrada en diversos organismos (mamíferos y no mamíferos) (Cooper, Bloom & Roth, 1996).

Distintas investigaciones mostraron la presencia de serotonina en la sangre del tracto

intestinal de vertebrados y en los tejidos de numerosos invertebrados, como las anémonas, sanguijuelas, cangrejos, pulpos, calamares, avispas y escorpiones (Essman, 1978; citado en Feldman, et al., 1997).

Se han realizado estudios con humanos, perros y ratas mostrando que la serotonina se encuentra distribuida en los diferentes órganos (Twarog & Page, 1953, citado en Feldman, et al., 1997). También se ha visto que no sólo se encuentra en la sangre y el tracto intestinal, sino también en el hígado, el pulmón y la piel. Pero lo más importante para la neurofarmacología es su presencia en el SNC. Se sabe que el 9% de serotonina en el humano existe en la mucosa de la membrana del sistema gastrointestinal, de 8 al 10% en las plaquetas de la sangre y del 1 al 2% en el SNC; aunque también existe otra zona llamada glándula pineal donde se concentra la mayor cantidad de serotonina.

2.2.1. Síntesis de la serotonina

La 5-HT es un compuesto relativamente sencillo derivado de un aminoácido neutral llamado triptófano, mismo que es obtenido de la dieta, ya sea de los carbohidratos o de las proteínas. La 5-HT pertenece a un grupo de compuestos aromáticos llamados indoles con un anillo de cinco elementos que contiene nitrógeno unido a un anillo de benceno (Kandel, Schwartz & Jessell, 2001).

La serotonina se ha encontrado en muchas células del cuerpo que no son neuronas; de hecho, en el cerebro sólo se encuentra entre el 1% y 2% de la 5-HT total. Dado que la 5-HT no puede atravesar a la barrera hematoencefálica, es obvio que algunas células cerebrales tienen la capacidad de sintetizarla (Cooper, et al. 1996).

En el caso de las neuronas, el primer paso para la síntesis de serotonina implica la captura del triptófano al interior del SNC. El siguiente paso es el de la hidroxilación del L-triptófano en la quinta posición para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP), la enzima responsable es la triptófano hidroxilasa; para que se lleve a cabo dicha reacción se requiere de la presencia del cofactor tetrahidrobiopterina y oxígeno. La triptófano-hidroxilasa es

sintetizada en el soma de las células nerviosas, para posteriormente ser llevada por el transportador axonal a las terminales nerviosas, donde ocurre la mayoría de la síntesis de serotonina. El producto de la triptófano hidroxilasa llamado 5-HTP es rápidamente descarboxilado para formar 5-HT (Cooper, et al. 1996) (figura 1).

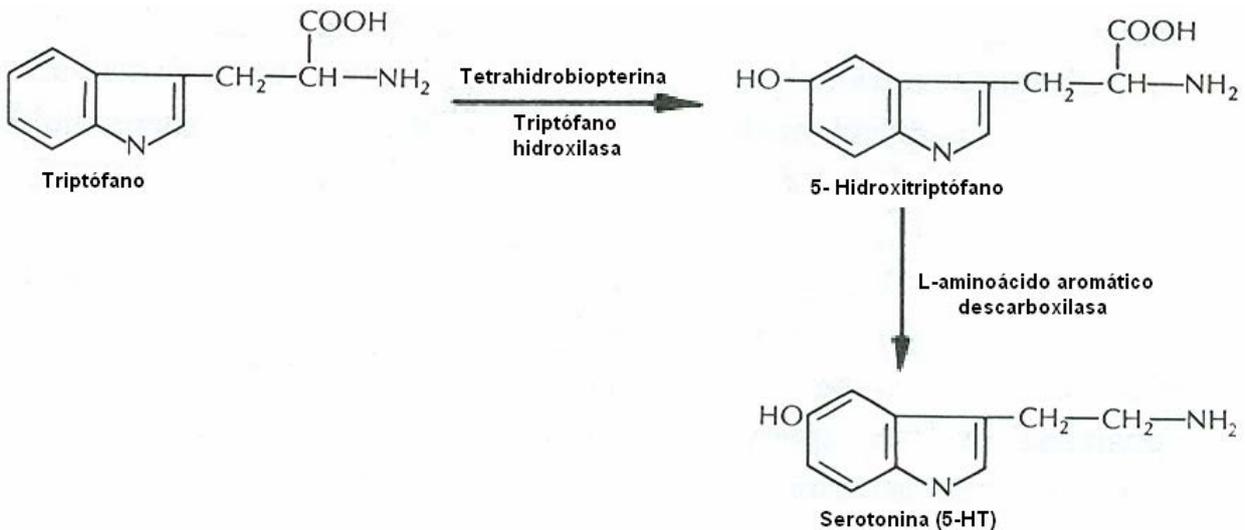


Figura 1.- Representación esquemática de la síntesis de la serotonina (tomado de Cooper, et al. 1996).

Se sabe que los somas de las neuronas que producen y liberan 5-HT se localizan en la porción mesencefálica del tallo cerebral, principalmente en el núcleo del rafé medial. Estas neuronas proyectan sus axones a distintos sitios del cerebro, incluyendo al hipotálamo, que tiene una densa inervación serotoninérgica (Kandel, Jessell, & Schwartz, 1997).

2.2.2. Receptores

Los receptores serotoninérgicos hasta ahora descritos han sido asignados a una de siete familias (5-HT₁₋₇), conformando así, un total de 16 subtipos de receptores para la serotonina (en mamíferos) que estructural y farmacológicamente poseen propiedades diferentes (Hoyer, Hannon & Martin, 2002) (figura 2).

RECEPTORES PARA SEROTONINA

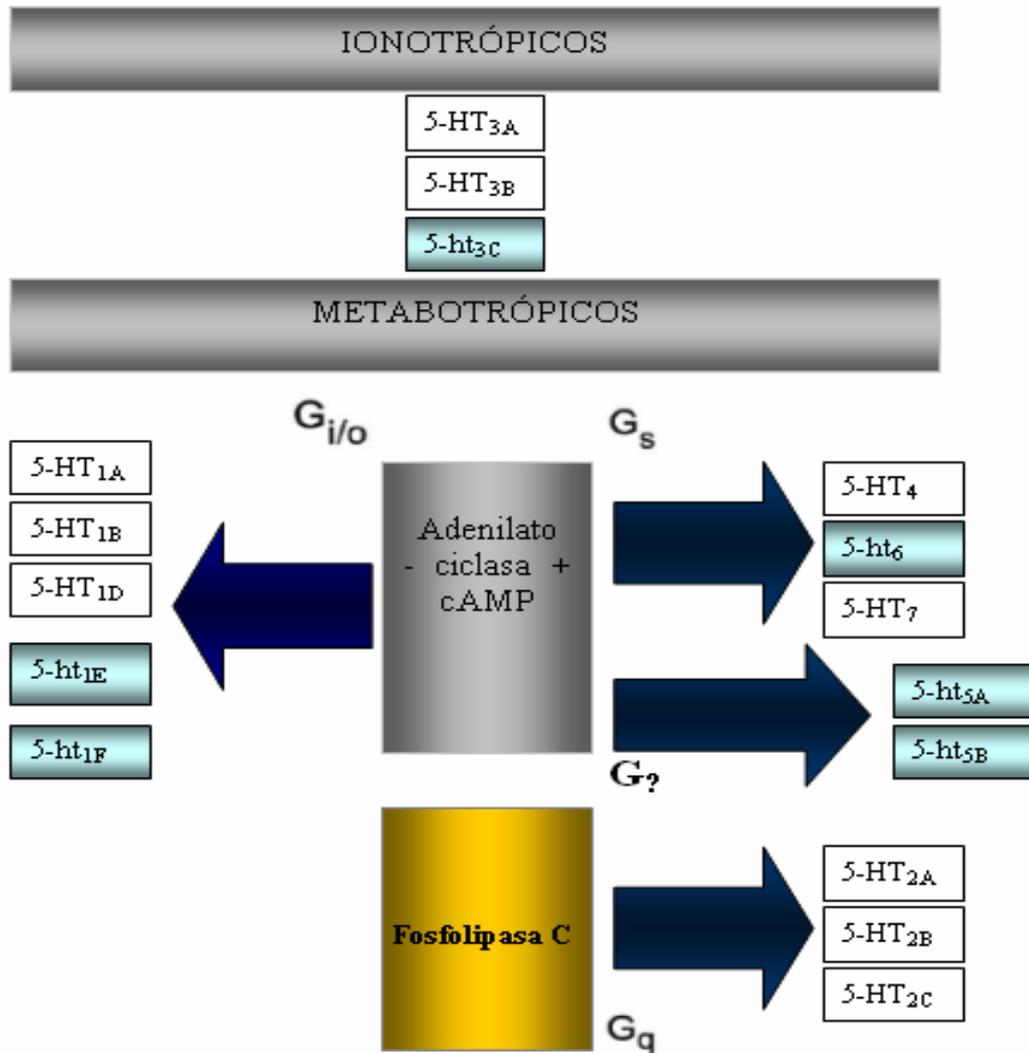


Figura 2.- Representación gráfica de la actual clasificación de los receptores para la serotonina. La familia de los receptores 5-HT₃ está dentro de la superfamilia de los receptores ionotrópicos, los receptores de las familias restantes están acoplados a la Adenilato ciclasa o a la fosfolipasa C vía proteínas G. Los receptores que están escritos en minúsculas y encerrados en un cuadro de color son los que aún no se han caracterizado funcionalmente en sistemas *in vivo* (modificado de Hoyer, et al., 2002).

Actualmente se sabe que la mayoría de los subtipos de receptores serotoninérgicos tienen siete dominios transmembranales y que son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G (familias 5-HT₁, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇) o a la fosfolipasa C (familia 5-HT₂), mientras que los subtipos de receptores de la familia 5-HT₃ son ionotrópicos (Hoyer, et al., 2002; Barnes & Sharp, 1999).

La familia de los receptores 5-HT₁, está compuesta por 5 subtipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-ht_{1E} y 5-ht_{1F}); en tanto que la familia de los receptores 5-HT₂ se encuentra conformado por 3 subtipos (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}); por su parte la familia de los receptores 5-HT₃ está constituida por tres subtipos (5-HT_{3A}, 5-HT_{3B} y 5-ht_{3C}); después se encuentran las familias de receptores 5-HT₄, 5-ht₆ y 5-HT₇ y, finalmente, la familia de receptores 5-HT₅ con dos subtipos (5-ht_{5A} y 5-ht_{5B}). Los subtipos de receptores para serotonina que en la nomenclatura actual se denotan con letras minúsculas no han sido caracterizados funcionalmente en sistemas *in vivo* (Hannon & Hoyer, 2002).

Algunos receptores para serotonina en particular han mostrado tener participación en la regulación de la conducta de alimentación; tal es el caso de los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y los 5-HT_{2C}. Al respecto, Hewitt, Lee, Dourish y Clifton (2002), realizaron experimentos donde examinaron en ratones el papel de los receptores 5-HT_{2C} en el control de la conducta alimentaria, encontrando que la administración periférica (intraperitoneal, 10mg/kg), de Ro 60-0175 y d-fenfluramina (agonistas de los receptores 5-HT_{2C}) produce la disminución de la ingesta de alimento y dicho efecto fue atenuado por el pretratamiento con SB 242084 (antagonista de los receptores 5-HT_{2C}); asimismo, encontraron que la aplicación periférica (10mg/kg ip) de mCPP (agonista de los receptores 5-HT_{1B/2C}), también disminuye la ingesta de alimento y el efecto fue atenuado por el pretratamiento con SB 242084, mientras que el antagonista específico de los 5-HT_{1B/1D} (GR 127935) no logró prevenir dicho efecto. Los datos reportados por Hewitt y colaboradores apoyan fuertemente la idea de que la hipofagia inducida por la administración de Ro 60-0175 y mCPP requiere principalmente de la activación de los receptores 5-HT_{2C}.

En el presente trabajo, se hablará de algunas de las características particulares del subtipo de receptor 5-HT_{1B}, basándose esto en la evidencia existente de que dichos receptores se encuentran vinculados a los efectos de algunas drogas serotoninérgicas sobre la conducta alimentaria (Lucki 1998).

Respecto a su localización y distribución, los receptores 5-HT_{1B} ha sido identificados autorradiográficamente utilizando ligandos radiactivos en la sustancia nigra, el globo pálido, el estriado, en el núcleo del rafé dorsal y mediano (Barnes & Sharp, 1999) y en el hipotálamo (especialmente en los núcleos paraventricular, supraóptico, y retroquiasmático) (Makarenko, Meguid & Ugrumov, 2002).

La activación de los receptores 5-HT_{1B} promueve la actividad de segundos mensajeros que inhiben a la adenilato ciclasa vía proteínas G_{i/o}, disminuyendo la formación de AMP cíclico (AMPC) (Barnes & Sharp, 1999; Hoyer, et al., 2002).

2.3. Serotonina e ingesta de alimento

Respecto a la relación de la 5-HT con la alimentación, se ha señalado en los estudios realizados por Ferstrom y Wurtman (1972), que la administración del aminoácido esencial, triptófano inhibe la ingesta de alimento.

En los últimos años se ha estudiado el efecto hipofágico de la 5-HT en el cerebro de ratas, encontrándose que los animales que están alimentados con una dieta baja en triptófano presentan niveles más bajos de 5-HT en comparación con los animales que tienen una dieta “normal”, mostrando un incremento en la concentración cerebral de 5-HT (Armijo, 2003).

Se han realizado numerosas investigaciones sobre la 5-HT y su relación con la ingesta de alimento, encontrándose que los agonistas serotoninérgicos pueden tener efectos hipofágicos, por ejemplo se ha reportado que la m-clorofenilpiperazina activa a los receptores 5-HT_{2C} y produce disminución de la ingesta de alimento (Sargent, Sharpley,

Williams, Goodall & Cowen, 1997), en tanto que el agonista CP-94,253 tiene alta afinidad para los receptores 5-HT_{1B} y también produce un efecto hipofágico, según lo reportado por Lee y Simansky en 1997. Por otro lado, también existen antagonistas para los distintos subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} (SB 216641 y el BRL 15572 respectivamente) (Hopwood & Stamford, 2001). A nivel clínico los fármacos con actividad 5-HT podrían ser considerados como una alternativa potencial para el tratamiento de los trastornos alimentarios.

El conocimiento que se tiene hasta el momento señala que se requiere principalmente de la activación de los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{2A} para que la serotonina inhiba a la conducta de alimentación (Wurtman, & Wurtman, 1998 & Tecott et al., 1995). Se ha reportado que la activación de los receptores subtipo 5-HT_{1B} reduce selectivamente la ingesta de carbohidratos y disminuye el tamaño del intervalo de alimentación, en tanto que la estimulación del subtipo 5-HT_{2C} afecta la tasa local de alimentación (Simansky, 1996; Schreiber & De Vry, 2002). Se ha descrito que los agonistas de los receptores 5-HT_{2A} interrumpen la continuidad de la conducta de alimentación (Simansky y Vayda 1990).

De acuerdo con lo anterior, los receptores 5-HT_{1B} han mostrado su participación en la actividad de regulación serotoninérgica hipotalámica, que influye sobre la ingesta de alimento y el peso corporal, además de que el bloqueo de este subtipo de receptor previene la hipofagia en la ingesta de alimento inducida por la administración hipotalámica de 5-HT (Mancilla, Escartín, López & Cruz, 2002).

La disminución de la ingesta de alimento que provoca la administración de algún fármaco agonista de los receptores 5-HT_{1B}, al parecer es mediada postsinápticamente y se expresa a través de la afectación del proceso de saciedad (Halford & Blundell 1996). En la investigación realizada por Vickers, Clifton, Dourish y Tecott (1999) exploraron el papel de los receptores 5-HT_{2C} en el efecto de la d-fenfluramina en la supresión de la ingesta de alimento y la secuencia de saciedad conductual en ratones mutantes o *knockout* (faltos de receptores 5-HT_{2C}, se elimina el gen que codifica para este receptor) y *wild type* (hermanos heterocigotos que no expresan la ausencia del receptor), encontrando que los animales mutantes son menos sensibles al efecto hipofágico de la d-fenfluramina (que induce a la

saciedad). De la misma forma, se ha mostrado que ratones que no poseen el receptor 5-HT_{1B} (animales *knockout*) tienen mayor peso corporal y beben más agua, mostrando una tendencia a ingerir más alimento que los ratones control (*wild type*) (Bouwknicht et al. 2001). En suma, lo que se ha reportado es que en estos animales no se observa el efecto hipofágico que provoca la fenfluramina (Lucas, Yamamoto, Searce-Levie, Saudou & Hen, 1998), lo que da como conclusión, que los receptores 5-HT_{1B} son necesarios para la expresión de la hipofagia inducida por la fenfluramina. Así, se destaca la participación de la serotonina y sus distintos subtipos de receptores sobre la ingesta de alimento, especialmente el receptor 5-HT_{1B}.

Al abordar el tema de la serotonina y conducta alimentaria se debe hablar también de la selección “dietaria”, lo que no es otra cosa que el proceso a través del cual se elige de entre más de un alimento en función del sabor y sus componentes nutrimentales. Dentro de la literatura se señala que tanto en animales como en humanos los alimentos que son ricos en carbohidratos son consumidos con más preferencia. Esto se debe a que el organismo debe consumir un nivel constante de nutrientes para poder mantener el equilibrio homeostático.

Se ha mostrado que el proceso de selección dietaria ocurre en humanos al igual que en muchos otros mamíferos como lo mencionan Feldman, et al., (1997), quienes señalan la importancia de la adaptabilidad de los seres vivos y la regulación de su alimentación. Kandell, et al., (1997) dicen que la regulación de la alimentación es un proceso homeostático que puede fundamentarse en la motivación o un efecto hedónico, además de conductas aprendidas como la aversión al sabor.

Las primeras investigaciones sobre el proceso de autoselección dietaria fueron las realizadas por Richter en 1943 (citado en Moran & Schulkin, 2000) quien estudió en ratas la autorregulación alimentaria y, de manera más extensa, la autoselección dietaria. En una serie de experimentos, Richter ofrecía a las ratas 11 tipos de nutrimentos y minerales separados, para determinar si los animales tenían la habilidad de seleccionar lo que requerían para su crecimiento y desarrollo normal. Los resultados mostraron que las ratas seleccionaban adecuadamente las cantidades de nutrimentos y minerales para mantener un

balance homeostático. Richter interpretó los resultados como la capacidad de selección dietaria como una manera en que los omnívoros sobreviven en condiciones naturales y dice que los que no tiene la habilidad de autoseleccionar su dieta no sobreviven.

Wurtman en sus primeras investigaciones en los años 70s, observó que en una prueba de selección dietaria los animales prefieren los carbohidratos y las grasas pero no las proteínas. Esto es resultado del control de la liberación de las aminas biogénicas como la serotonina y la noradrenalina, que modifican el consumo de carbohidratos. La noradrenalina lo hace a través de un aumento en la tasa, tamaño y duración de la alimentación, mientras que la serotonina no afecta el consumo de proteínas pero facilita la supresión de la ingesta de carbohidratos (Wurtman & Wurtman, 1977 & 1979b), a través de una expresión temprana de la saciedad. En otras palabras, la noradrenalina inhibe la saciedad y la serotonina la potencia o favorece.

En la investigación llevada a cabo por Lee y Simansky (1997), se reporta que el fármaco CP-94,253 (agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1B}) interrumpe la ingesta de alimento pero no promueve el descanso ni afecta la duración de la saciedad. Recientemente, otros autores (Lee, Kennett, Dourish & Clifton, 2002; Schreiber & De Vry, 2002) que trabajaron con el mismo agonista, encontraron que efectivamente el CP-94,253 reduce la ingesta de alimento, pero a diferencia de la investigación anterior, si se disminuye la actividad, se incrementa el descanso y se promueve la secuencia de saciedad conductual (SSC) por lo que se discute que los receptores 5-HT_{1B} se encuentran involucrados en la ingesta de alimento de manera importante, pudiendo ser utilizado este fármaco (CP-94,253) para el tratamiento en la obesidad.

Entre los estudios más recientes, se encuentra el llevado a cabo por Newman, Shalom, Ran, Gur y Van de Kar (2004), quienes trabajaron con la fluoxetina con el fin de evaluar si el tratamiento crónico con esta sustancia produce a largo plazo una desensibilización de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} en diferentes regiones como la corteza y el hipotálamo. Estos investigadores emplearon agonistas específicos para los dos subtipos de receptores. Los resultados obtenidos muestran que la regulación de los contenidos extracelulares de 5-HT

en la corteza y el hipotálamo obedece a mecanismos distintos e independientes, además de que la administración crónica de fluoxetina en el hipotálamo produce insensibilidad para los receptores 5-HT_{1B}.

Las investigaciones citadas anteriormente muestran la importancia del papel que desempeñan en la conducta alimentaria los receptores serotoninérgicos, específicamente los 5-HT_{1B}. Debido a ello, conforme avanzan los años se crean distintos fármacos y se prueban, respecto de los receptores para serotonina del subtipo 5-HT_{1B} se han utilizado los fármacos como el CP-94,253 y CP-93129 aunque Price, et al. (1997) fueron los primeros en reportar dos nuevos antagonistas de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} como lo son el SB 216641 y el BRL 15562, los cuales tienen alta afinidad y selectividad por los receptores 5-HT_{1B}.

Con estos nuevos fármacos selectivos de los receptores para serotonina 5-HT_{1B} Hopwood y Stamford (2001), realizaron un estudio con ratas macho (wistar) donde el antagonista SB 216641 redujo la liberación de 5-HT en el núcleo del rafe dorsal; mientras que la WAY 100635 y el BRL 15572 no produjeron cambios en la liberación de 5-HT. Un estudio posterior donde también utilizaron el antagonista SB 216641, fue el realizado por Simansky y Nicklous (2002), quienes inyectaron intracerebralmente y unilateralmente d-fenfluramina (en distintas dosis) en el núcleo parabranchial (PBN) y encontraron que la d-fenfluramina decrementa el consumo de alimento, dicha reducción de la ingesta de alimento en los sujetos fue de entre 33% y 66 % sobre la línea base en una prueba de 30 minutos. Además, la administración del agonista selectivo CP-93,129 en el PBN redujo la ingesta de alimento y el antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{1B} SB 216641 bloqueó la acción hipofágica de ambos fármacos (CP-93,129 y la d-fenfluramina). Estos datos sugieren que la activación directa o indirecta de los receptores 5-HT_{1B} en el núcleo parabranchial lateral inhibe la respuesta de alimentación, lo que señala a esta región como un punto de la regulación serotoninérgica en la conducta de alimentación.

Los trabajos anteriores con el antagonista específico de los receptores 5-HT_{1B} (SB 216641) son muy importantes, ya que muestran que este receptor está involucrado en el control de la conducta alimentaria. Actualmente no se reportan más investigaciones que utilicen este

fármaco y lo administren en regiones como el NPH donde se sabe existen densidades altas de este subtipo de receptores.

2.3.1 Serotonina e hipotálamo

Es importante hablar del papel que juega la serotonina en el área hipotálamica, como sabemos esta monoamina se encuentra de manera endógena en el hipotálamo.

En estudios llevados a cabo con roedores se ha encontrado que la administración de dosis bajas de 5-HT en distintas áreas del hipotálamo inhibe la ingestión de alimento, preferentemente de carbohidratos más que de grasas o proteínas (Leibowitz & Alexander, 1998). Además, se ha señalado también que la administración intracerebral crónica de agentes serotoninérgicos en ratas produce un potente y selectivo efecto en los patrones de elección de alimento, este fenómeno es observado en diferentes núcleos del hipotálamo medio, particularmente en el NPH, en el NHV, el SQ y en varias porciones del núcleo dorsomedial del hipotálamo.

En un estudio más actual, Makarenko, et al., (2002), evaluaron la distribución de los receptores 5-HT_{1B} en el hipotálamo de ratas. Utilizando la técnica de inmunocitoquímica encontraron alta densidad de estos receptores en el NPH (región magnocelular y dorsolateral), en el SQ, en el accesorio perifornical y el retroquiasmático.

Es importante señalar que las distintas técnicas (inmunocitoquímica, autoradiografía e inmunofluorescencia etc.) que se utilizan en farmacología y biología celular para saber en que lugar se encuentran un tipo particular de las células o neuronas, han contribuido a mejorar las investigaciones y a que sean más precisas en cuanto a la localización y proporción en que se encuentran las células.

Algunos estudios más se han hecho con humanos, utilizando autoradiografía para observar la distribución de los subtipos de receptores para serotonina, como el realizado por Varnas, Halldin y May (2004) quienes usaron tejido cerebral de humanos post-mortem

incubando los radioligandos específicos de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT₄. Los resultados mostraron que los subtipos 5-HT_{1A} y 5-HT₄ tienen patrones distintos de las regiones laminares de la corteza; en tanto que la mayor densidad de los receptores 5-HT_{2A} se observó en las capas superficiales, principalmente en las regiones corticales límbicas (hipocampo, corteza etorrinal posterior y el área subcallosa). Se observaron también patrones de distribución de los receptores 5-HT_{1B} en los ganglios basales con altos niveles en el estriado ventral y la región palidal. La información reportada en esta investigación provee de importantes hallazgos para la neuroimagen de los estudios en humanos y el sistema serotoninérgico.

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Muchos estudios clínicos apoyan la idea de que las patologías de la conducta alimentaria pueden estar relacionadas con disturbios de la actividad serotoninérgica. Aunado a esto, se ha mostrado que la serotonina es un elemento importante para la regulación de la ingesta de alimento. De tal forma, distintos agentes serotoninérgicos podrían tener un potencial uso terapéutico en el tratamiento de los diferentes trastornos alimentarios. Es por lo anterior que resulta importante esta investigación, que trata de establecer con claridad la forma en que la actividad serotoninérgica es mediada por subtipos particulares de receptores en el hipotálamo y que modifican los componentes conductuales de la alimentación, especialmente los receptores 5-HT_{1B}. Así, la presente investigación buscó determinar la participación de los receptores 5HT_{1B} del NPH en la regulación serotoninérgica de la estructura de la conducta alimentaria y el desarrollo de la secuencia de saciedad conductual.

El presente trabajo se fundamenta en los siguientes supuestos:

1. Se sabe que el NPH es una región importante para la regulación de la conducta alimentaria y parte de este proceso regulatorio involucra a la transmisión serotoninérgica (Leibowitz & Alexander, 1998).
2. Se ha mostrado en el NPH la presencia de los receptores de las familias 5-HT₁ y 5-HT₂, entre ellos los 5-HT_{1B} (Makarenko, et al., 2002).
3. Tanto en estudios con animales como con humanos, se ha visto que inhibidores de la captura de serotonina como la fluoxetina y sertralina producen cambios en el comportamiento alimentario, más específicamente, se ha mostrado que estos fármacos reducen el tiempo de alimentación y la cantidad de alimento ingerido, lo que sugiere que el incremento de la transmisión serotoninérgica estimula a la saciedad (Simansky, 1996; McGuirk, Muscat & Willner, 1992).

Dado lo anterior, resulta necesario esclarecer la participación de los receptores 5-HT_{1B} en el control inhibitorio de la alimentación que tiene la serotonina en el hipotálamo, específicamente en el NPH.

4. HIPÓTESIS

H1: La administración de 5-HT en el NPH reducirá selectivamente la ingesta de carbohidratos en el inicio de la fase de oscuridad.

H2: La administración de 5-HT en el NPH ocasionará cambios en la secuencia de saciedad conductual, induciendo la temprana expresión de la saciedad.

H3: La administración del SB 216641 incrementará la ingesta selectiva de carbohidratos.

H4: Si los receptores 5-HT_{1B} son mediadores del efecto hipofágico de la 5-HT, entonces el pretratamiento con SB 216641 prevendrá que la administración de 5-HT afecte la ingesta de carbohidratos y la estructura de la conducta alimentaria, además el bloqueo de los receptores 5-HT_{1B} evitará la expresión temprana de la saciedad inducida por la administración de 5-HT.

5. OBJETIVOS

General

Determinar la participación del subtipo de receptor para serotonina 5-HT_{1B} en la acción regulatoria que tiene la 5HT en el NPH sobre de la conducta alimentaria y sobre la secuencia de saciedad conductual de ratas.

Particulares

1. Evaluar los efectos de la serotonina sobre los parámetros de la estructura alimentaria y la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas.
2. Evaluar los efectos de la inyección de 5-HT intrahipotalámica en el NPH sobre la estructura de la conducta alimentaria.
3. Determinar los efectos de la inyección intrahipotalámica de 5-HT en animales pretratados con el antagonista de los receptores 5-HT_{1B}, SB 216641, sobre los parámetros de la estructura alimentaria y la secuencia de saciedad conductual en ratas.

6. MÉTODO

Sujetos.- Se utilizaron 34 ratas macho Wistar de 200-230g de peso al inicio del experimento, los animales fueron provistos por el bioterio de la UNAM, FES Iztacala. Se mantuvieron en cajas habitación individuales con libre acceso al agua y al alimento (proteínas, carbohidratos y grasas). El ciclo de luz-oscuridad (12x12) fue invertido para realizar las observaciones en el inicio de la fase de oscuridad, iniciando a las 12:00hrs. Los sujetos fueron ambientados a las condiciones experimentales (dieta, ciclo invertido de luz/oscuridad, manipulación de los experimentadores) durante un periodo de 7 días.

Fármacos.- 5-Hidroxitriptamina sulfato de creatinina (5-HT, Sigma Chemical, Co. St. Louis. MO USA) y (N-[3[3-(Dimethylamino)ethoxy]-4methoxyphenyl]-2'methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide hydrochloride (SB 216641, Tocris Cookson, Ltd., UK). La 5-HT fue disuelta en solución salina al 0.9%, mientras que el SB 216641 fue disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) (10% del volumen total) y posteriormente diluido con solución salina al 0.9%. La dosis para ambos fármacos fue de 2 µg en volumen de 0.5µl y fueron administrados directamente en el NPH a una velocidad de infusión de 0.1µl x min. Para asegurar una difusión completa de las sustancias, el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía, luego se retiraba. La administración de los fármacos se realizó con una jeringa digital de alta precisión (Hamilton Co., Reno, NV).

Dieta.- Las ratas se mantuvieron bajo un paradigma de autoselección dietaria en el que se les proporcionaron comederos separados que contenían proteínas (proteína aislada de soya, 91.5% Supro 500 E, distribuido por Protein Technologies International, S.A. de C.V. Checkerboard Square, St. Louis, MO), carbohidratos (harina de maíz Maseca, maíz nixtamalizado, Molinos Azteca de Chalco S.A. de C.V., planta Teotihuacán) y grasas (manteca vegetal Inca, elaborada por Anderson Clayton & Co. S.A. de C.V., Tultitlán, Estado de México). El agua y el alimento estuvieron disponibles *ad libitum* durante toda la investigación.

Cirugía Estereotáxica.- Habitados a las condiciones experimentales, los sujetos fueron anestesiados con hidrato de cloral (350 mg/kg/ip) y se implantó estereotáxicamente una cánula guía en el NPH del lado derecho. Este procedimiento consistió en colocar al animal anestesiado en el aparato estereotáxico y realizar un corte longitudinal en la piel para dejar descubiertos los huesos craneales y posteriormente perforar uno de ellos (según las referencias estereotáxicas previamente obtenidas) para implantar la cánula en el NPH del lado derecho; acto seguido, se realizó otra perforación para colocar un tornillo de acero inoxidable y, una vez que se encontraban colocados el tornillo y la cánula, se colocó cemento acrílico dental para que esta última quedara fija al cráneo y se suturó. Finalmente, se aplicaron vía intramuscular 50,000 U/kg de penicilina benzatínica para prevenir infecciones. Las referencias estereotáxicas fueron obtenidas a partir de las sugeridas por Paxinos y Watson (1986) para el núcleo hipotalámico paraventricular: Anteroposterior -1.4mm, Lateral -0.4mm, Altura -6.4mm, éstas fueron corregidas por pruebas de ensayo y error con azul de metileno. Los animales tuvieron un periodo de 4 días para recuperarse de la cirugía.

Diseño y Procedimiento.- Posterior al periodo de recuperación, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos independientes y fueron pretratados con vehículo o con el antagonista, diez minutos después, se aplicó vehículo o 5-HT. Los grupos quedaron organizados de la siguiente forma: Vh + Vh (vehículo seguido de vehículo, n= 8), Vh + 5-HT (vehículo seguido de 5-HT, n= 8), SB + Vh (SB 216641 seguido de vehículo, n= 9) y SB + 5-HT (SB 216641 seguido de 5-HT, n= 9). Ambas inyecciones se aplicaron en el NPH, e inmediatamente después de la segunda inyección se inició el registro conductual. Todas las observaciones se realizaron en el inicio de la fase de oscuridad.

Análisis microestructural de la conducta alimentaria.- Se realizaron registros de duración continua (30 min) por medio de un dispositivo computarizado que recibía la señal de sensores instalados en cada uno de los comederos y bebederos de las cajas habitación, además de la videograbación del registro de duración continua. Los datos obtenidos del dispositivo computarizado se procesaron para la obtención de los siguientes parámetros

conductuales: frecuencia (número de episodios), duración (tiempo de ingesta en segundos/frecuencia), tasa local de alimentación (ingesta/duración), tiempos entre episodios alimentarios (media de las duraciones en segundos transcurridas entre episodios alimentarios). La duración de la ingesta de agua, la medición del tiempo (s) de la ocurrencia de conductas incompatibles con la alimentación, actividad motora (toda conducta distinta a los episodios alimentarios, beber o descansar) y descanso (inactividad motora con o sin ojos cerrados, la cabeza del sujeto se encuentra en el piso de la caja habitación) se realizó mediante la observación de la videograbación del registro de duración continua. El consumo de alimento en gramos se determinó pesando manualmente el alimento al inicio y al final del registro conductual. Se consideró como un episodio alimentario a un período de alimentación no interrumpido por otra conducta (Blundell & Latham, 1980; Blundell, 1984; Blundell & Hill, 1986).

Secuencia de Sacidad Conductual.- Basándose en los datos generados por el dispositivo computarizado, el registro conductual de 30 minutos que se dividió en 10 periodos de 3 minutos cada uno, donde se evaluaron las duraciones de cuatro categorías conductuales mutuamente excluyentes: alimentación (consumo de cualquier tipo de alimento), actividad (locomoción, levantamiento en dos patas, acicalamiento facial o corporal o episodios de rascado), ingestión de agua y descanso (inactividad motora con o sin ojos cerrados, la cabeza del sujeto se encuentra en el piso de la caja habitación).

Histología.- Posterior a las sesiones experimentales los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (5 mg/1kg) y perfundidos intracardialmente con solución salina al 0.9% seguida de formaldehído en solución al 10%. Los cerebros se removieron y permanecieron en la solución fijadora durante 4 días para su óptima fijación. Se realizaron cortes coronales de 80 μ m para verificar que la cánula guía haya sido implantada en el área suprayacente del NPH. Todos los datos del presente reporte corresponden a sujetos que fueron canulados correctamente en el NPH.

Análisis de Resultados.- Para determinar las posibles diferencias entre los grupos con respecto de los parámetros evaluados (ingesta, duración, frecuencia, tiempos entre

episodios alimentarios, tasa local de alimentación, así como la duración de la conducta de beber y descansar), se empleó un ANOVA de una entrada seguido por la prueba post hoc de Tukey para las comparaciones múltiples. El valor de $P < 0.05$ fue aceptado para determinar la significación estadística de las diferencias.

7. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados correspondientes a la ingesta, duración y el tiempo entre episodios alimentarios del consumo de carbohidratos, además de la actividad motora. En tanto que los parámetros relacionados con el consumo de proteínas y grasas (frecuencia, tasa local, beber, descanso) se presentan en las figuras 1A – 6A del apéndice, ya que no cambiaron significativamente por las inyecciones intrahipotalámicas.

La ingesta de carbohidratos difirió significativamente entre los grupos [$F_{(3,30)}=4.597$; $p<0.01$], la prueba de Tukey reveló que la ingesta de carbohidratos del grupo Vh + 5-HT fue significativamente menor a la del grupo Vh + Vh ($p<0.01$), indicando el efecto hipofágico que tiene la serotonina en la ingesta de carbohidratos. El pretratamiento con SB 216641 previno el efecto hipofágico causado por la 5-HT, encontrándose también que el SB 216641 por sí sólo no afecta directamente la ingesta de carbohidratos (figura 3).

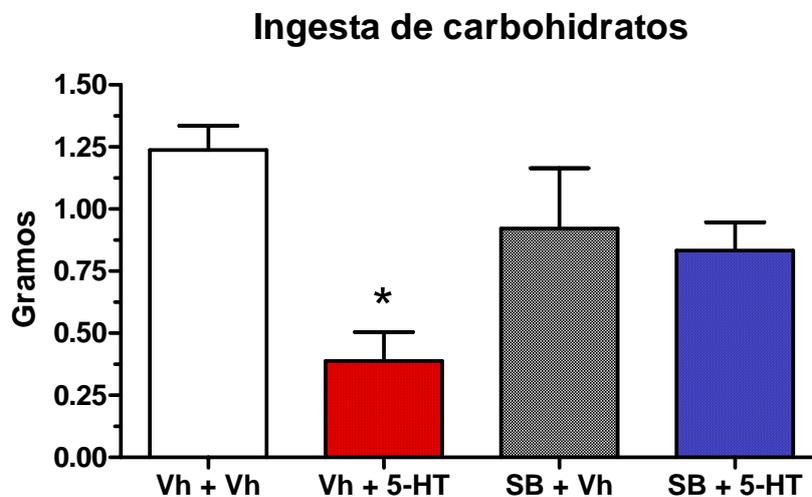


Figura 3. – Muestra las medias \pm SEM de la ingesta en carbohidratos en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n =9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, * $p<0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

Posterior al ANOVA significativo [$F_{(3,30)}=5.27$; $p<.0049$], se encontró que la aplicación de 5-HT produjo la disminución significativa de la duración de la ingesta de carbohidratos en comparación con el grupo Vh + Vh (*post hoc* de Tukey, $p< 0.05$); la administración del antagonista 5-HT_{1B}, el SB 216641, previno tal efecto (grupo SB + 5-HT *vs* Vh + Vh). La administración del antagonista con vehículo (grupo SB + Vh) no afectó la duración de la ingesta de carbohidratos *per se* (figura 4).

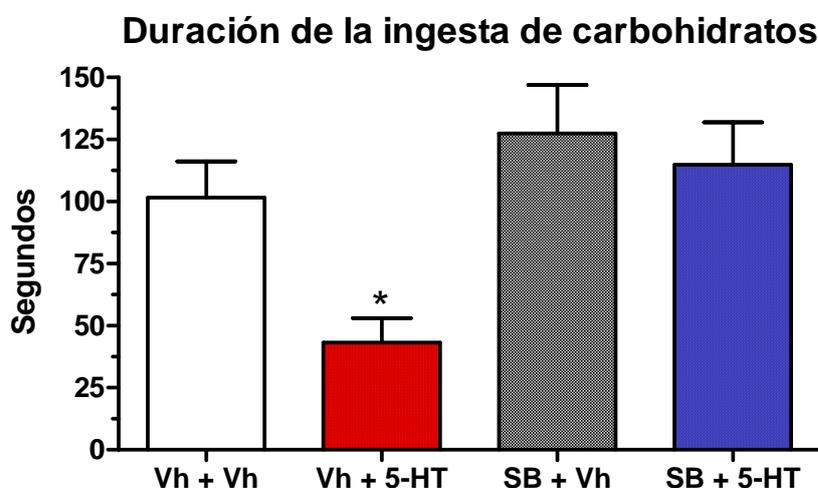


Figura 4. – Muestra las medias \pm SEM de la duración de la ingesta en carbohidratos (s) en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n =9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba *post hoc* de Tukey, $*p<0.05$ *vs* Vh + Vh. Abreviaturas: S = segundos; Vh = vehículo; SB = SB 216641.

El análisis estadístico reveló diferencias significativas entre los grupos cuando se evaluaron los efectos de las inyecciones intrahipotalámicas sobre los tiempos entre episodios [$F_{(3,30)}=3.090$; $p<.0419$]; sin embargo, la prueba *post hoc* de Tukey no mostró diferencias significativas entre los grupos, solamente se observó una tendencia a aumentar el tiempo entre episodios alimentarios de carbohidratos (figura 5).

Tiempo entre episodios alimentarios carbohidratos

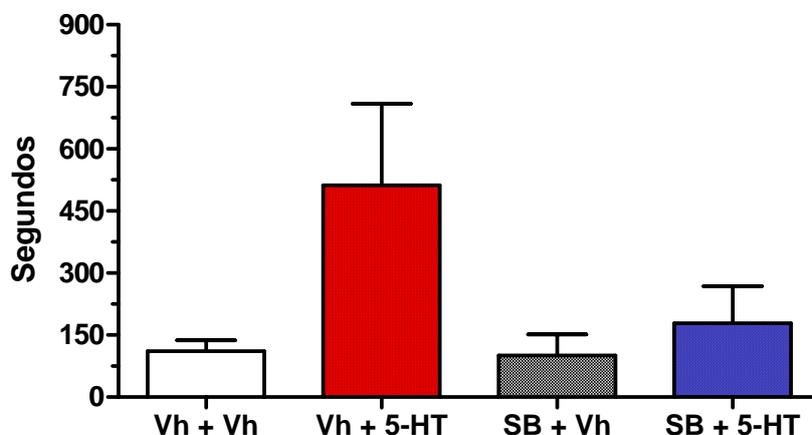


Figura 5. – Muestra las medias \pm SEM del tiempo entre episodios alimentarios de carbohidratos (s) en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, * $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

De acuerdo con el análisis estadístico, la actividad motora difirió significativamente entre los grupos [$F_{(3,30)}=5.434$; $p < .0042$], disminuyendo en los grupos tratados con SB 216641 (Vh + 5-HT vs SB + Vh y Vh + 5-HT vs SB + 5-HT) (figura, 6).

Respecto de las conductas de beber y descanso, el análisis estadístico no mostró diferencias significativas [$F_{(3,30)}=2.014$; $p > 0.1332$ y $F_{(3,30)}=0.2356$; $p > 0.8708$, respectivamente].

Actividad motora

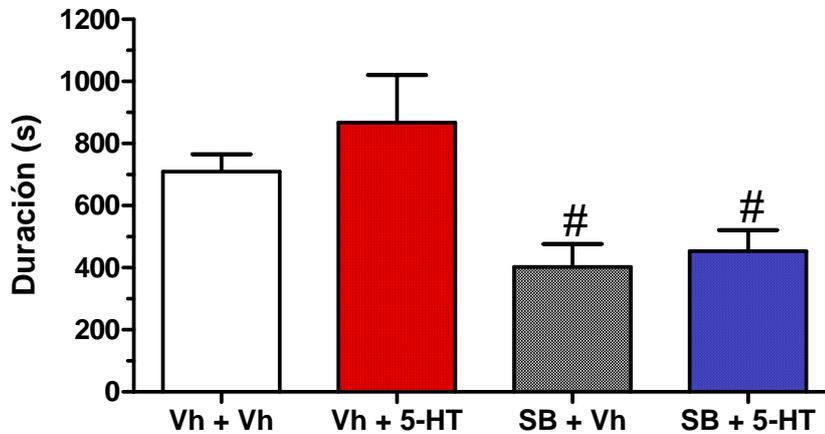


Figura 6. – Efecto de la 5-HT con pretratamiento de SB 216641 y del vehículo sobre el parámetro de actividad motora. Los valores representan las medias \pm SEM de la actividad motora (s) en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, # $p < 0.05$ vs Vh + 5-HT. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

En relación a los resultados de la SSC, se observó en el grupo control Vh + Vh el patrón típico de dicha secuencia (figura 7A), secuencia característica en donde la ingestión de alimento fue mayor durante el inicio del periodo de oscuridad, además de que la actividad motora y la duración del descanso aumentan progresivamente mientras la duración de la ingesta disminuye, expresándose la saciedad entre los periodos 7 y 8. En contraste, en el grupo Vh + 5-HT (figura 7B) la administración de serotonina aceleró la secuencia de saciedad conductual (entre los periodos 5 y 6) sin afectar el patrón característico. Estos resultados reafirman el efecto hipofágico que tiene la serotonina al aplicarse de manera exógena, además de que su aplicación no altera la SSC de los sujetos, lo que indica que la 5-HT no tiene efectos conductualmente inespecíficos (sedación o de náuseas).

El análisis de la secuencia de saciedad conductual en el grupo SB + Vh (figura 7C) mostró que los sujetos tienen una SSC semejante a la del grupo Vh + Vh. Por otro lado, el pretratamiento con el antagonista selectivo de los receptores a serotonina 5-HT_{1B} en el grupo SB + 5-HT (figura 7D) previno la temprana aparición de la saciedad inducida por 5-HT.

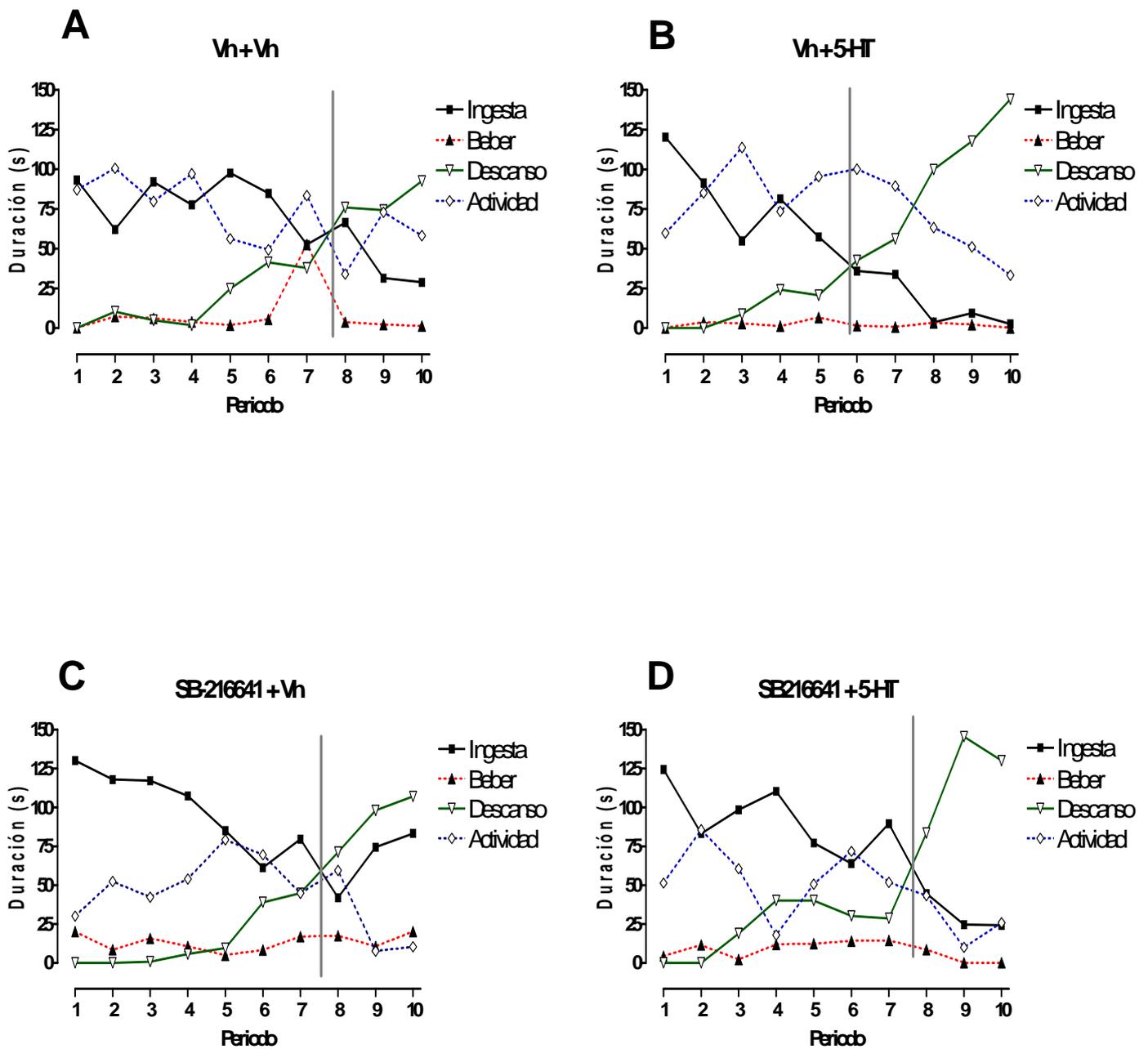


Figura 7.- Efectos de las inyecciones intrahipotalámicas en la organización temporal de la secuencia de saciedad conductual, **A** condición control (Vh + Vh), **B** pretratamiento con vehículo y tratamiento con 5-HT (Vh + 5-HT), **C** pretratamiento con SB 216641 y tratamiento con vehículo (SB + Vh) y **D** pretratamiento con SB 216641 y tratamiento con 5-HT (SB + 5-HT). Datos expresados en términos de las medias de las duraciones acumuladas de cada una de las categorías conductuales. La línea vertical señala el momento en que se ha expresado la saciedad. El registro de duración continua de 30 minutos, fue dividido en 10 periodos de 3 minutos cada uno.

8. DISCUSIÓN

En este trabajo se estudió el papel de la 5-HT en el NPH sobre la regulación de comportamiento alimentario con el objetivo de analizar los efectos que produce la administración de 5-HT en el NPH sobre la ingesta de alimento y los parámetros de la estructura de la conducta alimentaria para luego determinar la participación de los receptores 5-HT_{1B} en la expresión del proceso de saciedad provocado por la serotonina.

De acuerdo con diversos estudios, en el hipotálamo y específicamente en el NPH, la serotonina juega un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria (Leibowitz & Alexander, 1998). Orozco, Rouch, Nicolaidis y Gerozissis (1997), observaron un consumo alto en la ingesta de grasas y carbohidratos, proponiendo que esto es causado por la liberación de 5-HT en el NPH; asimismo, se han llevado a cabo estudios que indican que la administración de 5-HT suprime la ingesta de carbohidratos (Blundell & Hill, 1984). En consecuencia, el NPH ha sido propuesto como un importante núcleo en el que se regula la saciedad a través de la 5-HT (Paez, Stanley & Leibowitz, 1993). Los resultados del presente estudio confirman los reportados por otros investigadores, ya que se encontró que la 5-HT disminuye selectivamente la ingesta de carbohidratos, al igual que disminuye la duración de la ingesta e incrementa el tiempo entre episodios alimentarios también de carbohidratos (Wurtman & Wurtman, 1977; Mancilla, et al. 2002).

En estudios anteriores se mostró la importancia de la transmisión serotoninérgica en la regulación de la conducta alimentaria. De manera paralela, se ha visto que la administración de 5-HT en el hipotálamo de ratas reduce la ingesta de alimento (específicamente de carbohidratos) durante el inicio de la alimentación, (Wurtman & Wurtman, 1979a; Blundell, 1984). En el presente estudio, la conducta alimentaria se vio afectada cuando se inyectó 5-HT, disminuyendo significativamente el consumo de carbohidratos en comparación al grupo control, efecto que fue bloqueado por el pretratamiento con el antagonista de los receptores 5-HT_{1B} (SB 216641). En concordancia con estudios como los realizados por Lee y Simansky (1997) y Lee, Aloyo, Fluharty y Simansky (1998), en el presente trabajo se observó que, además de la disminución de la

ingesta de alimento, la inyección intrahipotalámica de 5-HT promueve la expresión temprana del proceso de saciedad, lo que es prevenido por el bloqueo de los receptores 5-HT_{1B}.

Al observar la participación de los receptores 5-HT_{1B}, objetivo del presente estudio, se mostró que éstos están implicados en el comportamiento alimentario, lo cual es compatible con lo reportado por Simansky y Nicklous (2002), quienes señalan que el SB 216641 es un antagonista específico de los receptores 5-HT_{1B} que bloquea el efecto de la d-fenfluramina en la región del núcleo parabrancial (NPB), lo que en conjunto sugiere que la activación de receptores 5-HT_{1B}, tanto en la región del NPB como en el NPH, es necesaria para que la serotonina influya en la regulación de la conducta alimentaria y la saciedad.

Del mismo modo, se observaron cambios significativos en el parámetro de actividad, donde disminuyó en las condiciones (SB + Vh y SB + 5-HT) mostrando que al administrar el antagonista SB 216641 los sujetos disminuyeron su actividad, pero no su ingesta de alimento, lo que hace evidente que la administración de SB 216641 previene la saciedad y el efecto es conductualmente específico (sin que esto se relacione con un efecto sedativo).

En cuanto a la secuencia de saciedad conductual, varios autores han demostrado los efectos de distintos fármacos que promueven la liberación y/o bloquean la captura de serotonina, producen cambios en la de la secuencia de saciedad conductual, provocando principalmente una notable expresión temprana de la saciedad (Halford & Blundell, 1996; Halford, et al., 1998; Hewitt, et al., 2002; Ishii, Blundell, Halford & Rodgers, 2003). Los resultados del presente trabajo muestran que con la administración de 5-HT en el NPH, el animal disminuye el tiempo de ingestión de alimento e incrementa la duración de alguna otra conducta (principalmente la de descanso) antes que los controles, es decir, la secuencia de saciedad conductual se acelera; dicho efecto fue prevenido por el pretratamiento con SB 216641, lo que muestra la participación de los receptores 5-HT_{1B} en la regulación de la secuencia de saciedad conductual.

La relevancia del sistema serotoninérgico en relación con las patologías alimentarias es sin lugar a dudas un motivo de estudio que promueve investigaciones, de manera específica sobre la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y la obesidad. Investigaciones al respecto se han llevado a cabo hace ya más 60 años, en sus inicios cuestionándose sobre la pituitaria y los disturbios en el hipotálamo, recientemente se ha encontrado que los neurotransmisores modulan el apetito, notando la posibilidad de que estos problemas sean debido a anormalidades o alteraciones del sistema neuroendocrino y autónomo en gente con AN y BN (Kaye, Gendall & Strober, 1998). Existe una gran cantidad de investigaciones que fundamentan la importancia del sistema serotoninérgico y los trastornos de la conducta de alimentación por lo que el estudio de la 5-HT es fundamental para poder satisfacer las exigencias de nuevos tratamientos farmacológicos de la población afectada por algún tipo de trastorno alimentario.

9. CONCLUSIONES

En conjunto, los resultados del presente estudio mostraron que:

1. La serotonina hipotalámica, específicamente en el NPH, juega un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria, inhibiendo selectivamente la ingesta y la duración del consumo de carbohidratos en el inicio de la fase de oscuridad.
2. La secuencia de saciedad conductual se acelera cuando se incrementa el contenido de serotonina en el NPH.
3. Dado que el pretratamiento con SB 216641 previno tanto la hipofagia como la expresión temprana de la saciedad inducidas por la administración de 5-HT, se sugiere que los efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT requieren de la activación de los receptores 5-HT_{1B} en el NPH.
4. El bloqueo de los receptores 5-HT_{1B} por si mismo produce la disminución de la actividad sin que disminuya el tiempo de ingestión de alimento y sin alterar la secuencia de saciedad conductual, lo que sugiere que la serotonina en el NPH, vía los receptores 5-HT_{1B}, participa en la regulación del comportamiento alimentario de manera conductualmente selectiva (sin producir hiperactividad o sedación).

10. PERSPECTIVAS

Como se sabe actualmente, la serotonina es un neurotransmisor muy importante por la diversidad de funciones con las que se relaciona. En específico, su participación a través de las familias de receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ ha demostrado su relevancia en la investigación dentro del campo de la alimentación. Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan bases que indican que la actividad serotoninérgica hipotalámica se encuentra involucrada en la regulación de la conducta alimentaria y que los efectos inhibitorios del antagonista de los receptores 5-HT_{1B}, SB 216641, tienen gran influencia al bloquear los efectos de la 5-HT en el NPH. Sin embargo, a partir de estos y otros hallazgos, surgen nuevas preguntas sobre la relación que existe entre la transmisión serotoninérgica y la regulación del comportamiento alimentario. Al respecto, se propone realizar estudios sobre:

1. La participación de los distintos subtipos de receptores serotoninérgicos que podrían ser activados simultáneamente para observar los cambios en la estructura temporal y conductual de la alimentación.
2. La participación de la serotonina y sus receptores en otras regiones cerebrales para la regulación del comportamiento alimentario.
3. Interacciones con otros sistemas de neurotransmisores (por ejemplo catecolaminas, opioides endógenos, endocannabinoides) los cuales pueden actuar de manera conjunta sobre la conducta de alimentación.
4. Nuevas estrategias farmacológicas para el mejoramiento y desarrollo de fármacos que permitan mejorar el tratamiento de patologías del comportamiento alimentario.

11. REFERENCIAS

- Armijo, Y. R. (2003). Efectos de un antagonista de los receptores 5-HT_{2C} sobre los parámetros estructurales de la conducta alimentaria en ratas lesionadas y no lesionadas. **Tesis de Licenciatura no publicada**, FES Iztacala, UNAM. Edo. de Méx.; México.
- Arteaga, Ll, A. (1997). Etiopatogenia de la obesidad. **Boletín de la escuela de medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile**, **26**, 13-17.
- Barnes, N. M. & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, **8**, 1083-1152.
- Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. **Neuropharmacology**, **23**, 1537-1551.
- Blundell, J.E. & Hill, A.J. (1986). Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. **Lancet**, **10**, 1092-1093.
- Blundell, J.E. & Latham, C.J. (1980). Characterisation of adjustments to the structure of feeding behaviour following pharmacological treatment: effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and methergoline. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **12**, 717-722.
- Bouwknrecht, J. A, Hijzen, T. H, van der Gusten, J., Maes, R. A, Hen, R. & Olivier B. (2001). Absence of 5-HT_{1B} receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT_{1B} knockout mice. **Biological Psychiatry**, **49**, 557-68.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. & Roth, R. H. (1996). **The Biochemical Basis of Neuropharmacology**, (7a. ed.). New York: Oxford University Press.
- Dourish, C.T., Clark, M.L., Fletcher, A, & Iversen, S. D. (1989). Evidence that blockade of post-synaptic 5-HT₁ receptors elicits feeding in satiated rats. **Psychopharmacology**, **1**, 54-58.
- Feldman, S. R., Meyer, S. J. & Quenzer, F. L. (1997). **Neuropsychopharmacology**. (3a. ed.) Massachussets: Sinauer Associates , Inc. Publishers.
- Fernstrom , J. D. & Wurtman, R. J. (1972). Elevation of plasma tryptophan by insulin in rat. **Metabolism**, **21**, 337-342.
- Fernstrom, J. D., Larin, F. & Wurtman, R. J. (1973). Correlation between brain tryptophan and plasma neutral amino acid levels following food consumption in rats. **Life**

Sciences, 13, 517-524

- Fletcher, P.J. (1988). Increased food intake in satiated rats induced by the 5-HT antagonists methysergide, metergoline and ritanserin. **Psychopharmacology, 2**, 237-242.
- Haines, E. D. (2002). **Principios de neurociencia**. Madrid: Elseiver.
- Halford, J.C.G., Wanninayake, C.D. & Blundell, J.E. (1998). Behavioral satiety sequences (BSS) for the diagnosis of drug action on food intake. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 61**, 159-168.
- Halford, J. C. G. & Blundell, J. E. (1996). The 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. **Physiology & Behavior, 60**, 933-939.
- Hannon, J & Hoyer, D. (2002). Serotonin receptors and systems: endless diversity?. **Acta Biologica Szegediensis, 46**, 1-12.
- Hewitt, K.N., Lee, M.D., Dourish, C.T. & Clifton, P.G. (2002). Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 71**, 691-700.
- Hopwood, E. S. & Stanford, A. J. (2001). Multiple 5-HT₁ autoreceptor subtypes govern serotonin release in dorsal and median raphe nuclei. **Neuropharmacology, 40**, 508-519.
- Hoyer, D., Hannon, P. J. & Martin, R. G. (2002). Molecular pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior, 71**, 533-554.
- Ishii, Y., Blundell, J. E., Halford, J. C. G. & Rodgers, R. J. (2003) Palatability, food intake and the behavioural satiety sequence in male rats. **Physiology & Behavior, 80**, 37-47.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (1991). **Principles of neural science**, (3a. ed.). New York: Elsevier.
- Kandel, E., Jessell, T. & Schwartz, J. (1997). **Neurociencia y Conducta**. España: Prentice Hall.
- Kandel, E., Schwartz, H. J. & Jessell, M. T. (2001). **Principios de neurociencia**. México: McGraw Hill Interamericana.
- Kaye, W., Gendall, K. & Strober, M. (1998). Serotonin neuronal function and selective

- serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. **Biological Psychiatry**, **44**, 825-838
- Lee, M. D. & Simansky, K. J. (1997). CP-94, 253: a selective serotonin_{1B} (5-HT_{1B}) agonist that promotes satiety. **Psychopharmacology**, **131**, 264-270.
- Lee, M. D., Kennett, G. A., Dourish, C. T. & Clifton, P. G. (2002). 5-HT_{1B} receptors modulate components of satiety in the rat: behavioural and pharmacological analyses of the selective serotonin 1B agonist CP-94,253. **Psychopharmacology**, **164**, 49-60.
- Lee, M.D, Aloyo, V.J, Fluharty, S. J., & Simansky K. J. (1998). Infusion of the serotonin_{1B} (5-HT_{1B}) agonist CP-93,129 into the parabrachial nucleus potently and selectively reduces food intake in rats. **Psychopharmacology**, **136**, 304-307.
- Leibowitz, S. F. & Brown, L. L. (1980). Histochemical and pharmacological analysis of noradrenergic projections to the paraventricular hypothalamus in relation to feeding stimulation. **Brain Research**, **2**, 289-314.
- Leibowitz, S. F. & Alexander, J. T. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. **Biological Psychiatry**, **44**, 851-864.
- Leibowitz, S.F., Weiss, G.F. & Suh J.S. (1990). Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **37**, 735-742.
- Lucas, J.J., Yamamoto, A., Scearce-Levie, K., Saudou, F. & Hen, R.(1998). Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-Fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. **The Journal of Neuroscience**, **15**, (18), 5537-5544.
- Lucki, I. (1998). The Spectrum of Behaviors Influenced by Serotonin. **Biological psychiatry**, **44**, 151-162.
- Makarenko, G.I., Meguid, M. M. & Ugrumov, V. M.(2002). Distribution of serotonin 5-hydroxytryptamine 1B (5-HT_{1B}) receptors in the normal rat hypothalamus. **Neuroscience**, **328**, 155-159.
- Mancilla, D., Escartín P., Lopez A. & Cruz, M. (2002). Effect of 5-HT in mianserin-pretreated rats on the structure of feeding behavior. **European Neuropsychopharmacology**, **12**, 445-451.

- McCabe, J. T. & Leibowitz, S. F. (1984). Determination of the course of brainstem catecholamine fibers mediating amphetamine anorexia. **Brain Research**, **2**, 211-224.
- McGuirk, J., Muscat, R. & Willner, P. (1992). Effects of chronically administered fluoxetine and fenfluramine on food intake, body weight and the behavioural satiety sequence. **Psychopharmacology**, **106**, 401-407.
- Moran, H. T. & Schulkin, J. (2000). Curt Richter and regulatory physiology. **American Journal Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, **279**, R357-R363.
- Newman, M. E., Shalom, G., Ran, A., Gur, E. & Van de Kar, L. D. (2004). Chronic fluoxetine induced desensitization of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors: regional differences and effects of WAY-100635. **European Journal Pharmacological**, **486**, 25-30.
- Noback, C. R. (1993). **El sistema nervioso: introducción y repaso**. México: Interamericana McGraw Hill.
- Orozco, M., Rouch, C., Nicolaidis, S. & Gerozissis, K. (1997). Parallelism between hypothalamic serotonin and insulin responses to different macronutrients. **Society for Neuroscience Abstracts**, **23**, 514.
- Paez, B, Stanley & Leibowitz S. F. (1993). Microdialysis analysis of norepinephrine levels in the paraventricular nucleus in association with food intake at dark onset. **Brain Research**, **606**, 167-170.
- Paxinos, G. & Watson Ch. (1986). **The rat brain in stereotaxic coordinates**. New York: Academic Press.
- Price G.W., Burton, M.J., Collin L.J., Duckworth M., Gaster , L., Göthert, M., Jones B.J., Roberts, C., Watson, J. M. & Middlemiss, D.N. (1997). SB 216641 and BRL-15572 compounds to pharmacologically discriminate h5-HT_{1B} and h5-HT_{1D} receptors. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, **356**, 312–320.
- Sargent, P. A., Sharpley, A. L., Williams, C., Goodall, E. M. & Cowen, P. J. (1997). 5-HT_{2C} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. **Psychopharmacology**, **133**, 309-312.
- Schreiber, R. & De Vry, J. (2002). Role of 5-HT_{2C} receptors in the hypophagic effect of

- m-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, **26**, 441-449.
- Simansky, K. J. & Vaidya, A. H. (1990). Behavioral mechanisms for the anorectic action of the serotonin (5-HT) uptake inhibitor sertraline in rats: comparison with directly acting 5-HT agonists. **Brain Research Bulletin**, **6**, 953-960.
- Simansky, K.J. & Nicklous, D. M. (2002). Parabrachial infusion of D-fenfluramine reduces food intake. Blockade by the 5-HT_{1B} antagonist SB 216641. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, **71**, 681–690.
- Simansky, K.J. (1996). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety **Behavioural Brain Research**, **73**, 37-42.
- Tecott, H. L., Sun, M. L., Akana, F. S., Strack, M. A., Lowenstein, H. D., Dallman, F. M. & Julius, D. (1995). Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. **Nature**, **374**, 542-546.
- Thompson, F. R. (2001). **Fundamentos de psicología fisiológica**. (12a. ed.). México: Trillas.
- Varnas, K., Halldin, C. & Hall, H. (2004). Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. **Human Brain Mapping**. **22**, 246-260.
- Vickers, S.P., Clifton, P.G., Dourish, C. T. & Tecott, L.H. (1999). Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT_{2C} receptor mutant mice. **Psychopharmacology**, **143**, 309-314.
- Wurtman, J. D. & Wurtman, R. J. (1979 a). Drugs that enhance serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. **Life Sciences**, **24**, 895-904.
- Wurtman, J.D. & Wurtman, R.J. (1977). Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. **Science**, **198**, 1178-1180.
- Wurtman, J.D. & Wurtman, R.J. (1979 b). Fenfluramine and other serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. **Current Medical Research Opinion**, **6**, 28-33.
- Wurtman, J.R. & Wurtman, J. D. (1998) Serotonergic mechanisms and obesity. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, **9**, 511-515.

12. APÉNDICE

Efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con el antagonista SB 216641 sobre la ingesta de proteínas y grasas.

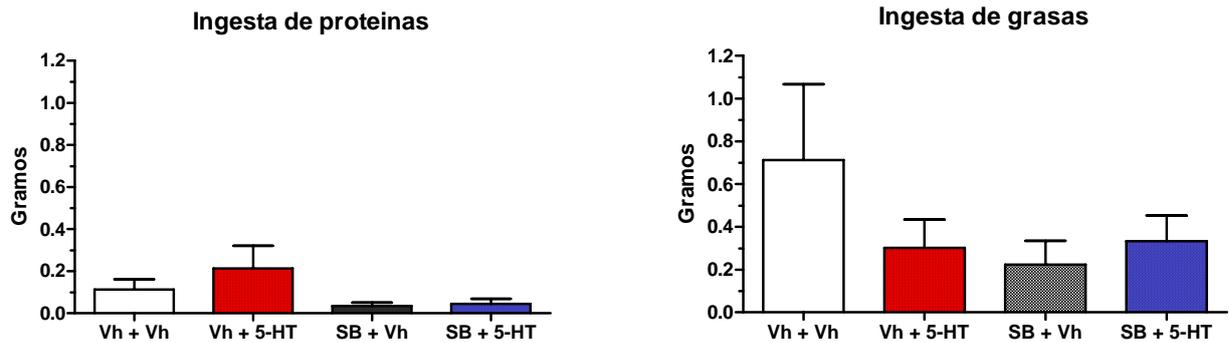


Figura 1A. Muestra las medias \pm SEM de la ingesta de proteínas y grasas en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

Efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con el antagonista SB 216641 sobre el tiempo entre episodios alimentarios sobre las proteínas y grasas.

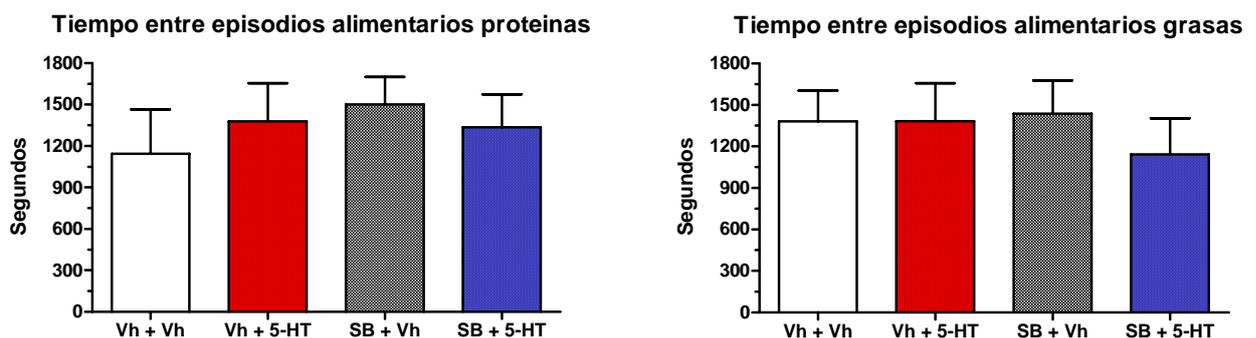


Figura 2A. Muestra las medias \pm SEM del tiempo entre episodios alimentarios de proteínas y grasas en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

Efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con vehículo o con SB 216641 sobre la duración de la ingesta de proteínas y grasas.

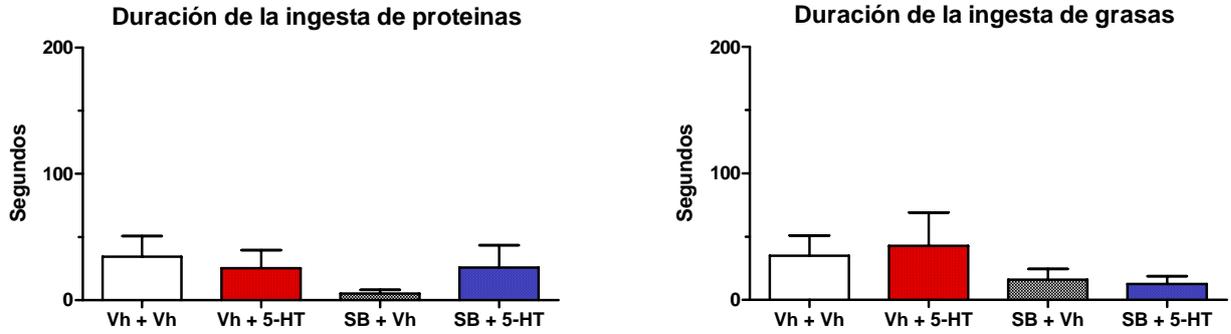


Figura 3A. Muestra las medias \pm SEM de la duración de la ingesta en proteínas y grasas en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

Efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con vehículo o con SB 216641 sobre las conductas de beber y descanso.

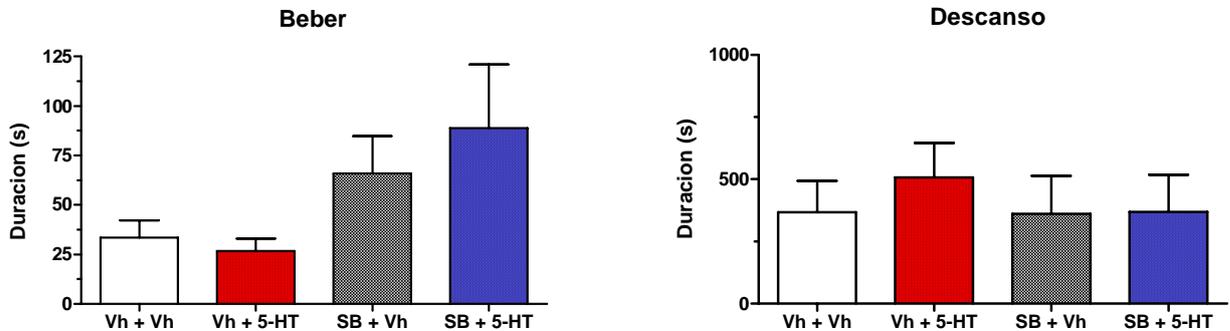


Figura 4A. Muestra las medias \pm SEM de las conductas de beber y descanso en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

Efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con vehículo o con SB 216641 sobre la frecuencia de la alimentación.

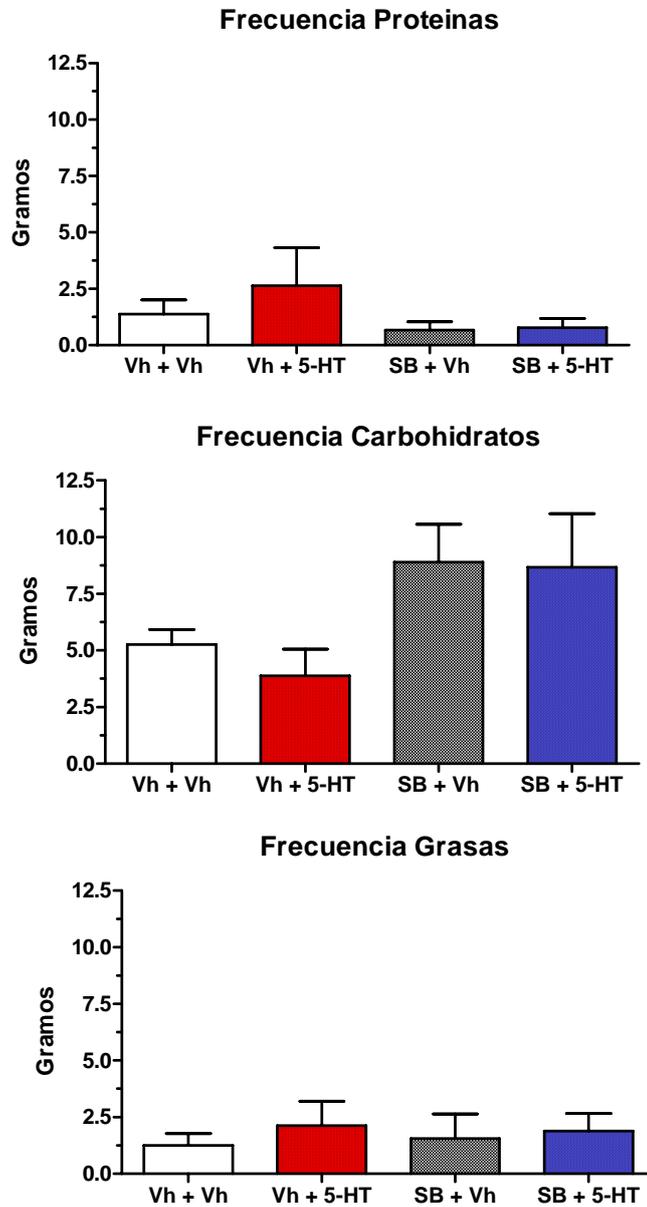


Figura 5A. Muestra las medias \pm SEM de las frecuencias de proteínas, carbohidratos y grasas en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.

Efectos de la administración intrahipotalámica de 5-HT en ratas pretratadas con vehículo o con SB 216641 sobre la tasa local de la alimentación

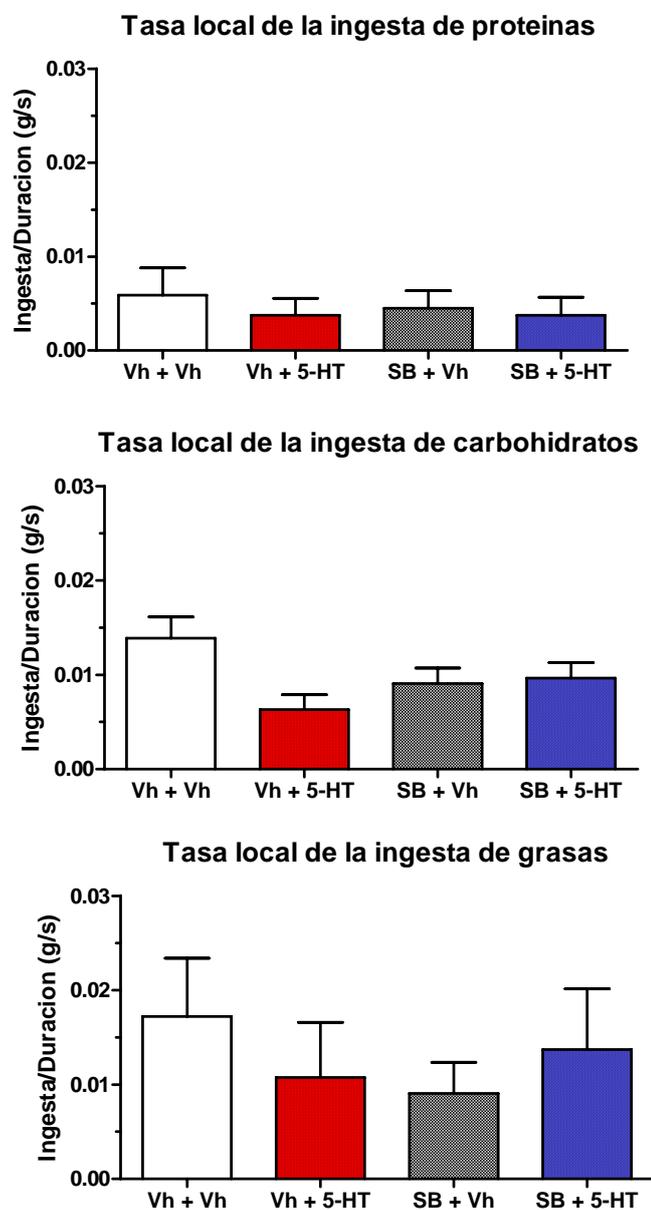


Figura 6A. Muestra las medias \pm SEM de la tasa local en la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas (s) en los grupos Vh + Vh (n = 8), Vh + 5-HT (n = 8), SB + Vh (n = 9) y SB + 5-HT (n = 9). Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba post hoc de Tukey, $p < 0.05$ vs Vh + Vh. Abreviaturas: Vh = vehículo; SB = SB 216641.